

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 35

Les Inhibiteurs de tyrosine kinase
Donnees de la litterature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Hajar BAABBOU

Née le 06 Janvier 1985 à Meknès

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Cycle cellulaire – Inhibiteurs de tyrosine kinase – Tyrosine kinase.

JURY

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

JUGES

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

لقد كان لكم في رسول الله أسوة
حسنة

لمن كان يرجو الله و اليوم الآخر
و ذكر الله كثيرا "

صدق الله العظيم

إلى سيدي محمد طب القلوب و دوائها و عافية
الأبدان و شفائها و نور الأبصار و ضيائها ...
المربي الكبير، القائد المرشد... الطبيب الملمهم،
الزوج الصالح... الأب الحنون، الموجه الرشيد...
الرحمة المهداة و السراج المنير...
الذي جمع صفات الكمال الإِنساني...

المصطفى المختار رسول الله ﷺ

صِدِّيقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENS Aid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUHA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha

- Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces et Remerciements

A ma chère maman

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour et toute la reconnaissance que j'ai pour toi. Ta confiance en moi m'a toujours permis de persévérer et de progresser. Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour et de ma gratitude.

Que Dieu te prête santé et longue vie

A mon cher papa

Ton dévouement et ton soutien ne mont jamais fait défaut. Je te dois beaucoup et je ne t'en remercierai jamais assez.

Ce travail qui t'est dédié n'est que le fruit de tes efforts continus et de tes sacrifices.

Que dieu te garde et te protège.



A mes très chères sœurs

Najwa et Maryam

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments

d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le
bonheur qu'il faut pour vous combler*

A mes oncles et tantes

Merci pour votre amour et vos petites attentions



A mes meilleurs amis

*A. NISRINE, E. HANAN, B. FATIMA, I. HALIMA,
O. MOSTAFA, B. M'HAMED, C. NOURDINE, B. ADIL, E.
MOHAMED*

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que
notre amitié restera intacte et durera pour toujours*

A mon professeur S. BENKIRANE

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection, merci pour
votre aide*

A tous mes amis

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin



A notre maître et président de thèse

Monsieur J. TAOUFIK

Professeur de chimie thérapeutique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Votre bienveillance à notre égard nous touche énormément ; aussi, nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance.

Vos qualités tant humaines que professionnelles nous ont toujours inspiré une grande admiration.

Permettez-nous de vous exprimer notre considération, notre profond respect et nos vifs remerciements



A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur A. MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Vous nous avez guidés et corrigés tout au long de l'élaboration
de ce travail.*

*Nous vous exprimons notre sincère reconnaissance pour la
patience et la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à
notre égard.*

*Veillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre haute
considération et notre profond respect.*



A notre maître et juge de thèse

Monsieur A. BELMEKKI

Professeur agrégé d'hématologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond
respect et de notre sincère reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Madame N. MESSAOUDI

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger
parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle
seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage
de notre grand respect.*



Liste des abréviations

Abi	Abelson interactor
ABL	Abelson
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
APC	Anaphase-promoting complex
ATP	Adénosine trisphosphate
BCR	Breakpoint Cluster Region
CAK	Cdk activating kinase
Cdc	Cell division cycle
Cdk	kinases cycline-dépendantes
CKI	CDK inhibitor
CRE	c AMP reponse element
CREB	CRE binding protein
Crkl	CT10 regulator of kinase like
DAG	1, 2-diacylglycérol
DNA-PK	DNA dépendante protein kinase
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERK	extracellular-signal regulated kinase
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FDA	Food and drug administration
GAP	GTPase activating protein
GDP	Guanosine 5' diphosphate
GIST	GastroIntestinal Stromal Tumor
GTP	Guanosine 5' trisphosphate
Grb2	Growth factor receptor-bound protein 2
HGFR	Hépatocyte Growth Factor Receptor
IEG	immediate early genes
IKK	I κ B kinase

IP3	inositol 1, 4, 5 triphosphate
IRS	récepteur de l'insuline
ITK	inhibiteur de tyrosine kinase
JAK	Janus Kinase
JH	JAK homology
LAL	leucémie aiguë lymphoïde
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MAPKK	MAP kinase kinase
MAPKKK	MAP kinase kinase kinase
μ-BCR	micro-breakpoint cluster region
m- BCR	minor-breakpoint cluster region
M-BCR	major-breakpoint cluster region
MEK	MAP Kinase
MDR	Multidrug resistance
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NEM	Néoplasies Endocriniennes Multiples
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PI3-Kinase	phosphatidylinositol 3-kinase
PIP2	Phosphatidylinositol 4, 5-biphosphate
PtdIns	Phosphatidylinositol
PTP	Protéines Tyrosines Phosphatases
RET	Rearranged during Transfection
Tyr	Tyrosine
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des figures

Figure 1	Réaction de phosphorylation de tyrosine par addition d'un groupement phosphate catalysé par la tyrosine kinase	Page : 6
Figure 2	Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase	Page : 8
Figure 3	Schéma représentant les différentes étapes du cycle cellulaire	Page : 10
Figure 4	Différents événements se déroulant au cours de la phase G1	Page :17
Figure 5	Différents événements se déroulant au cours des phases G2 et M	Page : 18
Figure 6	Principales familles de récepteurs tyrosine kinase (RTK) : propriétés structurales, membres constitutifs	Page : 24
Figure 7	Transduction du signal des récepteurs tyrosine kinase (RTK)	Page : 26
Figure 8	Modèle d'endocytose régulée des RTK	Page : 33
Figure 9	Différentes tyrosine kinases cytoplasmiques	Page : 35
Figure 10	Structure de la protéine c-Src	Page : 37
Figure 11	Représentation schématique de la protéine Abl	Page 39
Figure 12	Récepteurs tyrosine kinase (RTK)	Page :42
Figure 13	Voie de signalisation initiée par PI-3 K	Page : 45
Figure 14	Voie de la phospholipase C : recrutement de la PLC γ sur le récepteur, phosphorylation et activation	Page : 47
Figure 15	Voie des MAP kinases : activation intranucléaire, rôle dans la croissance et la différenciation	Page : 52
Figure 16	Représentation schématique de la protéine Bcr. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr, elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine	Page : 60
Figure 17	Chromosomes 9 et 22, gènes <i>BCR</i> , <i>ABL</i> et <i>BCR-ABL</i> avec les différents sous-types d'acide ribonucléique (ARN) transcrits en fonction des points de cassure	Page : 62
Figure 18	Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation	Page : 65
Figure 19	Mécanisme d'action de l'imatinib	Page : 71

SOMMAIRE

<u>Introduction :</u>	1
<u>Première Partie : Tyrosine kinasase et cycle cellulaire :</u>	5
<u>I- Généralités sur les tyrosines kinasases:</u>	6
1. Définition:	6
2. Classification:	7
3. Structure:	7
<u>II- le cycle cellulaire :</u>	8
1- Rappels :	8
2- Les phases du cycle cellulaire :	9
3- Le système du contrôle de cycle cellulaire :	12
4- Régulation du cycle cellulaire :	14
<u>III- Les récepteurs tyrosines kinasases RTK:</u>	21
1-Définition :	21
2- Fonctions biologiques des RTK:	21
3- Structure des RTK:	22
4- Pouvoir oncogène des RTK:	24
5- Dimérisation et activation des RTK:	25
6- Génétique des RTK:	27
7- Régulation des RTK:	28
7.1-Régulation par le récepteur lui même:	29

7.2-Régulation par des protéines tyrosines phosphatases :	30
7.3-Régulation par endocytose :	30
<u>IV- Les tyrosines kinases cytoplasmiques :</u>	33
1-Introduction :	33
2-La protéine Src :	35
3-La protéine Abl:	37
4- La protéine Jak:	39
<u>V- Les cascades de transduction des signaux du récepteur au noyau :</u>	40
1-Les récepteurs à activité tyrosine kinase :	40
2- Les seconds messagers :	42
3-Les voies de transductions :	43
4- Les réponses nucléaires: les facteurs de transcriptions AP-1:	52
<u>DEUXIEME PARTIE : INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (TKI):</u>	55
<u>I- Introduction :</u>	56
<u>II- Mécanisme d'action d'ITK:</u>	56
<u>III- Pathologie hématologique : Leucémie myéloïde chronique :</u>	58
1- Introduction :	58
2- Anomalies moléculaires de la LMC :	59
2.1. Gène ABL:	59
2.2. Gène BCR et sa protéine:	59
2.2.1. Gène BCR:	59

2.2.2. Structure de la protéine Bcr:	59
2.3. Gène chimérique BCR-ABL et sa protéine:	60
2.3.1. Gène BCR-ABL:	60
2.3.2. Structure de la protéine chimérique Bcr-Abl:	62
2.3.3. Mécanisme de fusion de la protéine Bcr-Abl:	63
2.3.4. Oncogenèse induite par Bcr-Abl:	64
<u>IV- Monographie des inhibiteurs de tyrosine kinase:</u>	68
1- Imatinib, GLYVEC®:	68
1.1 Formule chimique:	68
1.2 Historique:	68
1.3 Genèse de l'imatinib :	69
1.4 Imatinib et LMC:	70
1.5 Mécanisme d'action de l'imatinib:	70
1.6 Indications:	71
1.7 Pharmacocinétique:	73
1.8 Posologies:	73
1.9 Effets indésirables:	74
1.10 Interactions médicamenteuses:	75
1.11 Résistance à l'imatinib:	77
2 Autres molécules:	80
<u>V- ATTITUDES THÉRAPEUTIQUE:</u>	100
<u>VI- Perspectives:</u>	107

CONCLUSION: ----- 121

RESUME:----- 123

REFERENCES:----- 126



Introduction

Chaque cellule est programmée pour répondre à divers stimuli extracellulaires lui permettant d'adapter son comportement à des modifications de son environnement.

Le cycle cellulaire peut être défini comme un ensemble de modifications métaboliques interdépendantes, étroitement synchronisées et régulées, permettant à la cellule de dupliquer son contenu (ADN et organites) puis de le diviser en deux (cellules filles) [1].

La plupart des mécanismes de régulation intracellulaires impliquent des processus de phosphorylation/déphosphorylation par les kinases et les phosphatases. Les kinases représentent un groupe ubiquitaire d'enzymes qui sont impliquées dans un grand nombre de processus cellulaires. Par définition, le mot kinase est appliqué aux enzymes qui catalysent le transfert du groupement phosphate terminal de l'ATP vers un substrat qui peut être une petite molécule, un lipide ou une protéine. Lorsque le substrat est un ou plusieurs résidus tyrosine d'une protéine, les enzymes sont appelées protéine tyrosine kinases ou plus simplement tyrosine kinases.

La plupart des kinases sont impliquées dans les différentes voies de transduction du signal, et en sont des composants essentiels. D'autres kinases ont un rôle important dans le métabolisme des glucides, des lipides, des nucléotides, des vitamines..., d'autres encore participent à la régulation des gènes ou encore à la contraction musculaire. Du fait de leurs rôles dans les processus cellulaires, les kinases font partie des enzymes les plus étudiées au niveau structural, biochimique ainsi qu'au niveau cellulaire.

Les protéines kinases, plus particulièrement, représentent une des plus grandes familles de protéines, ce sont des enzymes comptant plus de 500 membres dans le génome humain [2]. Sur le plan physiologique, ces enzymes jouent un rôle

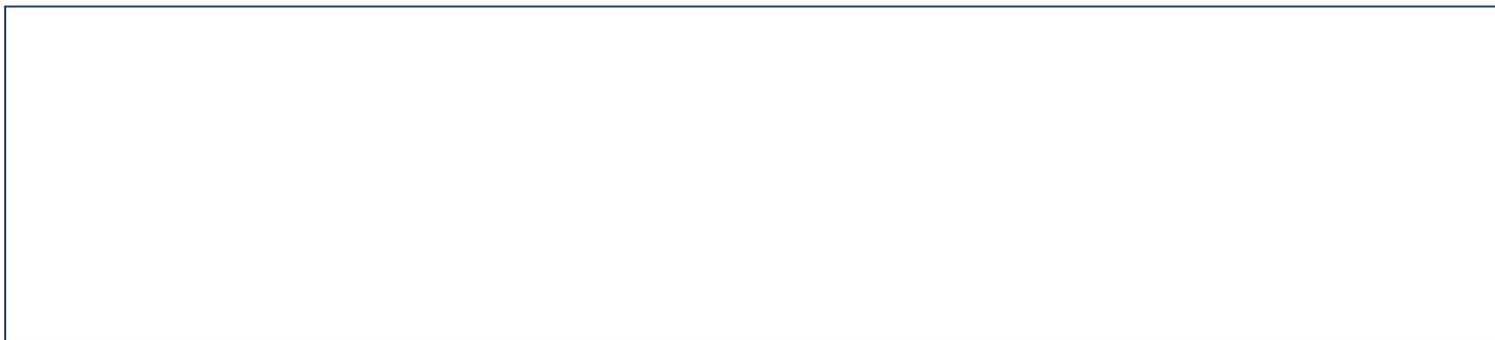
fondamental dans les voies de transduction du signal. De très nombreuses protéines kinases dérégulées sont à l'origine de cancers que ce soit des tumeurs solides ou des hémopathies malignes [3]. Sur le plan thérapeutique, ces enzymes sont des cibles de choix de la thérapie moléculaire ciblée [4].

Actuellement les thérapies ciblées sont en plein essor en oncologie et leurs indications s'étendent rapidement [5]. Ces médicaments peuvent avoir pour cible des récepteurs membranaires ou une cible intracellulaire. Les inhibiteurs de récepteurs membranaires peuvent être séparés en deux familles selon leur site d'action : ils peuvent être soit des anticorps monoclonaux, qui s'administrent par voie intraveineuse et agissent sur les ligands de récepteurs membranaires ou sur la portion extracellulaire de ces récepteurs, soit des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont de petites molécules d'administration orale qui agissent sur la portion intracellulaire des récepteurs au niveau du domaine de liaison à l'ATP, empêchant ainsi l'autophosphorylation du récepteur et inhibant les voies de transduction du signal.

Le classement des kinases [6] peut s'effectuer en fonction de la structure, de la séquence des protéines. Comme elles peuvent être classées selon leur localisation dans la cellule. Ils existent des PK cytosoliques et des PK membranaires qui présentent la propriété de récepteurs enzymes.

Les PK peuvent également être classées en fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent, c'est cette classification que nous avons privilégiée. Il existe principalement deux grandes classes de protéines kinases, les «Tyrosine Kinases» (TK) et les « Sérine/Thréonine Kinases ».

L'objectif de ce travail est de rapporter les données actuelles sur le rôle des tyrosines kinases dans le cycle cellulaire et de souligner la place des inhibiteurs de ces enzymes dans les thérapies ciblées des hémopathies.



PREMIERE PARTIE

TYROSINE KINASE ET CYCLE CELLULAIRE

I. Généralités sur les tyrosines kinases

1. Définition de tyrosine kinase TK:

Les tyrosines kinases constituent une famille d'enzymes très importante dans l'organisme eucaryote. Ces enzymes ont la propriété de phosphoryler un

résidu tyrosine de leur substrat en transférant le phosphate situé en gamma (γ) de l'adénosine triphosphate (ATP) (Fig. 1) [7].

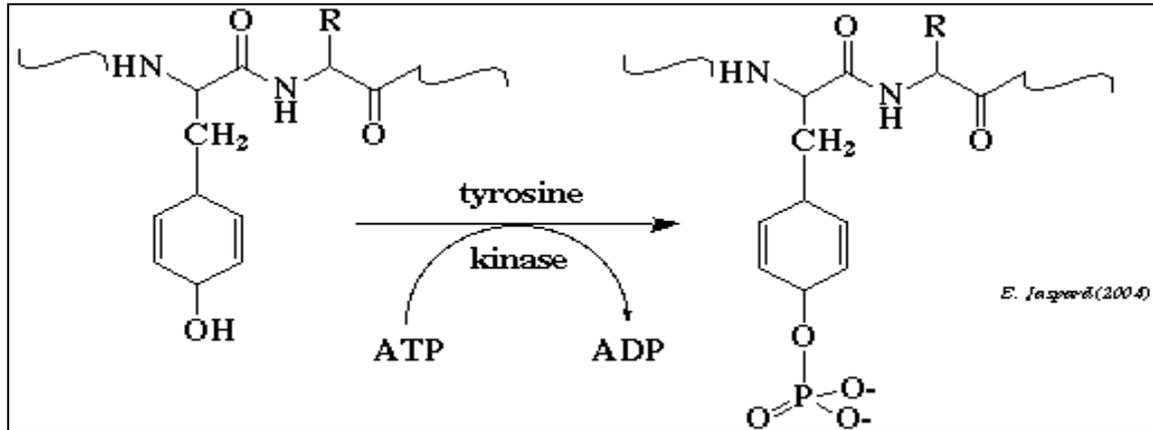


Figure 1 : Réaction de phosphorylation de tyrosine par addition d'un groupement phosphate catalysé par la tyrosine kinase [7]

L'effet des phosphorylations sur tyrosine est double :

- Modulation d'une activité enzymatique,
- Création de sites d'ancrage pour des domaines protéiques particuliers (domaines SH2 [Src homology 2], PTB [phosphotyrosine binding]), permettant le regroupement de plusieurs partenaires protéiques. Cette phosphorylation réalise un contrôle précis des différentes voies de signalisation, en permettant l'activation ou l'inhibition de certaines protéines, mais aussi en favorisant l'interaction entre différents composants du signal cellulaire, Afin de contrôler de nombreux processus cellulaires fondamentaux essentiels à l'homéostasie tissulaire tels que la prolifération, la différenciation, la migration, l'apoptose ou encore le métabolisme.

2. Classification :

Les tyrosines kinases représentent environ 10 à 15% des gènes qui codent pour des protéines kinases.

Dans le génome humain on a décrit plus de 90 protéines tyrosine kinases :

- 58 gènes codent pour des récepteurs tyrosine kinases RTK, dont 20 sous-familles, sont des glycoprotéines transmembranaires capables de lier différents agonistes par leur domaine extracellulaire et, ainsi activés, d'initier au niveau intracellulaire des cascades enzymatiques appelées voies de signalisation [8]. Ceci est rendu possible par leur activité tyrosine kinase qui leur permet de catalyser le transfert du phosphate gamma (γ) d'un ATP sur des tyrosines de leur propre chaîne polypeptidique ou sur celles de substrats exogènes.

Exemple : famille EGFR, PDGFR, INSR, FGFR, VEGFR

- 32 codent pour tyrosine kinase non RTK ou tyrosine kinase cytoplasmique.

Exemple : famille JAK, SRC, ABL, BTK, FAK

3. Structure :

Toutes les protéines kinases possèdent un domaine tyrosine kinase (ou domaine TK) dont la structure est très conservée [9.10]. Le domaine TK est formé d'une succession de structures en hélice alpha et en feuillet beta. Il comporte deux lobes (N et C) séparés par une zone charnière qui permet la rotation d'un lobe par rapport à l'autre. Le domaine TK comprend le site de fixation de l'ATP (la boucle P rentre en contact avec le phosphate de l'ATP), le site de fixation du substrat (ou site catalytique) ainsi qu'une boucle d'activation comprenant le site majeur d'autophosphorylation (Fig. 2) [11]. Les domaines TK peuvent être soit dans une conformation inactive (boucle d'activation repliée vers l'intérieur), soit dans une conformation active (boucle d'activation dépliée

vers l'extérieur). L'ATP ne pourra se fixer que sur la conformation active, qui accueillera ensuite la protéine substrat pour y être phosphorylée.

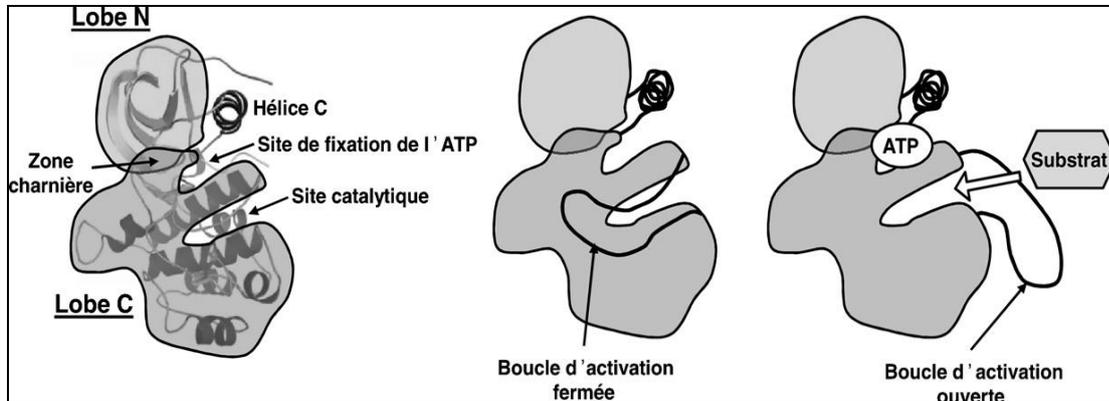


Figure 2: Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase [11].

II. Le cycle cellulaire

1. Rappels :

Le cycle cellulaire consiste en un ensemble complexe de processus cytoplasmiques et nucléaires coordonnés conduisant à la division d'une cellule en deux cellules-filles ayant les mêmes caractéristiques morphologiques et physiologiques qu'elle [12]. Sa durée varie considérablement d'une cellule à l'autre (de 8 minutes pour les embryons de mouche à 1 an pour certaines cellules hépatiques).

Au cours du développement embryonnaire, les cellules se différencient pour permettre la formation des divers organes. Au cours de ce processus, la division cellulaire est inhibée dans certaines régions de l'embryon. De même, chez les organismes pluricellulaires adultes, il existe une hétérogénéité parmi les cellules. Certaines cellules différenciées ne se divisent plus (cellules du muscle squelettique par exemple), d'autres continuent à se diviser pendant toute la vie de l'organisme (c'est le cas des cellules souches hématopoïétiques), d'autres

enfin ne se divisent que pour réparer une lésion ou compenser la mort d'autres cellules (cellules de la peau par exemple). Toutes ces différences ne peuvent s'expliquer que par l'existence d'un mécanisme de contrôle de la division cellulaire. Il fallait donc identifier les molécules participant à la croissance et à la division de la cellule pour ensuite élucider les mécanismes de régulation du cycle de division. Ces molécules ont été découvertes dans les levures, les œufs d'amphibiens puis dans les cellules de mammifères.

Les 20 dernières années ont connu une véritable explosion des connaissances des mécanismes qui régulent le cycle cellulaire. Cela a permis de proposer des principes généraux qui semblent régler la division cellulaire chez différents êtres vivants. Du coup ces découvertes ont ouvert la voie à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérisation qui découle de la multiplication de cellules anormales

2. Les phases du cycle cellulaire :

Lorsqu'elles ne se divisent pas, les cellules sont dites en quiescence ou en phase G0. Sous l'effet de signaux mitogènes, elles entament un cycle de division (fig. 3) [13]. Le cycle cellulaire est classiquement divisé en quatre phases, G1, S, G2, M. Au cours de la phase G1 (de gap = intervalle), les cellules passent par le point de restriction, une sorte de point de non-retour à partir duquel le cycle est irréversiblement engagé et l'entrée en division ne dépend plus de la présence des facteurs mitogènes. Le cycle cellulaire commence par la duplication du contenu des cellules, suivie de la distribution de ce contenu dans deux cellules filles.

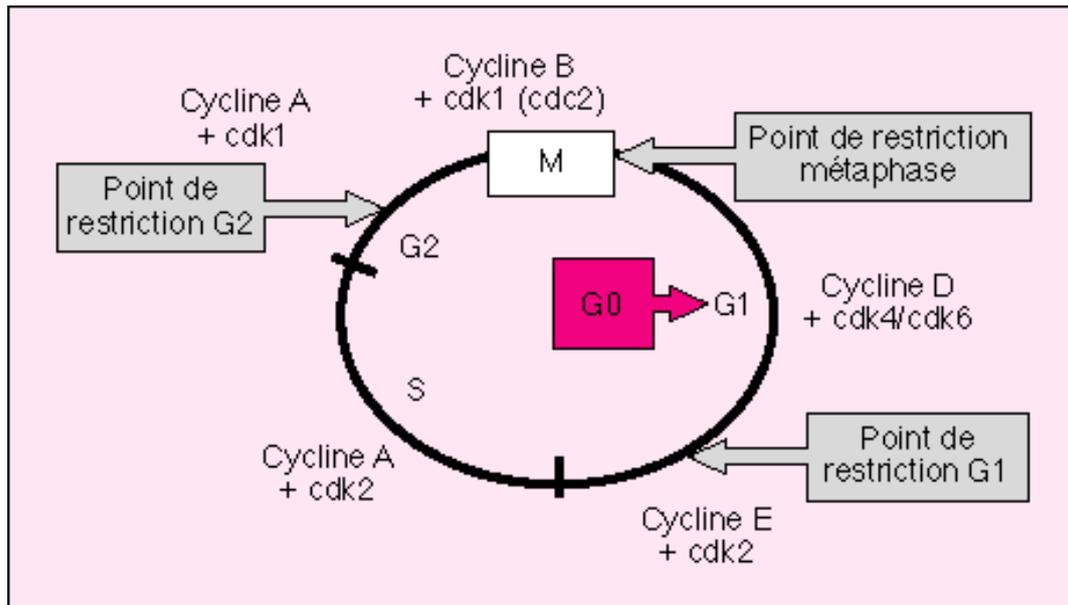


Figure 3 : Schéma représentant les différentes étapes du cycle cellulaire [13]

Pendant les phases G1 et G2, les cellules se préparent pour la phase S et la mitose respectivement. Cette préparation implique la duplication du contenu cellulaire et la communication avec l'environnement. Bien sûr la cellule n'entrera pas en phase S afin de dupliquer son ADN si elle est en danger de faire des erreurs. La synthèse des protéines spécifiques à chaque cellule se passe plutôt pendant la phase G1. C'est l'état où la plupart de la régulation transcriptionnelle aura lieu.

Par contre les étapes S et M sont dédiées à assurer la transmission de l'information génétique. Elles impliquent le déroulement des processus automatiques de réplication et mitose qui ont une durée fixe [13].

- **La phase G1** est caractérisée par une synthèse protéique intense associée à un grossissement cytoplasmique. Il n'y a pas de synthèse d'ADN. Lorsque les conditions d'environnement sont favorables, la cellule reçoit des stimuli extracellulaires à travers des mitogènes, et des facteurs de croissance, qui lui permet de franchir le point de restriction et de suivre des étapes successives

conduisant à sa division. Cette phase est celle qui connaît la plus grande variation au niveau de la durée. Certaines cellules en G1, lorsqu'elles n'ont pas franchi le point de restriction, peuvent s'arrêter dans leur progression dans le cycle et entrer en quiescence ou *phase G0*. Elles peuvent rester dans cet état des jours, voire des années, avant de reprendre leur progression [13]

- **La phase S**, qui succède à la phase G1, est la phase de duplication de l'ADN sous l'action d'ADN polymérase. Sa durée est constante, de 6 à 8 heures. Au cours de cette phase, la cellule double son contenu en ADN et passe de 2n chromosomes à 4n chromosomes.

- **La phase G2** est entamée lorsque la duplication de l'ADN est achevée. La synthèse protéique préparatoire à la mitose est intense. La cellule contrôle l'intégrité de son génome et la fidélité de la réplication de l'ADN. Un deuxième point de restriction, situé en fin de G2, permet de bloquer la progression dans le cycle en cas de lésions de l'ADN ou d'erreurs de réplication, afin de permettre l'intervention de mécanismes de réparation ou d'orienter, le cas échéant, les cellules lésées vers la voie de mort programmée active ou apoptose [13].

- **La phase M** conduit à scinder la cellule en deux cellules-filles. À ce niveau, un nouveau point de contrôle, lors de la métaphase, permet de s'assurer du bon alignement des chromosomes sur le fuseau mitotique et d'une bonne ségrégation des composants nucléaires et cytoplasmiques. La mitose est divisée classiquement en six étapes successives :

- ✓ *la prophase* : les chromosomes sont en cours de condensation avec deux chromatides reliées au niveau du centromère ; le nucléole est en cours de disparition ; l'enveloppe nucléaire est encore intacte ; le fuseau mitotique commence à se former

✓ *la prémétaphase* : l'enveloppe nucléaire se disperse en vésicules membranaires ; les microtubules du fuseau pénètrent dans la région nucléaire ; des complexes protéiques spécialisés, les kinétochores, mûrissent sur chaque centromère et se lient à certains microtubules du fuseau (microtubules kinétochoriens) ; les chromosomes suivent des mouvements désordonnés ; les microtubules restant dans le fuseau sont appelés microtubules polaires ;

✓ *la métaphase* : grâce aux microtubules kinétochoriens, les chromosomes sont régulièrement alignés au niveau de la « plaque équatoriale », à mi-chemin entre les pôles du fuseau ;

✓ *l'anaphase* : les chromatides séparées sont tirées vers les pôles ; les microtubules kinétochoriens se raccourcissent, les microtubules polaires s'allongent, les deux pôles du fuseau s'éloignent ;

✓ *la télophase* : les microtubules kinétochoriens disparaissent ; les microtubules polaires s'allongent, les chromosomes se décondensent ; l'enveloppe nucléaire se reforme autour des chromosomes, les nucléoles commencent à réapparaître ;

• ***La cytotélerèse*** : le cytoplasme se divise, la membrane s'invagine autour du centre de la cellule pour former le sillon de division ; l'enveloppe nucléaire est reconstituée ; les deux cellules se séparent alors [13].

3. Le système de contrôle du cycle cellulaire

Le système de contrôle du cycle cellulaire est formé par un ensemble de protéines interactives qui induisent et coordonnent de façon cyclique les processus de duplication de l'ADN et de division de la cellule. Dans le cycle cellulaire normal, le système de contrôle est régulé par des «freins» qui peuvent arrêter le cycle au niveau de points de contrôle (checkpoints) spécifiques. Les signaux rendant compte du bon déroulement ou non des processus en amont de

la division cellulaire (transcription et duplication de l'ADN) peuvent entraîner la suspension temporaire ou définitive du cycle cellulaire. En effet, lorsqu'une anomalie est détectée, le système de contrôle empêche l'entrée en mitose tant que les processus de réplication de l'ADN ne sont pas terminés [14].

Le système de contrôle du cycle cellulaire est basé sur trois familles de protéines:

- La famille des protéines kinases cycline-dépendantes (ou Cdk) qui induisent les processus en amont de la division cellulaire en phosphorylant des protéines spécifiques

- la famille des cyclines qui se lient aux Cdk et contrôlent leur capacité à phosphoryler des protéines cibles appropriées.

- Les protéines inhibitrices INK

Les protéines CDK :

Les protéines CDK appartiennent à une famille d'enzymes qui catalyse les réactions nécessaires pour que la cellule puisse parcourir son cycle complètement. Une protéine CDK forme un complexe avec une cycline ; ce complexe est régulé positivement par la concentration en cyclines et par une phosphorylation induite par CAK (cdk activating kinase).

Les cyclines :

Leur principal rôle est d'activer les protéines CDK en formant des complexes avec elles ; il y en a 8 :

Cycline A, B, C, D, E, F, G, et H dont chacune possède un mode unique d'expression au cours du cycle. Leur expression est ainsi cyclique c'est à dire une cycline déterminée n'existe pas pendant toute la durée du cycle.

La phase G1 est caractérisée par l'intervention des complexes cdk4-cyclines D et cdk6-cyclines D (Fig. 3). À la fin de cette phase, au niveau du

point de restriction, la cdk2 est activée par la cycline E. Au cours de la phase S, elle va être activée par les cyclines A. En phase G2, les cyclines A activent la cdk1, qui, au cours de la mitose, passe sous le contrôle de la cycline B.

Les protéines inhibitrices CKI :

- Selon leur action ; on trouve deux catégories :

Les membres de la famille (p21, p27 et p57) inhibent les complexes cyclines/Cdk en se liant à eux.

Par contre ; les membres de la famille (p15, p16, p18 et p19) entrent en compétition avec les cyclines pour la liaison aux Cdk.

4. Régulation du cycle cellulaire

Il existe quatre niveaux de régulation contribuant à l'activité transitoire de ces CDKs [15] :

- L'assemblage transitoire des complexes CDKs/cyclines, lié à une durée de vie des cyclines généralement courte (succession rapide de synthèse, d'interaction avec une CDK, de dégradation ubiquitine dépendante)
- Des modifications post-traductionnelles essentiellement des phosphorylations/déphosphorylation conduisant à l'activation ou à l'inactivation des CDKs. Ainsi les CDKs sont phosphorylées sur deux résidus adjacents (Thréonine-14 et Tyrosine-15 pour CDK1) situés au bord de la poche de fixation de l'ATP. Cette phosphorylation inhibitrice est levée par une famille de phosphatases très particulières, les phosphatases CDC25 A, B, C. En revanche la phosphorylation d'un résidu situé sur la « boucle T », Thr161 pour CDK1, est essentielle à l'activation des CDKs. Cette phosphorylation est catalysée par CDK7 associé à la cycline H et un cofacteur, Mat1.
- Des associations transitoires avec des inhibiteurs protéiques. Il en existe deux types, la famille INK4, dont les membres interfèrent avec la fixation des

cyclines de type D sur la CDK, et la famille CIP/KIP, dont les membres se fixent sur les complexes CDK/ cyclines et les inactivent. De façon surprenante, p21CIP1 et p27KIP1 se fixent sur CDK4 sans en inhiber l'activité kinase, ils sont en fait nécessaires pour l'assemblage du complexe CDK4/cycline D et sa translocation dans le noyau. Par contre ces deux protéines sont d'excellents inhibiteurs de CDK2/ cycline E. L'apparition de p21CIP1 et p27KIP1 permet donc la formation des complexes CDK4/cyclines D, tout en retardant l'activation des complexes CDK2/cycline E. Enfin, CDK2/cycline E, en phosphorylant p27KIP1, conduit à son ubiquitination, et à sa destruction par le protéasome. Cette élimination de p27KIP1 contribue à l'entrée en phase S ;

- Des changements très importants de localisation intracellulaire, en général également régulée par phosphorylations et déphosphorylations.

• La transition G0/G1

Il existe une grande variété de facteurs mitogènes, qui agissent, en général, par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires de type tyrosine kinases ou encore couplés à des protéines G. S'ensuit alors l'activation d'une cascade de protéine kinases, de type MAPKKK/MAPKK/MAPK, telle Raf/MEK1/ Erk1/2 ou bien PI3K/PDK1/AKT. En général ces cascades conduisent à la stimulation de la transcription de gènes essentiels pour l'entrée en division (en particulier cyclines D, CDKs). Une autre voie importante également impliquée dans l'entrée en division est celle de l'oncogène Myc. Myc forme un dimère avec la protéine Max, ce dimère active la transcription des gènes de cyclines D et E, de CDC25A, de CDK4, d'E2F [15].

- **La progression en phase G1**

Au cours de la phase G1 (Fig. 4), les cyclines D1, D2 et D3 peuvent se coupler avec la cdk4 et la cdk6. Pour être active, les complexes cyclines D-cdk4 doivent être phosphorylés au niveau de la thréonine 172 par la CAK (le complexe cycline H/cdk7) [16]. Ces complexes activés vont phosphoryler la protéine du rétinoblastome (Rb), qui est présente en permanence dans les cellules normales, mais dont l'état de phosphorylation varie au cours du cycle. À l'état non phosphorylé, elle est liée au facteur de transcription E2F [17]. Ce facteur est impliqué dans la transcription de gènes nécessaires à la réplication de l'ADN tels que ceux de l'ADN polymérase alpha, ou nécessaires à la progression du cycle comme la cycline E, la cycline A et myc. Lorsqu'E2F est lié à la protéine Rb non phosphorylée, son activité transcriptionnelle est réprimée. La phosphorylation de Rb induit sa libération et l'expression des gènes qui en dépendent. De plus, par sa capacité à lier et à recruter, à l'état non phosphorylé, les histones déacétylases (HDAC), Rb intervient également dans le processus transcriptionnel par le biais d'une interférence avec l'acétylation des histones et, par voie de conséquence, la conformation de la chromatine [18,19]. Pour assurer une bonne transcription, la chromatine doit être relâchée. Lorsque les acétyltransférases sont actives, elles acétylent les histones (qui étaient chargées positivement) ; cela conduit à une diminution des interactions électrostatiques entre l'ADN (chargé négativement) et les histones (qui sont neutres lorsqu'elles sont acétylées), la chromatine est alors relâchée. En revanche, lorsque Rb est liée à E2F et aux HDAC, la transcription est bloquée et la progression dans le cycle est inhibée. Des travaux récents ont montré que l'activation du système Rb-E2F se fait en deux étapes successives [20]. Dans un premier temps, les complexes cyclines D-cdk4 ou cyclines D-cdk6 phosphorylent la partie C-

terminale de Rb ; cela conduit à un changement de conformation de Rb et à un déplacement des HDAC. La répression de la transcription est alors levée, ce qui permet notamment l'expression du gène de la cycline E. Dans un deuxième temps, la cycline E (qui vient d'être transcrite) active la cdk2, qui phosphoryle la partie centrale de Rb ou pocket domain. E2F est alors libéré et active la transcription des gènes cibles nécessaires au déroulement de la phase S.

La cycline C est également mise en jeu au cours de la phase G1. Elle s'associe avec la cdk8 et induit la phosphorylation de l'ARN polymérase II, permettant l'élongation [21]. Cela a aussi été décrit pour le complexe cycline H-cdk7.

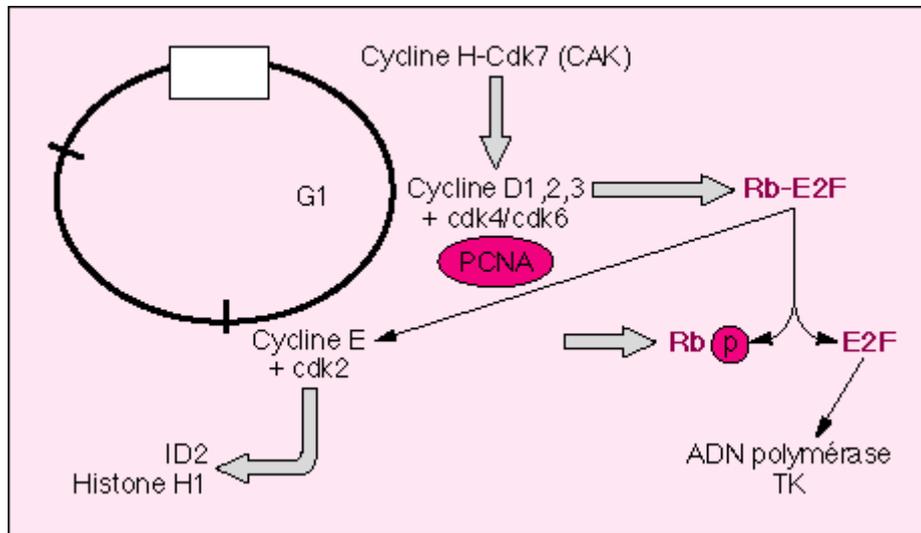


Figure 4. Différents événements se déroulant au cours de la phase G1 [16]

• Phase S

La phase S correspond à la phase de réplication de l'ADN sous le contrôle de polymérases [22]. La cycline A, qui est synthétisée au cours de cette phase, active la cdk2. Elle va phosphoryler le facteur E2F qui va perdre son affinité pour l'ADN et ainsi son activité de facteur de transcription. Le complexe cycline A-cdk2 est sous le contrôle de deux protéines de type « pocket protein » de la

famille Rb, la p107 et la p130. Ces deux protéines inhibent l'activité kinase en se liant à la cycline A [23].

- **Phase G2/M**

Au cours de la phase G2, la cycline A active la cdk1 (appelée aussi cdc2), puis la liaison cycline B-cdk1 va être responsable du passage à la phase M (Fig. 5). Les complexes cycline A ou cycline B, en se liant à la cdk1, rendent accessible la thréonine en position 161 qui va être phosphorylée par le complexe CAK. En revanche, lorsque la cdk1 est phosphorylée au niveau de la tyrosine 15 et de la thréonine 14, elle devient inactive [24]. Cette phosphorylation n'a lieu qu'après liaison avec la cycline (A ou B) et elle met en jeu deux enzymes différentes : une kinase codée par le gène Wee1 (ou Mik1) et une kinase membranaire Myt1 (membrane associated tyrosine kinase). C'est sous cette forme inactive qu'existe le complexe dans le cytoplasme au moment de G2.

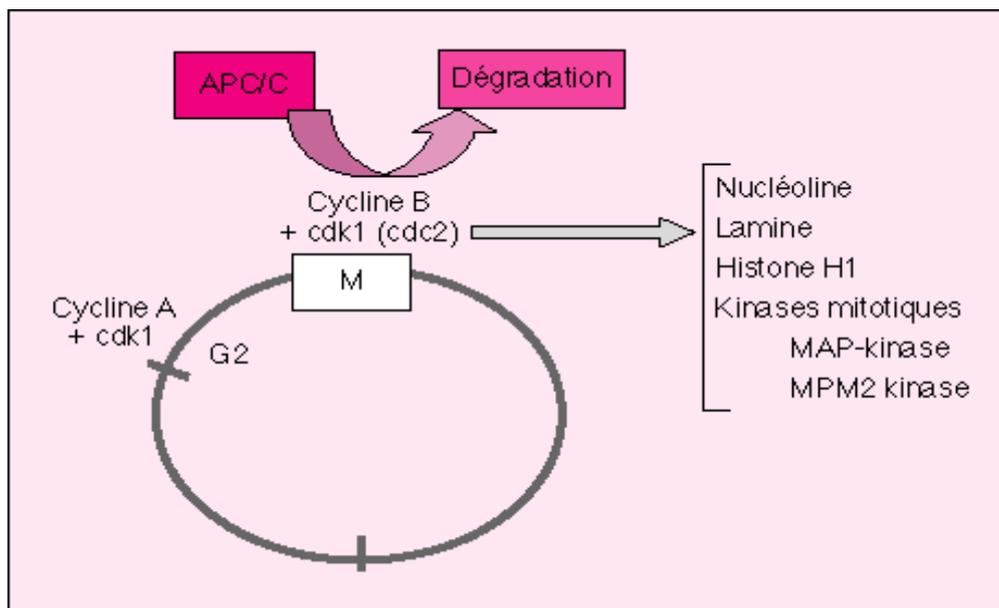


Figure 5: Différents événements se déroulant au cours des phases G2 et M [13]

Au niveau du point de contrôle de G2/M, la cdc25 va déphosphoryler la cdk1. Seule la Thr161 reste phosphorylée. Pour être active, la cdc25 doit être phosphorylée. Le complexe cycline B-cdk1 (identifié sous le nom de M-phase promoting factor ou MPF) va permettre l'activation et la séparation des centrosomes. Il permet la phosphorylation de nombreuses protéines impliquées dans la mitose telles que l'histone H1 (ce qui permet la formation des chromosomes métaphasiques), la nucléoline (une protéine impliquée dans la structure de la chromatine et jouant un rôle clé au niveau du ribosome), la lamine (la composante majeure du réseau de filaments nucléaires) ou les kinases mitotiques (MAP-kinase et MPM2 kinase) (Fig. 5). Au moment de la transition métaphase anaphase, la cycline B est ubiquitinée par un complexe appelé APC (anaphase-promoting complex) ou cyclosome, puis dégradée par le protéasome 26S [25]. APC dégrade également des protéines de stabilisation du fuseau et joue un rôle important dans la séparation des chromosomes.

Lorsqu'il existe des anomalies de l'ADN, différents mécanismes permettent de maintenir la cdk1 inactive afin de bloquer les cellules en G2 et de permettre aux mécanismes de réparation d'entrer en jeu : suppression de l'activité de la cdc25, maintien de l'activité de Wee1, inhibition de la synthèse de la cycline B.

- **Les inhibiteurs des CDKs**

- **La famille CIP/KIP**

Cette famille comprend trois membres, p21/WAF1/Cip1, p27/KIP1 et p57/KIP2. Ces CKI ont un spectre d'action plus large que celui des protéines de la famille INK4. Ils inhibent les cdk 2, 3, 4 et 6 lorsqu'elles se sont liées aux cyclines [26]. Cependant, cette notion est actuellement remise en cause, il semble même que les CKI de la famille CIP/KIP activeraient (plutôt qu'inhiberaient) les complexes cyclines D-cdk [27].

L'expression de la p21 est sous le contrôle de p53 [28]. Elle joue un rôle de régulation lors de la phase de vérification de la bonne conformité des copies de l'ADN et des processus d'excision éventuellement nécessaires [29]. Il n'existe que peu de mutations connues du gène WAF1/Cip1 au cours des cancers [30].

La p27 est induite par le TGF beta [13]. Il n'existe pas de mutation connue du gène KIP1 au cours des cancers.

- **La famille INK4**

Cette famille comprend quatre membres : p16/INK4a, p15/INK4b, p18/INK4c et p19/INK4d [31]. Elles sont appelées ainsi parce qu'elles inhibent la cdk4. En fait, elles se lient spécifiquement avec les cdk4 et cdk6, empêchant ainsi la fixation des cyclines D, et finalement la phosphorylation de Rb.

De nombreuses délétions, mutations ponctuelles et méthylation du gène p16 ont été rapportées dans les tumeurs primaires (en particulier certains mélanomes, adénocarcinomes pancréatiques, carcinomes bronchiques et vésicaux) et dans environ 75 % des lignées tumorales testées [32].

Concernant p15, les mutations/délétions sont rares dans les tumeurs [31]. Elles sont alors associées à des délétions de p16 dont le gène est localisé comme celui de p15, sur le bras court du chromosome 9 (9p21).

Une altération du gène p18 est retrouvée dans certains carcinomes anaplasiques à petites cellules du poumon.

Une délétion de la p19 est retrouvée dans certains cas de lymphome de Burkitt [33].

III. Les récepteurs tyrosines kinases : RTKs

1. Définition

Les récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque (RTK) sont des glycoprotéines transmembranaires capables de lier différents agonistes par leur domaine extracellulaire et, ainsi activés, d'initier au niveau intracellulaire des cascades enzymatiques appelées voies de signalisation [34]. Ceci est rendu possible par leur activité tyrosine kinase qui leur permet de catalyser le transfert du phosphate γ d'un ATP sur des tyrosines de leur propre chaîne polypeptidique ou sur celles de substrats exogènes. Ces événements de phosphorylation sur tyrosine constituent alors le point d'initiation de différentes voies de signalisation.

2. Fonctions biologiques des RTK

Durant le développement, tout organisme multicellulaire doit coordonner la croissance et le maintien des différents types cellulaires et tissus qui le constituent, en intégrant des signaux environnementaux spécifiques, multiples et très complexes. De par leur capacité à réguler des processus cellulaires aussi divers que la prolifération, la migration, la différenciation et l'apoptose et compte tenu du fait que ces phénomènes sont particulièrement dynamiques au cours du développement, il semble maintenant acquis que les RTK et les voies de signalisation qu'ils induisent jouent un rôle prépondérant, lors des différentes étapes du développement.

Les évidences les plus probantes de l'importance des RTK lors du développement ont été données chez les vertébrés. En effet, des souris dont on a invalidé les gènes codant pour des RTK tels que Ret ou le FGFR par exemple, montrent une létalité embryonnaire précoce associée à de profonds troubles du

développement. De par leurs rôles pléiotropiques, leur activité doit être finement régulée pour donner un effet biologique adapté. De plus, la spécificité, l'intensité et la durée des différents signaux induits par les RTK sont fonction de la spécificité d'expression du récepteur lui-même et de ses cibles qui peut varier selon l'état de différenciation ou le type de cellules utilisées. Ainsi, les RTK pourront induire la même voie de signalisation dans divers types cellulaires, mais l'interprétation et l'effet biologique qui en découle pourront être différents selon les conditions considérées et le « panel » d'expression des protéines que la cellule présente [35].

3. Structure des RTK

La structure des RTK se caractérise par 3 parties distinctes [36] (Fig. 6):

- Le domaine extracellulaire qui est généralement glycosylé et correspond au domaine de liaison au ligand. Ce domaine est composé d'un ensemble d'éléments conservés comme les domaines immunoglobuline-like, les régions riches en cystéine et les répétitions de fibronectine, la composition en chacun de ces éléments varie selon les familles de RTK.
- Le domaine transmembranaire en hélice qui permet d'ancrer le récepteur à la membrane. Il joue un rôle important dans la dimérisation du récepteur car une seule mutation dans ce domaine peut entraîner une activation constitutive du récepteur et lui conférer des propriétés oncogéniques [37].
- Enfin, le domaine intracytoplasmique qui est la partie du récepteur contenant le domaine protéine tyrosine kinase (PTK) ainsi que des séquences régulatrices et des sites d'interaction protéine/protéine. Il est composé d'une région juxtamembranaire, du domaine PTK et d'une queue C-terminale. Le domaine juxtamembranaire n'est pas très conservé entre les familles de récepteur mais est assez similaire entre les membres d'une même famille. Son rôle est de réguler

l'activité du récepteur et probablement aussi le recrutement de protéines de signalisation [38]. Le domaine PTK est quant à lui le plus conservé de tous. On retrouve parfois dans le domaine PTK des domaines insert de quelques acides aminés, comme c'est le cas pour le PDGFR, qui semblent conservés entre les espèces et contiendraient des sites d'autophosphorylation. Enfin les queues C-terminales sont les régions les plus divergentes entre les récepteurs. Elles présentent des tyrosines pouvant être phosphorylées par le récepteur lui-même ou par d'autres kinases, qui serviront alors de sites d'ancrage à des protéines de la signalisation.

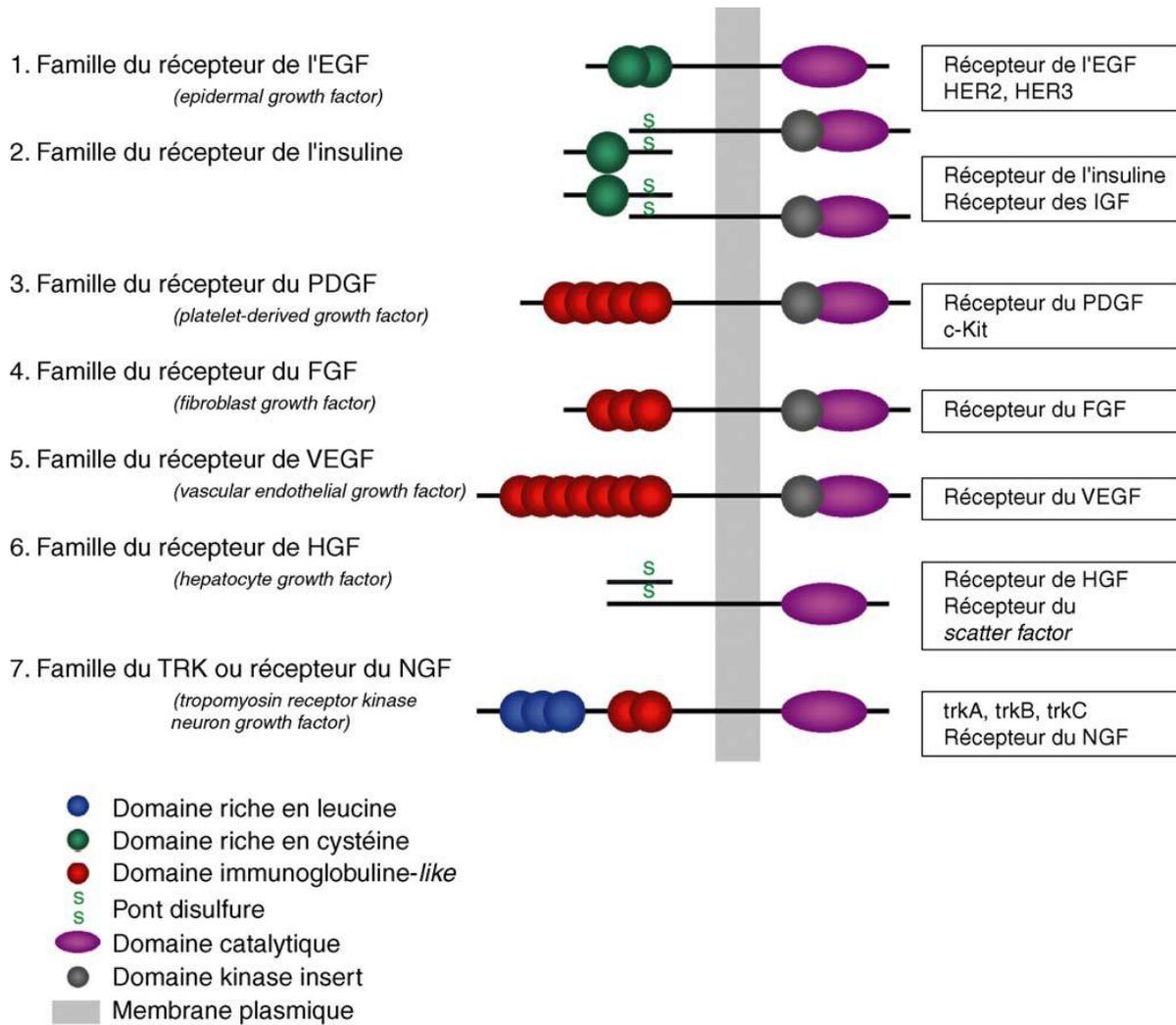


Figure 6 : Principales familles de récepteurs tyrosine kinase (RTK) : propriétés structurales, membres constitutifs [39]

4. Pouvoir oncogène des RTK

En plus de leurs fonctions physiologiques, des dérégulations des RTK ou de leurs voies de signalisation sont impliquées dans de nombreux cancers [40]. En effet, lorsque les RTK sont mutés ou leur fonction altérée, ils possèdent un potentiel oncogène leur conférant un pouvoir transformant. Parmi les différents mécanismes pouvant expliquer le pouvoir oncogène des protéines tyrosine

kinase, les mutations gain-de-fonction, les délétions ou la surexpression liée à une amplification génique sont les plus observés concernant les RTK [41].

Par exemple, RET a été identifié comme le prototype des oncogènes dans cette famille. En effet, il est retrouvé muté dans un grand nombre de cancers, notamment des carcinomes thyroïdiens, et dans le syndrome de néoplasie endocrine multiple. Depuis, des dérégulations de nombreux RTK ont été retrouvées dans différents cancers tels que les carcinomes (HGFR ou Hépatocyte Growth Factor Receptor), les tumeurs gastro-intestinales (PDGFR), de même que de nombreux autres cancers comme ceux du poumon, de la prostate ou les glioblastomes (EGFR) [42].

5. Dimérisation et activation des RTK

De façon générale et exception faite du récepteur de l'Insuline, déjà sous forme dimérisée par la présence de ponts disulfure, les RTK se retrouvent sous forme majoritairement monomérique à la membrane. La liaison du ligand au récepteur induit donc une dimérisation des parties extracellulaires de ce dernier ou, dans le cas de l'insuline, un changement conformationnel. Les ligands dimériques comme le PDGF engagent donc 2 molécules de récepteurs (stœchiométrie 1:2), tandis que les ligands monomériques comme l'EGF induisent des complexes avec une stœchiométrie ligand/récepteur de 2:2 [43]. Cette oligomérisation servirait principalement à augmenter la concentration en activité kinase favorisant ainsi l'autophosphorylation. Ces évènements se répercutent au niveau intracellulaire, et se traduisent toutefois par une stimulation de l'activité kinase du récepteur (Fig. 7).

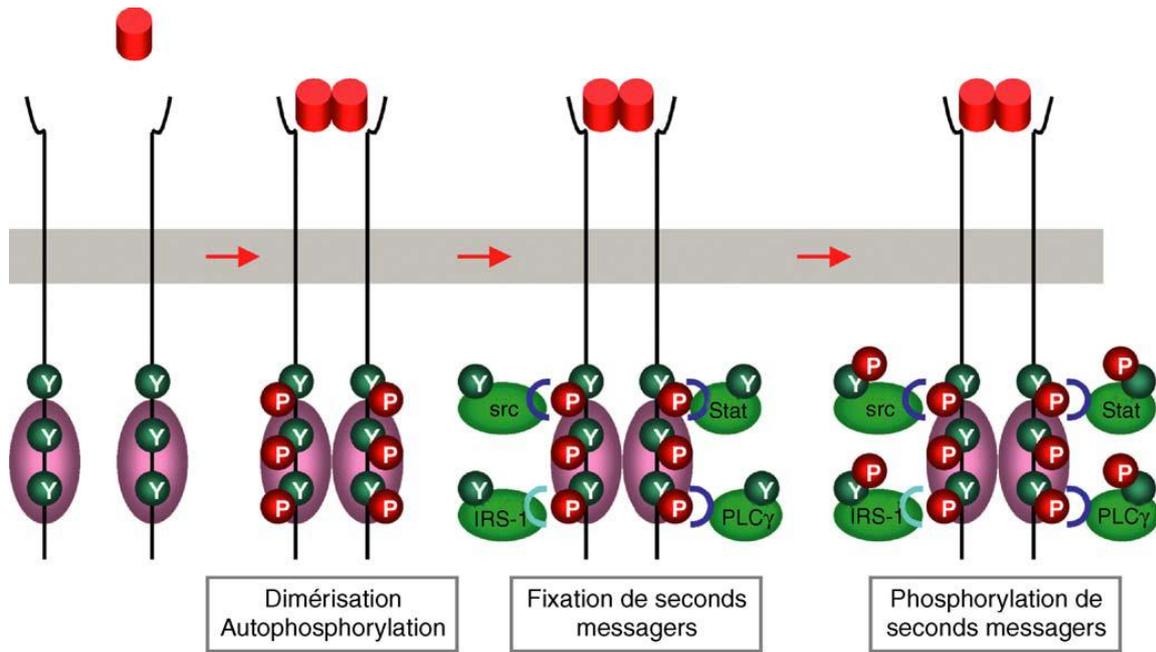


Figure 7 : Transduction du signal des récepteurs tyrosine kinase (RTK) [39].

La fixation du ligand entraîne une dimérisation des récepteurs. Il y a alors autophosphorylation des récepteurs sur des résidus tyrosine par les domaines catalytiques. Les résidus tyrosine phosphorylés permettent la liaison de seconds messagers par le biais de domaines SH2 ou PTB. Les seconds messagers sont phosphorylés en tyrosine, et sont ainsi activés.

Même si la dimérisation des récepteurs semble nécessaire pour provoquer leur activation elle n'apparaît pas forcément toujours comme suffisante. En effet, des études ont montré comment des dimères peuvent être déjà présents dans la membrane sous forme inactive en absence de ligand, et la fixation de ce dernier induit dans un second temps leur activation par un changement conformationnel mettant en vis-à-vis les deux domaines tyrosine kinase [44].

A l'état basal, le récepteur possède une faible activité catalytique, liée au fait qu'une boucle d'activation (A-loop) du domaine catalytique interagit avec le cœur du domaine catalytique ou avec le domaine de liaison du substrat, empêchant ainsi le transfert du phosphate. Lors de l'activation du récepteur par fixation du ligand, la phosphorylation sur 2 à 3 tyrosines particulières de cette

boucle permet donc une levée de l'inhibition et une activation du récepteur. La phosphorylation semble s'effectuer en général en « *trans* » par le deuxième récepteur et le domaine transmembranaire jouerait un rôle fondamental dans cette activation [45]. La dernière étape conduit enfin à une phosphorylation de tyrosines de la queue C-terminale du récepteur permettant l'initiation des voies de signalisation.

6. Génétique des RTK

- **Mutations germinales**

Plusieurs mutations des gènes de RTK sont à l'origine de maladies congénitales. Les mutations de RET sont à l'origine de différentes maladies du développement, autosomiques dominantes: la maladie de Hirschprung ou mégacôlon aganglionnaire, et la NEM II dans ses trois formes, le carcinome médullaire de la thyroïde familial, la NEM II2A (carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome et hyperparathyroïdie), la NEM IIB (carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome et ganglioneuromatose). Trois mécanismes moléculaires sont à l'origine de ces phénotypes : des substitutions de résidus en cystéine dans le domaine extracellulaire du récepteur entraînent une activation constitutive par une dimérisation résultant de la formation de ponts disulfures. Ces mutations sont retrouvées dans les NEM IIA (85 % de cystéine en position 634) et les carcinomes médullaires de la thyroïde familiaux. Parmi les NEM IIB, 95 % sont secondaires à la substitution d'une méthionine en thréonine en position 918 : cette mutation se situe dans le domaine de liaison au substrat et entraîne une augmentation de l'activité kinase ainsi que la phosphorylation de partenaires qui ne sont pas habituellement activés par RET, comme c-src et c-abl. Enfin, les mutations de RET observées

dans la maladie de Hirschprung (50 % des cas) conduisent à des récepteurs inactifs, tronqués, instables, voire absents.

Des mutations des RTK des autres familles ont également été identifiées : mutations de récepteurs du (FGF) dans les syndromes de craniosténose, mutations de MET (famille des récepteurs de l'*hepatocyte growth factor*) dans des cancers rénaux papillaires multiples, mutations de KIT (famille des récepteurs du *platelet derived growth factor*) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales et le piebaldisme (taches dépigmentées cutanées et capillaires), mutations de TrkA (famille du récepteur du *nerve growth factor*) dans le syndrome *congenital insensitivity to pain and anhidrosis* (CIPA), mutations du VEGFR3 dans les lymphoedèmes héréditaires [46, 47].

- **Mutations somatiques**

L'activation excessive de RTK est fréquemment observée dans les cancers, en rapport avec des mutations activatrices ou la surexpression (amplification génique, transcription excessive). Citons le récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF), le FGFR, et RET, dont les mutations peuvent être observées à l'état somatique et donc en l'absence de mutation germinale [48].

7. Régulation des RTK

De par le rôle critique joué par les RTK dans les processus de signalisation cellulaire et les fonctions biologiques qui leur sont associées, leur activité catalytique doit être finement régulée.

Trois modes de régulation principaux ont à ce jour été décrits :

- par le domaine kinase du récepteur lui-même
- par des Protéines Tyrosines Phosphatases (PTP)
- par des mécanismes d'endocytose dépendants ou pas de la clathrine.

7.1. Régulation par le récepteur lui-même

C'est l'un des premiers mécanismes décrits concernant la régulation des RTK. Cette autorégulation concerne plutôt les récepteurs avant activation par le ligand et donc avant la *trans*-autophosphorylation. Ainsi, comme nous l'avons décrit dans la première partie de ce chapitre, des tyrosines du domaine catalytique du récepteur, notamment de la boucle d'activation, interagiraient avec le domaine de liaison de l'ATP, empêchant ainsi l'activité catalytique du récepteur [49]. Le fait que des mutations de cette boucle d'activation aient été impliquées dans diverses maladies comme par exemple dans des carcinomes rénaux pour le récepteur de l'HGF illustre l'importance de ce phénomène d'autorégulation des RTK. Une étude a récemment démontré que le domaine kinase de l'EGFR était lui-aussi activé par un changement allostérique, permettant de lever son autoinhibition. Ainsi, la leucine 834 présent sur le récepteur semble jouer un rôle prépondérant dans ce phénomène, et une mutation de cet acide aminé revient à provoquer une activation spontanée du récepteur par déstabilisation de la forme auto-inhibée [50]. Dans ce dernier cas, la fixation du ligand demeure toutefois indispensable pour une pleine activation du récepteur en permettant la formation d'un dimère et la levée complète de l'inhibition.

Par ailleurs, il semble parfois que la régulation négative du récepteur puisse se faire par hétérodimérisation avec un mutant tronqué de ce récepteur induisant ainsi une diminution du signal. Dans le cas de l'EGFR, l'herstatine, protéine provenant de l'épissage alternatif d'ErbB2 (EGFR2) joue effectivement ce rôle et peut se lier avec une haute affinité aux récepteurs de la famille ErbB, inhibant ainsi leur dimérisation et donc la signalisation qui en dépend [51].

7.2. Régulation par des protéines tyrosines phosphatases (PTP)

Les PTP sont des éléments essentiels de la terminaison du signal des RTK. Il existe trois sous familles de PTP : les PTP tyrosine spécifiques, les PTP sérine/thréonine et tyrosine spécifiques, et les PTP de bas poids moléculaire.

Les premières évidences d'une régulation des RTK par les PTP ont été données par des études montrant que le traitement de cellules au repos par des inhibiteurs de phosphatases, pouvait provoquer une activation des RTK indépendante du ligand. Ainsi, les PTP interviendraient dans le maintien du récepteur à l'état basal. Puis, différents travaux ont par la suite identifié de nouvelles phosphatases associées aux différents RTK. Il semble de plus que l'inhibition des RTK par les PTP semble dépendre des tissus ou des cellules étudié(e)s, et donc du niveau d'expression ou de co-expressions respectives des différent (e)s RTK et PTP, La stimulation d'un RTK peut parfois s'accompagner d'une inhibition transitoire de l'activité des PTP. De plus les récepteurs dimérisés présentent une meilleure résistance face aux activités phosphatases que lorsqu'ils sont sous forme de monomères.

En plus de maintenir les RTK dans un état basal, les PTP sont aussi nécessaires pour favoriser le retour des RTK à cet état basal après activation. Ainsi, elles sont donc aussi recrutées directement ou indirectement auprès des RTK de façon ligand dépendante pour réguler négativement le signal [52].

7.3. Régulation par endocytose

L'amplitude et la cinétique des signaux induits par les RTK sont aussi déterminées, en plus des mécanismes précédemment décrits, par des processus d'endocytose des récepteurs vers la dégradation par les lysosomes. De façon générale, 2 types d'endocytose des récepteurs par les vésicules à clathrine ont toujours lieu :

- L'endocytose constitutive, indépendante de l'état d'activation des récepteurs
- L'endocytose régulée, qui semble dépendante des processus réversibles de phosphorylation et d'ubiquitination du récepteur

C'est à cette dernière que nous nous intéresserons, en nous basant majoritairement sur les résultats obtenus et décrits pour l'endocytose d'un RTK particulier, l'EGFR, mécanisme qui peut être étendu et applicable à la plupart des RTK [53].

L'endocytose du récepteur et de son ligand est un mode irréversible d'atténuation du signal, par dégradation du récepteur, dont la régulation va dépendre à la fois de modifications post-traductionnelles de ce dernier, mais aussi des protéines de la machinerie d'endocytose. L'ubiquitination est un de ces processus de modification post-traductionnelle jouant un rôle majeur dans ce processus [54].

En effet, lors de l'étape initiale d'endocytose, l'ubiquitination du récepteur permet son adressage aux vésicules à clathrine et l'assemblage de ces dernières. L'ubiquitine est un polypeptide considéré comme un marqueur de dégradation et lié de façon post-traductionnelle à différents substrats par une série de réactions enzymatiques réversibles. Les enzymes responsables de l'ubiquitination des RTK feraient partie de la famille des E3 ubiquitine ligases comme Nedd4 ou Cbl [55]. Cette dernière possède un domaine RING Finger (RF) lui permettant de se lier aux tyrosines phosphorylées du récepteur activé ou à des protéines associées au récepteur comme la protéine adaptatrice Grb2, suggérant donc un rôle original de terminaison du signal pour cette protéine adaptatrice, en plus de son rôle positif d'activateur. Cbl est ensuite activée par phosphorylation par le

récepteur lui-même, induisant ainsi son ubiquitination et donc l'initiation de l'endocytose.

Le lien entre le récepteur et les vésicules à clathrine s'effectue ensuite grâce à différentes protéines de la machinerie d'endocytose, dont 2 d'entre elles semblent cruciales pour cette étape d'endocytose précoce. Il s'agit de Eps15 (EGFR pathway substrate 15) et Hrs (ou Hgs pour HGFRegulated tyrosine kinase Substrate) qui vont coupler les récepteurs ubiquitinés avec les corps multivésiculaires. Ce sont des protéines adaptatrices qui sont phosphorylées en réponse aux ligands, capables de lier l'ubiquitine et sont donc importantes dans l'internalisation du récepteur car elles constituent le lien entre le récepteur et les vésicules à clathrine [56]. Cette étape permet ensuite la phosphorylation des chaînes légères de clathrine par la kinase Src et le processus d'endocytose peut alors s'effectuer.

La dernière étape d'adressage du récepteur aux lysosomes semble ensuite de nouveau dépendante de Cbl [57]. En effet, cet adressage n'est pas systématique et il existe une voie de recyclage des récepteurs, avec un retour à la membrane plasmique.

Il semble donc que l'intervention de Cbl, en plus de son rôle dans l'initiation de l'endocytose, soit critique pour le bon adressage des récepteurs aux lysosomes et donc pour cette étape de dégradation. Ainsi, des mutants de l'EGFR ou de Met ne pouvant plus lier Cbl ne seront pas internalisés et auront un véritable potentiel oncogène de la même façon que des récepteurs ayant aussi perdu cette capacité par différentes mutations [57]. Il semble enfin qu'il existe aussi des processus d'endocytose régulée des RTK qui seraient indépendants de la fixation du ligand et des vésicules à clathrine, mais les mécanismes demeurent obscurs [58] (Fig.8).

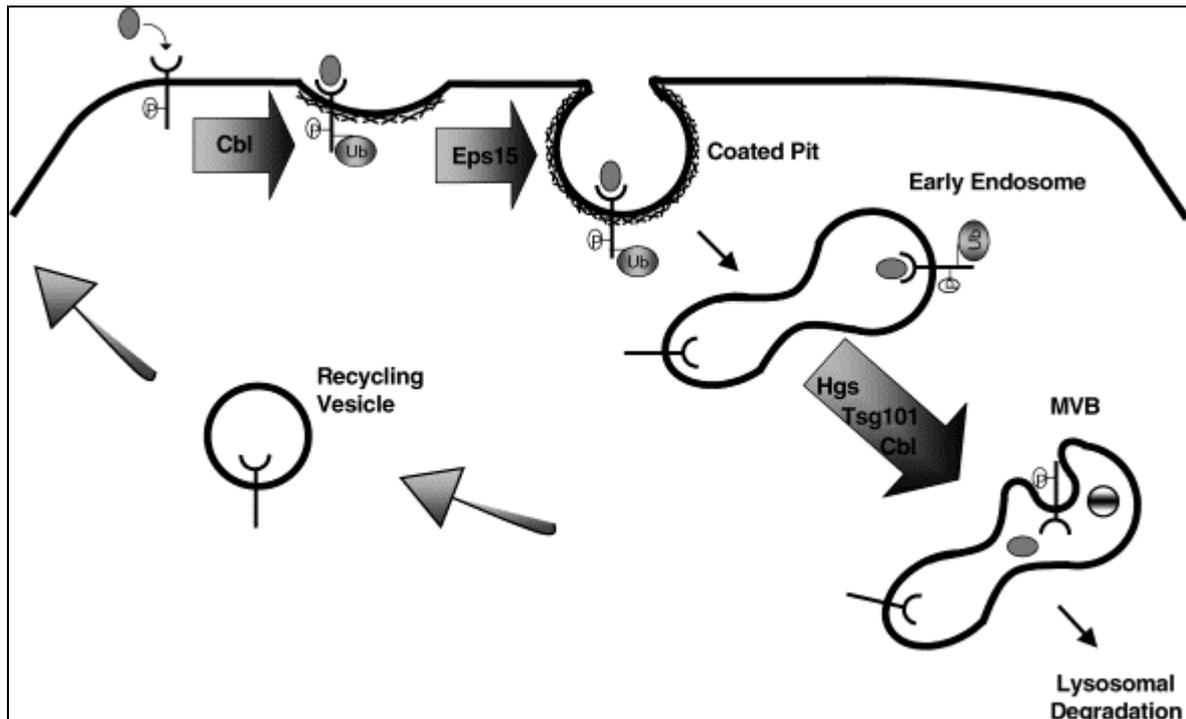


Figure 8 : Modèle d'endocytose régulée des RTK [59]

Après fixation, Cbl va être recrutée auprès du récepteur activé où elle sera phosphorylée. Elle va alors permettre l'assemblage des vésicules à clathrine. La protéine Eps15 va alors permettre l'endocytose du récepteur qui va pouvoir soit être recyclé à la membrane, soit transporté vers les lysosomes et donc être dégradé, cette dernière étape étant à nouveau dépendante de Cbl et divers autres acteurs de la machinerie d'endocytose.

IV. Les tyrosines kinase cytoplasmiques

1. Introduction

Les tyrosines kinase cytoplasmique sont des enzymes qui n'ont pas de fonction réceptrice et sont localisées au niveau du cytoplasme ou à la face interne de la membrane plasmique. Les enzymes cytoplasmiques les mieux connues sont les tyrosines kinases de la famille Src, Abl, Jak...

Ces protéines sont activées par les facteurs de croissance par l'intermédiaire d'une association entre la protéine Src et les récepteurs aux facteurs de croissance. Cette association se fait via le domaine SH2 (Src Homology-2, domaine qui reconnaît de manière spécifique des séquences particulières

contenant des tyrosines phosphorylées, découvert pour la première fois dans le produit du gène v-Src) de Src et les Tyr phosphorylées présentes sur la partie C-terminale du récepteur. Ces protéines sont nécessaires pour la réponse mitogénique induite par la plupart des facteurs de croissance. Elles phosphorylent les récepteurs à l'EGF, PDGF..., d'autres TK cytoplasmiques (Abl...), des protéines de signalisation (PI3K...) ou encore des protéines associées au cytosquelette. Elles sont régulées négativement par la phosphorylation du résidu Tyr527 en partie C-terminale ce qui entraîne un repliement de cette partie sur le domaine SH2.

Les récepteurs aux cytokines (interleukines, interférons...) sont très souvent associés aux protéines kinases cytosoliques telles que la Janus kinase (Jak). La TK Jak s'associe au récepteur et le phosphoryle sur des Tyrosines bien particulières qui sont alors reconnues par des facteurs de transcription (STAT) via des domaines SH2. La phosphorylation de ces facteurs de transcription les active et entraîne leur migration vers le noyau où ils vont activer l'expression génique.

Les TK cytosoliques interviennent dans différents processus cellulaires tels que la différenciation, la division cellulaire, la synthèse d'ADN, la migration cellulaire, activation lymphocytaire... c'est pourquoi leur dérèglement (surexpression par exemple) conduit à des maladies prolifératives telles que des cancers, des leucémies [60], des maladies auto-immunes [61].

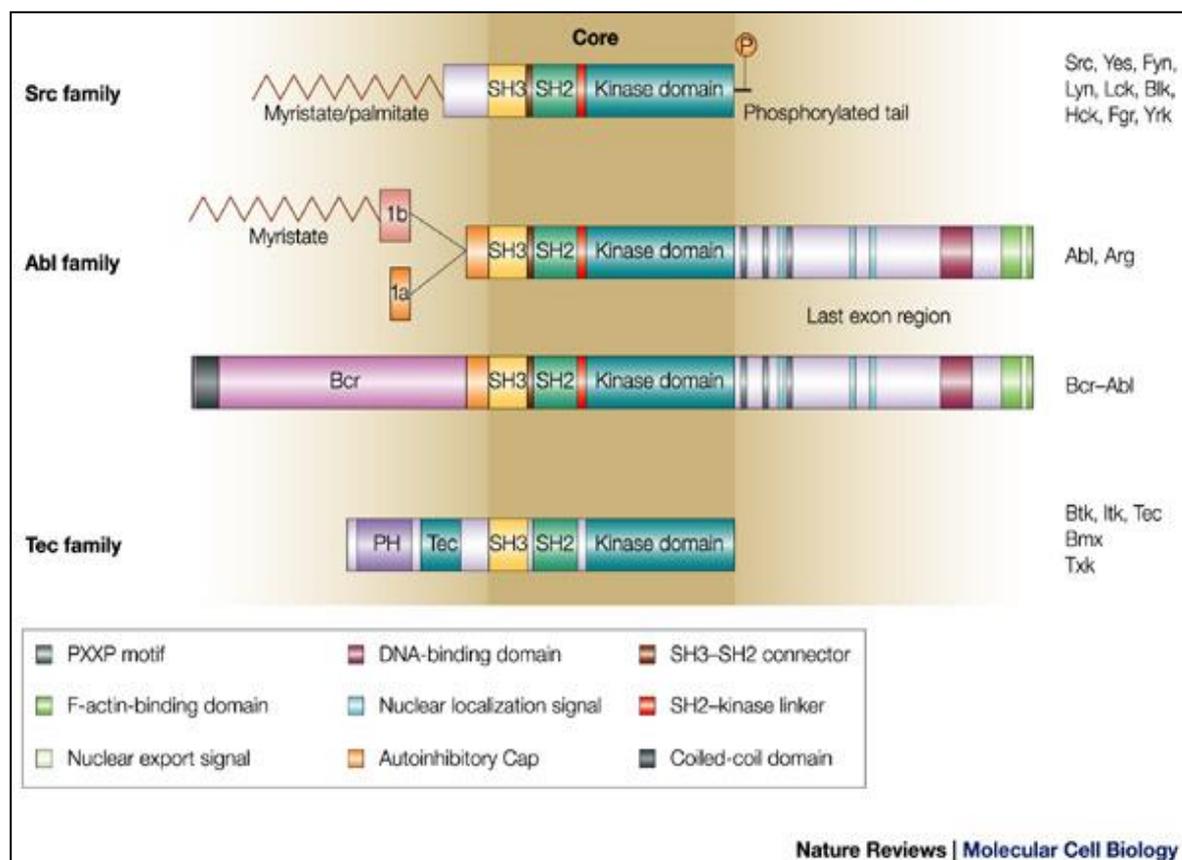


Figure 9 : Différentes tyrosine kinases cytoplasmiques [62]

2. La protéine Src :

Les kinases de la famille Src (SFKs) sont des tyrosines kinases non réceptrices impliquées dans la régulation d'une grande variété de réponses biologiques telles que l'organisation du cytosquelette et la motilité, les contacts intercellulaires ou entre les cellules et la matrice extracellulaire (MEC), l'induction de la synthèse d'ADN, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Ces protéines, ancrées à la membrane plasmique via des modifications post traductionnelles, phosphorylent leurs effecteurs sur des résidus tyrosine, et jouent un rôle important dans l'initiation et la propagation

des stimuli extracellulaires relayés par différents types de récepteurs membranaires.

La Src est une protéine de 52 à 62 KDa localisée au niveau de la face interne de la membrane cytoplasmique et appartenant à une famille de neuf membres, les Src family kinases (SFKs), dont certains sont ubiquitaires (Src, Fyn, Yes) et d'autres tissu-spécifiques (Blk, Yrk, Fgr, Hck, Lck, Lyn) [63, 64].

La découverte de Src date de 90 ans : un virus est capable d'induire une tumeur solide, appelée sarcome de Rous. Le gène responsable, appelé v-Src, possède un homologue dans les cellules appelé c-Src.

- **Structure**

La structure tridimensionnelle de Src a été établie après cristallisation.

c-Src est composé de cinq domaines [65] (Fig. 10):

Un domaine N-terminal permet l'ancrage de Src à la membrane plasmique, un domaine SH3 composé d'environ 40 à 70 acides aminés qui permettent l'interaction avec des motifs riches en proline (PRM). Le domaine SH3 est important pour les interactions intra et intermoléculaires qui régulent l'activité catalytique des SFKs, pour la localisation des Src ainsi que pour le recrutement de ses substrats.

Un domaine SH2 composé d'environ 100 acides aminés, interagit spécifiquement, et avec une haute affinité (de l'ordre du nM), avec des motifs phosphorylés sur tyrosine,

Un domaine catalytique SH1 composé d'environ 250 acides aminés. A l'intérieur de ce domaine SH1, on distingue deux résidus tyrosine impliqués dans la régulation de l'activité kinase des SFKs. La Y416 (pour c-Src), située au niveau de la boucle d'activation, est un site d'autophosphorylation qui signe l'activation des SFKs, probablement dû à un changement de conformation

(configuration « dite ouverte »). Les formes oncogéniques des SFKs sont constitutivement phosphorylées sur la Y416. La Y527 (pour c-Src), est située dans le domaine régulateur de la kinase à l'extrémité carboxy terminale. Sa phosphorylation aboutit à une diminution de l'activité kinase, notamment via le repliement de la molécule sur elle-même par l'intermédiaire de son domaine SH2, À l'état basal, Src est cytoplasmique.



Figure 10 : Structure de la protéine c-Src [66]

3. La protéine Abl :

La protéine Abl sauvage est une protéine à fonction tyrosine kinase. Son poids moléculaire est de 145 kDa. Cette protéine est exprimée dans la plupart des cellules de l'organisme et elle est répartie de façon homogène dans la cellule elle est à la fois nucléaire et cytoplasmique [67].

- **Structure**

Le gène ABL1 code pour deux protéines à activité tyrosine kinase d'environ 145 kDa de 11 exons qui sont synthétisées en fonction du premier exon Ia ou Ib, elles ont respectivement 1130 et 1149 acides aminés et ne diffèrent que par leur extrémité N-terminale [68]. En effet, la protéine contenant l'exon Ib est myristoylée, ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu myristoylé dans la forme Ia majoritaire entraîne une localisation nucléaire prédominante [69].

En position N-terminale de la protéine, il existe une zone variable de myristoylation (épissage alternatif), permettant à la protéine Abl myristoylée (type Ib) de se fixer à la membrane. Tout comme la protéine Src, la moitié N-terminale de la protéine Abl est composée de trois domaines SH (Src Homology) :

Le domaine SH1 porte l'activité tyrosine kinase (Fig. 11). Il comporte classiquement le site de fixation de l'ATP, le site catalytique et la boucle d'activation avec le site majeur d'autophosphorylation (Y393). Le site actif d'Abl contient trois boucles fonctionnelles. La boucle C correspond au site catalytique de la kinase, la boucle P (« phosphate binding loop ») structure le site de fixation de l'ATP, boucle dans laquelle se lie l'inhibiteur de tyrosines kinases, l'imatinib, et la boucle d'activation A dont la conformation dépend de son statut de phosphorylation et qui est cruciale dans la régulation de la kinase.

Le domaine SH2 permet l'interaction avec des protéines comportant des résidus tyrosines phosphorylés. Le domaine SH2 est indispensable à la fixation de différents substrats et à l'induction des voies de signalisation.

Le domaine SH3 est à l'origine d'interactions avec des séquences riches en proline.

Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour *nuclear localization signal*) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine et à l'acide désoxyribonucléique (ADN). La protéine Abl peut donc être cytoplasmique ou nucléaire et faire la navette d'un compartiment cellulaire à l'autre.

Les domaines N-terminaux ainsi que l'interaction entre les domaines SH3, SH2 et TK permettent de maintenir Abl dans une forme autoinhibée inactive.

L'activation physiologique de la kinase Abl passe par une modification conformationnelle de la protéine.

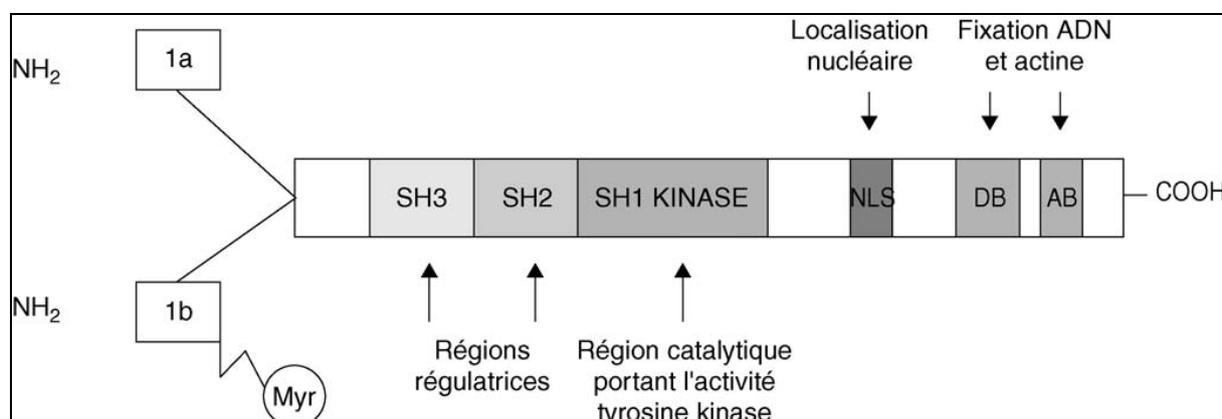


Figure 11: Représentation schématique de la protéine Abl [70].

La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine.

4. La protéine Jak :

La protéine JAK2 est une protéine à fonction tyrosine kinase qui fait partie de la sous famille des protéines Janus Kinase qui sont des molécules de signalisation intracellulaire non réceptrices. Cette sous-famille comprend quatre membres [71] : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 (Tyrosine Kinase 2), dont les poids moléculaires varient entre 120 et 130 kDa.

L'expression de JAK1, JAK2 et Tyk2 est ubiquitaire, alors que celle de JAK3 est restreinte aux cellules hématopoïétiques.

- **Structure :**

Les JAK sont constituées de sept domaines d'homologie appelés domaines JH (*JAK homology*) numérotés de 1 à 7 à partir de l'extrémité carboxy-terminale des protéines JAK.

Le domaine JH1 est le domaine catalytique. Il contient des tyrosines conservées impliquées dans l'autorégulation de l'activité kinase elle-même [72].

Le domaine JH2, ou domaine pseudo-kinase, présente certaines caractéristiques structurales des domaines kinases classiques mais est dépourvu d'activité catalytique propre. Il semble avoir un rôle de régulateur de l'activité kinase du domaine JH1. Cette régulation est négative dans le cas de JAK2 [73,74] ; elle semble être positive dans les cas de JAK3 et de Tyk2.

Les domaines JH3 à JH7, situés en N-terminal, sont impliqués dans l'association des JAK aux récepteurs de cytokines. Cette partie N-terminale des JAK diverge selon les membres de la famille et semble être à l'origine de la spécificité de l'association des JAK avec différents récepteurs. Les domaines JH4 à JH7 constituent un motif FERM (four-point-one, ezrin, radixin, moesin) impliqué dans des interactions protéine-protéine.

Les JAK ont été impliquées dans plusieurs pathologies malignes. Elles sont souvent constitutivement activées dans les tumeurs du système hématopoïétique. Une translocation chromosomique conduisant à l'expression d'une protéine chimère entre le facteur de transcription TEL, appartenant à la famille Ets, et JAK2 (chimère TEL-JAK2) a pu être mise en évidence dans les leucémies lymphoblastiques aiguës. Cette translocation conduit à l'activation constitutive de JAK2, ce qui a pour conséquence une augmentation de la croissance cellulaire [75].

V. Les cascades de transduction de signaux du récepteur au noyau

1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase.

La communication cellulaire peut être très schématiquement représentée par deux étapes. Tout d'abord, un signal extracellulaire se fixe sur et active un récepteur transmembranaire. Ensuite, ce dernier stimule une série de signaux

intracellulaires en cascades, qui atteignent finalement le noyau et conduisent à des changements programmés au niveau de l'expression des gènes permettant ainsi la réponse cellulaire (ex: prolifération ou différenciation).

La phosphorylation des résidus tyrosine de la portion intracellulaire des RTK conduit à l'interaction avec des partenaires protéiques spécifiques. Ces partenaires contiennent des domaines protéiques particuliers appelés SH2, et PTB. Les RTK peuvent alors phosphoryler ces partenaires protéiques sur des résidus tyrosine, première étape de la transduction du signal. Chaque RTK interagit avec une combinaison spécifique de partenaires, certains étant communs à plusieurs RTK, voire à plusieurs voies de signalisation, d'autres étant spécifiques d'un récepteur [76]. Parmi les partenaires communs, on retrouve la PLC γ , la PI3-kinase, et les tyrosines kinases de la famille Src. Enfin, les partenaires peuvent avoir un rôle d'effecteur (comme la PLC) ou un rôle d'adaptateur (comme les IRS) dont la fonction est le rapprochement d'autres partenaires (Fig. 12) [76].

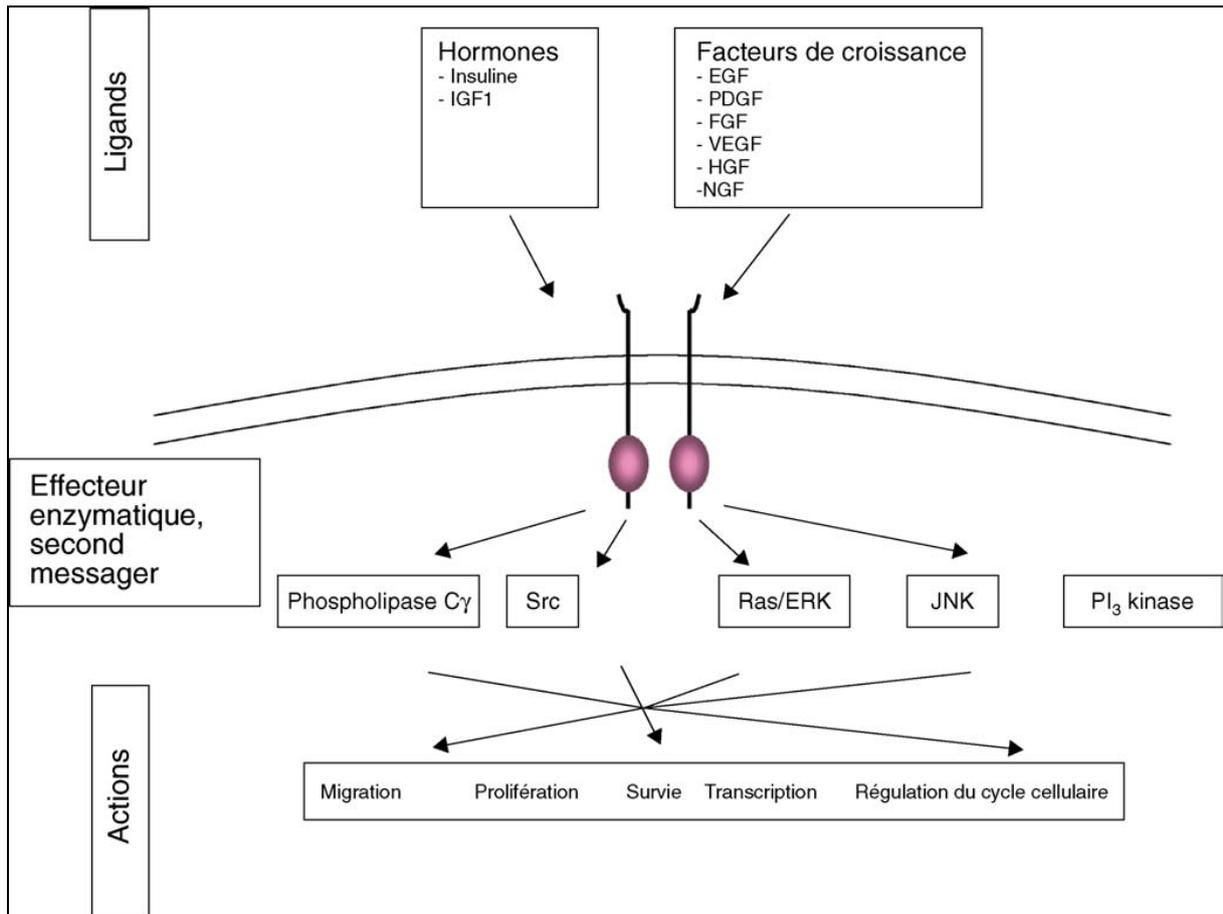


Figure 12 : Récepteurs tyrosine kinase (RTK) [76]

2. Les seconds messagers

- Diacylgycérol, IP3

Une des voies les plus répandues de la signalisation intracellulaire est basée sur l'utilisation de seconds messagers dérivés du phospholipide membranaire qu'est le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂). Le PIP₂ est un composant mineur de la membrane plasmique, localisé dans le feuillet interne de la bicouche lipidique. Une variété d'hormones et de facteurs de croissance stimule l'hydrolyse du PIP₂ par la phospholipase C (PLC) (77). Cette réaction

produit deux messagers secondaires, le diacylglycérol (DAG) et l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3). Le DAG et l' IP_3 stimulent des voies de signalisation en aval distinctes: la voie de la protéine kinase C (PKC) et la mobilisation de Ca^{2+} respectivement.

L'hydrolyse du PIP_2 peut être activée par des récepteurs couplés aux protéines G et par des récepteurs à activité tyrosine kinase. En effet, une forme de la PLC ($PLC\beta$) est stimulée par les protéines G, tandis qu'une seconde ($PLC\gamma$) [78] contient des domaines SH2 qui permettent son association avec les récepteurs à activité tyrosine kinase, une fois ceux-ci activés. Cette interaction amène la $PLC\gamma$ au niveau de la membrane plasmique et conduit à sa phosphorylation sur résidus tyrosine, ce qui augmente son activité catalytique.

Le DAG produit par l'hydrolyse de PIP_2 active des protéines sérine/thréonine kinases appartenant à la famille des PKC, qui jouent un rôle important dans le contrôle de la croissance cellulaire et la différenciation. La PKC active ensuite d'autres cibles intracellulaires, telles que la cascade des MAPKs, menant à la phosphorylation de facteurs de transcription, des changements d'expression génique et la stimulation de la prolifération.

3. Les voies de transductions

- **Transmission du signal induit par les phospholipides : les phosphatidylinositol 3-kinases : PI3 kinases**

Le PIP_2 est aussi le point de départ d'une autre voie de signalisation qui joue un rôle clé dans la survie des cellules. Dans cette voie, le PIP_2 est phosphorylé en position 3 de l'inositol par une enzyme, la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) [79]. La phosphorylation du PIP_2 conduit à la formation de

phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate [PI(3,4,5)P₃] qui fonctionne comme un messenger secondaire [80].

La signalisation par la PI3-kinase joue un rôle central dans la régulation de la croissance cellulaire, de l'entrée dans le cycle cellulaire, de la migration cellulaire et de la survie.

Trois classes de PI3-kinases ont été définies sur base de leur homologie de séquence, leur préférence de substrat et leur régulation. Seule la classe Ia est activée par les récepteurs à activité tyrosine kinase. L'enzyme est constituée d'une sous-unité catalytique de 110 kDa (p110) et d'une sous-unité régulatrice de 85 kDa (p85).

La sous-unité p85 comprend deux domaines SH2 qui interagissent avec des résidus tyrosine phosphorylés, séparés par un domaine inter-SH2 (iSH2) d'environ 200 acides aminés qui intervient dans l'association étroite entre p85 et p110. L'interaction des domaines SH2 avec les tyrosines phosphorylées augmente l'activité kinase de p110 en induisant un changement conformationnel de p85 qui serait transmis à p110 via le domaine iSH2 et permet de concentrer l'enzyme près de la membrane à proximité de ses substrats. En plus des domaines SH2, p85 contient deux régions riches en prolines entourant un "BCR (breakpoint cluster region) homology domain" (appelé aussi "Rho-GAP homology domain") qui lie les GTPases de la famille Rho [81] et un domaine SH3 amino-terminal (environ 50 acides aminés) qui permet la liaison à des séquences riches en prolines (Fig. 13) [82].

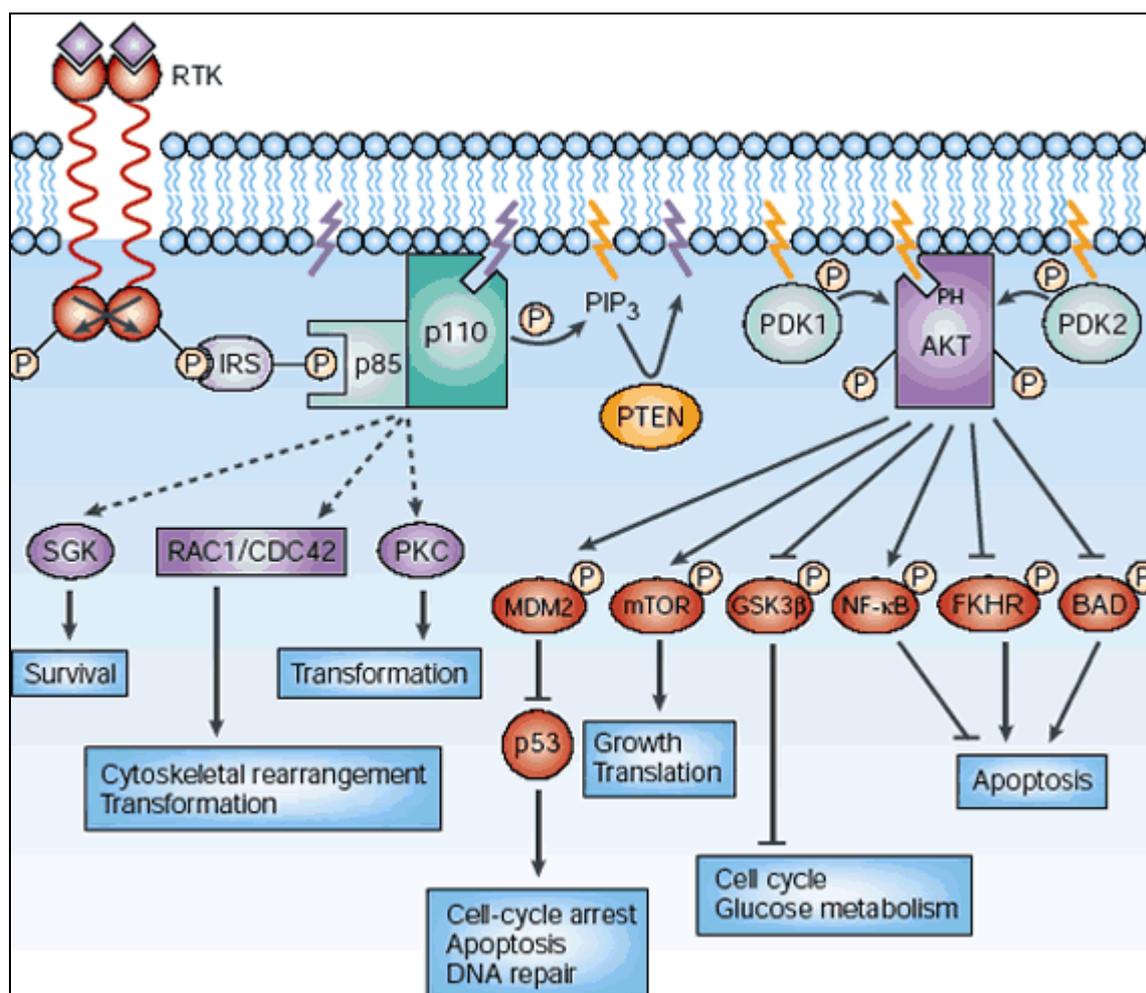


Figure 13 : Voie de signalisation initiée par PI-3 K [83]

La sous-unité p110 contient plusieurs régions conservées parmi la plupart des membres de la famille des PI3-kinases : un domaine catalytique C-terminal, un domaine PI-kinase (PIK) de fonction inconnue, un domaine C2 de liaison aux phospholipides, un domaine de liaison à Ras ainsi qu'un domaine N-terminal qui interagit avec la sous-unité p85 (Fig. 13).

Les PI3-kinases peuvent être activées par liaison des domaines SH2 de p85 aux tyrosines phosphorylées de récepteurs à activité tyrosine kinase (récepteurs EGF, PDGF,...) [83] par liaison de protéines contenant des domaines SH3 (ex:

tyrosine kinases de la famille Src) aux séquences riches en proline de p85 [84] par liaison de protéines Rho au "BCR homology domain" par liaison de p110 à Ras-GTP ou encore par liaison du domaine SH3 de p85 aux domaines riches en prolines de protéines adaptatrices telles que Shc, Cbl [85].

Les PI3-kinases sont impliquées dans les voies de signalisation régulant la prolifération, la différenciation, l'organisation du cytosquelette, la prévention de l'apoptose, le transport de glucose et le trafic vésiculaire [86]. Les effets en aval des PI3-kinases sont transmis par ses produits lipidiques par interactions avec des protéines effectrices. Une cible clé du $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ est la sérine/thréonine kinase PKB (Protéine Kinase B, appelée aussi Akt). Le PIP_3 se lie au domaine PH (Pleckstrin Homology domain) de PKB et recrute ainsi PKB à la face interne de la membrane plasmique, où elle est activée par d'autres protéines kinases, les PDKs (Phosphoinositide-Dependent Kinases), qui contiennent elles aussi des domaines PH et lient le PIP_3 . Une fois activée, PKB phosphoryle à son tour un grand nombre de protéines telles que des régulateurs directs de la survie cellulaire (BAD, caspase-9, IKK,...), des facteurs de transcription (CREB, E2F, NF- κ B, forkhead...) ainsi que d'autres protéines kinases qui régulent le métabolisme de la cellule (PF2K, PDE-3B,...) et la synthèse des protéines (GSK-3,...) [87].

- **Voie de la phospholipase C**

PLC γ 1 et PLC γ 2 sont les deux principales isoformes de la PLC impliquées dans la signalisation des RTK, les PLC γ sont composées de domaines catalytiques X et Y entre lesquels on retrouve deux domaines SH2 et un domaine SH3. Le domaine SH2 permet la liaison aux résidus phosphotyrosine des RTK autophosphorylés : des résidus tyrosine sont alors

phosphorylés, conduisant à l'activation de l'enzyme. Le domaine SH3 est impliqué dans d'autres interactions, en reconnaissant des séquences riches en proline [88].

La PLC γ possède en outre un domaine PH C-terminal, permettant la translocation à la membrane par liaison aux PIP₃. La PI3-kinase participe ainsi à l'activation des PLC γ .

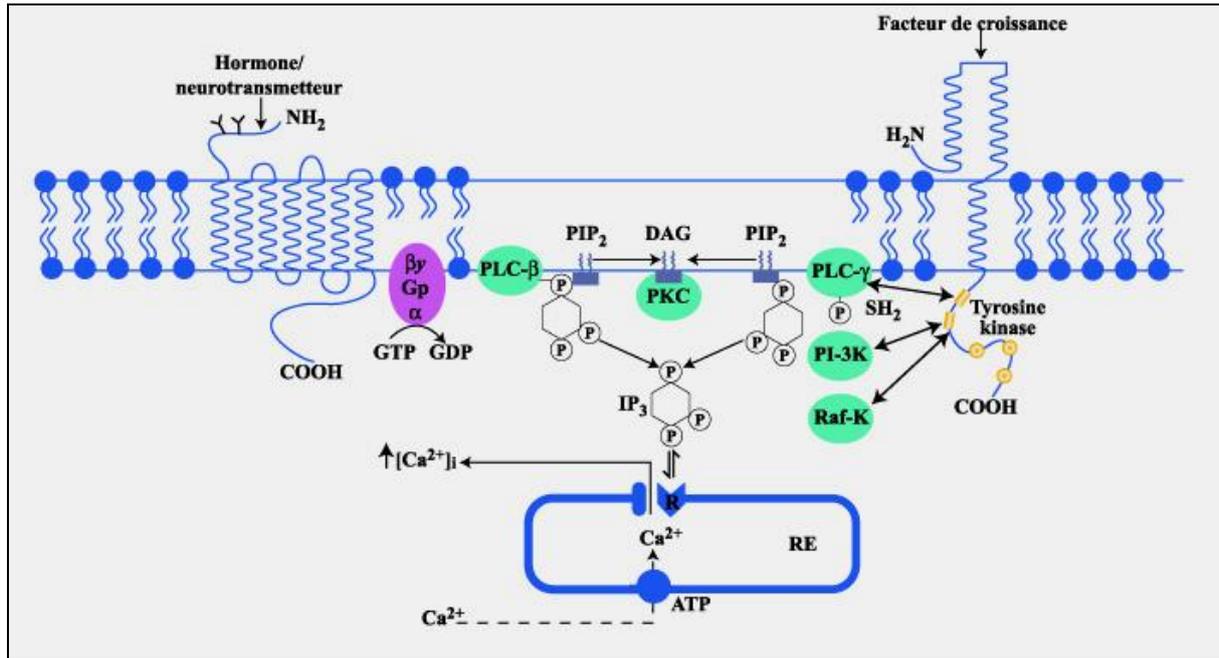


Figure 14: Voie de la phospholipase C : recrutement de la PLC γ sur le récepteur, phosphorylation et activation [89]

- **La voie Src**

L'activation de Src passe par sa translocation à la membrane plasmique (myristilation), et par l'interaction avec les résidus phosphotyrosine de certains domaines protéiques de récepteurs membranaires ou d'adaptateurs. Src se lie à ces protéines par le biais de son domaine SH₂. Les principaux récepteurs membranaires qui activent Src sont les RTK, les RCPG par leurs b-arrestines et les intégrines (lorsqu'elles sont liées à la matrice extracellulaire).

La liaison de Src s'accompagne d'un changement de conformation, d'une déphosphorylation du résidu tyrosine 527 (par des phosphatases comme PTP-a ou SHP-1) et d'une phosphorylation de la tyrosine 416, ces trois mécanismes conduisant à l'activation de la tyrosine kinase.

Au plan moléculaire, l'activation de c-Src est complexe : à l'état basal, le domaine SH2 se lie au résidu phosphotyrosine C-terminal 527 ; le domaine SH3 réalise également des interactions intramoléculaires, donnant à Src un aspect globulaire. L'activation de Src passe par la déphosphorylation de la tyrosine 527 : le domaine SH2 est alors libéré et peut s'ancrer sur les phosphotyrosines d'autres partenaires protéiques (des récepteurs membranaires ou des adaptateurs). De plus, le changement de conformation active le domaine tyrosine kinase ; la phosphorylation du résidu tyrosine 416 situé dans le domaine catalytique augmente encore l'activité enzymatique.

Les substrats de Src sont nombreux, principalement les protéines d'adhésion à la matrice extracellulaire, la PI3-kinase, Ras, les JAK.

Src active ainsi plusieurs voies de signalisation ; la spécificité du signal est liée à la spécificité des interactions protéiques à la membrane plasmique. Les effets principaux de Src sont la régulation de la croissance cellulaire et de l'adhésion cellulaire [90,91].

- **Voie JAK/STAT**

La voie JAK/STAT fait intervenir des facteurs de transcription qui présentent la particularité d'être activés au niveau de la membrane plasmique [92]. L'activation de cette voie est déclenchée en réponse aux interférons, à un grand nombre de cytokines et à certains facteurs de croissance tels que l'EGF. Les récepteurs des cytokines sont des molécules transmembranaires dépourvues d'activité kinase intrinsèque, mais associées en permanence avec des protéines

kinases cytoplasmiques à spécificité tyrosine nommées JAK. La liaison des cytokines à leur récepteur déclenche la dimérisation des sous-unités des récepteurs, ce qui positionne deux JAK, associées à chaque sous-unité, à proximité l'une de l'autre. Par exemple, l'interféron a fait intervenir le couple JAK1-Tyk2 alors que l'interféron g mobilise la paire JAK1-JAK2.

Les JAK sont alors activées, vraisemblablement par transphosphorylation, et phosphorylent à leur tour plusieurs résidus tyrosines situés dans la partie cytoplasmique du récepteur. Ces tyrosines phosphorylées constituent des sites de reconnaissance et de liaison pour des domaines SH2, présents dans la séquence des facteurs de transcription STAT (signal transducers and activators of transcription), qui forment une famille composée d'au moins sept formes. Les STAT, ainsi recrutés au niveau des récepteurs, sont phosphorylés par les JAK sur un résidu tyrosine situé dans la région C-terminale de la protéine [93]. Une fois phosphorylés, les STAT se dissocient du récepteur pour former des homo- ou hétérodimères avec d'autres membres de la famille par l'intermédiaire d'interactions réciproques entre les domaines SH2 et les phosphotyrosines [94]. Ces dimères sont alors transportés dans le noyau où ils se lient à des éléments spécifiques présents dans le promoteur de certains gènes, comme les gènes codant pour les protéines des complexes majeurs d'histocompatibilité, et modulent ainsi leur expression.

Dans la voie JAK/STAT, c'est donc le facteur de transcription lui-même qui sert d'intermédiaire entre les récepteurs membranaires et l'activation nucléaire de la transcription.

- **La voie Ras-MAPKs**

La voie Ras/MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) est activée en réponse à de nombreux stimulus extracellulaires, particulièrement par les

facteurs de croissance. Cette activation est déclenchée majoritairement par les récepteurs à activité tyrosine kinase, mais aussi par des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques, et fait intervenir un grand nombre d'étapes entre la membrane et le noyau.

*** Des récepteurs à Ras : une série d'adaptateurs**

La liaison des facteurs de croissance aux récepteurs à activité tyrosine kinase provoque leur dimérisation, ce qui entraîne la stimulation de l'activité kinase de ces récepteurs, vraisemblablement par modification conformationnelle. Chaque sous-unité du récepteur phosphoryle l'autre sous-unité, sur plusieurs résidus tyrosine présents dans le domaine intracellulaire. Ces tyrosines phosphorylées servent de sites de reconnaissance pour les domaines SH2 de nombreuses protéines, à l'origine de l'activation de plusieurs voies de signalisation, parmi lesquelles la voie menant à l'activation de Ras [95]. En effet, le recrutement à proximité de la membrane plasmique des protéines adaptatrices comme Shc ou Grb2, permet de positionner à proximité de Ras son facteur d'échange, la protéine Sos. Cette relocalisation, qui a pour effet d'activer Ras, est réalisée par le jeu d'interactions protéiques faisant intervenir le domaine SH3 (*Src homology 3*) de Grb2 et une région riche en résidus proline de Sos [96].

*** Le cycle de Ras**

Les protéines Ras (H-Ras, K-Ras et N-Ras) appartiennent à la famille des petites protéines liant le GTP [97]. Elles sont constituées d'un domaine globulaire représentant le site de fixation du nucléotide (GDP ou GTP) et d'une région C-terminale qui se termine par un site de farnésylation. L'addition d'un groupement farnésyl à la cystéine de ce motif ainsi que de groupements palmytoyls à des cystéines situées plus en amont permet l'ancrage permanent de Ras à la membrane plasmique. La protéine Ras suit un cycle analogue à celui

des autres protéines G : sous la forme GDP, Ras est inactive. L'échange du GDP pour le GTP est très lent mais peut être accéléré par des facteurs d'échange, comme la protéine Sos. Sous sa forme liant le GTP, Ras peut interagir avec différents effecteurs, tels Raf, la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) ou le facteur d'échange de la petite protéine G Ral [98]. L'hydrolyse du GTP, qui permet le retour de Ras à une forme inactive liant le GDP, est quant à elle accélérée par des protéines GAP (*GTPase activating protein*).

* **Activation de la cascade des MAP kinases**

Une des cibles de Ras est la protéine kinase cytoplasmique à spécificité sérine/thréonine, c-Raf [99]. Le domaine effecteur de Ras lié au GTP interagit avec la région N-terminale de Raf (domaine CR1), ce qui permet la relocalisation de Raf à proximité de la membrane plasmique et son activation (Fig. 15).

Une fois activée, la protéine kinase Raf phosphoryle et active à son tour une protéine kinase à double spécificité sérine/thréonine et tyrosine, la MAPK kinase kinase (MKK). La MKK phosphoryle elle-même une troisième protéine kinase à spécificité sérine/thréonine, la MAP kinase (MAPK) sur deux résidus : une thréonine et une tyrosine, ce qui provoque son activation [100]. La MAPK est alors relocalisée dans le noyau où elle phosphoryle certains facteurs de transcription, comme Elk1, qui appartient à la famille des TCF (*ternary complex factor*) [101]. La phosphorylation d'Elk1 augmente son activité transcriptionnelle et sa capacité à former un complexe avec un autre facteur de transcription, le facteur SRF (*serum responsive factor*) [102], ce qui se traduit par l'expression des gènes cibles, comme le gène *c-fos*.

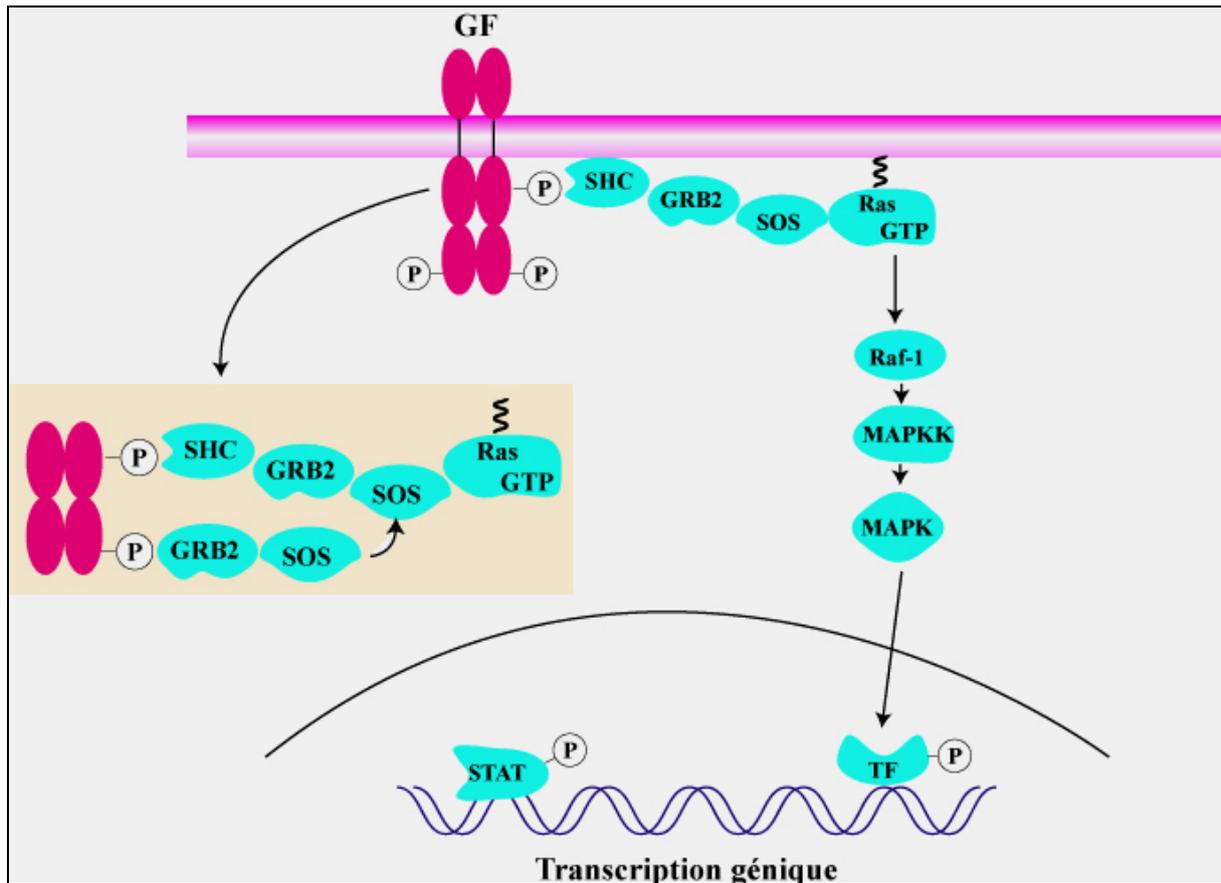


Figure 15: Voie des MAP kinases : activation intranucléaire, rôle dans la croissance et la différenciation [89]

4. Réponses nucléaires: les facteurs de transcription AP-1

L'exposition de cellules quiescentes à des facteurs de croissance conduit à l'expression rapide et souvent transitoire de transcrits appelés "immediate early genes" (IEGs). L'induction des IEGs a lieu en absence de synthèse protéique de novo. Parmi les IEGs, on trouve la famille des proto-oncogènes nucléaires fos et jun. La famille fos comprend les membres c-fos, fosB, fra-1 et fra-2, tandis que la famille jun inclut les membres c-jun, junB et junD.

Les protéines Jun peuvent homo- ou hétérodimériser l'une avec l'autre ou avec les membres de la famille Fos pour former les facteurs de transcription AP-1

[103]. En revanche, les protéines Fos ne peuvent pas homodimériser. Ces protéines s'associent entre elles par des interactions hydrophobes entre leur domaine tirette à leucines (LZ); la liaison à l'ADN, quant à elle, se produit grâce à la région basique (BR) située juste en amont.

Les complexes AP-1 sont activés en réponse à une très large gamme de stimulus tels que esters de phorbol, les facteurs de croissance mitogéniques, les cytokines inflammatoires, les UV et radiations ionisantes ou d'autres stress cellulaires [104]. Par exemple, l'activité d'AP-1 peut être augmentée suite à l'induction de la transcription de c-fos par ERK. Ceux-ci phosphorylent le facteur de transcription Elk1/TCF, responsable de la stimulation de l'expression de c-fos en se liant sur un SRE (Serum Response Element) localisé dans le promoteur de c-fos. L'activité d'AP-1 peut être également stimulée par la phosphorylation de Jun par les JNK [105]. Les complexes AP-1 se lient sur une séquence d'ADN appelée TRE (TPA responsive Element), qui est présente dans la région régulatrice d'une variété de gènes généralement importants dans la croissance cellulaire normale ou pathologique, tels que la collagénase, l'interleukine-2, le TGF β , c-jun (autorégulation positive) ou encore la cycline D1 qui en associant à une cyclin dépendant kinase (CDK4/6) permet la progression du cycle cellulaire dans la phase G1. Jun est également capable d'interagir avec des protéines appartenant à d'autres familles de facteurs de transcription comme ceux de la famille CREB/ATF. Ce dimère reconnaît alors préférentiellement l'élément de réponse à l'AMPc CRE. En contraste avec la forte affinité de liaison des complexes Jun/Fos pour la séquence TRE, les homodimères Jun/Jun montrent une plus faible affinité de liaison à l'ADN.

L'expression des protéines Jun et Fos joue un rôle central dans le contrôle de la prolifération. c-Fos forme un dimère avec c-Jun (complexe AP1) a un rôle

majeur dans le processus de prolifération, différenciation et transformation oncogénique. L'expression de c-Fos (détectée par des techniques immunohistochimiques) est très souvent utilisée comme marqueur de la prolifération cellulaire car une cellule quiescente (G0) ne l'exprime pas [106, 107].



DEUXIEME PARTIE
INHIBITEURS
DE
TYROSINE KINASE

I. Introduction :

Les thérapeutiques ciblées en cancérologie font principalement appel à deux grandes catégories de molécules :

- Les anticorps monoclonaux bloquant les récepteurs extracellulaires.
- Les **molécules chimiques** actives sur la partie intracellulaire ou les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKIs).

Les inhibiteurs de tyrosine kinases ont, pour la plupart, une dénomination commune internationale se terminant par le suffixe **TINIB**.

II. Mécanisme d'action d'ITK

En général, les TKI agissent sur l'activité kinase en entrant en compétition avec l'ATP ou en se liant au domaine catalytique, bloquant ainsi la reconnaissance du substrat et empêchant la phosphorylation et donc l'inhibition des cascades de signalisation. Ils sont généralement délivrés par voie orale. Les premières molécules étaient plutôt sélectives d'un seul récepteur, alors que les dernières à avoir été découvertes peuvent avoir plusieurs spécificités. Cette inhibition a des conséquences sur la prolifération, l'apoptose, l'invasion et la différenciation cellulaire.

La plupart de ces inhibiteurs sont des molécules appartenant à la famille des anilinoquinazolines ou des analogues.

➤ **Blocage en phase G0/G1 du cycle cellulaire**

L'effet sur la prolifération des inhibiteurs de l'activité TK a été démontré dès les premières études précliniques. Différents travaux ont permis de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents [108]. Il apparaît que le blocage de la voie MAPK conduit à un arrêt du cycle cellulaire en G0/G1 associé à une augmentation de l'expression de p27kip et de p21waf et une baisse des cyclines-dépendantes kinases (Cdk) 2, 4 et 6. p27 et p21 sont des régulateurs

de CDK qui agissent en se fixant sur les complexes cdk/cyclines et bloquent leur action positives sur la progression dans le cycle cellulaire. L'accumulation des cellules en phase G0/G1 s'explique en particulier par l'inhibition du complexe cdk2/cycline E, nécessaire au passage en phase S (rôle essentiel de p27). De même façon, la synthèse de la cycline D (normalement induite par la voie ERK1-2 et jouant un rôle de neutralisation de p27) est interrompue favorisant conséquemment l'effet biologique de p27.

L'arrêt en phase G0/G1 du cycle cellulaire est un effet biologique presque constant dans toutes les études précliniques.

➤ **Action pro-apoptotique**

Les inhibiteurs de l'activité TK de produisent, dès les concentrations cytostatiques, un effet proapoptotique. Cet effet passe par l'inactivation de la voie de PI3K/AKT qui conduit à l'activation de protéines pro-apoptotiques comme Bad, ou à l'inhibition de protéines antiapoptotiques telles que BclXL, Bcl2. Ces mécanismes pourraient être impliqués dans l'effet synergique observé in vitro lors de l'association avec les taxanes.

En outre, dans un certain nombre de modèle, il apparaît que l'augmentation des concentrations d'inhibiteur de l'ordre de la micromolaire peut produire, à elle seule, un effet cytotoxique. Ces molécules ont donc, in vitro, un « effet dose » qui n'est pas ou peu observé avec les anticorps monoclonaux.

➤ **Réparation de l'ADN**

Les inhibiteurs de l'activité de TK n'ont pas que des effets pro-apoptotiques. Ils exercent également des effets sur les mécanismes de réparation de l'ADN, ce qui présente un intérêt pour de possibles associations avec des génotoxiques (comme les dérivés du platine) ou avec la radiothérapie. Des études récentes ont montré que le C225 entraînait une diminution de taux de la

DNA-PK (DNA dépendante protein kinase), protéine impliquée dans la réparation des cassures doubles brin de l'ADN [108].

➤ **Différenciation**

La différenciation cellulaire fait suite à l'activation de la voie des MAPK, qui selon le type cellulaire, l'amplitude et la durée de la stimulation entraîne une réponse du type croissance ou différenciation cellulaire. En effet, une courte activation permet la synthèse de cycline D1 et assure donc la progression de la phase G2 à la phase M du cycle cellulaire. Paradoxalement, une exposition plus prolongée aux mêmes facteurs de croissance, via une induction de p21waf, induit un arrêt du cycle en phase G0/G1 du cycle cellulaire, pendant lequel les mécanismes de différenciation cellulaire ont lieu.

Les inhibiteurs de l'activité TK, entraînant un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 associé à une induction de p21 et /ou de p27kip, ont tendance à jouer un rôle positif sur la différenciation [109].

III. Pathologie hématologique : Leucémie myéloïde chronique (LMC)

1. Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. Elle constitue un des modèles d'étude privilégiés de la leucémogénèse car les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique: la translocation t (9;22), qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph). La translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL. Des expériences in vitro et in vivo ont démontré que la protéine Bcr-Abl, par son activité tyrosine kinase dérégulée, était responsable de la maladie [110].

2. Anomalies moléculaires de la LMC

2.1 Gène *ABL*

L'oncogène Abelson (*c-ABL*) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (*v-ABL*), responsable d'une leucémie chez la souris [111]. Il s'étend sur 230 kb et possède deux exons alternatifs (Ia et Ib), séparés par un intron de 200 kb où se produisent la grande majorité des points de cassure de la LMC, et dix exons notés de (II à XI) qui n'occupent que 30 kb. Il existe donc deux variants possibles intégrant le premier exon Ia ou le second Ib, et les ARNm produits font respectivement de 6 et 7 kb.

2.2. Gène *BCR* et sa protéine

2.2.1 Le gène *BCR*

Le gène *BCR*, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée *major-breakpoint cluster region* (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC. Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière périchromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire [112]

2.2.2. Structure de la protéine *Bcr*

La protéine *Bcr* est constituée de plusieurs domaines (Fig. 15). Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine *Bcr-Abl* conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B possède des résidus phosphorylables : des

thréonines, des sérines et deux tyrosines [113]. La phosphorylation de ces deux tyrosines est requise pour l'interaction avec des protéines contenant des domaines SH2 comme la protéine Abl elle-même et la protéine Grb2, une protéine adaptatrice impliquée dans la voie Ras. Les fonctions réelles de la protéine Bcr sont, néanmoins peu connues.

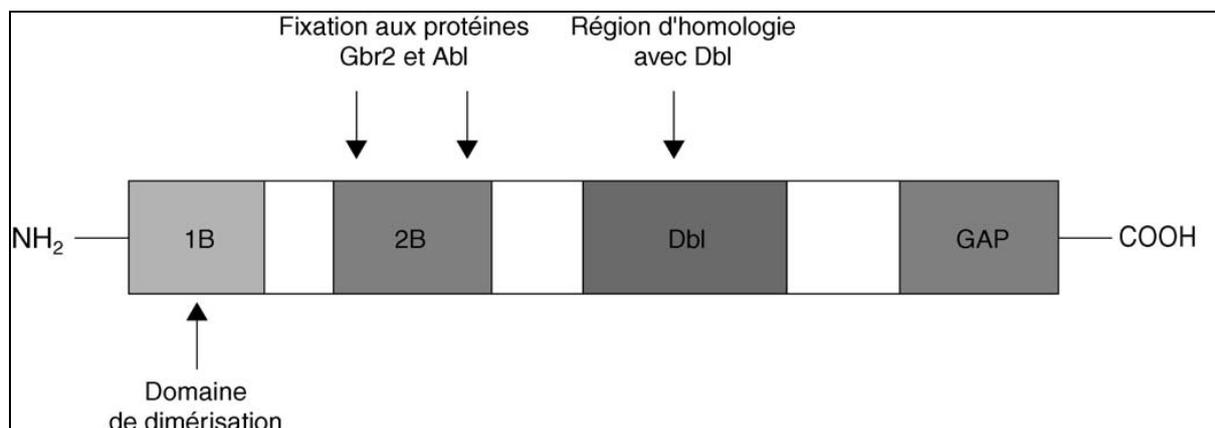


Figure 16 : Représentation schématique de la protéine Bcr. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr, elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine [72].

2.3. Gène chimérique *BCR-ABL* et protéine de fusion

2.3.1 Le gène *BCR-ABL*

Ce gène résulte de la translocation t(9,22) (q34 ; q11) qui est à l'origine de la fusion des gènes *BCR* et *ABL*.

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène *ABL* rompu en amont du premier exon alternatif Ib, en aval du second exon alternatif Ia ou le plus fréquemment, entre les deux (Fig. 16). Cependant, les points de coupure du gène *BCR* peuvent avoir lieu dans trois régions différentes. Dans la majorité des cas de LMC la recombinaison intéresse une région des exons 12 à 16, elle définit le *Mbcr* représenté par les transcrits b2a2 ou b3a2. Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa. Cependant, la protéine

codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes.

Il existe d'autres variants de la translocation t (9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (*minor* BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de *BCR*. Elle produit une protéine chimérique e1a2 de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène *BCR* interrompu dans la μ -BCR (*micro*-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique e19a2 de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose. Enfin, d'autres recombinaisons sporadiques ont été rapportées: b2a3, b3a3, e1 a3 [114], e6a2 [115] ou e2a2 [116].

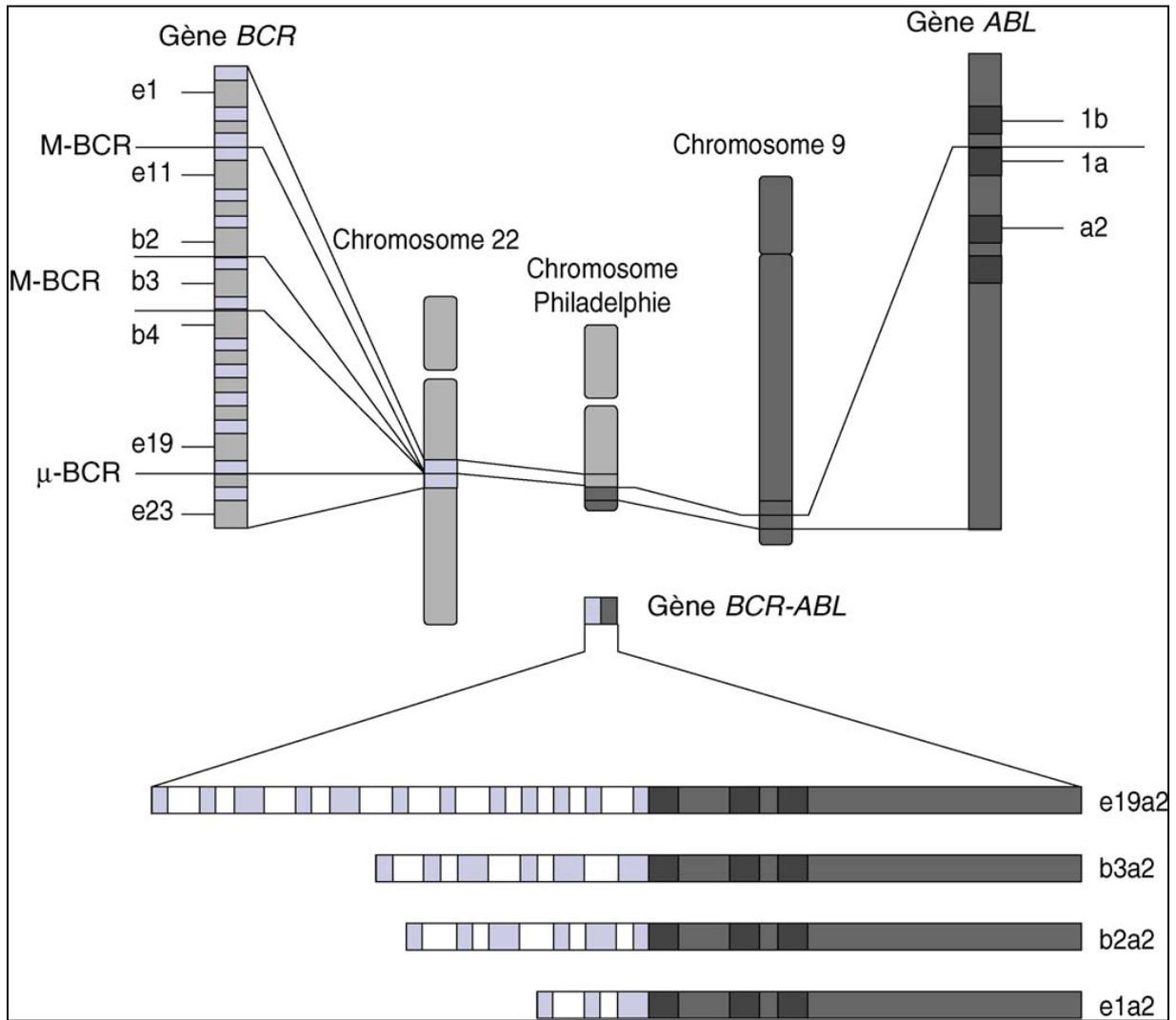


Figure 17 : Chromosomes 9 et 22, gènes *BCR*, *ABL* et *BCR-ABL* avec les différents sous-types d'acide ribonucléique (ARN) transcrits en fonction des points de cassure [72].

Description schématique des différents points de cassure dans les exons des gènes BCR-ABL, expliquant les différents sous-types d'ARN messagers transcrits.

2.3.2. Structure de la protéine chimérique Bcr-Abl

La protéine Bcr-Abl de 210 kDa comprend les trois domaines 1B, 2B et DBL de Bcr et les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'Abl.

Du côté de Bcr, le motif d'oligomérisation 1B est la partie la plus importante. La région N-terminale de Bcr est indispensable à la tétramérisation de la protéine Bcr-Abl et induit son autoactivation par transphosphorylations [117,118].

Le domaine 2B de Bcr contenant deux sites de liaison à des domaines SH2 est crucial pour le repliement de la protéine sur le domaine SH2 d'Abl. De plus, il est indispensable aux effets transformants induits par la protéine chimérique.

Le domaine SH1 possède l'activité tyrosine kinase d'Abl, responsable de la phosphorylation de substrats sur des résidus tyrosines. La fonction tyrosine kinase de Bcr-Abl est dérégulée et elle est indispensable aux effets transformants dans les cellules leucémiques [119]. Elle joue un rôle central dans la prolifération et la régulation de l'apoptose.

Le domaine SH2 reconnaît des motifs tyrosine phosphorylée, Enfin Le domaine SH3 de Bcr-Abl, représente le domaine d'autoinhibition de la protéine via un mécanisme de régulation intramoléculaire.

2.3.3 Mécanisme d'action de la protéine de fusion BCR-/ABL

L'accroissement des propriétés de phosphorylation, en particulier des fonctions tyrosine-kinase, de la protéine de fusion P210 joue probablement un rôle important dans la physiopathologie de la LMC. La partie de la protéine de fusion codée par BCR, et non pas seulement celle provenant d'ABL, participe aux propriétés oncogènes de P145 bcr/abl. En effet, des mutations ponctuelles dans les régions de BCR codant pour le site majeur d'autophosphorylation ou de tyrosine-phosphorylation inhibent l'activité transformante de la protéine de fusion P210 [120,121]. Un des mécanismes évoqués pour expliquer l'augmentation de l'activité kinase de P210 réside dans un effet de levée de la régulation négative liée au domaine SH3 d'abl. La liaison de la partie bcr au domaine SH2 d'abl modifierait la conformation de la protéine et inhiberait

l'action de régulation négative du domaine SH3 sur les propriétés tyrosine-kinase de P145. Quel que soit son mécanisme, l'importante activité de phosphorylation de la protéine de fusion P21aboutirait à l'activation d'une voie de signalisation habituelle pour les récepteurs tyrosine-kinase ou les tyrosines kinases non-récepteurs.

2.3.4. Oncogenèse induite par Bcr-Abl

➤ Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse et exagération de l'activité tyrosine kinase d'abl

Si la protéine Abl effectue des navettes entre le noyau et le cytoplasme, l'oncoprotéine Bcr-Abl est exclusivement cytoplasmique. Lors de la translocation t (9;22), il y a perte de l'extrémité N-terminale d'Abl impliquée dans l'autoinhibition de l'activité tyrosine kinase [122]. De plus, la partie Bcr de Bcr-Abl est à l'origine de dimères ou de tétramères Bcr-Abl qui facilitent l'autophosphorylation de l'oncoprotéine et son activation. La juxtaposition de Bcr à Abl a ainsi pour conséquence majeure l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase d'Abl [123].

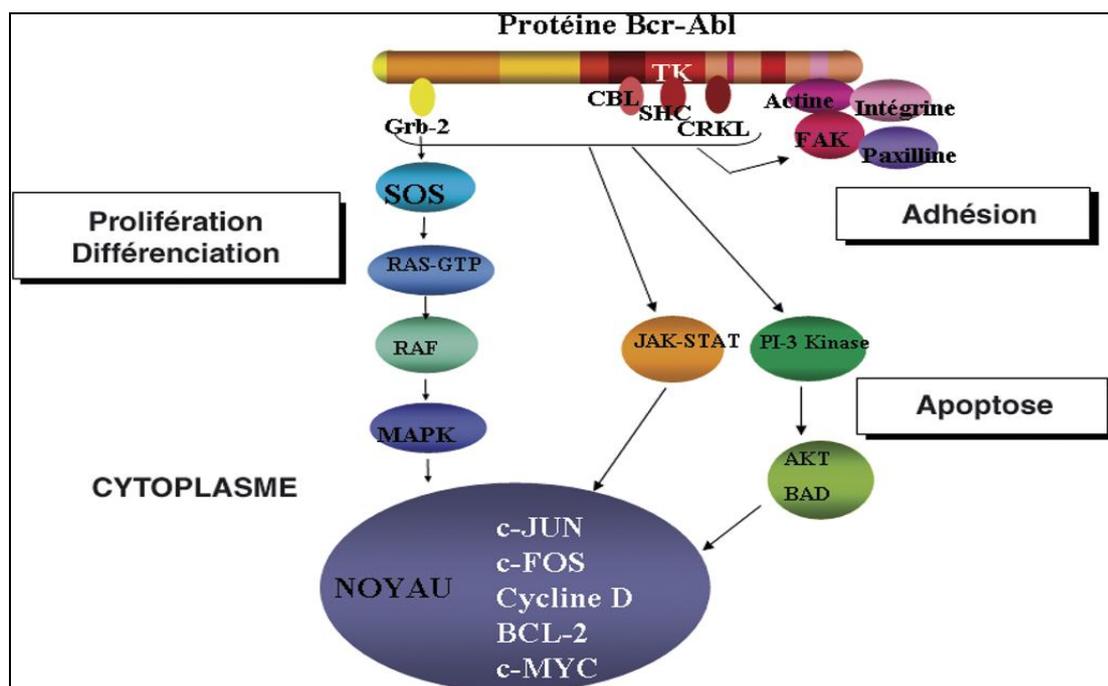


Figure 18 : Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation [123]

La phosphorylation d'un grand nombre de substrats par la protéine p210 BCR-ABL est directement responsable des caractéristiques de cette cellule leucémique. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisations impliquées dans la prolifération cellulaire et la différenciation (voies mitogéniques de Ras et des MAP kinases, voie de la PI3K ou voie de JAK/STAT, Myc...). Ces dernières sont impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose de différenciation, et d'adhésion cellulaire (Fig. 18).

➤ **Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine Bcr-Abl dérégulée**

Les cellules tumorales immatures présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire [124]. L'adhésion cellulaire est médiée par différentes familles de molécules comme les intégrines.

Ces derniers vont inhiber la prolifération cellulaire qui se trouve diminuée dans les cellules leucémiques.

Ainsi, la phosphorylation par Bcr-Abl de protéines comme Crkl, la paxilline ou la talline, jouerait un rôle important dans cette dérégulation (Fig. 18).

➤ **Activation de signaux mitotiques**

L'autophosphorylation du résidu tyrosine 177 de la protéine Bcr-Abl permet la fixation de la protéine Grb-2 qui, liée à Sos, stabilise la forme activée de Ras. Cependant, deux autres protéines, substrats de Bcr-Abl, peuvent aussi activer Ras : Shc se liant à SH2 et Crkl se liant à SH3 [125,126]. Ras activée peut, via les protéines Raf, Mek et Erf, activer à son tour d'autres gènes induisant un signal prolifératif.

Une autre voie, celle de Jak Kinase, joue aussi un rôle important. En effet, Bcr-Abl peut activer, via Grb-2, les protéines STAT sans passer par la phosphorylation des Jak kinases. De même, la voie des PI3 kinases peut, aussi, être activée [127] via Grb2, induisant un signal prolifératif et antiapoptotique via Akt [128] (Fig. 18).

➤ **Inhibition de l'apoptose**

Bcr-Abl bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases [129, 130]. Cet effet est dû en partie à la phosphorylation de la protéine proapoptotique Bad ou à l'hyperexpression de la protéine antiapoptotique Bcl-2 via des voies de signalisation Ras- ou PI3 kinase-dépendantes (Fig. 18). D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines STAT ou encore la voie NFkB, interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-ABL.

➤ **Dégradation de protéines par le protéasome**

La protéine Bcr-Abl, comme la protéine Abl, induit la dégradation via le protéasome des protéines Abi-1 et Abi-2 [131], inhibiteurs physiologiques de l'activité kinase d'Abl. Elle induit aussi la dégradation de protéines participant à la réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques BCR-ABL positives.

➤ **Instabilité génomique**

La translocation t(9;22) entraîne la synthèse d'une protéine à activité tyrosine kinase accrue, induit une augmentation de la survie cellulaire par inhibition de l'apoptose et une prolifération cellulaire avec maintien de la différenciation. Cependant, l'instabilité génomique observée, probablement responsable de l'apparition d'anomalies cytogénétiques surajoutées et de l'activation de divers gènes dont la coopération avec Bcr-Abl est indispensable, explique le passage de la maladie vers une phase plus avancée (accélération ou crise blastique). La responsabilité directe de Bcr-Abl n'est pas entièrement démontrée. Enfin, de nombreuses protéines oncogéniques peuvent coopérer avec Bcr-Abl et participer à la progression de la maladie, par exemple les Src kinases, qui semblent jouer un rôle important dans les transformations lymphoblastiques [132]. Autre exemple, le gène Evi-1 a été retrouvé dans des crises blastiques, avec une dysmégacaryopoïèse.

➤ **Attitude thérapeutique actuelle de la LMC**

Actuellement, un pourcentage restreint de patients présentant une LMC guérissent grâce à l'allogreffe de moelle osseuse. Des stratégies thérapeutiques nouvelles sont donc nécessaires pour améliorer ces résultats [133].

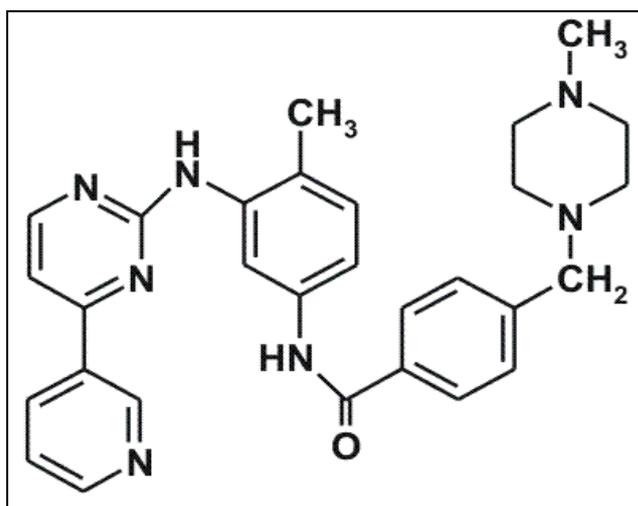
Il est bien établi que l'anomalie moléculaire bcr-abl est l'élément causal de la LMC et que l'activité tyrosine kinase est essentielle au pouvoir transformant de

la protéine chimérique bcr-abl. Récemment, l'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles molécules appelées, inhibiteurs de tyrosine kinase, capables de bloquer l'activité enzymatique anormale des cellules leucémiques et d'entraîner un arrêt de leur prolifération en les induisant vers l'apoptose [134].

IV- Monographie des inhibiteurs de tyrosine kinases

1. Imatinib : Glivec®, STI-571

1.1 Formule chimique :



1.2. Historique :

- 1960 : Identification d'une mutation génétique chez les patients atteints de LMC.
- Dans les années 80 : Un lien est établi entre le chromosome Philadelphie et la Tyrosine kinase.
- 1990 : Découverte des inhibiteurs de Bcr-Abl. Sélection de la molécule mère parmi les inhibiteurs de la PKC.
- 1992 : 1er lot de Glivec synthétisé.

- 1996 : Activité démontrée dans des cellules modifiées Bcr-Abl chez des souris syngéniques.
- Juin 1996 : premier patient atteint de LMC traité.
- Juin 1999 : Début des essais de phase II.
- Juin 2000 : Début des essais de phase III.
- Mai 2001 : Approbation pour la LMC par la FDA.
- Fév. 2002 : Approbation pour le GIST par la FDA.
- Août 2002 : FDA accorde le statut d'examen prioritaire à Glivec en tant que traitement de première intention de la LMC à un stade précoce [135]

1.3. Genèse de l'imatinib

L'imatinib a été sélectionné à partir d'une série de molécules synthétisées pour inhiber le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R). Le CGP53716 qui présente une activité inhibitrice forte sur le PDGFR possède également une activité puissante contre la tyrosine kinase Abl. L'optimisation de ces composés phenylaminopyrimidine a donné naissance au CGP57148 pour l'inhibition de la kinase v-Abl. Le CGP57148 a fait l'objet, dans un premier temps, d'études in vitro et in vivo sur des modèles murins, il inhibait sélectivement la prolifération des cellules exprimant Bcr-Abl in vitro et in vivo avec une pharmacocinétique optimale et favorise la croissance des progéniteurs hématopoïétiques normaux dans des cultures de progéniteurs de patients atteints de LMC.

Le CGP57148 inhibe l'activité tyrosine kinase de c-Abl, de Bcr-Abl ainsi que des récepteurs c-Kit (tumeurs solides), et de PDGF-R (leucémies myéломocytaires chroniques) [136]. L'imatinib se révèle plus efficace sur le PDGF-R et c-Kit. Néanmoins des études précliniques ont par la suite confirmé que cet inhibiteur développé sous le nom de STI571 inhibait bien

spécifiquement la croissance de la plupart des lignées exprimant Bcr-Abl [137]. Ces résultats précliniques ont été à la base du développement de deux études cliniques de phase 1 ayant pour but de déterminer la dose optimale de STI571 pour le traitement des patients atteints de LMC. Par la suite cette molécule sera développée par la firme pharmaceutique Novartis sous le nom d'imatinib-mésylate ou imatinib et sera commercialisée pour le traitement des patients sous le nom de Glivec®, depuis lors, un générique est également apparu sur le marché marocain, sous le nom d'Imatec®.

1.4. Imatinib et LMC

L'efficacité de l'imatinib a été mise en évidence pour le traitement de la LMC en phase chronique dans des essais cliniques avancés faisant de l'imatinib un prototype d'inhibiteur de tyrosine kinase qui valide le concept des tyrosines kinases en tant que cible thérapeutique. Plusieurs équipes ont par la suite démontré l'efficacité de la thérapeutique dans les phases plus avancées de la maladie [138, 139]. Cependant, alors que les réponses hématologiques en phase chronique sont durables, les rémissions hématologiques observées chez des patients en crise blastique sont de courte durée avec un échappement qui intervient chez 60% des patients après six mois de traitement continu. Chez les patients qui présentent des réponses transitoires à l'imatinib, l'acquisition de résistance est typiquement associée à une diminution de l'efficacité d'inhibition de l'activité kinase de Bcr-Abl [140].

1.5. Mécanisme d'action de l'imatinib

La connaissance structurale du site actif de la tyrosine kinase Abl a permis de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'imatinib et sa spécificité [141,142]. L'imatinib agit par inhibition compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique de la protéine kinase

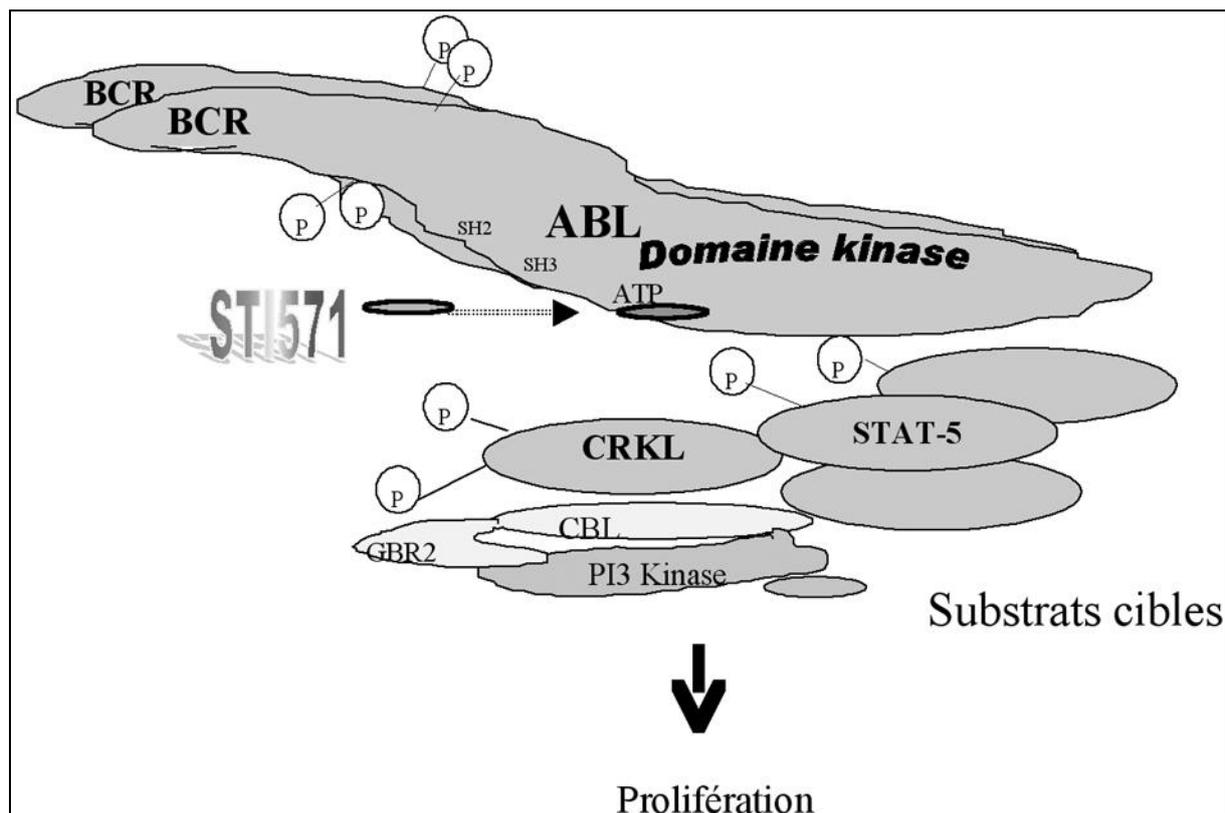


Figure 19 : Mécanisme d'action de l'imatinib [143].

L'imatinib entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du domaine tyrosine kinase d'Abl. Le blocage du site catalytique conduit à une inhibition de la phosphorylation des substrats cibles.

La spécificité de l'imatinib pour Bcr-Abl tient d'une conformation particulière de la protéine dans un état inactif qui aboutit à la formation d'une poche profonde (poche de liaison à l'inhibiteur) dans laquelle va se loger l'inhibiteur en se fixant à la fois à des résidus spécifiques de Bcr-Abl et à des résidus de liaison à l'ATP et en empêchant la fixation des substrats de la kinase.

1.6. Indications:

Glivec® est indiqué dans le traitement [144]:

- des patients adultes et enfants 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.

- des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- des patients adultes atteints de syndrome myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1- PDGFR α .
- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.
- le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints

de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

1.7. Pharmacocinétique

L'administration de l'imatinib par voie orale permet d'obtenir des concentrations maximales en 2 à 4 heures. Sa biodisponibilité est de 98% mais un repas riche en lipide peut réduire son absorption. Le métabolisme se fait majoritairement via le cytochrome P-450 3A4 [144]. Le principal métabolite est un dérivé N-diméthyl pipérazine ayant un effet *in vitro* similaire à celui de la molécule mère. La demi-vie de l'imatinib est de 18 heures. Son élimination est principalement sous forme inchangée (5% dans les urines, 20% dans les fèces).

1.8. Posologies:

La dose prescrite doit être administrée par voie orale, avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastrointestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en deux prises de 400 mg par jour, matin et soir. Pour les patients (enfants) incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dilué dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme.

400mg / jour (prise unique) en phase chronique de LMC, 600 mg (en une ou deux prises) dans les phases accélérées ou en crise blastique, avec augmentation respective à 600mg et 800mg par le spécialiste si la réponse est jugée insuffisante, la tolérance restant correcte et sous surveillance rapprochée.

- La posologie recommandée de Glivec® est de 600 mg/jour chez les patients atteints de LAL Ph+.

- La posologie recommandée de Glivec® est de 400 mg/jour chez les patients atteints de SMD/SMP dans une période médiane de 47 mois

- La dose recommandée de Glivec® est de 100 mg/jour chez les patients atteints de SHE/LCE. Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables.

- 400mg / jour dans les GIST le traitement par Glivec® a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la durée médiane est de 7 mois

- la posologie recommandée de Glivec® est de 800 mg/jour chez les patients atteints de DFSP [144, 145].

Il est clairement admis aujourd'hui qu'une réponse moléculaire majeure se définit par une diminution supérieure à 3 logarithmes du taux de transcrit BCR-ABL évalué à partir du sang des patients. La réponse moléculaire complète correspond à l'absence de détection du transcrit BCR-ABL par PCR nichée.

1.9. Effets indésirables

- Les effets secondaires hématologiques (grade 3 ou 4) ont été une anémie (7% des patients en phase chronique et 39% des patients en phase accélérée), une thrombopénie (20% des patients en phase chronique et 43% des patients en phase accélérée) et une neutropénie (35% des patients en phase chronique et 58% des patients en phase accélérée). Cette toxicité hématologique est le plus souvent le témoin de l'effet thérapeutique parce que la majorité de l'hématopoïèse chez ces patients provient du clone Ph+. Il est donc conseillé de poursuivre le traitement (en diminuant éventuellement la dose jusqu'à un minimum de 300 mg/jour) malgré les cytopénies.
- Les oedèmes palpébraux matinaux et transitoires et les oedèmes des membres inférieurs sont plus fréquents (39%). Liés à une rétention hydrosodée, ils répondent bien aux diurétiques. Modérés chez les patients

jeunes, ils doivent être considérés avec attention chez les patients insuffisants cardiaques ou âgés chez lesquels quelques OAP ont été décrits.

- Les myalgies (40%) sont dose-dépendantes et peuvent être inconfortables, en pratique; les arthralgies vraies sont plus rares (13%), et crampes musculaires
- Les nausées et les vomissements sont réduites quand il est pris à la fin du petit déjeuner et répondent bien aux anti-nauséux comme la dompéridone ; les diarrhées peuvent gêner les patients (25%) mais répondent aux traitements symptomatiques
- Quelques rashes cutanés existent également [144, 145].

1.10 Interactions médicamenteuses :

➤ Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib:

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib.

➤ Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, *Hypericum perforatum* (millepertuis))

pourraient donc réduire significativement l'exposition systémique au Glivec, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique.

➤ **Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec :**

L'imatinib augmente la valeur moyenne de la Cmax de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Glivec doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine). Par ailleurs, Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, telque les statines, etc.).

La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

Le paracétamol, initialement interdit avec le GLIVEC* (un cas mortel) peut être prescrit si nécessaire, de façon isolée et à dose modérée, le problème majeur restant l'automédication à domicile de l'antalgique le plus fréquemment utilisé [144].

Grossesse et allaitement

Grossesse

Glivec® ne doit pas être utilisé à moins d'une 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

Les informations concernant la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Les études chez deux patientes qui allaitaient ont montré que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être distribués dans le lait maternel [144].

1.11 Résistances à l'imatinib

Lorsque l'on est confronté à une résistance à l'imatinib, il est important de distinguer les patients qui sont réfractaires au traitement (résistance primaire) des patients qui échappent au traitement après avoir obtenu une réponse initiale (résistance secondaire) [146].

- **Résistance primaire**

Une résistance primaire à l'imatinib se définit selon les critères suivants : absence de rémission hématologique après 3 mois de traitement ; absence de réponse cytogénétique (plus de 95 % de cellules médullaires Ph+) après 6 mois d'IM ; absence de réponse cytogénétique majeure (moins de 35 % de cellules médullaires Ph+) à 12 mois ; absence de réponse cytogénétique complète (RCC) au traitement à 18 mois.

- **Résistances secondaires**

Ce sont des pertes de réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire observées au début du traitement.

Il peut donc s'agir de la perte de la réponse hématologique associée à une progression de la LMC ; de la perte de la RCC et/ou d'une augmentation du nombre de mitoses médullaires Ph+ ; de l'acquisition d'anomalies au caryotype additionnelles dans les clones cellulaires Ph+ ; et enfin d'une augmentation du taux de transcrit BCR-ABL de plus de 0,5 log confirmée au cours de 2 examens

successifs à moins d'un mois d'intervalle. D'autres critères ont également été précisés, comme la détection de mutations dans le domaine TK de c-ABL [147].

Plusieurs mécanismes de résistances semblent exister :

- Amplification de bcr-abl : Environ 10 % des résistances à l'imatinib seraient associées à une augmentation de la production de la protéine de fusion, typiquement par amplification du gène BCR-ABL ou par l'acquisition d'un second chromosome Ph [146,148].
- Des mutations dans le domaine kinase de bcr-abl : Les mutations ponctuelles dans le domaine kinase de BCRABL constituent le mécanisme de résistance secondaire à l'imatinib le plus fréquent [146,149]. Les mutations sont retrouvées dans différentes régions de la TK, notamment dans 4 régions fonctionnelles principales : La région impliquée dans le site de fixation de l'ATP (boucle P), La thréonine 315 (mutation T315I), La méthionine 351 (mutation M351T), La boucle A.
- Phénomènes pharmacologiques aboutissant à un sous-dosage intracellulaire de l'imatinib : En plus de l'accessibilité de Glivec® à sa cible, il est à noter que la résistance peut également être liée à une concentration plasmatique insuffisante d'imatinib. Une récente étude de dosage plasmatique de l'imatinib par HPLC démontre que certains patients traités à la dose de 400 mg/jour n'atteignent pas une concentration plasmatique efficace [150]. Cet examen biologique permet de dépister des éventuelles interactions médicamenteuses susceptibles de diminuer la concentration plasmatique d'imatinib, ou les défauts d'observance de certains patients.
- Pompes d'efflux/influx de l'imatinib : Par analogie avec d'autres modèles cancéreux, une augmentation de l'expression du gène *MDR1/ABCG1*

(déterminant la synthèse de la pompe d'efflux de la glycoprotéine P) a été initialement décrit au sein d'une lignée cellulaire LAMA84R résistante à l'imatinib, Par ailleurs, l'inhibition de la pompe d'influx hOCT1 conduit à une diminution de la concentration intracellulaire du Glivec® dans un modèle cellulaire [151].

- Une approche ciblée sur certains gènes permet de suggérer l'implication possible de la voie de signalisation des Src kinases. La surexpression de *LYN* a été démontrée dans une lignée K562 résistante à l'imatinib et chez des patients en phase accélérée de leur LMC et résistants au Glivec®.
- Apparition d'anomalies chromosomiques supplémentaires,

- **Vaincre la résistance**

Dans la lutte contre la résistance, d'autres inhibiteurs de l'activité TK de c-ABL ont été identifiés. Parmi eux, le dasatinib et le nilotinib sont actifs in vitro sur la plupart des mutations, à l'exception de la mutation T315+ qui reste un véritable défi thérapeutique.

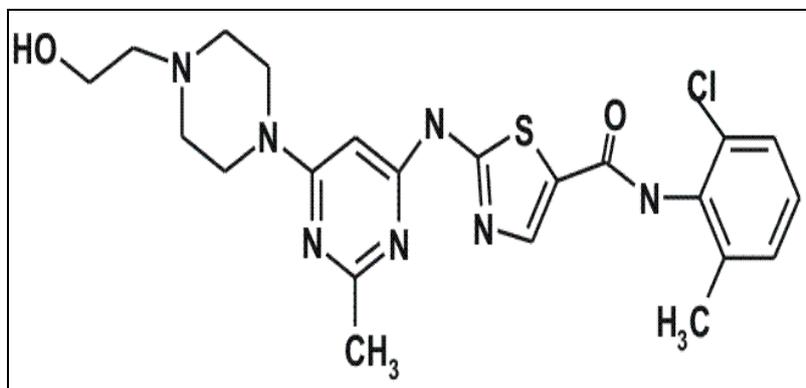
Une des stratégies thérapeutiques pour vaincre la résistance et/ou pour améliorer une réponse suboptimale au traitement par imatinib est d'augmenter la posologie. L'augmentation de dose peut en effet être bénéfique lorsque la résistance est liée à une réactivation de l'activité TK de BCR-ABL.

Dans la lutte contre la résistance, d'autres inhibiteurs de l'activité TK de c-ABL ont été identifiés. Parmi eux, le dasatinib (Sprycel®, BMS) et le nilotinib (AMN 107, Novartis) sont actifs in vitro sur la plupart des mutations, à l'exception de la mutation 315 qui reste un véritable défi thérapeutique.

2- Autre molécules

- **Dasatinib : Sprycel®**

Formule chimique



Mécanisme d'action :

Le DASATINIB est un dérivé pyrimidinique, qui a un mécanisme d'action semblable à celui de l'imatinib, il 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.

Son intérêt clinique est d'être efficace dans certaines formes de leucémies résistantes à l'imatinib [152].

Indications

Le Dasatinib est indiqué:

- Chez l'adulte, en seconde ligne, dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de **résistance ou intolérance** à un traitement antérieur incluant l'imatinib,
- Le traitement de la **leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)** à chromosome Philadelphie (Ph+),
- Le traitement de la **LMC en phase blastique lymphoïde** en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur [152].

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.

Augmentation de la posologie:

Dans les études cliniques conduites chez des patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+, des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour (LMC en phase chronique) ou à 180 mg une fois par jour (phase avancée de LMC ou LAL Ph+) étaient autorisées chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée [153].

Effets indésirables :

Myélosuppression : 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.

Accidents hémorragiques : dans l'ensemble des études cliniques, une hémorragie sévère du système nerveux central (SNC) est survenue chez moins de 1% des patients

Rétention hydrique : Dasatinib est associée à des rétentions hydriques. Dans l'ensemble des études cliniques, des rétentions hydriques de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 10% des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4, rapportés respectivement chez 7% et 1% des patients. Des ascites et des oedèmes généralisés de grade 3 ou 4 ont été rapportés pour chacun d'eux chez moins de 1% des patients. Des oedèmes pulmonaires non-cardiogéniques de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 1% des patients

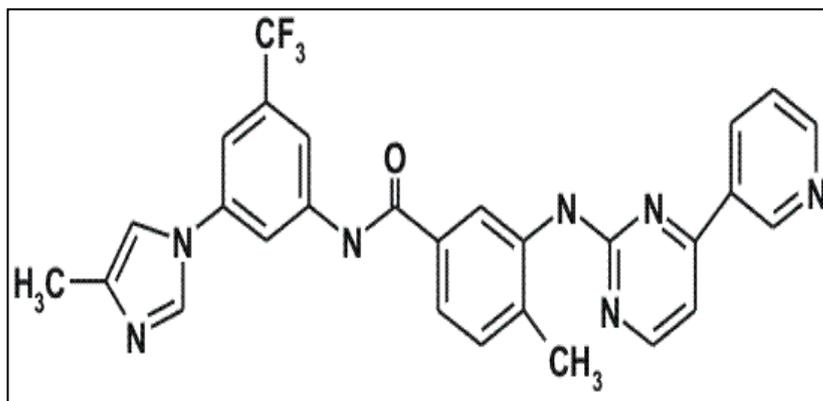
Allongement de l'intervalle QT : les données *in vitro* suggèrent que Sprycel® peut potentiellement entraîner un allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT) [153].

Interactions médicamenteuses :

Le dasatinib est un inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments coadministrés, qui sont principalement métabolisés par le CYT P450 ou qui modulent son activité. Par conséquent il présente les mêmes interactions médicamenteuses que l'imatinib. En plus, d'autre molécule sont déconseillées avec le dasatinib tels que les antihistaminiques H2, les inhibiteurs de pompe à protons ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium qui peuvent réduire l'exposition au dasatinib [153].

- Nilotinib : Tasigna®

Formule chimique



Mécanisme d'action :

Tasigna® 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. Il inhibe aussi la PDGFR et la kinase c-kit aux doses thérapeutiques.

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 Ph+, chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique [154].

Indications :

Tasigna® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Tasigna® représente donc une alternative au traitement par dasatinib. Certaines mutations ne sont pas sensibles au Nilotinib, alors que d'autres, qui sont insensibles au Dasatinib comme la mutation F317L est sensible au Nilotinib [154].

Posologie

La dose initiale recommandée est de 400 mg deux fois par jour, soit 800 mg par jour. Les prises journalières doivent se faire, à 12 heures d'intervalle environ, en dehors des repas.

- Durée du traitement : aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.
- En cas de toxicité hématologique : administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (érythropoïétine ou facteur de croissance des granulocytes, G-CSF). Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement.
- 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 1 fois/jour après résolution de la toxicité. Si cela est cliniquement justifié, une nouvelle augmentation de la posologie à 400 mg 2 fois/jour doit être envisagée [154].

Effets secondaires

La principale manifestation toxique du nilotinib est la myélosuppression avec thrombopénie (27 %), neutropénie (15 %) et anémie (13 %), justifiant une surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours en début de traitement, puis tous les mois.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents rapportés jusqu'à présent sont éruption cutanée, prurit, nausées, céphalées, fatigue, constipation et diarrhées, allongement de l'intervalle QT, augmentation des taux de lipase [154,155].

Grossesse et allaitement

- Grossesse : Tassigna® ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation en cours de grossesse la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Une contraception efficace doit être conseillée aux femmes en âge de procréer pendant le traitement.

- Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement car le risque pour l'enfant ne peut être exclu [154].

Interactions médicamenteuses

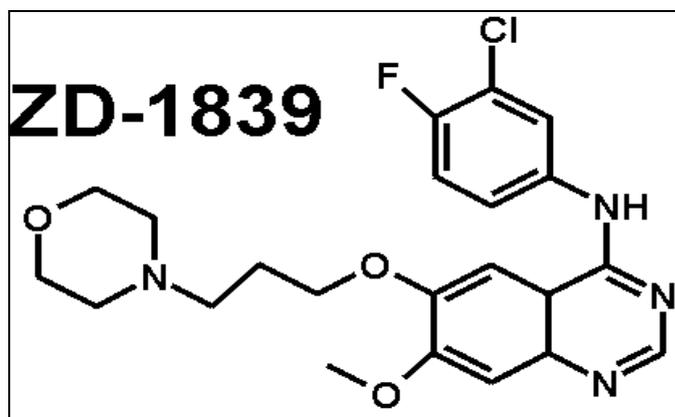
Il présente les mêmes interactions médicamenteuses que le dasatinib.

Contre-indication

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

- Gefitinib : ZD 1839, **Iressa**®

Formule chimique



Mécanisme d'action :

ZD1839 (**Iressa**®) est une petite molécule dérivée des quinazolines, qui inhibe de façon réversible l'activité tyrosine kinase d'EGFR, par compétition avec le site de fixation de l'ATP au niveau intracellulaire [156]. Le ZD 1839 inhibe l'autophosphorylation et la transphosphorylation d'EGFR. Il a une action antiproliférative et proapoptotique, seul ou en association avec différents cytotoxiques.

Le gefitinib est administrée par voie orale. A faible dose c'est un cytostatique, à dose plus élevés il inhibe fortement la prolifération, a un effet proapoptotique il inhibe la formation de clones. Son effet sur la diminution de la phosphorylation de l'EGFR est dose dépendante in vitro et in vivo. Il existe une potentialisation, additive et synergique, en association avec les agents cytotoxiques (taxanes, sels de platine, anthracyclines, étoposide, topotecan), à la radiothérapie et au trastuzumab (157, 158, 159)

In vivo, son effet sur la croissance tumorale est observé à partir de 50mg /kg, il est maximum pour des doses de 150 à 200mg/kg

Indications

Iressa® est utilisé pour traiter les adultes contre le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique. Il est utilisé chez les patients dont les cellules cancéreuses présentent une mutation génétique qui produit EGFR.

Des études en cours pour le traitement d'autres types de cancer tels que :

- le cancer de la prostate, hormono-indépendant,
- le cancer du sein, après échec des thérapeutiques habituelles,
- les cancers ORL,
- le cancer colo-rectal, indication émergente,
- le cancer de l'ovaire.

Pour toutes ces indications, des études sont actuellement en cours [160].

Posologie :

Le Gefitinib est administré par voie orale, à la dose habituelle de 500 mg/m², en continu

Effets indésirables

Ils sont en général assez faciles à contrôler, mais peuvent être assez handicapantes pour le patient. Il faut se souvenir qu'il s'agit d'un traitement souvent prolongé.

➤ *Plus courants :*

Diarrhée, éruptions cutanées, sécheresse de la peau, urticaire, acné, nausées

➤ *Moins courants :*

Sécheresse de la bouche, fatigue prononcée, vomissement, perte d'appétit.

➤ *Rares :*

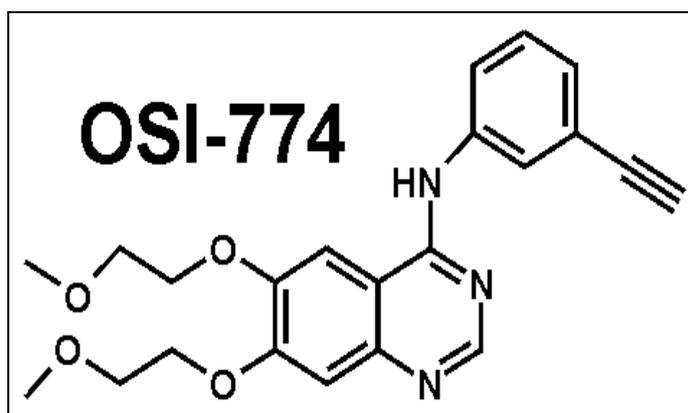
Difficulté à respirer, aggravation de la toux ou de la fièvre, sang dans l'urine, dans les selles ou autre saignements.

Acné, chute temporaire des cheveux, démangeaisons, déshydratation, nausée, vomissement, peau sèche, perte d'appétit.

Faiblesse, légère éruption, lésions dans la bouche [160].

- Erlotinib : OSI-774, CP-358.774, Tarceva®

Formule chimique



Mécanisme d'action :

Tarceva® est une quinazoline orale, qui possède une activité inhibitrice TK réversible sur HER1. Des études précliniques ont montré qu'OSI-774 Tarceva® était un inhibiteur sélectif de l'autophosphorylation de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF et de la prolifération cellulaire [158], dans des modèles in vitro et de xénogreffes chez la souris. L'erlotinib bloque la croissance en phase G0/G1 du cycle cellulaire avec une accumulation de la protéine p27, inhibitrice de cycline, et une entrée des cellules tumorales en apoptose [158, 159].

Indications :

L'erlotinib a obtenu l'AMM en 2005 dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Il est indiqué aussi pour traiter le cancer du pancréas métastatique en association à la gemcitabine [160].

Posologie :

La posologie recommandée d'IRESSA est de un comprimé de 250 mg une fois par jour [160].

Effets indésirables

➤ *Plus courants*

- Diarrhées
- Éruptions cutanées, assèchement et démangeaisons de la peau, acné
- Nausées et vomissements

➤ *Moins courants*

- Assèchement ou ulcérations de la bouche
- Maux de tête
- Fatigue
- Troubles de la vue (vue embrouillée, rougeur, douleurs ou assèchement des yeux)
- Troubles du foie (coloration jaune des yeux ou de la peau)
- Pertes d'appétit

➤ *Rares*

- Répiration difficile, aggravation de la toux ou de la fièvre
- Présence de sang dans l'urine ou les selles (selles noires ressemblant à du goudron ou autres hémorragies [160]).

Interactions médicamenteuses :

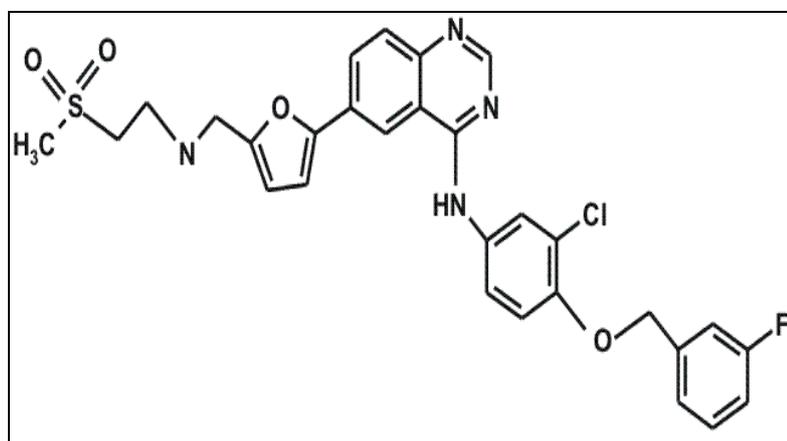
L'erlotinib peut interagir avec d'autres médicaments comme l'érythromycine, le kétoconazole, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine. Ainsi que certains anticoagulants tels que le warfarine (Coumarine).

Contre indication :

Chez la femme enceinte et allaitante.

- **Lapatinib : Tyverb®**

Formule chimique



Mécanisme d'action :

Il s'agit d'une petite molécule de la famille des 4 anilinoquinazolines, qui inhibe l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs ErbB1 et ErbB2. Agissant au niveau de la tyrosine kinase, il peut agir que le récepteur extracellulaire soit actif ou non, et il pourrait agir sur plusieurs effecteurs intracellulaires [161].

Posologie :

Le lapatinib est administré en association à la capecitabine.

La posologie recommandée de lapatinib est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu. La dose quotidienne ne doit pas être divisée. Le lapatinib doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas. 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 [161].

Indication :

Le lapatinib a obtenu une AMM dans le traitement de cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le capécitabine. Et chez les patients qui ont une sur-expression de l'antigène HER2 et qui ont déjà reçu un traitement par anthracycline, et par taxane, et ne répondent plus au trastuzumab [162].

Autres indications

De nombreuses études en phases II ou III sont en cours :

- Cancer de l'ovaire en adjuvant post-opératoire ou en cas de rechute (en association avec le topotecan),
- Cancer du poumon non à petites cellules (en association avec le pemetrexed),
- Cancers ORL opérés de mauvais pronostic,
- Cancers de l'estomac sur-exprimant ErbB2,
- Cancer du pancréas (en association avec la capécitabine),
- Cancers coliques en association avec la capécitabine et l'oxaliplatine,
- Tumeurs cérébrales (glioblastomes, astocytomes),
- Cancer métastatique du col utérin.

Effets indésirables

- **Diarrhée**

Dans l'association habituelle à la capécitabine, la diarrhée survient dans environ 20% des cas (quelques cas de nausées et vomissements).

- **Toxicité cutanée**

Il est difficile d'attribuer l'érythrodysesthésie palmo-plantaire au lapatinib, puisque les principales études ont eu lieu en association avec la capécitabine qui peut donner un syndrome mains - pieds. Il en est de même des rashes parfois observés.

- **Atteinte cardiaque**

Chez un certain nombre de malades, on a observé une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Cependant, après arrêt, on observe souvent un retour à la normale, permettant la reprise du traitement. La signification exacte de cette 'toxicité' mérite de plus amples explorations [163].

Interaction médicamenteuse

La coadministration du Tyverb* avec des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 est déconseillée. La coadministration du Tyverb* avec des inducteurs ou des inhibiteurs faibles à modérés du cytochrome CYP3A4 doit être soigneusement évaluée [163].

Associations déconseillées

-Antibiotiques : Rifampicine, Rifabutine, Rifapentine, Clarithromycine, Erythromycine,

-Anticonvulsivants : Phénytoïne, Carbamazépine, Barbituriques

-Antirétroviraux : Efavirenz, Nevirapine, Delavirdine, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Darunavir

-Glucocorticoïdes oraux : Cortisone, Hydrocortisone, prednisone, Methylprednisolone, Dexaméthasone (> 1,5 mg)

-Antifongiques: Itraconazole, Kétoconazole, Fluconazole, Voriconazole

-Inhibiteurs calciques: Verapamil, Diltiazem

-Antidépresseurs: Nefazodone, Fluvoxamine

-Antiacides : Ils doivent être pris 1 heure avant ou 1 heure après la prise de Tyverb*

-Autres : Modafinil, Cimétidine, Amiodarone, Pamplemousse frais ou en jus, Millepertuis [163].

Grossesse et allaitement

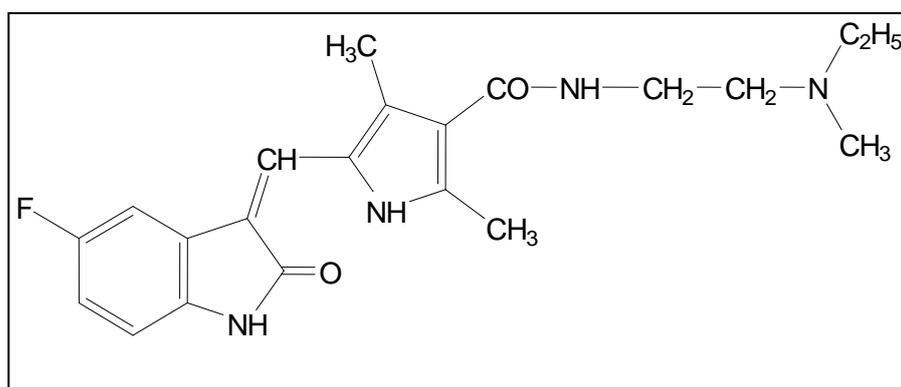
Tyverb* ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité avérée. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement.

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement [163].

- **Sunitinib, SU11248, Sutent®**

Formule chimique



Mécanisme d'action

Le sunitinib est un dérivé indoline-2-one qui a été identifié comme un inhibiteur multityrosine kinase 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) [164].

Indications

Le sunitinib maléate a obtenu une double AMM dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance, et dans le traitement de carcinome rénal à cellules claires métastatique (MRCC) en première ligne thérapeutique. Des essais de phase III sont en cours dans les cancers du sein et dans les cancers colorectaux [161].

Posologie

Une dose de 50 mg/j du sunitinib est indiquée dans le traitement du carcinome rénal en premier ligne pendant 4 semaines consécutives, suivi d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.

Le sunitinib, à la dose de 50 mg/j quatre semaines sur six, est indiqué dans le traitement des GIST résistant à l'imatinib ou en cas de mauvaise tolérance de ce traitement [165].

Effets indésirables

Pour obtenir une liste exhaustive des effets indésirables, il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) [165].

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
 - très fréquent : anémie ;
 - fréquent : neutropénie, thrombocytopénie.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (très fréquents) : anorexie.
- Affections du système nerveux (très fréquent) : dysgueusie, céphalées.
- Affections vasculaires (très fréquent) : hypertension.
- Affections gastro-intestinales :
 - très fréquent : diarrhée, nausée, stomatite, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale ;
 - fréquent : glossodynie, constipation, douleur buccale, flatulence, sécheresse de la bouche, reflux gastro-œsophagien.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
 - très fréquent : modification de la couleur de la peau, érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash ; Une atteinte des mains et des pieds syndrome mains-pieds
 - fréquent : modification de la couleur des cheveux, sécheresse de la peau.
- Affections endocriniennes (fréquent) : hypothyroïdie.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (fréquent) : épistaxis.
- Affections du rein et des voies urinaires (fréquents) : chromaturie.

- Affections musculosquelettiques et systémiques (fréquent) : douleurs des extrémités, arthralgie, myalgie.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
 - très fréquent : fatigue/asthénie, inflammation des muqueuses ;
 - fréquent : œdème.
- Investigations (fréquent) : baisse du taux d'hémoglobine, élévation de la créatinine, phosphokinase sérique, diminution de la fraction d'éjection, élévation de la lipase, baisse du nombre des plaquettes.

Interactions médicamenteuses

- inhibiteur du CYP 3A4 (kétoconazole, ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) : risque d'augmentation des concentrations de sunitinib.

L'association de Sutent® avec ces inhibiteurs devra être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP 3A4 minimal ou nul devra être envisagée. Si cela n'est pas possible, la dose de Sutent* pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg, sous surveillance étroite de la tolérance.

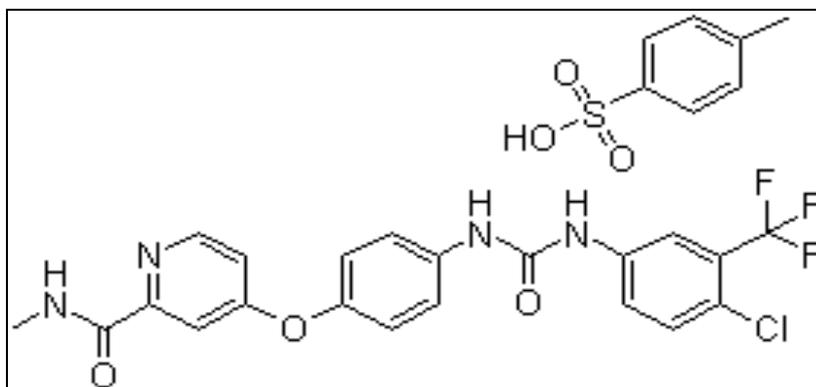
- inducteur du CYP 3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) : risque de diminution des concentrations de sunitinib. L'association de Sutent® avec ces inducteurs devra être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP 3A4 nul ou réduit devra être envisagé.

Si cela n'est pas possible, la dose de Sutent® pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg), sous surveillance étroite de la tolérance.

- anticoagulant (warfarine, acénocoumarol) : de rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par Sutent® [165].

- **Sorafenib : Nexavar***

Formule chimique



Mécanisme d'action:

Le sorafenib est un inhibiteur de protéine-kinases Raf kinase, VEGF-R1,-R2 et -R3, PDGFR- β , Flt3, c-kit et RET ayant un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogenèse) [166].

Indications

Le sorafenib, administré par voie orale, est commercialisé sous le nom de Nexavar® et bénéficie, depuis juillet 2006, d'une AMM avec l'indication « 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 ».

Il est également indiqué dans le carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) [166].

Posologie

La dose recommandée est de 400 mg en deux prises quotidiennes. À 600 mg, il persiste une toxicité limitante cutanée. Il est recommandé d'administrer le sorafenib 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 sorafenib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas [166].

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus courants sont :

- **Toxicités dermatologiques :**

Syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire et éruption sous forme de rash survenant en début de traitement. Il est rare qu'une interruption définitive du traitement soit nécessaire.

- **Hypertension artérielle :**

Le plus souvent d'intensité légère ou modérée, répondant aux traitements antihypertenseurs standards.

- **Hémorragies :**

Une augmentation du risque hémorragique peut survenir. Si un événement hémorragique nécessite une intervention médicale, un arrêt définitif du traitement par Nexavar doit être envisagé.

Le risque hémorragique serait plus important en cas de prise simultanée d'anticoagulant.

- **Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde :**

Le risque d'ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde serait de l'ordre de 2,9%. Les patients ayant une maladie coronarienne instable ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde [167].

Contre -indications :

Les contre-indications à la prescription du sorafenib sont les suivantes :

- âge inférieur à 18 ans ;
- Insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de six mois ;
- Insuffisance cardiaque de stade supérieur ou égal à 2 (patient essoufflé à la moindre activité physique) ;
- Hypertension artérielle ou trouble du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement ;
- Artériopathie sévère ;
- Infection sévère ;
- Hémorragie digestive datant de moins d'un mois ;
- Créatininémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale ;
- Hémoglobininémie inférieure à 8,5 g/dL ;
- Plaquettes inférieures à 60 000/ μ L
- Albuminémie inférieure à 28 g/L ;
- Bilirubinémie totale supérieure à 50 μ mol/L ;
- Taux de prothrombine inférieure à 35 % ;
- Impossibilité de la prise de médicament oral ;
- Femme enceinte ou allaitant [166].

Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation du sorafenib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations.

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

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

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain sur le passage du sorafenib dans le lait maternel [167].

V- Attitudes thérapeutiques

➤ Leucémie myéloïde chronique

Des données à la fois *in vitro* et *in vivo* des deux inhibiteurs développés en clinique, c'est-à-dire l'AMN107 et le dasatinib, confirment que la mutation rebelle demeure la T315I. Lorsque la protéine BCR-ABL est mutée au niveau de l'acide aminé T315I, elle ne peut s'accommoder à l'inhibiteur. Cette mutation présente une activité enzymatique particulière et une signature «phosphoprotéomique» unique, lui conférant probablement un pouvoir oncogénique additionnel. La mutation T315I est structurellement comparable à la mutation c-KIT T670I ou encore à celle d'EGF récepteur T670I qui confèrent toutes les deux une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase respectivement dans les tumeurs GIST et les cancers bronchiques.

Cette thréonine conservée est très importante pour maintenir l'entrée du site.

Aussi plusieurs compagnies pharmaceutiques développent des inhibiteurs de tyrosine kinase actifs contre cette « mutation du diable ». L'ONO12380

(Onconova Therapeutics) est un inhibiteur de BCR-ABL non compétitif de l'ATP, actif en préclinique contre la forme sauvage et la mutation T315I de BCR-ABL. Il bloque également c-kit et la kinase Src Lyn. En combinaison avec l'imatinib, on observe un effet synergique. Les essais chez la souris sont en cours et la molécule n'a donc pas encore atteint la phase clinique de son développement.

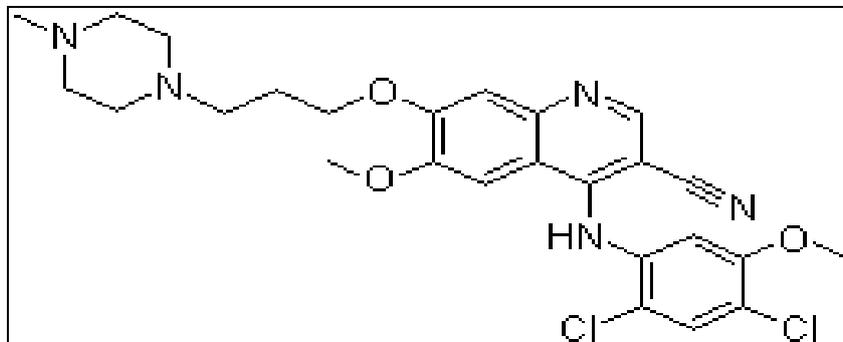
Deux autres molécules bloquant la phosphorylation inhibent la T315I, mais cette fois-ci de manière compétitive : le BIRB-7 97 et le WX-680 ou encore le SGX66830 [168]. Ce dernier il s'agit d'un inhibiteur de kinase qui cible potentiellement 16 tyrosines kinases dont le Flt3. Le VX 680 semble le plus avancé et un des plus efficaces.

L'analyse par cristallisation montre que sa fixation ne dépend pas de la thréonine 315. Cet inhibiteur est aussi en cours de développement clinique dans les LAM et des tumeurs solides, car il inhibe les aurora kinases, mais il n'est pas encore disponible sous forme orale [169, 170].

L'autre inhibiteur de tyrosine kinase actuellement développé s'appelle l'AMN107. Il s'agit d'une molécule apparentée à l'imatinib, qui a fait l'objet de nombreuses communications précliniques. Elle n'a pas d'action contre les src kinases contrairement au dasatinib. Elle n'est pas active sur la mutation T315I, ce qui a été confirmé in vitro par un test de mutagenèse au hasard. L'imatinib et l'AMN107 ont des effets inhibiteurs in vitro additifs ou synergiques en fonction des lignées utilisées [169].

- **Bosutinib, SKI-606**

Formule chimique



Mécanisme d'action

Le bosutinib (anciennement nommé SKI-606) est un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) actuellement en cours de mise au point. Comme le dasatinib, le bosutinib inhibe à la fois les kinases bcr-abl et Src et, au cours d'expériences en laboratoire, il s'est révélé efficace contre une grande variété de mutations bcr-abl [171].

Une nouvelle étude ouverte a examiné l'efficacité du bosutinib chez 57 personnes atteintes de LMC et de leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ (LAL). L'âge médian des participants était de 54 ans. Les traitements antérieurs comprenaient l'interféron alpha, l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib et la greffe de cellules souches. Après une durée médiane de traitement par le bosutinib de 2,7 mois, 7 des 25 patients (28 %) ont obtenu une réponse hématologique complète. Parmi ceux qui avaient déjà reçu un ITK, 30 % ont obtenu une réponse cytogénétique majeure après une période médiane de traitement de 9 semaines. En ce qui concerne les patients qui n'avaient jamais été exposés à un ITK, 21 % ont obtenu une réponse moléculaire majeure. Comme dans le cas des

autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, le bosutinib n'est pas efficace contre la mutation T315I.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus courants sont :

Diarrhées, nausées et vomissements d'intensité légère à modérée et ils s'atténuent après 3 à 4 semaines de traitement. Une diarrhée ou des vomissements graves sont survenus chez 9 % des patients. 3% des patients ont présenté un épanchement pleural. On a également noté des anomalies sanguines allant de modérées à graves, notamment la thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie chez 59, 38 et 25 % des patients, respectivement [171].

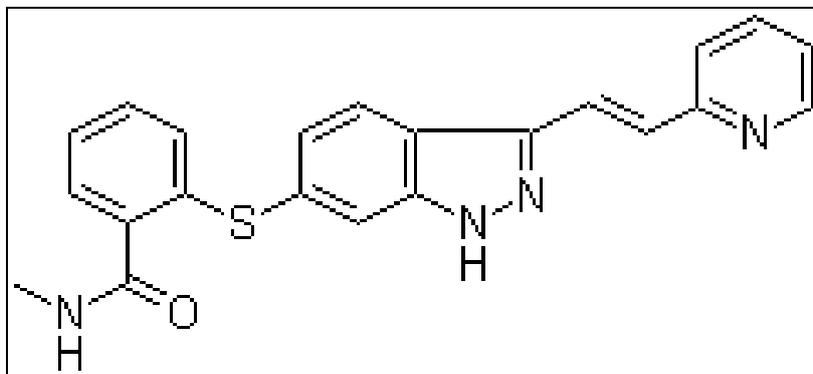
- **INNO406**

Il s'agit d'un nouvel inhibiteur à double action qui agit sur les kinases BCR-ABL et Lyn. Des études en laboratoire ont indiqué que ce médicament inhibe la croissance des lignées cellulaires leucémiques et peut se révéler efficace contre les principales mutations du gène BCR-ABL (mais non contre les mutations très résistantes comme la T315I) [171].

➤ **Tumeurs solides**

- **Axitinib : Aguron***

Formule chimique



Mécanisme d'action

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinases ciblant tous les sous-types de VEGFR, PDGFR- β et KIT.

Indication :

Plusieurs essais de phase II ont été présentés à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007, montrant des résultats intéressants dans le cancer du sein métastatique en association au docétaxel [172], dans le cancer du pancréas métastatique, dans le cancer du poumon non à petites cellules, et dans le cancer de la thyroïde. Dans le cancer du rein, un essai de phase II a été publié, au cours duquel 52 patients recevaient de l'axitinib pour un cancer du rein métastatique ayant progressé sous cytokines. Le taux de réponse objective était de 44 %, la médiane de survie sans progression était de 15,7 mois et la médiane de survie globale était de 29,9 mois [173]. Un essai de phase III est en cours dans le cancer du pancréas avancé, en association à la gemcitabine.

- **Vandetanib : ZD6474, Zactima®**

Le vandetanib appartenant à la famille des anilinoquinazolines est un inhibiteur de VEGFR-2, VEGFR-3 et qui a la particularité d'avoir également des propriétés inhibitrices sur EGFR et RET. Des résultats encourageants ont été obtenus en phase II dans des cancers médullaires de la thyroïde [174] et dans le cancer du poumon non à petites cellules en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel [175].

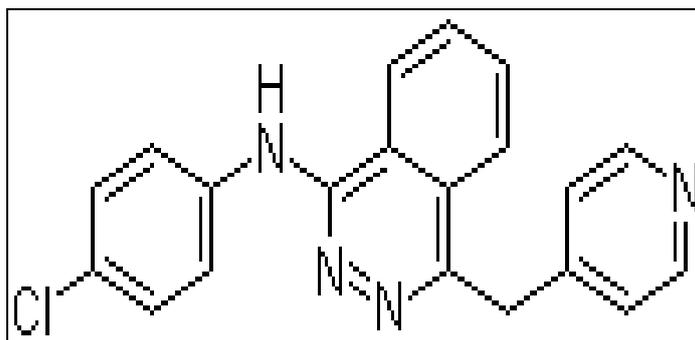
Effets indésirables :

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés :

Diarrhée, rash et allongement asymptotique du QT.

- **PTK787 ou ZK222584, vatalanib**

Formule chimique



Mécanisme d'action :

Le vatalanib est présenté comme un inhibiteur de tyrosine kinase large spectre. Les IC50 montrent que cette molécule est essentiellement active sur VEGFR1 et VEGFR2. c-FMS est une cible particulière à cette molécule (avec peut-être l'imatinib).

C-FMS est exprimé de manière inadaptée dans différents types de cancer (sein, ovaire, poumons...). L'efficacité thérapeutique du vatalanib est ainsi potentiellement due à des propriétés anti-angiogénique, antitumorale directe et peut-être antiostéoclastique dans le cadre d'une atteinte osseuse secondaire.

Le vatalanib inhibe également le VEGFR3, c-Kit et PDGFR β [176].

Indications :

- Vatalanib et cancer colique

Des essais cliniques multicentriques internationaux réalisés en double aveugle, randomisant respectueusement, en première et en deuxième lignes métastatiques de cancers colorectaux, l'adjonction du vatalinib (1 250 mg/j) à la chimiothérapie de référence, le Folfox4.

- Vatalanib et cancer du poumon

En seconde ligne de traitement après échec d'une première ligne comprenant un sel de platine [176].

Effets indésirables

Hémoptysie sévère HTA, diarrhée, vertiges, et accidents thromboemboliques

- **Pazopanib : votrient®**

C'est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase bloquant la famille VEGFR, PDGFR, KIT et FLT3, actif par voie orale à la dose 400-800 mg/j. Il était prouvé par la FDA en 2009 aux USA pour le traitement de carcinome rénal avancé.

Il est, aussi, en phase 3 de développement pour le traitement de maintenance des cancers de l'ovaire et en phase 2 pour le traitement des sarcomes des tissus mous [177].

- **PKC4121**

La molécule PKC412 ou *N*-benzoylstaurosporine a été initialement développée comme un inhibiteur de la protéine kinase C (PKC). Cette molécule a également montré une activité inhibitrice sur d'autres récepteurs tyrosine kinase, tels que (VEGFR2), c-kit et (PDGFR α) et (PDGFR beta).

Le PKC412 est indiqué dans la leucémie aigue myéloblastique et chez les malades et possédant une altération activatrice du récepteur FLT3 [178].

- **CI-1033**

Il s'agit d'un dérivé quinazoline qui à une action inhibitrice sur l'activité TK de ErbB1, 2,4 et EGFR-vIII (forme mutée ErbB1). Le produit ne présente pas d'activité inhibitrice sur HER-3 car ce dernier ne possède pas d'activité TK. Le CI- 1033 peut aussi inhiber d'autres récepteurs TK comme le FGF-R et le PDGF-R. Il existerait une synergie d'action avec le cisplatine. Le CI-1033 inhiberait les capacités de la cellule à réparer les dommages induits sur l'ADN par le cisplatine [179, 180]. Aucune donnée concernant l'efficacité dans le cancer du sein n'est à ce jour disponible.

VI. Perspectives

L'augmentation de la prolifération cellulaire est constante dès les premiers stades de la carcinogenèse. Elle témoigne d'une faillite des mécanismes normalement impliqués dans le contrôle de la division cellulaire en rapport avec une activation des voies de signalisation intracellulaires. Celle-ci peut être le fait de la surexpression de facteurs de croissance agissant ou d'une activation constitutionnelle, secondaire à la mutation activatrice de partenaires de ces voies ou à l'inactivation d'inhibiteurs physiologiques. Ces différentes anomalies interviennent *in fine* en modulant l'expression des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose. Le développement d'un réseau de

néovaisseaux constitue une étape ultérieure nécessaire à la survie et à la croissance tumorale.

L'amélioration des connaissances concernant la biologie des tumeurs, l'identification de nouveaux acteurs moléculaires qui constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles et les limitations des chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles ont motivé et permis le développement d'approches thérapeutiques innovantes interférant spécifiquement avec chaque étape du développement tumoral [181].

Des différentes approches émergentes seront envisagées successivement : stratégie antiproliférative, stratégie anti-invasive et stratégie anti-angiogénique. En plus de l'immunothérapie et la thérapie génique qui représentent deux autres nouvelles approches antitumorales prometteuses.

I. La stratégie antiproliférative ou la thérapie ciblée :

1. Les inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire :

1.1. Les agents interférant avec les récepteurs transmembranaires

Deux approches peuvent être envisagées pour inhiber la transmission du signal mitotique initié par les RTK : intervention « en amont » de la fixation du ligand par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire des récepteurs ; intervention « en aval » par inhibition de l'activité tyrosine kinase du domaine intracellulaire.

- **Les anticorps monoclonaux :**

Le trastuzumab ou Herceptin® correspond à un anticorps monoclonal recombinant humanisé (IgG1) ayant une forte affinité pour le récepteur HER2. Les composantes humaine et murine constituent respectivement 95 % et 5 % de la molécule. De nombreuses études précliniques *in vitro* et *in vivo* ont démontré sa capacité à inhiber la croissance des cellules cancéreuses surexprimant cet

antigène. Différents mécanismes rendent compte de cette activité antitumorale : inhibition de la fixation des ligands, internalisation et dégradation du récepteur, induction d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps [181].

- **Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase :**

Ce sont des molécules qui inhibent l'activité tyrosine kinase des récepteurs et par conséquent bloquent les cascades de signalisation. Ce sont les molécules que nous avons développées dans la deuxième partie de ce travail.

1.2. Les agents interférant avec les voies de transduction « sous-membranaires »

- **La voie Ras/MAP kinases :**

La fréquence de l'implication de cette voie de signalisation dans différents types tumoraux a conduit au développement de diverses approches visant à contrecarrer l'effet délétère et tumorigène de son activation [182].

On distingue schématiquement, à côté des oligonucléotides anti-sens inhibant l'expression de la protéine Ras ou de ses « effecteurs », les inhibiteurs de la farnésylation de Ras et les inhibiteurs des MAP kinases.

- ✓ **Les inhibiteurs de la farnésylation de Ras :**

La protéine Ras joue un rôle clé dans la transmission des signaux extracellulaires, ses mutations sont fréquentes dans les tumeurs humaines, elle est donc responsable d'une activation constitutionnelle et tumorigène de cette voie de signalisation

La première étape de l'activation du Ras correspond à une farnésylation, catalysée par la farnésyltransférase (FTase), le processus de farnésylation a naturellement conduit au développement d'agents inhibiteurs de farnésyltransférase [183].

Le SCH66336 et le R115777 (Zarnestra®) sont issus d'une stratégie de criblage systématique d'une banque de composés naturels. Les études pré-cliniques ont confirmé l'intérêt potentiel de ces agents et rapporté une possible synergie d'action avec différents cytotoxiques ainsi que des propriétés radiosensibilisantes.

✓ **Les inhibiteurs des MAP kinases**

L'activation de Ras représente l'événement initiateur de la cascade des MAP kinases. Différents inhibiteurs pharmacologiques de cette voie de transduction ont été identifiés en utilisant la cascade d'activation des MAP kinases reconstituée in vitro à partir de protéines recombinantes comme support pour le criblage de banques de composés chimiques variés. Ainsi, le CI-1040, le PD 98059 et le PD 184352 correspondent à des inhibiteurs de la protéine MEK1 (ou MAPK kinase 1 ou MKK1), responsable de la phosphorylation et de l'activation de ERK (ou MAPK). In vitro, ils induisent effectivement une diminution importante du niveau de phosphorylation de ERK, associée à un effet antiprolifératif, différenciant et anti-invasif. Ils sont actuellement évalués chez l'homme, seuls ou en association à des cytotoxiques conventionnels, dans différentes hémopathies et de nombreuses tumeurs solides [184, 185].

• **La voie PI3K/AKT**

✓ **Les inhibiteurs de mTOR : Rapamycine et CCI-779**

La Rapamycine, ou sirolimus, correspond à un macrolide proche de la ciclosporine qui possède une activité immunosuppressive et antiproliférative. Cette molécule consiste à bloquer la voie mTOR (mammalian Target of Rapamycin). La Rapamycine est une enzyme chez les mammifères qui régule la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, la survie

cellulaire, la synthèse protéique et la transcription. Son blocage va retentir sur tous les processus qu'elle contrôle.

Le CCI-779 correspond à un ester de la rapamycine. Il agit en se fixant spécifiquement à la protéine cytosolique FKBP-12 (acronyme pour FK506 Binding Protein). Le complexe ainsi formé inhibe l'activation de mTOR et, in fine, la traduction de nombreuses protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et plus particulièrement de la transition G1-S [181].

2. Les inhibiteurs du cycle cellulaire

Une altération d'expression des cdk, des cyclines ou des CKI est fréquemment observée dans différents types tumoraux [186]. Ces protéines constituent des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes et différentes molécules sont actuellement en cours de développement, qui interfèrent avec leur expression et leur activité. A titre d'exemple, l'E7070 est un sulphonamide capable de bloquer la transition G1/S du cycle cellulaire et doté d'une puissante activité antitumorale in vitro et in vivo. Il est actuellement évalué chez l'homme dans le cadre d'études de phase I. Les inhibiteurs de l'histone déacétylase et les inhibiteurs du protéasome représentent d'autres classes de composés susceptibles d'interférer avec l'expression des protéines régulatrices du cycle cellulaire.

3. Les agents pro-apoptotiques

L'utilisation d'agents pro-apoptotiques vise à orienter vers la mort cellulaire programmée active des cellules présentant des altérations sévères et non réparables de leur patrimoine génétique afin d'éviter qu'elles ne continuent de se diviser pour générer finalement un clone. Différents agents capables de moduler l'expression des protéines impliquées dans la régulation de ce

processus complexe sont en voie de développement. Ils pourraient s'avérer particulièrement intéressants à l'avenir en association aux agents cytotoxiques. A titre d'exemple, la byrostatin-1 correspond à une lactone macrocyclique dotée d'une activité pro-apoptotique en rapport avec une inhibition de la protéine kinase C, normalement impliquée dans l'activation de voies de signalisation anti-apoptotiques. Elle interfère également avec la prolifération cellulaire et a des propriétés immunomodulatrices. Evaluée en monothérapie dans différentes localisations tumorales, en particulier colorectales, son activité est décevante [187].

II. La stratégie anti-invasive

L'apparition de métastases est conditionnée par une succession d'étapes comprenant la rupture de la membrane basale, l'invasion du stroma par les cellules tumorales, leur intravasation dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins, leur extravasation à distance du site primitif et finalement leur croissance au niveau des sites métastatiques. De nombreux travaux ont permis de mieux appréhender les mécanismes moléculaires impliqués dans chacune de ces différentes étapes et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

1. Les inhibiteurs des métalloprotéases

Les métalloprotéases matricielles (MMP) jouent un rôle essentiel dans toutes les étapes du processus métastatique, ainsi que dans la néoangiogenèse et la création et le maintien d'un microenvironnement favorable à la croissance tumorale. Il s'agit d'une famille d'enzymes protéolytiques dont le site catalytique comporte un atome de zinc. Elles sont produites, selon les cas, par les cellules tumorales ou par les cellules du stroma, fibroblastes et cellules inflammatoires notamment, et peuvent être soit sécrétées, soit liées à la

membrane. De nombreux facteurs de croissance, hormones et cytokines sont impliqués dans la régulation de la transcription des gènes codant pour les métalloprotéases. Leur activation est sous la dépendance de protéases, telles que la plasmine ou d'autres MMP.

L'ensemble de ces données a justifié le développement et l'évaluation du potentiel anti-tumoral d'inhibiteurs de MMP. Il peut s'agir d'analogues structuraux des substrats naturels avec lesquels ils entrent en compétition (batimastat ; marimastat...) ou d'agents non peptidomimétiques, capables de bloquer l'activité catalytique par fixation sur le site de liaison au zinc (AG3340 ou prinomastat, BAY12-9566...) [188]. L'activité cytostatique de ces différents agents a été bien démontrée dans les études précliniques. Chez l'homme, le marimastat (BB-2516) correspond à l'inhibiteur de MMP le mieux évalué. Il est utilisé par voie orale. Il est indiqué en particulier dans les cancers pancréatiques, gastriques, bronchiques évolués, ainsi dans l'adénocarcinome pancréatique non résécable

2. Les inhibiteurs des sérines protéases

La plasmine résulte de la dégradation protéolytique du plasminogène induite par les activateurs tissulaire et urinaire du plasminogène : tPA (*tissue Plasminogen Activator*) ou uPA (*urokinase Plasminogen Activator*). Dotée d'une activité trypsine-like et localisée à la membrane cellulaire par liaison au récepteur de l'uPA (uPAR), elle est capable de dégrader la fibrine et les protéines de la matrice extracellulaire. Son activité est régulée négativement par les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (*Plasminogen Activator Inhibitors*) : PAI-1 et PAI-2. Une surexpression de l'uPA a été rapportée dans différentes tumeurs malignes humaines et est généralement corrélée à leur potentiel invasif et métastatique. Dans des modèles expérimentaux, les anticorps

anti-uPA et les inhibiteurs de sérine protéase sont capables de bloquer la formation de métastases suggérant que le « ciblage » du système uPA/uPAR pourrait représenter une approche anti-invasive valide [181].

III. La stratégie anti-angiogénique

Dans les conditions physiologiques, l'angiogenèse est strictement contrôlée par un équilibre entre des promoteurs et des inhibiteurs de la croissance des cellules endothéliales et ces dernières sont essentiellement quiescentes. La croissance des petites tumeurs, de taille inférieure à quelques millimètres, est assurée grâce à la diffusion passive de nutriments à partir des tissus de voisinage et du stroma. Au-delà de cette taille, au contraire, elle est conditionnée par le développement d'un réseau de néovaisseaux [189]. La néoangiogenèse est un processus complexe et multi-étapes impliquant un déséquilibre entre les facteurs pro angiogéniques (VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor et bFGF- basic Fibroblast Growth Factor) et les facteurs anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine et thrombospondine) à la faveur des premiers [190].

Elle implique la prolifération des cellules endothéliales puis la dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire et finalement la migration des cellules endothéliales aboutissant à la production de néovaisseaux disposant d'une lumière. Une surexpression des facteurs proangiogéniques, notamment du VEGF, est fréquemment observée dans les tumeurs malignes, associée à une augmentation de la densité en microvaisseaux, à une augmentation du potentiel métastatique et à un pronostic plus péjoratif.

1. Inhibition de la néoangiogenèse

Différentes stratégies ont été évaluées dans le but d'inhiber la néoangiogenèse. L'interférence avec les peptides proangiogéniques ou leurs récepteurs est la mieux évaluée actuellement.

L'utilisation de peptides anti-angiogéniques, d'inhibiteurs de métalloprotéases matricielles ou de la thalidomide correspondent à des alternatives possibles.

1.1 Les agents interférant avec les voies de signalisation des peptides pro-angiogéniques

L'activité du VEGF est médiée par une interaction avec des récepteurs à activité tyrosine kinase spécifiques, localisés au niveau de la membrane des cellules endothéliales. Il en existe trois types : VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) et VEGFR-3 (Flt-4). Les travaux de recherche se sont principalement intéressés à l'inhibition de la voie de signalisation du VEGF par le biais d'anticorps monoclonaux ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase [191]. La diminution de la production du VEGF (oligonucléotides antisens, ribozyme) ou son inhibition au moyen de formes solubles du récepteur exerçant un effet dominant négatif représente d'autres approches possibles.

- **Les anticorps monoclonaux anti-VEGFR : le bevacizumab**

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé spécifique des différentes isoformes du récepteur au VEGF. Son activité antitumorale a été démontrée dans de nombreux travaux précliniques. Chez l'homme, il est administré par voie intraveineuse.

- **Les inhibiteurs de l'activité TK du VEGFR : le semaxanib ou SU5416**

De nombreuses petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase du VEGFR sont actuellement en cours de développement : SU5416, SU6668, ZD6474, ZKI222584, CGP41251... Le SU5416 ou semaxanib est le mieux

évalué. Il exerce son activité inhibitrice par fixation au site de liaison de l'ATP des récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Il est également capable de se fixer au récepteur du PDGF, impliqué dans la transduction de signaux pro-angiogéniques, et au récepteur du SCF ou c-kit. Sa capacité à diminuer la prolifération cellulaire a été démontrée dans de nombreuses études précliniques. Elle est associée à une diminution de la densité en microvaisseaux et du potentiel métastatique des tumeurs. Chez l'homme, l'administration est intraveineuse [181].

1.2. PEPTIDES ANTI-ANGIOGÉNIQUES

L'endostatine et l'angiostatine sont deux inhibiteurs de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales vis-à-vis desquelles ils exercent également une activité pro-apoptique. Ils correspondent respectivement au fragment C-terminal du collagène de type XVIII et à un fragment du plasminogène. Leur activité anti-angiogénique et antitumorale est actuellement bien établie sur la base du résultat des études précliniques, ce qui permet d'envisager différentes modalités d'approches thérapeutiques de type thérapie génique ou administration de peptides recombinants. Elles suggèrent que la tolérance de ces agents est généralement satisfaisante et que leur administration serait associée à une induction de l'apoptose des cellules endothéliales, à une diminution du taux des facteurs proangiogéniques, VEGF et FGF, et à une diminution de la perfusion tumorale appréciée par imagerie fonctionnelle et métabolique [181].

1.3. La thalidomide et ses dérivés

La thalidomide est capable d'inhiber l'angiogenèse induite par le bFGF et le VEGF. Elle possède également une activité anti-TNF α (acronyme pour Tumor Necrosis Factor). Elle a été largement évaluée dans différentes

hémopathies, ainsi que dans le sarcome de Kaposi, les glioblastomes et les carcinomes bronchiques et prostatiques [181].

2. Destruction des vaisseaux tumoraux

La destruction sélective des vaisseaux tumoraux correspond à une approche alternative prometteuse. Elle vise à diminuer la vascularisation tumorale et à créer une nécrose. La combretastatine A4 et ses dérivés correspondent à des agents tubuloaffins obtenus à partir d'un arbuste africain, le *Combretum cafferum* [192, 193]. In vitro, ils entraînent une désorganisation du cytosquelette, une modification de la morphologie des cellules et un détachement de leur support. Dans les modèles de carcinogenèse chez l'animal, le ralentissement de la croissance tumorale, la diminution du potentiel métastatique et les phénomènes de nécrose hémorragique sont associés à une diminution franche de la perfusion des tumeurs objectivées par imagerie par résonance magnétique ou tomographie par émission de positons. Les données précliniques suggèrent par ailleurs une potentialisation de l'activité de différents cytotoxiques [194]. Chez l'homme, les premières études de phase I datent de 1998 [195, 196].

IV. La thérapie génique :

La thérapie génique, également appelée génothérapie, est une thérapie anti-cancéreuse ciblée qui a fait ses débuts en 1989 aux Etats-Unis. Actuellement, de nombreuses études dans ce domaine sont en cours ; en effet beaucoup sont en phase I, quelques unes en phase II et quasiment aucunes en phase III. Le but est d'ériger un catalogue de chaque mutation génomique entraînant la cancérisation afin d'atteindre et de supprimer la cause de la maladie et non se contenter d'atténuer ou d'effacer les symptômes.

L'avantage de cette thérapie est de traiter le problème à sa source. Mais ses inconvénients sont l'identification, la compréhension et l'exploitation des milliers de gènes composant le génome humain [197].

1. Principe de la thérapie génique

La thérapie génique consiste à **insérer du matériel génétique** dans l'organisme pour corriger un défaut à l'origine d'une pathologie, à titre curatif ou préventif. On introduit un « **gène médicament** » dans la cellule cible afin de corriger une maladie où ce gène est en défaut ou bien afin d'inhiber ou, au contraire, de stimuler l'expression d'une protéine.

Il existe différents types de thérapies géniques :

- la thérapie **in situ** :

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

- la thérapie **ex vivo**:

Les cellules cibles sont prélevées puis modifiées avec le vecteur viral contenant le gène thérapeutique. Ensuite elles sont réintroduites dans l'organisme.

Cette méthode est utilisée surtout pour les cellules sanguines.

- la thérapie **in vivo** :

On injecte le vecteur directement dans la circulation sanguine, il doit atteindre spécifiquement les cellules cibles [198].

➤ **La thérapie génique et LMC**

La thérapie génique est une technologie émergente dans le traitement de la LMC. Dans la cellule, l'ADN agit comme un modèle pour l'ARN, qui transporte l'information aux structures de la cellule pour produire les protéines. Toutefois,

l'ARN peut réprimer l'expression de certains gènes afin qu'ils ne soient pas transcrits (phénomène appelé « silencier »). Les ARN qui inhibent des gènes sont appelés ARN interférents courts (ARNic). L'ARNic doit être injecté dans les cellules tumorales pour que certains des gènes de la tumeur soient inhibés.

Cette possibilité est actuellement explorée. L'astuce est de trouver une façon d'injecter l'ARN dans une cellule cible, les chercheurs utilisent donc un virus comme vecteur pour insérer l'ARN dans la tumeur. Dans le cas de la LMC, le vecteur à l'étude est le SV40 (pour virus simien), ce virus libère efficacement l'ARNic. Les études préliminaires en laboratoire ont indiqué que l'ARNic peut inhiber un des gènes anormaux présents dans la LMC. Une étude de phase I est maintenant en cours [199].

➤ **Un vaccin contre la LMC**

La mise au point d'un vaccin contre la LMC est une autre approche novatrice. Les vaccins introduisent une protéine (appelée antigène) dans l'organisme afin que ce dernier l'attaque avec des anticorps. L'idée dans le cas de la LMC est de découvrir une protéine spécifique à la LMC, puis d'introduire le bon antigène [199].

Quelques vaccins en préparation semblent prometteurs. La protéine BCR-ABL la plus courante est la p210, et un vaccin est actuellement à l'étude en Italie. Selon les résultats d'une étude pilote menée auprès de 28 personnes atteintes de LMC, 60% ont présenté une diminution de la maladie résiduelle et 25% ont obtenu une réponse moléculaire complète [199]. Un autre peptide actuellement à l'étude est un vaccin à base du peptide du point de cassure (appelé CML VAX B2 ou B3).

Trois études de phase II examinent actuellement un vaccin peptidique PR1. PR1 est un fragment de protéine (appelé peptide) qui est surexprimé uniquement sur

les cellules leucémiques dans la moelle osseuse. Le vaccin incite le système immunitaire à produire des cellules immunitaires (appelées lymphocytes T) cytotoxiques (« cellules tueuses ») qui détruisent les cellules leucémiques. Selon les résultats de l'étude préliminaire de phase I/II présentés au congrès annuel de l'American Society of Hematology, parmi les 20 patients (dont 7 patients atteints de LMC) qui ont reçu le vaccin, 11 ont obtenu une réponse immunitaire [204]. Chez les patients qui ont obtenu une réponse immunitaire, le temps écoulé avant la rechute était plus long. Ils étaient également plus susceptibles d'obtenir une rémission complète. Parmi les 20 patients, 16 avaient déjà subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Deux autres agents potentiels qui stimulent la réponse immunitaire de l'organisme contre les cellules leucémiques sont le GM-K562, et la protéine tumorale Hsp70. Les deux font actuellement l'objet d'études pour la LMC [199].



CONCLUSION

Les inhibiteurs de tyrosine-kinases sont une classe pharmacologique récente de médicaments utilisés en cancérologie. Actif par voie orale, l'imatinib, leur chef de file, est devenu le traitement de référence dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et dans la leucémie myéloïde chronique.

La connaissance de la pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase permet de mieux comprendre leur action et les causes de certains échecs thérapeutiques. Les mutations de la cible biologique sont la principale cause d'échec mais la variabilité pharmacocinétique peut également conduire à des concentrations plasmatiques sub-inhibitrices. Les nouveaux inhibiteurs comme le dasatinib et le nilotinib représentent des alternatives prometteuses. Toutefois, le coût de ces nouvelles molécules constitue un facteur limitant leur utilisation, d'autant plus que dans cette application, il s'agit de traitements de longue durée (imatinib : 27000DH/120 gélules de 100 mg).

Des études récentes confirment la place croissante des inhibiteurs de tyrosine kinases, de leurs ligands et d'une manière générale des thérapeutiques ciblées dans le traitement des tumeurs solides. De nouvelles indications, de nouveaux inhibiteurs avec des résultats très encourageants émergent. Des combinaisons de thérapeutiques ciblées font leur entrée avec également des taux de réponse encourageants. La thérapie génique, les stratégies de vaccination antitumorale et la thérapie par cellules dendritiques sont actuellement en cours d'essai et certaines indications semblent émerger pour les années à venir.

RESUME

Titre : Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Mots Clé : cycle cellulaire – inhibiteurs de tyrosine kinase – tyrosine kinase

Auteur : Baabbou hajar

En cancérologie, les inhibiteurs de tyrosine kinase constituent une famille de thérapeutiques ciblées à coté des anticorps monoclonaux.

Dans ce travail, nous proposons une mise au point sur les inhibiteurs de tyrosine kinase en soulignant leur place dans le cycle cellulaire des cellules cancéreuses.

En effet, ces inhibiteurs de tyrosine kinase ont, pour la plupart, une dénomination se terminant par le suffixe TINIB. Ils agissent sur la partie cytosolique du récepteur tyrosine kinase au niveau du domaine de liaison à l'ATP, en bloquant ainsi la reconnaissance du substrat et empêchant la phosphorylation et donc l'inhibition des cascades de signalisation.

Les conséquences des modes d'action des inhibiteurs de tyrosine kinases sont focalisées sur l'inhibition de la prolifération du contingent de cellules cancéreuses, sur l'induction de leur apoptose et permettant leur différenciation normale.

La connaissance de la pharmacocinétique de ces molécules permet de mieux comprendre leur action et les causes potentielles de certains échecs thérapeutiques. Leur chef de file, imatinib est actif par voie orale et est devenu le traitement de choix dans les tumeurs stromales gastro-intestinales et dans la leucémie myéloïde chronique.

Notre espoir est de faire profiter nos patients de ces thérapeutiques ciblées inhibitrices des tyrosines kinases, si onéreuses, et de compléter nos méthodes diagnostiques par les technologies de suivi de la maladie résiduelle afin de permettre une amélioration pronostique au long cours.

الملخص

العنوان: كوابح التيروسين كيناز
الكلمات الأساسية: الدورة الخلوية- كوابح التيروسين كيناز- تيروزين الكيناز
الكاتب: باعبو هاجر

تشكل كوابح التيروسين كيناز في أمراض السرطان أسرة علاجات طبية هادفة مع أضرار جسمية أحادية اللمة.

نقترح في هذا الباب إيضا متعلقا بكوابح التيروسين كيناز مع إثارة الانتباه إلى مكانتها في دورة الخلايا السرطانية.

لأغلب هذه الكوابح للتيروزين كيناز فعلا تسمية تنتهي بلاهقة (تينيب) (TINIB). تعمل على الجزء الهيولي لاستقبال تيروزين كيناز على مستوى ميدان اتصال الاديونات ثلاثية الفوسفات (ATP) و تحصر بذلك الاعتراف بالجوهرة و تمنع الفسفرة و إذن كبح تسلسلات الإشارة.

تركز نتائج طرق عمل كوابح التيروسين كيناز على كبح تكاثر وحدات خلايا السرطان و على استقرار الموت الفيزيولوجي المبرمج للخلايا و التمكين من تمييزها الطبيعي.

تمكن معرفة الصيدلة الحركية لهذه الجزئيات من معرفة أحسن لعملها و للأسباب المحتملة لبعض الفشل العلاجي. ان موجه (ايماتيب) إيجابي عن طريق الفم و أصبح العلاج الأنجع للأورام السدوية للمعدة و الأمعاء و الإبريضا الضعيف المزمن.

إننا نأمل أن يستفيد مرضانا من هذه العلاجات الهادفة الكابحة لتيروزينات الكيناز المكلفة كثيرا و إتمام طرقنا التشخيصية بتكنولوجيات المتابعة للمرض المتبقي حتى نتمكن من تحسين إنذاري طويل المدى.

Abstract

Title : The inhibitors of tyrosine kinase

KeyWords : cell cycle – Inhibitors of tyrosine kinase – tyrosine kinase

Author : Baabbou hajar

In oncology, the tyrosine kinase inhibitors are a family of targeted therapies alongside of monoclonal antibodies.

In this work, we provide an update on inhibitors of tyrosine kinase highlighting their place in the cell cycle of cancer cells.

Indeed, these tyrosine kinase inhibitors have mostly a name ending with the suffix TINIB. They act on the part of the receptor cytosolic tyrosine kinase domain-level binding to ATP, thereby blocking recognition of the substrate and prevents phosphorylation and thus inhibition of signaling cascades.

The implications of modes of action of inhibitors of tyrosine kinases are focused on inhibiting the proliferation of cancerous cells contingent on the induction of apoptosis and for their normal differentiation.

Knowledge of the pharmacokinetics of these molecules to better understand their action and potential causes of some therapeutic failures. Their leader, imatinib is orally active and has become the preferred treatment in gastrointestinal stromal tumors and intestinal in chronic myeloid leukemia.

Our hope is to benefit our patients these targeted therapies inhibit tyrosine kinases, costly and complement our diagnostic technologies for monitoring of residual disease to enable better long-term prognosis.



Références

- [1]. **Favaudon V.** Régulation du cycle cellulaire et de la mort cellulaire radio induite. *Cancer/Radiother* 2000; 4: 355-68
- [2]. **Noble M E M, Endicott JA, Johnson LN.** Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. *Science* 2004; 303: 1800-1805.
- [3]. **Cheek S, Zhang H, Grishin NV.** Sequence and Structure Classification of Kinases. *J. Mol. Biol.* 2002; 320: 855-881.
- [4]. **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Médecine interne* 2009; 30: 416–424
- [5]. **Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al.** Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 337-45.
- [6]. **Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al.** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2007; 357:2040–8.
- [7]. <http://ead.univangers.fr/~jaspard/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTtraduc/4Phosphorylation/1PhosPhoRylation.html>
- [8]. **Schlessinger, J.** Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-225.
- [9]. **Hanks SK, Hunter T.** Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J* 1995; 9: 576-96.
- [10]. **Roskoski Jr R.** Src protein-tyrosine kinase structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324:1155—64.

- [11]. **Chomel JC, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan AG.** Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2009 ; 24 : 69-85
- [12]. **Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J.** Regulation of the eukaryotic cell cycle. In : Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J, eds. *Molecular cell biology*. New York : Scientific American Books, 1995 : 1201-45.
- [13]. **Blottiere HM, Buecher B.** La machinerie moléculaire du cycle cellulaire. *Hépto-gastro* 2001; 8: 301-8
- [14]. **Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P.** *Molecular Biology of the Cell*. New York and London. Cycl cel et reg 2002
- [15]. **Meijer L.** Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* 2003; 5: 311-326
- [16]. **Nigg EA.** Cyclin-dependent kinase 7: at the cross-roads of transcription, DNA repair and cell cycle control. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 312-7.
- [17]. **Müller H, Helin K.** The E2F transcription factors: key regulators of cell proliferation. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1470: M1-12.
- [18]. **Brehm A, Miska EA, McCance DJ, Reid JL, Bannister AJ, Kouzarides T.** Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription. *Nature* 1998; 391: 597-601.
- [19]. **Magnaghi-Jaulin L, Groisman R, Naguibneva I, Robin P, Lorain S, Le Villain JP, et al.** Retinoblastoma protein represses transcription by recruiting a histone deacetylase. *Nature* 1998; 391: 601-5.

- [20]. **Harbour JW, Luo RX, Dei Santi A, Postigo AA, Dean DC.** Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell* 1999; 98: 859-69.
- [21]. **Dynlacht BD.** Regulation of transcription by proteins that control the cell cycle. *Nature* 1997; 389: 149-52.
- [22]. **Prosperi E.** Multiple roles of the proliferating cell nuclear antigen : DNA replication, repair and cell cycle control. *Prog Cell Cycle Res* 1997; 3: 193-210.
- [23]. **Woo MS, Sanchez I, Dynlacht BD.** p130 and p107 use a conserved domain to inhibit cellular cyclin-dependent kinase activity. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 3566-79.
- [24]. **Berry LD, Gould KL.** Regulation of Cdc2 activity by phosphorylation at T14/Y15. *Prog Cell Cycle Res* 1996; 2: 99-105.
- [25]. **Zachariae W, Nasmyth K.** Whose end is destruction : cell division and the anaphase-promoting complex. *Genes Dev* 1999; 13: 2039-58.
- [26]. **Xiong Y.** Why are there so many CDK inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: 1-5.
- [27]. **Sherr CJ, Roberts JM.** CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999; 13: 1501-12.
- [28]. **El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, et al.** WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993; 75: 817-25.

- [29]. **Cayrol C, Ducommun B.** Interaction entre l'inhibiteur des kinases dépendants des cyclines p21 et le PCNA : un lien entre le cycle cellulaire, la réplication et la réparation de l'ADN. *Med Sci* 1997; 13: 1259-65.
- [30]. **Lacombe L, Orlow I, Silver D, Gerald WL, Fair WR, Reuter V, et al.** Analysis of p21WAF1/CIP1 in primary bladder tumors. *Oncol Res* 1996; 8: 409-14.
- [31]. **Chin L, Pomerantz J, DePinho RA.** The INK4a/ARF tumor suppressor: one gene-two products-two pathways. *Trends Biochem Sci* 1998 ; 23 : 291-6.
- [32]. **Kamb A.** Cell-cycle regulators and cancer. *Trends Genet* 1995 ; 11 : 136-40.
- [33]. **Shiohara M, Spirin K, Said JW, Gombart AF, Nakamaki T, Takeuchi S, et al.** Alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitor p19 (INK4D) is rare in hematopoietic malignancies. *Leukemia* 1996 ; 10 : 1897-900.
- [34]. **Schlessinger, J.** Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-225.
- [35]. **Simon MA.** Receptor tyrosine kinases: specific outcomes from general signals. *Cell* 2000; 103, 13-15.
- [36]. **Hubbard S R, and Till J H.** Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 373-398.
- [37]. **Webster MK, and Donoghue D J.** Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *Embo J* 1996; 15: 520- 527.

- [38]. **Hubbard, S. R.** (2001). Theme and variations: juxtamembrane regulation of receptor protein kinases. *Mol Cell* 2001;8: 481-482.
- [39]. **Assié G, Rosenberg D, Clauser E, Bertherat J.** Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. *EMC-Endocrinologie* 2004 ;1 : 169–199
- [40]. **Van der Geer P, Hunter T, and Lindberg R A.** Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10, 251-337.
- [41]. **Blume-Jensen P, and Hunter T.** Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411, 355-365.
- [42]. **Bennasroune A, Gardin A, Aunis D, Cremel G, and Hubert P.** Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50, 23-38.
- [43]. **Lemmon M A, Bu Z, Ladbury J E, Zhou M, Pinchasi D, Lax I, Engelman DM, and Schlessinger J.** Two EGF molecules contribute additively to stabilization of the EGFR dimer. *Embo J* 1997; 16, 281-294.
- [44]. **Jiang G, and Hunter T.** Receptor signaling: when dimerization is not enough. *Curr Biol* 1999; 9, R568-571.
- [45]. **Li Z, Mei Y, Liu X, and Zhou M.** Neuregulin-1 only induces trans-phosphorylation between ErbB receptor heterodimer partners. *Cell Signal* 2007; 19: 466-471.
- [46]. **Porter AC, Vaillancourt RR.** Tyrosine kinase receptor-activated signal transduction pathways which lead to oncogenesis. *Oncogene* 1998; 17:1 343–1352.

- [47]. **Robertson SC, Tynan J, Donoghue DJ.** RTK mutations and human syndromes: when good receptors turn bad. *Trends Genet* 2000; 16:368.
- [48]. **Zwick E, Bange J, Ullrich A.** Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer drugs. *Trends Mol Med* 2002; 8:17–23.
- [49]. **Hubbard S R, Mohammadi M, and Schlessinger J.** Autoregulatory mechanisms in protein-tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1998; 273, 11987-11990.
- [50]. **Zhang X, Gureasko J, Shen K, Cole P A, and Kuriyan J.** An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006; 125: 1137-1149.
- [51]. **Azios N G, Romero F J, Denton M C, Doherty J K, and Clinton G M.** Expression of herstatin, an autoinhibitor of HER-2/neu, inhibits transactivation of HER-3 by HER-2 and blocks EGF activation of the EGF receptor. *Oncogene* 2001; 20: 5199-5209.
- [52]. **Elchebly M.** Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283, 1544-1548.
- [53]. **Sweeney C, and Carraway K L.** 3rd. Negative regulation of ErbB family receptor tyrosine kinases. *Br J Cancer* 2004; 90: 289-293.
- [54]. **Marmor M D, and Yarden Y.** Role of protein ubiquitylation in regulating endocytosis of receptor tyrosine kinases. *Oncogene* 2004; 23: 2057-2070
- [55]. **Vecchione A, Marchese A, Henry P, Rotin D, and Morrione, A.** The Grb10/Nedd4 complex regulates ligand-induced ubiquitination and stability of the insulin-like growth factor I receptor. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 3363-3372.

- [56]. **Confalonieri S, Salcini AE, Puri C, Tacchetti C, and Di Fiore PP.** Tyrosine phosphorylation of Eps15 is required for ligand-regulated, but not constitutive, endocytosis. *J Cell Biol* 2000; *150*: 905-912.
- [57]. **Waterman H., Katz, M., Rubin, C., Shtiegman, K., Lavi, S., Elson, A., Jovin, T., and Yarden, Y.** A mutant EGF-receptor defective in ubiquitylation and endocytosis unveils a role for Grb2 in negative signaling. *Embo J* 2002; *21*: 303-313
- [58]. **Citri A, Alroy I, Lavi S, Rubin C, Xu W, Grammatikakis N, Patterson C, Neckers L, Fry DW, and Yarden Y.** Drug-induced ubiquitylation and degradation of ErbB receptor tyrosine kinases: implications for cancer therapy. *Embo J* 2002; *21*: 2407-2417.
- [59]. **Shtiegman, K., and Yarden, Y.** The role of ubiquitylation in signaling by growth factors: implications to cancer. *Semin Cancer Biol* 2003; *13*: 29-40.
- [60]. **Aroian RV, and Sternberg PW.** Multiple functions of let-23, a *Caenorhabditis elegans* receptor tyrosine kinase gene required for vulval induction. *Genetics* 1991; *128*: 251-267.
- [61]. **Arpenter G, King LJ, and Cohen S.** Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in membrane preparations in vitro. *Nature* 1978; *276*:409-410
- [62]. <http://www.crbm.cnrs-mop.fr/%7Eeroche/Etudiants.html>
- [63]. **Martin GS.** The hunting of the Src. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; *2*:467–475.
- [64]. **Frame MC.** Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. *Biochim Biophys Acta* 2002; *1602*: 114–130.

- [65]. **Brown M T, and Cooper JA.** Regulation, substrates and functions of src. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1287: 121-149.
- [66]. **Alvarez RH, Kantarjian HM, and Cortes JE.** The role of Src in solid and hematologic malignancies: development of new-generation Src inhibitors. *Cancer* 2006; 107: 1918- 1929.
- [67]. **Ren R.** Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:172-83.
- [68]. **Thijssen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, and Ossenkoppele G.** Chronic myeloid leukemia from basics to bedside, *Leukemia* 1999; 13(11): 1646-74.
- [69]. **Dhut S, Chaplin T, and Young BD.** Normal c-abl gene protein-a nuclear component; *Oncogene*, 1991; 6 (8): 1459-64.
- [70]. **Leguay T, Mahon FX.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie* 2005; 2: 187–205
- [71]. **Espert L, Dusanter-Fourt I, Chelbi-alix MK.** Negative regulation of the JAK/STAT: pathway implication in tumorigenesis. *Bull Cancer* 2005; 92 (10): 845-57
- [72]. **Leonard WJ, O’Shea JJ.** Jaks and STATs : biological implications. *Annu Rev Immunol* 1998 ; 16 : 293-322.
- [73]. **Chen M, Cheng A, Candotti F, Zhou YJ, Hymel A, Fasth A, et al.** Complex effects of naturally occurring mutations in the JAK3 pseudokinase domain : evidence for interactions between the kinase and pseudokinase domains. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 947-56.
- [74]. **Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O.** Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 3387-95.

- [75]. **Lacronique V, Boureux A, Valle VD, Poirel H, Quang CT, Mauchauffe M, et al.** A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997 ; 278 : 1309-12.
- [76]. **Assié G, Rosenberg D, Clauser E, Bertherat J.** Biochemistry of hormones and their mechanisms of action: membrane receptors EMC-*Endocrinologie* 2004; 1:169–199
- [77]. **Singer WD, Brown HA, Sternweis PC.** Regulation of eukaryotic phosphatidylinositol-specific phospholipase C and phospholipase D. *Annu.Rev.Biochem.* 1997; 66: 475-509.
- [78]. **Carpenter G, Ji Q.** Phospholipase C-gamma as a signal-transducing element. *Exp.Cell Res* 1999; 253: 15-24.
- [79]. **Wymann MP, Pirola L.** Structure and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochim.Biophys.Acta* 1998;1436 : 127-150
- [80]. **Rameh LE, Cantley LC.** The role of phosphoinositide 3-kinase lipid products in cell function. *J.Biol.Chem.* 1999; 274 : 8347-8350.
- [81]. **Klippel A, Escobedo JA, Hirano M, Williams LT.** The interaction of small domains between the subunits of phosphatidylinositol 3-kinase determines enzyme activity. *Mol.Cell Biol* 1994; 14: 2675-2685
- [82]. **Funaki M, Katagiri H, Inukai K, Kikuchi M, Asano T.** Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell Signal* 2000 ;12: 135-142.
- [83]. **Carpenter CL, Auger KR, Chanudhuri M, Yoakim M, Schaffhausen B, Shoelson S, Cantley LC.** Phosphoinositide 3-kinase is activated by phosphopeptides that bind to the SH2 domains of the 85-kDa subunit. *J.Biol.Chem.* 1993; 268: 9478-9483.

- [84]. **Pleiman CM, Hertz WM, Cambier JC.** Activation of phosphatidylinositol-3' kinase by Src-family kinase SH3 binding to the p85 subunit. *Science* 1994; 263: 1609-1612.
- [85]. **Soltoff SP, Cantley LC.** p120cbl is a cytosolic adapter protein that associates with phosphoinositide 3-kinase in response to epidermal growth factor in PC12 and other cells. *J.Biol.Chem.* 1996; 271: 563-567.
- [86]. **Wymann M P, Zvelebil M, Laffargue M.** Phosphoinositide 3-kinase signalling--which way to target. *Trends Pharmacol.Sci.* 2003;24 : 366-376
- [87]. **Downward J.** Mechanisms and consequences of activation of protein kinase B/Akt. *Curr.Opin.Cell Biol* 1998; 10: 262-267
- [88]. **Fukami K.** Structure, regulation, and function of phospholipase C isozymes. *J Biochem* 2002; 131: 293–299
- [89]. **Capeau J.** La communication cellulaire, Les récepteurs tyrosine kinase, Signalisation par l'insuline. *Nature* 2005
- [90]. **Frame MC.** Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. *Biochim Biophys Acta* 2002;1602: 114–130.
- [91]. **Martin GS.** The hunting of the Src. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:467–475
- [92]. **Briscoe J, Kohlhuber F, Müller M.** JAKs and STATs branch out. *Trends in Cell Biol* 1996 ; 6 : 336-9.
- [93]. **Horvath CM, Darnell Jr JE.** The state of STATs : recent developments in the study of signal transduction to the nucleus. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 233-9.
- [94]. **Shuai K, Horvath CM, Tsai-Huang LH, Qureshi S, Cowburn D, Darnell JR.** Interferon activation of the transcription factor Stat91

- involves dimerization through SH2 phosphotyrosyl peptide interactions. Cell 1994 ; 76 : 821-8
- [95]. **Kazlauskas A.** Receptor tyrosine kinases and their targets. Curr Opin Genet Dev 1994; 4: 5-14.
- [96]. **Lowenstein EJ, Daly RJ, Batzer AG, Li W, Margolis B, Lammers R, et al.** The SH2 and SH3 domain-containing protein GRB2 links receptor tyrosine kinases to Ras signaling. Cell 1992; 70: 431-42.
- [97]. **Boguski MS, McCormick F.** Proteins regulating Ras and its relatives. Nature 1993; 366: 643-54.
- [98]. **Katz ME, McCormick F.** Signal transduction from multiple Ras effectors. Curr Opin Genet Dev 1997; 7: 75-9.
- [99]. **Morrison D, Re C.** The complexity of Raf-1 regulation. Curr Opin Cell Biol 1997; 9: 174-9.
- [100]. **Johnson GL, Vaillencourt RR.** Sequential protein kinase reactions controlling cell growth and differentiation. Curr Opin Cell Biol 1994 ; 6 : 230-8.
- [101]. **Lenormand P, Sardet C, Pagès G, L'Allemain G, Brunet A, Pouysségur J.** Growth factors induce nuclear translocation of MAP kinases (p42mapk and p44mapk) but not of their activator MAP kinase kinase (p45mapkk) in fibroblasts. J Cell Biol 1993 ; 122 : 1079-88
- [102]. **Gille H, Kortenjann M, Thomae O, Moomaw C, Slaughter C, Cobb MH, et al.** ERK phosphorylation potentiates Elk-1-mediated ternary complex formation and transactivation. EMBO J 1995; 14: 951-62.

- [103]. **Angel P, Karin M.** The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. *Biochim.Biophys.Acta* 1991; 1072: 129-157.
- [104]. **Wisdom R.** AP-1: one switch for many signals. *Exp.Cell Res* 1999; 253: 180-185
- [105]. **Minden A, Lin A, Smeal T, Derijard B, Cobb M, Davis R, Karin M.** c-Jun N-terminal phosphorylation correlates with activation of the JNK subgroup but not the ERK subgroup of mitogen-activated protein kinases. *Mol. Cell Biol* 1994; 14: 6683-6688
- [106]. **Lucibello FC, Muller R.** Transcription factor encoding oncogenes. *Rev.Physiol Biochem.Pharmacol* 1992; 119: 225-257.
- [107]. **Dobrazanski P, Noguchi T, Kovary K, Rizzo CA, Lazo PS, Bravo R.** Both products of the fosB gene, FosB and its short form, FosB/SF, are transcriptional activators in fibroblasts. *Mol.Cell Biol* 1991;11: 5470 - 5478.
- [108]. **Huang SM, Bock JM, Harari PM.** Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 15: 59 (8): 1035-40
- [109]. **Milano G, Magne N.** Pharmacological consequences of the targeting of epidermal growth factor receptor. *Bull Cancer* 2003; 90 (Spec No): S197-201.
- [110]. **Leguay, FT, Mahon X.** Chronic myelogenous leukaemia. *EMC Hématologie* 2005; 2: 187–205

- [111]. **de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al.** A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982; 300:765–7.
- [112]. **Goldman JM, Melo JV.** Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451–64.
- [113]. **Melo JV.** The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996; 88:2375– 84.
- [114]. **Melo JV.** Bcr-abl gene variants. *Bailliers. Clin. Haematd* 1997; 10: 203-222.
- [115]. **Dupont M.** Identification of e6a2 bcr-abl fusion in a Philadelphia positive CML. *leukemia*, 2000; 14: 2011-2016.
- [116]. **Leibundgut EO.** A novel bcr-abl transcript e2a2 in a chronic myelogenous leukemia patient with a duplicated Ph chromosome and monosomy7. *Br J Haematol*, 1999; 106: 1041-1044.
- [117]. **Muller AJ, Young JC, Pendergast AM, Pondel M, Landau NR, et al.** BCR first exon sequences specifically activate the BCR/ABL tyrosine kinase oncogene of Philadelphia chromosome-positive human leukemias, *Mol Cell Biol* 1991; 11(4): 1785-92.
- [118]. **Smith KM, Yacobi R, and Van Etten RA.** Autoinhibition of Bcr-Abl through its 5H3 domain, *Mol Cell* 2003; 12 (1): 27-37.
- [119]. **Pendergast AM., Gishizky ML., Havlik M.H. and Witte ON.,** SHI domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence, *Mol Cell Biol* , 1993;13 (3): 1728-36.

- [120]. **Pendergast AM, Quilliam LA, Cripe LD et al.** BCR-ABL-induced oncogenesis is mediated by direct interaction with the SH2 domain of the GRB2 adaptor protein. *Cell* 1993; 75: 175-85
- [121]. **Cicchetti P, Mayer BJ, Thiel G, Baltimore D.** Identification of a protein that binds to the SH3 region of abl and is similar to bcr and GAP-rho. *Science* 1992; 257: 803-6
- [122]. **Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON.** BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a nonphosphotyrosine-dependent manner. *Cell* 1991; 66: 161-71
- [123]. **Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF.** Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1987;328:342-4.
- [124]. **Oda T, Heaney C, Hagopian JR, Okuda K, Griffin JD, Druker BJ.** Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *J Biol Chem* 1994; 269: 22925-8.
- [125]. **Deininger MW, Goldman JM, Melo JV.** The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-56.
- [126]. **Pelicci G, Lanfrancone L, Salcini AE, Romano A, Mele S, Grazia Borrello M, et al.** Constitutive phosphorylation of Shc proteins in human tumors. *Oncogene* 1995; 11: 899-907.
- [127]. **Skorski T, Bellacosa A, Nieborowska-Skorska M, Majewski M, Martinez R, Choi JK, et al.** Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI-3k/Akt-dependent pathway. *EMBO J* 1997; 16: 6151-61.

- [128]. **Del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G.** Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997; 278: 687–9
- [129]. **Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E.** BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood* 1998; 91: 2415–22.
- [130]. **Amarante-Mendes GP, Naekyung Kim C, Liu L, Huang Y, Perkins CL, Green DR, et al.** Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood* 1998;91:1700–5.
- [131]. **Dai Z, Quackenbush RC, Courtney KD, Grove M, Cortez D, Reuther GW, et al.** Oncogenic Abl and Src tyrosine kinases elicit the ubiquitin-dependent degradation of target proteins through a Ras-independent pathway. *Genes Dev* 1998; 12:1415–24.
- [132]. **Hu Y, Liu Y, Pelletier S, Buchdunger E, Warmuth M, Fabbro D, et al.** Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2004;36:453–61.
- [133]. **GoldmanJM.** Therapeutic strategies for chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Semin Hematol* 2003; 40 (1 Suppl 2): 10-17.
- [134]. **Oetzel C.** The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B (STI571) induces apoptosis in bcr-abl positive cells by down regulating bel-abl. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1958-1968.

[135]. Liens utiles:

- www.pharmacorama.com
- www.novartis.at
- www.the-scientist.com
- www.bloodjournal.org
- www.ncbi.nlm.nih.gov
- www.eudra.org

[136]. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, et al.

Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2002; 344 (14): 1038-42.

[137]. Druker BJ. and Lydon N B., Lessons learned from the development of an

abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105 (1): 3-7.

[138]. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, et

al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99 (10): 3530-9.

[139]. Talpaz M, Silver R T, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-

Passerini C, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99 (6): 1928-37.

- [140]. **Gorre M E, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, et al.** Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001 ; 293 (5531): 876-80.
- [141]. **Dorey K, Engen JR, Kretzschmar J, Wilm M, Neubauer G, et al.** Phosphorylation and structure-based functional studies reveal a positive and a negative role for the activation loop of the c-Abl tyrosine kinase, *Oncogene* , 2001; 20(56): 8075-84.
- [142]. **Huse M. and Kuriyan J.** The conformational plasticity of protein kinases. 2002; 109 (3): 275-82.
- [143]. **Mahon FX.** Leucémie myéloïde chronique et inhibiteurs de tyrosine kinase. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 : 894-9
- [144]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/241801fr1.pdf>
- [145]. **Taoufik J, Iamsaouri J.** Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Congrès d'hématologie à Rabat 2009
- [146]. **Lestienne C, R, Preudhomme C.** Résistance au Glivec® : actualités, Recent advances about imatinib mesylate resistance. *Hématologie* 2007; 13:43-53
- [147]. **Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, et al.** Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukaemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. *Blood* 2006
- [148]. **Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, Melo JV.** Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase

- inhibitor STI571 : diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96: 1070-9.
- [149]. **Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ.** The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105: 2640-53.
- [150]. **Mahon FX, Picard S, Titier K, Nicolini F, Ducint D, Moore N, Marit G.** Quantification of imatinib in human plasma with high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry : application to therapeutic drug monitoring of patients with chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 2005; 106: 1995.
- [151]. **Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M.** Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004; 104: 3739-45.
- [152]. http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at08b.php
- [153]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-PI-fr.pdf>:
- [154]. **Buxeraud J.** Tassigna® - Nilotinib. *Actualités pharmaceutiques* 484; 2009
- [155]. http://www.novartis.fr/downloads/a-propos/nos_medicaments/mention/mentions_legales_a_maxima_tassigna_200mg_gelules.pdf.
- [156]. **Baselga J, Averbuch SD.** ZD1839 (“Iressa”) as an anticancer agent. *Drugs* 2000;60(Suppl 1):33–40.
- [157]. **Delbaldo C, Faivre S, Raymond E.** Les inhibiteurs des récepteurs de l’Epidermal Growth Factor (EGF). *Médecine interne* 2003;24: 372–383

- [158]. **Ciardiello F, Tortora G.** A novel approach in the treatment of cancer : targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2958-70.
- [159]. **Slichenmyer WJ, Fry DW.** Anticancer therapy targeting the ErbB family receptor tyrosine kinases. *Sem Oncol* 2001 ; 28 : 67-79.
- [160]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/iressa/emea-combined-h1016fr.pdf>
- [161]. **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Médecine interne* 2009 ;30 : 416–424
- [162]. **Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al.** A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533–43.
- [163]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/emea-combined-h795fr.pdf>
- [164]. **Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al.** Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:16–24.
- [165]. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/emea-combined-h687fr.pdf>
- [166]. **Boige V, Barbare J.C, Rosmorduc O.** Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008 ; 32 : 3-7

- [167]. [http:// www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690- PI-fr.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-PI-fr.pdf).
- [168]. **Azam M, Latek RR, Daley GQ.** Mechanisms of autoinhibition and STI 571/imatinib resistance revealed by mutagenesis of BCR-ABL. *Cell* 2003; 112: 831-43.
- [169]. **Carter TA.** Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 11011-6.
- [170]. **Young MA.** Structure of the kinase domain of an imatinib-resistant Abl mutant in complex with the aurora kinase inhibitor VX-680. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 1007-14.
- [171]. <http://www.cmlsource.ca>
- [172]. **Rugo HS, Stopeck A, Joy AA, Chan S, Verma S, Lluch A, et al.** A randomized double-blind phase II study of the oral tyrosine kinase inhibitor axitinib (AG-013736) in combination with docetaxel compared to docetaxel plus placebo in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007(abst1003).
- [173]. **Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, et al.** Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: A phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 975–84.
- [174]. **Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, Moley JF, Pfister DG, Sosa JA, et al.** Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: Follow-up results of an open-label phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 (abst 6018).

- [175]. **Heymach J, Paz-Ares L, De Braud F, Sebastian M, Stewart DJ, Eberhardt W, et al.** Randomized phase II study of vandetanib (VAN) alone or in combination with carboplatin and paclitaxel (CP) as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2007 (abst 7544).
- [176]. **Ropert S, Mir O, Armand J.P.** Les inhibiteurs oraux de la voie du VEGF. Bull Cancer 2007; 94 (numéro spécial): S180-90
- [177]. **Pazopanib:** www.pharmacorama.com/ezine
- [178]. **Bay J.O.** PKC412, un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase. Bulletin du Cancer 2005; 92: 4
- [179]. **Allen LF, Lenehan PF, Eiseman IA et al.** Potential benefits of the reversible Pan-erbB Inhibitor, CI-1033, in the Treatment of breast cancer. Seminars of Oncol 2002; 3 (29): 11-21
- [180]. **Slichenmeyer W, Elliott WL, Fry DW.** CI-1033, a Pan-erbB tyrosine kinase inhibitor. Seminars of Oncol; 5 (16): 80-5
- [181]. **Buecher B, Blottière H.M.** Nouvelles approches pharmacologiques de traitement des cancers. Gastroenterol. Clin Biol 2004; 28: 167-180
- [182]. **Dancey JE.** Agents targeting ras signaling pathway. Curr Pharm Des 2002; 8: 2259-67.
- [183]. **Johnston SR.** Farnesyl transferase inhibitors : a novel targeted therapy for cancer. Lancet Oncol 2001; 2:18-26.
- [184]. **Mitchell DY, Reid JM, Parchment RE, Meyer MB, Leopold JS, Herrera R, et al.** Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of the oral MEK inhibitor, CI-1040, following multiple dose administration to patients with advanced cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 81A.

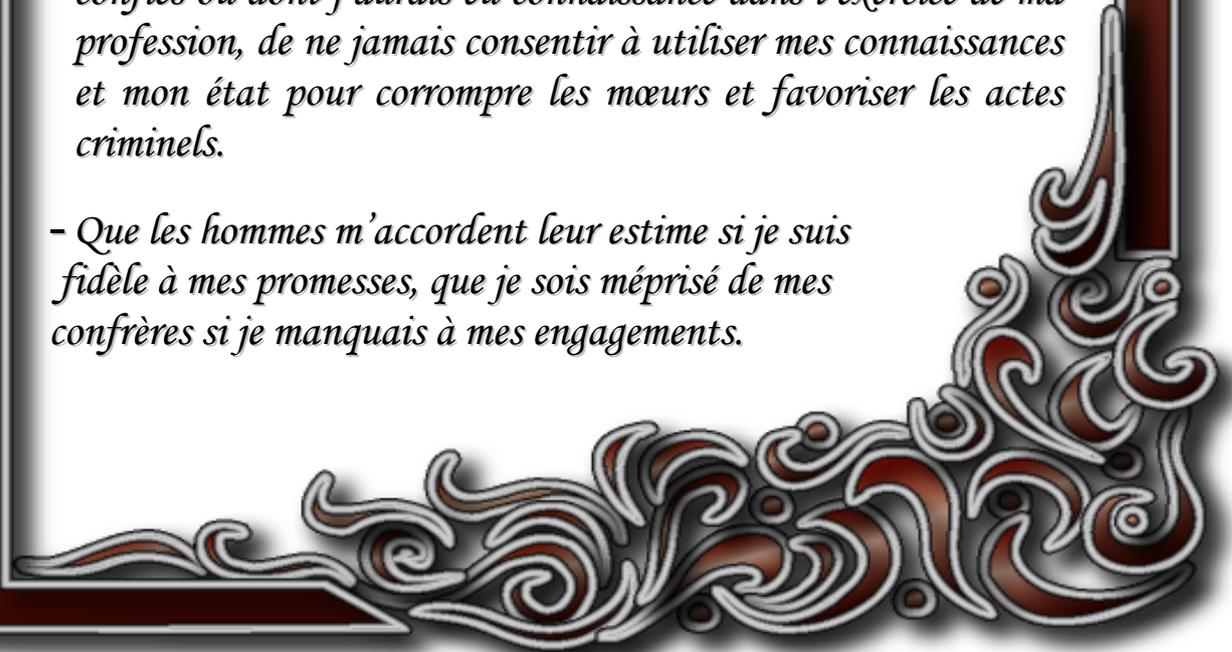
- [185]. **LoRusso PM, Adjei AA, Meyer MB, Wozniak A, Gadgeel SM, Hanson LJ, et al.** A phase 1 clinical and pharmacokinetic evaluation of the oral MEK inhibitor, CI-1040, administered for 21 consecutive days, repeated every 4 weeks in patients with advanced cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 81A.
- [186]. **Blottière HM, Buecher B.** La machinerie moléculaire du cycle cellulaire. *Hepato-Gastro* 2001; 8: 301-8.
- [187]. **Zonder JA, Shields AF, Zalupski M, Chaplen R, Heilbrun LK, Arlauskas P, et al.** A phase II trial of bryostatins 1 in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 38-42.
- [188]. **Heath EI, Grochow LB.** Clinical potential of matrix metalloprotease inhibitors in cancer therapy. *Drugs* 2000;59:1043-55.
- [189]. **Hanahan D, Folkman J.** Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
- [190]. **Risau W.** Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-4.
- [191]. **Rosen LS.** Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors : focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control* 2002; 9: 36-44
- [192]. **Griggs J, Metcalfe JC, Hesketh R.** Targeting tumour vasculature: the development of combretastatin A4. *Lancet Oncol* 2001; 2: 82-7.
- [193]. **Galbraith SM, Maxwell RJ, Lodge MA, Tozer GM, Wilson J, Taylor NJ, et al.** CombretastatinA4 phosphate has tumor antivascular activity in rat and man as demonstrated by dynamic magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2000; 21: 2831-42.

- [194]. **Siemann DW, Mercer E, Lepler S, Rojiani AM.** Vascular targeting agents enhance chemotherapeutic agent activities in solid tumor therapy. *Int J Cancer* 2002; 99: 1-6.
- [195]. **Stevenson JP, Gallagher M, Sun W.** Phase I/pharmacokinetic trial of the endothelial toxin combretastatin A4P (CA4P) administered as an IV bolus on a daily x 5 schedule every 21 days. *ProcAmAssoc Cancer Res* 2000; 41: 3469.
- [196]. **Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J, et al.** A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3408-16.
- [197]. http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Therapie_geniquea4.pp
- [198]. http://agora.qc.ca/mot.nsf/Dossiers/Therapie_genique
- [199]. www.cmlsouce.ca/futur_therapies

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

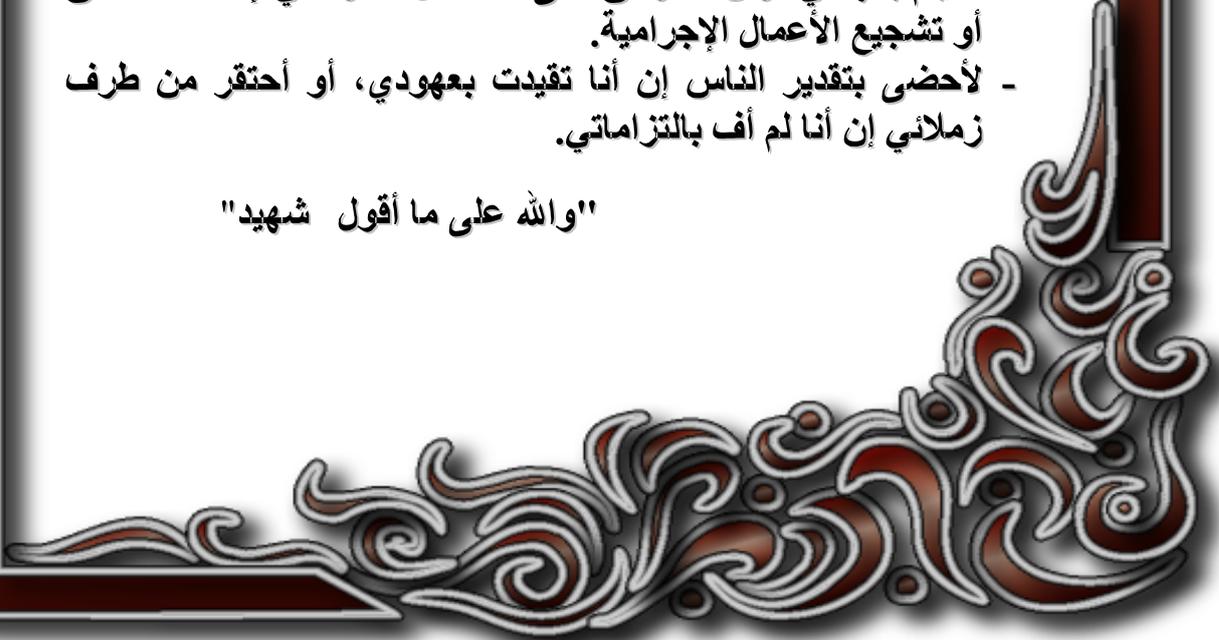
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 35

سنة : 2010

كوابح التيروزين كيناز
معطيات أدبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: هاجر باعبو

المزادة في: 06 يناير 1985 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: دورة خلوية – كوابح التيروزين كيناز – تيروزين الكيناز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

أعضاء

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي