



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N°:07

MÉDECINE DE PRÉCISION DES CANCERS :
DES DYSFONCTIONNEMENTS MOLÉCULAIRES AUX
THÉRAPIES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../.....

Par

Mme Dalila FOUNOUNE

Née le 24/05/1997 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots-clés : Oncogénèse ; Thérapies ciblées ; Immunothérapies ; Inhibiteurs de tyrosine kinases ; Cellules CAR-T ; Médecine de précision.

Membres du jury :

Monsieur Yassine NOUINI

Professeur de chirurgie urologique

Madame Mounya BOUABDELLAH

Professeur de Biochimie

Monsieur Lhoucine BALOUCH

Professeur de Biochimie

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Monsieur Saber BOUTAYEB

Professeur d'oncologie médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسبحانك يا معلم لنا
إلّا ما علمتنا إنّك أنت
العليم العظيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek 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

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Mdies Mtaiques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédttque <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chigie Vaslaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>

*Enseignant militaire

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Mya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique

*Enseignant militaire

Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Dir. Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Géynecologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

*Enseignant militaire

Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique

*Enseignant militaire

Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

Je dédie cette thèse . . .

A ma très chère maman Laila Sidqi

Au-delà d'être une mère exemplaire, je trouve en toi la meilleure conseillère, confidente et amie que l'on puisse avoir. Je ne te remercierai jamais assez pour tes sacrifices, ta tendresse, ton regard bienveillant et ton amour intarissable. Tu as tracé ce chemin depuis ma tendre enfance et tu as tout mis en œuvre pour ma réussite. Tu es mon repère et mon héroïne. Mon admiration pour ton courage et ta persévérance a inspiré cette thèse. J'espère que tu trouveras dans ce travail le fruit de tes efforts continus et l'amour absolu que j'éprouve pour toi.

A mon très cher papa Abdellatif Founoune

Tu es un père exceptionnel avec ton sens d'humour, ta sagesse et ton affection si rassurants. Du plus loin que je me souviens, ce parcours a commencé avec notre rituel matinal de balade à vélo et de chansons en allant à l'école. C'est avec ces moments joyeux gravés dans ma mémoire, pleins de rire et de tendresse, que tout a commencé et c'est grâce à ton soutien continu que j'ai pu achever ce parcours. Je resterai toujours ta petite fille qui t'admire et qui est tellement fière de t'appeler papa. Je te dédie ce travail comme témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A ma petite sœur chérie Anissa Founoune qui n'est plus aussi petite

Je suis tellement fière de la jeune demoiselle chimiste que tu es devenue. J'ai la chance de t'avoir en tant que sœur et meilleure amie. Parfois j'oublie que tu es la cadette avec ta grande maturité et ta générosité. Je n'imagine pas ma vie sans toi. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A mes oncles préférés Mohamed et Abdelaziz que je préfère appeler mes hbibi Hamid et Aziz

J'ai la chance d'être votre nièce. Les mots ne sauraient exprimer le respect et l'amour que j'éprouve pour vous. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements et j'apprécie votre présence dans ma vie. Je vous dédie ce travail exprimant ma reconnaissance et mon admiration envers vous.



A la mémoire de mes grand-mères Mima Saadia et Mama haja Fatima

J'aurais tellement aimé partager cet accomplissement avec vous. Je suis chanceuse d'avoir eu les plus douces et tendres des grand-mères. Que dieu le tout puissant vous accueille dans son éternel paradis.

A la mémoire de mon grand-père maternel, basidi Ibrahim Sidqi

Que ce travail soit l'expression de toutes mes prières et douaa à ton âme. Qu'Allah le tout puissant t'accorde sa miséricorde et t'accueil dans son paradis.

A mon grand-père paternel, bahaj Elbachir Founoune

Je te dédie ce modeste travail tout en te souhaitant santé et bien-être. Mes pensées t'accompagnent dans cette épreuve. Que dieu le tout puissant te protège et te guérisse.

A toute la famille Founoune et Sidqi

J'ai le plaisir de vous dédier, chères oncles et tantes, ce travail exprimant ma gratitude et ma reconnaissance. Je vous souhaite santé et prospérité, que dieu vous bénisse.

A ma meilleure amie Asmae

Je te dédie ce travail témoignant ma reconnaissance envers cette précieuse amitié qui nous unit. Merci pour ton soutien et tes encouragements et pour tous les moments agréables que nous avons partagés ensemble. Merci d'être la personne digne de confiance que tu es. Je te souhaite santé, succès et prospérité.

A mes chers amis : Soukaina, Younes, Adene, Hala, Zainab et Asmaa

Je vous remercie pour tous les moments agréables que nous avons pu partager. Que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance pour notre amitié. Je vous souhaite tous le bonheur et succès.





Remerciements

*A notre Maître et Président de thèse
Monsieur NOUINI Yassine
Professeur de chirurgie urologique*

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir présider ce jury et de porter une
appréciation sur cette thèse.

Veillez accepter, cher professeur, l'expression de mon respect et de ma
reconnaissance les plus distingués.



*A mon Maître et Directeur de thèse
Madame BOUABDELLAH Mounya
Professeur de Biochimie*

Je vous suis profondément reconnaissante de l'intérêt particulier que vous avez porté à l'élaboration de ce travail. Vous m'avez fait l'honneur en acceptant d'encadrer et de diriger cette thèse. Sans vos conseils utiles et précieux ce travail n'aurait pas vu le jour. Je vous remercie, cher professeur, du temps que vous avez consacré à partager votre vision et vos idées avec moi malgré vos obligations professionnelles. Vous étiez toujours disponible et souriante. Veuillez agréer, cher professeur, l'expression de mon admiration et de ma gratitude les plus profondes.



A notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur BALOUCH Lhoucine
Professeur de Biochimie

Je suis très reconnaissante de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de
siéger parmi les membres du jury.

Vos qualités scientifiques et pédagogiques ont marqué mon parcours
universitaire.

Veillez trouver dans le présent document le témoignage de mon grand respect
et de ma sincère gratitude.



À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur DOGHMI Kamal
Professeur d'Hématologie Clinique

Je vous suis profondément reconnaissante de l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de lire et d'évaluer cette thèse en tant que membre du jury.

Veillez accepter, cher professeur, l'expression de mon respect et de ma reconnaissance les plus distingués.



*À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur BOUTAYEB Saber
Professeur d'oncologie médicale*

Je tiens à vous remercier vivement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de l'honneur que vous m'avez ainsi octroyé.

Veillez trouver dans le présent document le témoignage de mon grand respect et de ma sincère gratitude.





ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant les différents critères d'exclusion.....	8
Figure 2 : Logigramme de la procédure de recherche bibliographique	9
Figure 3 : Logigramme de la procédure de sélection bibliographique.....	12
Figure 4 : Répartition des références retenues selon l'année de publication.....	13
Figure 5 : Répartition des références retenues selon la langue de rédaction.....	13
Figure 6 : Différences morphologiques entre les principales voies de mort cellulaire : apoptose, autophagie et nécrose(7).....	16
Figure 7 : La morphologie cellulaire durant les différentes phases du cycle cellulaire(11,18)20	
Figure 8 : Les différents points de contrôle au niveau du cycle cellulaire (réalisée avec BioRender.com)	21
Figure 9 : Les mécanismes de réparation des cassures double brin de l'ADN au niveau des trois points de contrôle G1, intra-S et G2(19).....	23
Figure 10 : L'activation du point de contrôle de l'assemblage du fuseau mitotique(11).....	25
Figure 11 : Représentation tridimensionnelle d'un exemple de complexe Cdk/cycline : Cdk 2/cycline A(20).....	26
Figure 12 : Les deux voies de transfert possibles du groupement phosphoryle des kinases dépendantes des cyclines(28)	28
Figure 13 : Schéma illustrant la structure tridimensionnelle des cycline A, B et E(25)	29
Figure 14 : Etapes d'activation des Cdk par les cyclines: exemple du complexe Cdk2-cycline A(11)	30
Figure 15 : La régulation du complexe Cdk/cycline(11)	31
Figure 16 : Place des complexes Cdk/cyclines dans le cycle cellulaire(32)	32
Figure 17 : La répression de la transcriptions des gènes par le complexe E2F/DP/Rb en absence de mitogènes(11).....	33
Figure 18 : La réactivation de la transcription par phophosphorylation des protéines Rb(11) 34	
Figure 19 : Schéma général de la régulation du cycle cellulaire et le rôle des Cdk(23).....	35
Figure 20 : Schéma général des étapes de signalisation(36).....	36

Figure 21 : Régulation de l'activité des protéines par les kinases et phosphatases(37)	37
Figure 22 : Structure cristalline d'une MAPK type ERK2 illustrant le motif TxY(40).....	39
Figure 23 : Dimérisation du RTK et activation des protéines Ras(11)	40
Figure 24 : Activation de la protéine Ras par incorporation à la membrane plasmique(38) ...	41
Figure 25 : Le cycle d'activation et d'inactivation de la protéine Ras(41)	42
Figure 26 : L'activation de la protéine B-Raf(41)	43
Figure 27 : Schéma récapitulatif de la voie de signalisation MAPK classique(41).....	44
Figure 28 : Structure des sous unités p110/p85 des PI3K(41).....	45
Figure 29 : Activité catalytique des PI3K de classe I(41).....	46
Figure 30 : Les mécanismes d'activation des PI3K(45).....	47
Figure 31 : La voie de signalisation PI3K(45).....	48
Figure 32 : Structure de mTOR et des complexes mTOR(52).....	50
Figure 33 : L'axe de signalisation PI3K-AKT-mTOR(46)	51
Figure 34 : Organisation des domaines JAK et STAT(56)	53
Figure 35 : La voie de signalisation JAK/STAT(60).....	54
Figure 36 : Structure des récepteurs Notch 1 (modifiée avec BioRender.com)(41).....	56
Figure 37 : Structure des ligands Delta-like et Jagged(64)	57
Figure 38 : Schéma de l'activation du récepteur Notch(64).....	58
Figure 39 : La signalisation Wnt dépendante de la β -caténine(67).....	60
Figure 40 : La signalisation Wnt indépendante de la β -caténine(69).....	62
Figure 41 : Différence entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur(78)	67
Figure 42 : Déroulement de la genèse d'une métastase(93)	71
Figure 43 : La voie de réparation par excision de base(95)	75
Figure 44 : La voie de réparation par excision des nucléotides(102).....	77
Figure 45 : La voie de Réparation des disparités « MMR »(104).....	79
Figure 46 : Les voies de réparation des cassures doubles brins(106)	81
Figure 47 : Processus d'élimination immunitaire des cellules tumorales d'après(111).....	84
Figure 48 : Mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire d'après(111)	85
Figure 49 : Mécanisme d'action de PD-1 et PD-L1 sur l'activité des cellules T (116)	87
Figure 50 : L'immuno-édition du cancer : de la surveillance immunitaire à l'évasion (121)...	89

Figure 51 : Classification des traitements anticancéreux et place de la médecine de précision(123).....	90
Figure 52 : Classes thérapeutiques de médicaments anticancéreux et leur cibles(127).....	92
Figure 53 : Chronologie d'apparition des traitements anticancéreux réalisé par BioRender.com(131).....	94
Figure 54 : Formule générale de dénomination des thérapies ciblées anticancéreuses(132)...	95
Figure 55 : Structure de l'immunoglobuline G (IgG)(137)	97
Figure 56 : L'humanisation des anticorps monoclonaux et leur potentiel immunogène(140) .	98
Figure 57 : Mécanismes effecteurs des anticorps monoclonaux(145).....	101
Figure 58 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4(151).....	104
Figure 59 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-PD1 et anti-PD-L1(151) .	105
Figure 60 : La génération de cellules T anti-tumorales utilisées pour la thérapie cellulaire adoptive(155)	106
Figure 61 : Les étapes de transfert cellulaire utilisant des TILs(154).....	108
Figure 62 : Structure des CARs au niveau de la membrane des LT(177).....	114
Figure 63 : Structure du CAR dirigé contre le CD19(179).....	115
Figure 64 : Les étapes de traitement par cellules CART(173).....	116
Figure 65 : Cascade immunitaire tumorale induite par les vaccins anticancéreux(203).....	124
Figure 66 : La réaction enzymatique catalysée par les protéines kinases(208)	126
Figure 67 : Familles de récepteurs à tyrosine kinase(211).....	128
Figure 68 : Structures de diverses familles de tyrosine kinases non réceptrices(212).....	129
Figure 69 : Structure linéaire de fusion BCR-ABL1 p210(214).....	130
Figure 70 : Voies de signalisations déclenchées par l'EGFR(223)	134
Figure 71 : Voies de signalisations déclenchées par le VEGFR(235)	137
Figure 72 : Les quatre types d'inhibiteurs réversibles de kinases(242)	140
Figure 73 : La structure du domaine catalytique de cAbl en complexe avec l'imatinib(245)	141
Figure 74 : Mécanismes de résistance secondaire aux ITK(254).....	150
Figure 75 : Caractéristiques structurelles et fonctionnelles de la protéine PARP1(259).....	151
Figure 76 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la PARP(258).....	154
Figure 77 : Structure cristalline de la protéine HDAC 2 dépendante du zinc(275)	158

Figure 78 : Le site catalytique des HDAC zinc-dépendants(276).....	159
Figure 79 : Régulation de l'expression des gènes par l'histone acétylase (HAT) et l'histone désacétylase (HDAC)(278)	160
Figure 80 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'HDAC(274).....	162
Figure 81 : Structures cibles pour les anticorps monoclonaux dirigés contre les RTK(299).	169
Figure 82 : Mécanisme d'action du dénosumab au niveau de l'os(315).....	174
Figure 83 : Mécanismes d'action du bevacizumab et de l'aflibercept au niveau d'une cellule endothéliale(318).....	176
Figure 84 : Structure générale des radioimmunoconjugués(327)	179
Figure 85 : Les mécanismes effecteurs des radioimmunothérapies(330)	180
Figure 86 : Structure générale d'un analogue de somastatine constituant la PRRT(335)	183
Figure 87 : La thérapie par radionucléides à récepteurs peptidiques(336)	185
Figure 88 : Le modèle de co-développement médicament-diagnostic(350)	192
Figure 89 : Approches de développement des anticorps thérapeutiques(365).....	204

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des principales Cdk impliquées dans le cycle cellulaire et leur rôle(23).....	27
Tableau 2 : Exemples de proto-oncogènes et leurs mécanismes d'activation(77)	64
Tableau 3 : Les principaux gènes suppresseurs de tumeurs connus(84).....	66
Tableau 4 : Caractéristiques distinctes des agents cancérigènes initiateurs et promoteurs(87)69	
Tableau 5 : Classification pharmacologique des médicaments cytotoxiques(128).....	93
Tableau 6 : Structures des anticorps monoclonaux dirigés contre les marqueurs de surface(134)	99
Tableau 7 : Les anticorps anti CTLA-4, anti-PD1, anti-PDL1 approuvés par la FDA(148) .	102
Tableau 8 : Essais cliniques en cours sur la thérapie TIL(161)	109
Tableau 9 : La thérapie à TCR approuvée par la FDA(168).....	111
Tableau 10 : Propriétés pharmacocinétiques du Tebentafusp(169)	112
Tableau 11 : Les thérapies à cellules CAR T approuvés par la FDA(173).....	117
Tableau 12 : Essais cliniques en cours sur les vaccins anticancéreux personnalisés menés par des instituts de recherche et des hôpitaux entre 2010 et 2021(192).....	121
Tableau 13 : Exemples de structures des inhibiteurs NRTK(217–219).....	132
Tableau 14 : Exemples de structures des inhibiteurs des RTK ciblant l'EGFR(225–230) ..	135
Tableau 15 : Exemples de structures des inhibiteurs des RTK ciblant le VEGFR(236–240)	138
Tableau 16 : Classification de quelques exemples d'ITK selon leurs mécanismes d'inhibition(244).....	141
Tableau 17 : Pharmacocinétique des inhibiteurs des TK non récepteurs type Bcr Abl(247)	143
Tableau 18 : Pharmacocinétique des inhibiteurs des RTK(247,248).....	144
Tableau 19 : Indications et effets indésirables des ITK(250).....	146
Tableau 20 : Structures des inhibiteurs de la PARP(263–267).....	153
Tableau 21 : Indications des inhibiteurs de PARP approuvés par la FDA(268).....	155

Tableau 22 : Pharmacocinétiques des inhibiteurs de PARP(260).....	155
Tableau 23 : Structures des inhibiteurs de l'HDAC(281–286).....	161
Tableau 24 : Indications des inhibiteurs de HDAC approuvés par la FDA(287)	163
Tableau 25 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de l'HDAC(288–293)	164
Tableau 26 : Structures des anticorps monoclonaux anti-RTK(297).....	168
Tableau 27 : Structures et indications des autres biomédicaments dirigés contre des ligands(309–314).....	173
Tableau 28 : Pharmacocinétique des autres biomédicaments dirigés contre des ligands(313,317,319,320).....	177
Tableau 29 : Effets indésirables des autres biomédicaments dirigés contre des ligands(317,321,322).....	178
Tableau 30 : Les radioimmunothérapies approuvés par la FDA (USA)(328)	179
Tableau 31 : Effets indésirables des radioimmunothérapies approuvés par la FDA(332).....	182
Tableau 32 : Le radiopeptide approuvé par la FDA (USA)(339)	184
Tableau 33 : Analogues peptidiques utilisés pour la PRRT (338)	184
Tableau 34 : Exemples de cibles médicamenteuses et leurs tests de diagnostic compagnons approuvés par la FDA(349).....	190

LISTE DES ABBREVIATIONS

β-TrCP	<i>β-transducin repeat-containing protein</i>
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
AcM	Anticorps monoclonaux
ACT	<i>Adoptive Cell Therapy</i>
ADAM 10	<i>A Disintegrin and Metalloprotease 10</i>
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
Ag	Antigène
AGP	<i>Alpha Glycoprotein</i>
Akt	<i>Ak strain transforming</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANK	<i>Ankyrin</i>
AP	<i>Apurinic/Apyrimidinic endonuclease</i>
APC/C	<i>Anaphase Promoting Complexe/Cyclosome</i>
APCs	<i>Antigen Presenting Cells</i>
ARNg	ARN guide unique
AT	Antigène tumoral
ATM	<i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i>
ATP	Adénosine triphosphate
ATR	<i>Ataxia Telangiectasia and Rad3 related</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BCMA	<i>B Cell Maturation Antigen</i>
Bcr-Abl	<i>Breakpoint cluster region-Abelson</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BER	<i>Base Excision Repair</i>
BRCA	<i>BReast CAncer gene</i>
Bub	<i>Budding Uninhibited by Benzimidazole</i>
BubR	<i>Budding Uninhibited by Benzimidazole-Related protein kinase</i>

CAK	<i>Cdk-Activating Kinase</i>
CAM	<i>Cell Adhesion Molecule</i>
CAMK II	<i>Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell</i>
Cas	<i>CRISPR-associated protein</i>
CC	<i>Coiled Coil</i>
Cdc	<i>Cell division cycle protein</i>
CDC	<i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i>
Cdk	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CDR	<i>Complementarity-determining regions</i>
CDx	<i>Companion Diagnostics Devices</i>
CETN 2	<i>Centrine 2</i>
CGP	<i>Comprehensive genomic profiling</i>
Chk	<i>Checkpoint Kinase</i>
CIP	<i>Cdk-Interacting Protein</i>
CIS	<i>Cytokine-Inducible SH2 protein</i>
CK 1α	<i>Caséine Kinase 1α</i>
CKI	<i>Cyclin-dependent Kinase Inhibitor</i>
Cmax	<i>Concentration maximale sanguine</i>
CMH	<i>Complexe Majeur d'Histocompatibilité</i>
c-Myc	<i>c-myelocytomatosis oncogene</i>
CRISPR	<i>Clustered regularly interspaced short palindromic repeat</i>
cr RNA	<i>CRISPR RNA</i>
CSA	<i>Cockayne syndrome group A</i>
CSB	<i>Cockayne syndrome group B</i>
CSL	<i>CBF1, Suppressor of Hairless, Lag-1</i>
CTC	<i>Cellule tumorale circulantes</i>
CtIP	<i>C-terminal Interacting Protein</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
CYP	<i>Cytochrome P450</i>

DAAM 1	<i>Dishevelled-associated activator of morphogenesis 1</i>
DAG	Diacylglycérol
DBD	<i>DNA binding domain</i>
DC	<i>Dendritic cell</i>
DCI	Dénomination Commune Internationale
DEPTOR	<i>DEP-domain containing mTOR-interacting protein</i>
DFG	motif Asp-Phe-Gly
Dll	<i>Delta-like ligand</i>
DNA-PKcs	<i>DNA-dependent protein kinase catalytic subunit</i>
DOTA	<i>Dodecane Tetraacetic Acid</i>
dRP	Désoxyribose phosphate
DSBs	<i>Double-Strand Breaks</i>
DSL	Delta, Serrate et LAG-2
Dvl	<i>Dishevelled</i>
E2F	<i>E2 promoter binding Factor</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
Elk-1	<i>Ets-like protein-1</i>
ERBB2	<i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2</i>
ERCC1	<i>Excision repair cross-complementing group 1</i>
ERK	<i>Extracellular signal-Regulated Kinase</i>
Exo 1	<i>Exonuclease1</i>
FAT	<i>FRAP, ATM, et TRRAP</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FERM	<i>Four-point-one, Ezrin, Radixin, Moesin</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factors</i>
Fz	<i>Frizzled receptors</i>
GAP	<i>GTPase Activating Protein</i>
GDP	<i>Guanosine diphosphate</i>
GEF	<i>Guanine Nucleotide Exchange Factor</i>

GG-NER	<i>Global-genome nucleotide excision repair</i>
Grb2	<i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>
GSK 3-β	<i>Glycogen Synthase Kinase-3β</i>
GTP	<i>Guanosine triphosphate</i>
HAT	<i>Histones acétyltransférase</i>
HC	<i>Heavy chains</i>
HDAC	<i>Histone deacétylase</i>
Hdm2	<i>Human double minute-2 protein</i>
HEAT	<i>Huntingtin, Elongation factor3, a subunit of protein phosphatase-2A and TOR1</i>
HER 2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HIF-1α	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
hOCT1	<i>human organic cation transporter 1</i>
HR	<i>Homologous Recombination</i>
ICN	<i>Intracellular Notch</i>
IDL	<i>Insertion/Deletion Loops</i>
IFN-γ	<i>Interféron cytotoxique</i>
IGF1R	<i>Insulin-like Growth Factor 1 Receptor</i>
IgG	<i>Immunoglobuline G</i>
IL	<i>Interleukines</i>
IM	<i>Intramusculaire</i>
INK4	<i>Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4</i>
IP3	<i>1, 4, 5-triphosphate</i>
IRS 1/2	<i>Insulin Receptor Substrate 1/2</i>
ITK	<i>Inhibiteur de tyrosine kinase</i>
JAK	<i>Janus kinase</i>
JH	<i>JAK homology</i>
JNK	<i>Jun N-terminal Kinase</i>
KIP	<i>Kinase Inhibitory Protein</i>
LC	<i>Light Chains</i>

LEF	<i>Lymphoid Enhancer-binding Factor</i>
Lin12	<i>Lineage defective-12</i>
LMP	Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
LNR	<i>Lin-12/Notch repeats</i>
LRP 5/6	<i>Low density lipoprotein receptor-related protein 5/6</i>
LT	Lymphocyte T
Mad 2	<i>Mitotic arrest deficient 2</i>
MAGE3	<i>Melanoma-associated antigen 3</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MART-1	<i>Melanoma Antigen Recognized by T Cell 1</i>
Mat 1	Ménage à trois 1
mLST8	<i>mammalian Lethal with Sec13 protein 8</i>
MMR	<i>Mismatch Repair</i>
MRN	<i>Mre11-Rad50-Nbs1</i>
mSin1	<i>mammalian stress-activated protein kinase (SAPK)-interacting protein 1</i>
mTOR	<i>mammalian Target Of Rapamycin</i>
Mut L	<i>Salmonella LT7 Mutator</i>
Mut S	<i>Siegel Mutator</i>
Myt 1	<i>Myelin Transcription Factor 1</i>
NECD	<i>Notch extracellular domain</i>
NER	<i>Nucleotid Excision Repair</i>
NEXT	<i>Notch extracellular domain</i>
NFAT	<i>Nuclear Factor of Activated T Cells</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NHEJ	<i>Non-Homologous End-Joining</i>
NICD	<i>Notch intracellular domain</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NKT	<i>Natural Killer T cell</i>
NRTK	<i>Non-receptor Tyrosine Kinases</i>
NT	<i>N-terminal region</i>

NTM	<i>Notch transmembrane domain</i>
PARG	Poly-ADP-ribose glycohydrolase
PARP	Poly-ADP ribose polymerase
PARPi	<i>Poly-ADP ribose polymerase inhibitors</i>
Pcna	<i>Proliferating cell nuclear antigen</i>
PCP	Polarité Cellulaire Planaire
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PDGFR	<i>Platelet-derived growth factor receptor</i>
PDK 1	<i>3-Phosphoinositide-Dependent Kinase 1</i>
PEST	<i>proline (P), glutamic acid (E), aspartic acid (D), serine (S), and threonine (T)</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PH	<i>Pleckstrin Homology domains</i>
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIAS	<i>Protein Inhibitor of Activated STAT</i>
PIP2	Phosphatidylinositol 4, 5 triphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol 3, 4, 5 triphosphate
PKB	Protéine kinase B
PKC	Protéine kinase C
PLC	Phospholipase C
PRAS40	<i>Proline-Rich Akt Substrate of 40 kDa</i>
Protor 1/2	<i>Protein observed with Rictor-1/2</i>
PRRT	<i>Peptide Receptor Radionuclide Treatment</i>
PSTAIR	proline-serine-threonine-alanine-isoleucine-arginine
PTEN	<i>Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10</i>
PTP	<i>Protein Tyrosine Phosphatase</i>
Rac	<i>Ras-related C3 botulinum toxin substrate</i>
RAD 23B	<i>UV excision repair Radiation sensitive 23B</i>
RAD 51	<i>RAD51 Recombinase</i>
RAM	<i>Recombination binding protein-Jκ-associated molecule</i>

RANK	<i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand</i>
Raptor	<i>Regulatory protein associated with mTOR</i>
Ras	<i>Rat sarcoma virus</i>
Rb	<i>Retinoblastoma protein</i>
Rheb	<i>Ras homolog enriched in brain</i>
Rho	<i>Ras homologous</i>
Rictor	<i>Rapamycin insensitive companion of mTOR</i>
RoCk1	<i>Rho-kinase 1</i>
RPA	<i>Replication Protein A</i>
RTK	<i>Receptor Tyrosine Kinases</i>
SAC	<i>Spindle Assembly Checkpoint</i>
SAPK	<i>Stress-Activated Protein Kinase</i>
SC	<i>Sous-cutané</i>
SLT	<i>Syndrome de lyse tumorale</i>
SNC	<i>Système nerveux central</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SOCS	<i>Suppressor of Cytokine Signaling</i>
SOS1	<i>SOS Ras/Rac Guanine Nucleotide Exchange Factor 1</i>
ssDNA	<i>single-stranded DNA (Deoxyribonucleic Acid)</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TAA	<i>Tumor-Associated Antigen</i>
TACE	<i>Tumor necrosis factor-Alpha Converting Enzyme</i>
TAD	<i>Transcriptional Activation Domain</i>
TCF	<i>T cell factor</i>
TC-NER	<i>Transcription-coupled Nucleotide Excision Repair</i>
TCR	<i>T-cell receptor</i>
TF II H	<i>Transcription Factor II Human</i>
TGF α	<i>Transforming growth factor α</i>
Thr	<i>Thréonine</i>

TIL	<i>Tumor Infiltrating Lymphocytes</i>
TK	Tyrosine kinase
TNF-α	<i>Tumour Necrosis Factor alpha</i>
TP 53	<i>Tumor Protein 53</i>
Tracr RNA	<i>Transactivating CRISPR RNA</i>
TSA	<i>Tumor-Specific Antigen</i>
TSC 1/2	<i>Tuberous Sclerosis Complex 1 and 2</i>
Tyr	Tyrosine
UGT	<i>Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
Waf 1	<i>Wild-type activating fragment-1</i>
Wnt	<i>Wingless/Integrated</i>
XLF	<i>XRCC4-like factor</i>
XPC	<i>Xeroderma Pigmentosum, complementation group C</i>
XPF	<i>Xeroderma Pigmentosum group F</i>
XPG	<i>Xeroderma Pigmentosum group G</i>
XRCC4	<i>X-Ray Repair Cross Complementing 4</i>



TABLE DES MATIÈRES



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
1 Démarche d'exploitation bibliographique	4
1.1 Choix des mots-clés.....	4
1.2 Identification des sources d'information	5
1.2.1 Moteurs de recherche	5
1.2.2 Documents audiovisuels.....	5
1.2.3 Littérature grise	6
1.2.4 Consultation d'ouvrages et de périodiques	6
1.2.5 Bases de données factuelles	6
2 Procédure de sélection des publications	7
2.1 Définition des critères de sélection des publications.....	7
2.1.1 Critères d'inclusion	7
2.1.2 Critères d'exclusion.....	7
2.2 Mode de sélection des publications	7
2.2.1 Publications à retenir après application de critères d'inclusion	7
2.2.2 Publication à exclure après application des différents niveaux d'exclusion.....	7
RESULTATS	10
1 Résultats bruts de l'étape d'exploration bibliographique	11
2 Résultats définitifs après sélection des références bibliographiques	11
2.1 Répartition des références bibliographiques choisies par année de publication	13
2.2 Répartition des références bibliographiques choisies par langue de rédaction	13
.....	14

DISCUSSION	14
1 Homéostasie de la division cellulaire eucaryote : approche moléculaire	15
1.1 Le cycle cellulaire.....	17
1.1.1 Les phases du cycle cellulaire	17
1.1.2 Les différents points de contrôle « <i>checkpoints</i> » régissant le cycle cellulaire..	21
1.1.3 Les molécules clés assurant la progression du cycle cellulaire.....	25
1.1.3.1 Les kinases dépendantes des cyclines soit cyclin-dependent kinase (Cdk)	25
1.1.3.2 Les cyclines.....	29
1.1.3.3 Mécanismes d'activation des kinases dépendantes des cyclines (Cdk).....	29
1.1.3.4 Mécanismes de régulation négative des kinases dépendantes des cyclines (Cdk)	30
1.1.4 La place du complexe Cdk/cycline dans la progression du cycle cellulaire	32
1.2 Les principales voies de signalisation	36
1.2.1 Les voies des MAP kinases (<i>mitogen-activated protein kinase</i>).....	38
1.2.1.1 Définition	38
1.2.1.2 Structure des MAPK	38
1.2.1.3 Activation de la cascade de signalisation des ERK classiques ou voie classique des MAP kinases	39
1.2.1.4 Action sur le cycle cellulaire.....	44
1.2.2 La voie de la PI3K/Akt (<i>phosphatidylinositol-3 kinase</i>).....	45
1.2.2.1 Définition	45
1.2.2.2 Structure et fonction des PI3K.....	45
1.2.2.3 Activation des PI3K.....	46
1.2.2.4 Action sur le cycle cellulaire.....	51
1.2.3 La voie des cytokines JAK/STAT.....	52

1.2.3.1	Définition	52
1.2.3.2	Structure	52
1.2.3.3	Activation.....	53
1.2.3.4	Action sur le cycle cellulaire.....	54
1.2.4	La voie de signalisation Notch	55
1.2.4.1	Définition	55
1.2.4.2	Structure	55
1.2.4.3	L'activation de la voie Notch.....	57
1.2.4.4	Action sur le cycle cellulaire.....	58
1.2.5	La voie de signalisation Wnt.....	59
1.2.5.1	Définition	59
1.2.5.2	Activation.....	59
1.2.5.3	Action sur le cycle cellulaire.....	63
1.3	Gènes supervisant la multiplication cellulaire.....	63
1.3.1	Proto-oncogènes	63
1.3.2	Gènes suppresseurs de tumeur	65
2	Déséquilibre de l'homéostasie tissulaire et régulation.....	67
2.1	Etapas de l'oncogenèse.....	67
2.1.1	Phase d'initiation.....	68
2.1.2	Phase de promotion	68
2.1.3	Phase de progression	69
2.1.3.1	Phase d'invasion de la membrane basale et de migration cellulaire.....	70
2.1.3.2	Phase d'angiogenèse et d'intravasation	70
2.1.3.3	Phase d'extravasation et de colonisation secondaire	70

2.2	Les principaux dysfonctionnements des voies de signalisation	72
2.3	Mécanismes de réparation de l'ADN	74
2.3.1	Réparation des cassures simple brin.....	74
2.3.1.1	Réparation par excision de bases « BER » (Base Excision Repair)	74
2.3.1.2	Réparation par excision de nucléotide « NER » (Nucleotid Excision Repair). 76	
2.3.1.3	Réparation des disparités « MMR » (Mismatch Repair)	78
2.3.2	Réparation des cassures de double brin.....	80
2.3.2.1	La recombinaison homologue « HR » (Homologous Recombination)	80
2.3.2.2	La jonction des extrémités non homologues « NHEJ » (Non-Homologous End-Joining).....	80
2.4	Intervention du système immunitaire	82
2.4.1	Réponse immunitaire anti-tumorale	82
2.4.2	Notion de l'immuno-surveillance.....	82
2.5	Echappement à la régulation.....	84
2.5.1	Echappement de la tumeur au système immunitaire.....	84
2.5.2	La théorie des 3E : de l'immuno-surveillance à l'évasion tumorale.....	87
2.5.2.1	La phase d'élimination.....	88
2.5.2.2	La phase d'équilibre.....	88
2.5.2.3	La phase d'échappement.....	88
3	Médecine de précision ou médecine stratifiée anticancéreuse	90
3.1	Définition, historique et contexte actuel.....	90
3.1.1	Définition	90
3.1.2	Historique et contexte actuel.....	91
3.1.3	Règles de nomenclature	95

3.2	Immunothérapies spécifiques	96
3.2.1	Sans mémoire immunitaire induite	96
3.2.1.1	Anticorps dirigés contre les marqueurs de surface	98
3.2.1.2	Anticorps dirigés sur les checkpoints immunitaires	102
3.2.1.3	Thérapies cellulaires adoptives	105
3.2.2	Avec mémoire immunitaire induite : notion de vaccins personnalisés	119
3.2.2.1	Différents vaccins personnalisés en essai clinique	121
3.2.2.2	Aspects pharmacologiques et toxicologiques des vaccins personnalisés .	124
3.2.2.3	Echappement aux vaccins personnalisés anticancéreux	125
3.3	Inhibiteurs de mécanismes oncogéniques : Thérapies ciblées.....	125
3.3.1	Les tyrosine kinases : une cible de choix	127
3.3.1.1	Les récepteurs tyrosine kinases (RTK).....	127
3.3.1.2	Les tyrosine kinases non réceptrices (NRTK)	129
3.3.2	Inhibiteurs intracellulaires.....	129
3.3.2.1	Les inhibiteurs des protéines kinases	130
3.3.2.2	Autres inhibiteurs enzymatiques.....	150
3.3.3	Inhibiteurs extracellulaires	167
3.3.3.1	Anticorps monoclonaux anti RTK membranaires	167
3.3.3.2	Autres biomédicaments.....	173
3.4	Radio-éléments vectorisés	178
3.4.1	Radioimmunothérapies.....	178
3.4.2	Radiopeptidothérapies	183
3.4.3	Echappement au traitement par radio-éléments vectorisés	186
4	Optimisation de la médecine de précision	187

4.1	Pharmacogénomique et pharmacogénétique des thérapies ciblées	187
4.2	Théranostique et tests compagnons : Place dans la prise en charge des patients cancéreux	188
4.2.1	Définition	188
4.2.2	Les biomarqueurs et tests compagnons	188
4.2.3	Exigences de la FDA (USA)	191
5	Perspectives.....	192
5.1	Problème d'échappement au traitement : surveillance des mutations somatiques..	192
5.2	Le coût	193
5.3	Les biopsies liquides.....	194
5.4	Nouvelles approches thérapeutiques	194
	CONCLUSION.....	196
	RESUMES.....	198
	ANNEXES.....	202
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	211



INTRODUCTION



Le cancer est un problème de santé publique qui a longtemps sollicité l'intérêt des travaux de recherche fondamentale afin d'établir une meilleure appréhension de cette anomalie proliférative et mieux la maîtriser.

De ce fait la définition du cancer a accompagné le progrès scientifique pour évoluer dans le temps d'une simple désignation macroscopique, décrite d'abord par Hippocrate et reprise par Galien comme étant une masse arrondie comparable à l'aspect d'un crabe(1) ; vers une définition plus approfondie reposant sur la notion de défaillance des phénomènes d'homéostasie tissulaire suite aux altérations successives que subit le génome des cellules devenues cancéreuses, et qui lui permettent de proliférer d'une manière indéfinie et d'envahir localement les tissus adjacents puis les organes distants formant ainsi des métastases .

Les progrès réalisés dans le domaine d'oncologie médicale ont conduit au développement d'une nouvelle approche thérapeutique personnalisée, qui vient compléter l'arsenal thérapeutique anticancéreux classique. Ce dernier est essentiellement composé de chimiothérapie cytotoxique, de radiothérapie et plus récemment de l'hormonothérapie. La médecine de précision vient combler le manque de spécificité caractéristique de ces thérapies dites conventionnelles. Elle permet de cibler des mécanismes moléculaires spécifiques liés à la tumorigenèse.

Cette thèse a donc pour objectif de décrire l'homéostasie tissulaire au niveau moléculaire dans le processus tumoral, d'apporter des éclaircissements sur les différentes approches constituant la médecine de précision et de faire le point sur les pratiques d'optimisation de ces thérapies et leurs perspectives d'avenir.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



1 DEMARCHE D'EXPLOITATION BIBLIOGRAPHIQUE

La méthodologie d'exploitation a débuté par un choix des mots-clés et des sources d'information alimentant cette recherche.

1.1 Choix des mots-clés

Il s'agit de l'ensemble des mots-clés permettant d'affiner la problématique de recherche et de mieux appréhender le sujet.

Le choix des mots clés s'est basé sur l'utilisation d'un thesaurus : *Medical subject headings MeSH*. Et les mots clés choisis pour chaque module étaient comme suit :

- **Homéostasie de la division cellulaire eucaryote**
 - Homéostasie cellulaire
 - Mort cellulaire
 - Cycle cellulaire
 - Régulation du cycle cellulaire, CDK
 - Voies de signalisation cellulaire
 - Proto-oncogènes
 - Oncogènes
 - Gènes suppresseurs de tumeur
 - Oncogenèse
 - Transformation néoplasique
 - Réparation d'ADN
 - Immunité anticancéreuse
- **Médecine de précision ou médecine stratifiée anticancéreuse**
 - Thérapies ciblées
 - Historique des thérapies anticancéreuses
 - Inhibiteurs de tyrosine kinase
 - Anticorps monoclonaux
 - Relation structure activité
 - Immunothérapie spécifique
 - Thérapies cellulaires
 - Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

- Vaccins personnalisés
- Résistance au traitement
- Radiopharmaceutiques
- Radio-éléments vectorisés
- Effets indésirables
- Toxicologie
- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamie
- **Optimisation de la médecine de précision**
 - Médecine stratifiée
 - Tests compagnons
 - Biomarqueurs anticancéreux
 - Théranostique
 - Théragnostique

1.2 Identification des sources d'information

1.2.1 Moteurs de recherche

Plusieurs ressources web ont été exploitées dans cette recherche, en constituant une requête simple basée sur l'utilisation d'un seul mot clé à la fois ou en effectuant une recherche avancée croisant plusieurs mots clés.

Les moteurs de recherche utilisés sont :

Google scholar

ScienceDirect

Pubmed

CancerLit

1.2.2 Documents audiovisuels

Cette source d'information représente l'ensemble des documents sonores et visuels scientifiques exploités dans ce travail de recherche.

Parmi lesquelles on peut citer :

Documentaires : Improving CAR-T Cell Therapies

Webinaires : Multiplexed Tissue Imaging the Spatial Biology of Cancer

1.2.3 Littérature grise

La littérature grise peut être perçue comme étant un ensemble de productions non indexées dans les bases de données officielles de publication(2).

Comme par exemple :

-Thèses de doctorat d'état : Inhibiteurs de Tyrosine Kinases : relations structure-activité, voies métaboliques et implications pharmacologiques des métabolites

-Compte-rendu de conférence : Marqueurs et tests compagnons. Jean-Paul Brouillet

1.2.4 Consultation d'ouvrages et de périodiques

Au cours de cette recherche plusieurs ouvrages et revues médicales ont été consultés, en respectant les critères de sélection établis.

Parmi les ouvrages exploités :

- *Predictive biomarkers in oncology. Springer,2019*
- *Pharmacie clinique pratique en oncologie.Elsevier,2016*
- *The biology of cancer. Garland science,2013*
- *Abeloff's clinical oncology 6th edition. Elsevier,2020*

Parmi les revues médicales consultées :

- International journal of Molecular Sciences
- BBA - Molecular Basis of Disease
- Chinese journal of chemical engineering
- Molecular Cancer
- Journal of clinical oncology

1.2.5 Bases de données factuelles

Il s'agit de données de nature numérique ou symbolique exprimant des faits établis, comme la structure chimique des inhibiteurs de tyrosine kinases et la chronologie du progrès des traitements ciblés.

Exemples de bases de données factuelles utilisées :

American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org>

U.S. Food and Drug Administration <https://www.fda.gov>

2 PROCEDURE DE SELECTION DES PUBLICATIONS

2.1 Définition des critères de sélection des publications

Une stratégie de recherche documentaire a été élaborée afin de sélectionner les publications de qualité les plus convenables.

2.1.1 Critères d'inclusion

- Les publications retrouvées dans les bases de données bibliographiques (moteurs de recherche, bases de données factuels) en appliquant une recherche simple ou avancée avec différentes combinaisons de mots-clés sélectionnés
- Les publications émanent de sources jugées fiables
- Les articles et les documents originaux

2.1.2 Critères d'exclusion

- Publications inaccessibles
- Publications rédigées en langue autre que l'anglais et le français
- Publications dont le titre et résumé sont jugés hors contexte
- Publications dont le contenu complet est jugé non pertinent, sans valeur ajoutée au sujet traité
- Revues ayant l'*Impact factor* le plus faible

2.2 Mode de sélection des publications

2.2.1 Publications à retenir après application de critères d'inclusion

Références bibliographique de type :

- Ouvrage
- Article de revue
- Article de journal
- Travail académique

2.2.2 Publication à exclure après application des différents niveaux d'exclusion

➤ le premier critère d'exclusion : la disponibilité

Les publications à accès limité ont été écartés. Seules les publications à accès libre non restreint, ou de coût convenable, ont été retenues.

➤ **le deuxième critère d'exclusion : La langue**

Les publications rédigées en une langue autre que le français ou l'anglais ont été exclues pour des raisons de compréhension.

➤ **Le troisième critère d'exclusion : Le titre et résumé**

Les publications dont le titre et le résumé ne sont pas suffisamment évocateurs de l'intérêt et valeur ajoutée quand au sujet de recherche sont également exclues.

➤ **Le quatrième critère d'exclusion : La pertinence du contenu de la publication**

Les publications dont le contenu ne permet pas de répondre à la problématique posée au début de notre thèse par manque de pertinence ou de niveau de preuve, ont été exclus.

➤ **Le cinquième critère d'exclusion : L'Impact factor (IF)**

Il s'agit d'un indicateur permettant d'évaluer la notoriété des revues scientifiques(3).

Les revues ayant un IF faible ont été exclues dans un souci de pertinence.

Les figures ci-dessous permettent d'illustrer les étapes de sélection.

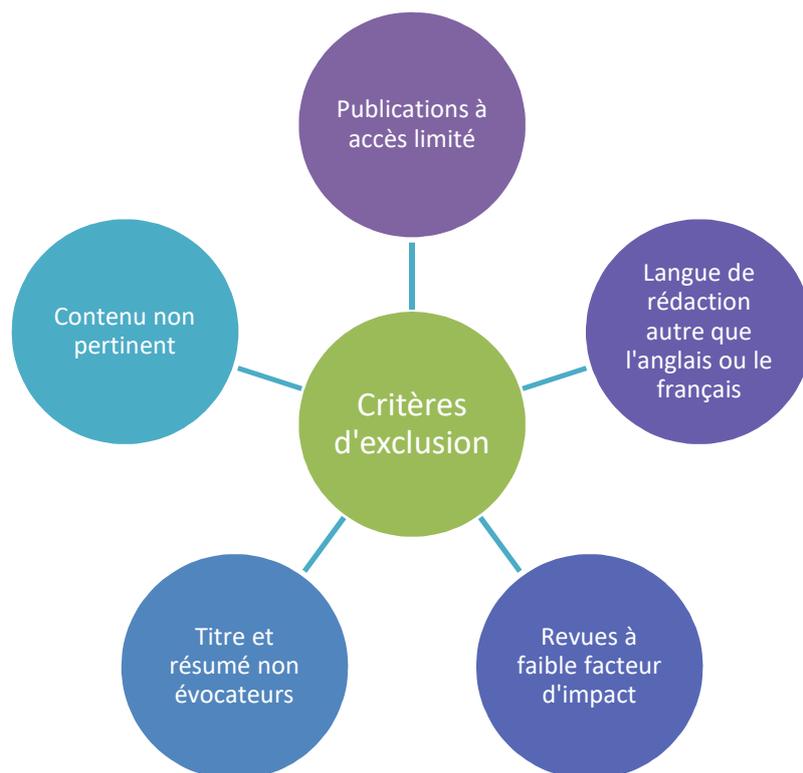


Figure 1 : Schéma représentant les différents critères d'exclusion

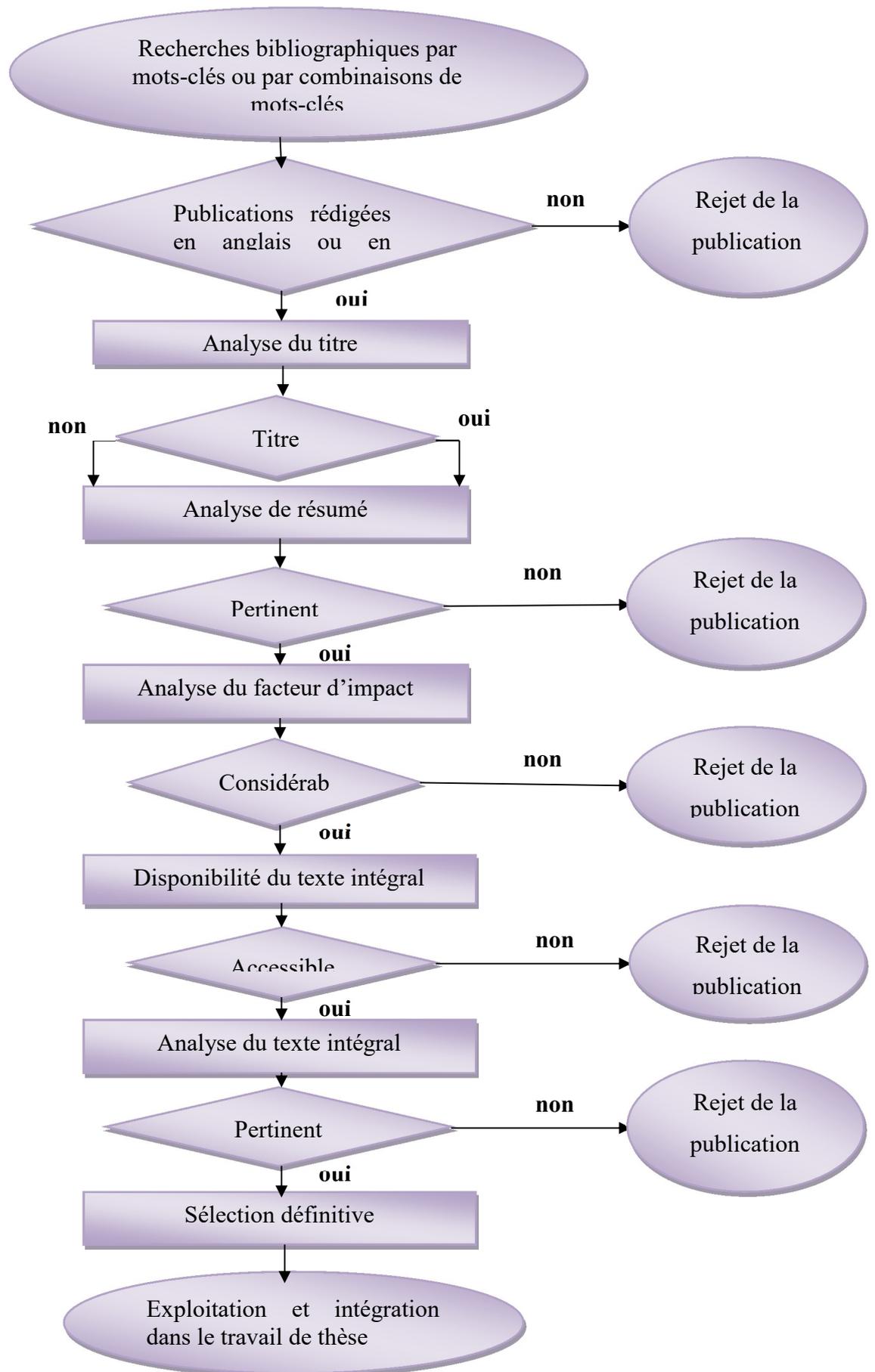


Figure 2 : Logigramme de la procédure de recherche bibliographique



RÉSULTATS



1 RESULTATS BRUTS DE L'ETAPE D'EXPLORATION BIBLIOGRAPHIQUE

L'exploitation bibliographique des sources de données énumérées précédemment a permis d'obtenir un total de 534 références. Ces résultats peuvent être détaillés comme suit :

- Les références recueillies auprès des moteurs de recherche et des bases de données factuelles sont au nombre de 325.
- Les références collectées dans les livres et journaux médicaux représentent 180 références au total.
- Les références obtenues à partir de la littérature grise comprennent 29 références.

Ces références étaient réparties pour chaque module conformément à ce qui suit :

- Homéostasie de la division cellulaire eucaryote : 209 références
- Médecine de précision ou médecine stratifiée anticancéreuse : 269 références
- Optimisation de la médecine de précision : 34 références
- Perspectives : 22 références

2 RESULTATS DEFINITIFS APRES SELECTION DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Après application des critères de sélection et affinement de la recherche en utilisant les mots clés adéquats, 368 références bibliographiques ont été retenues.

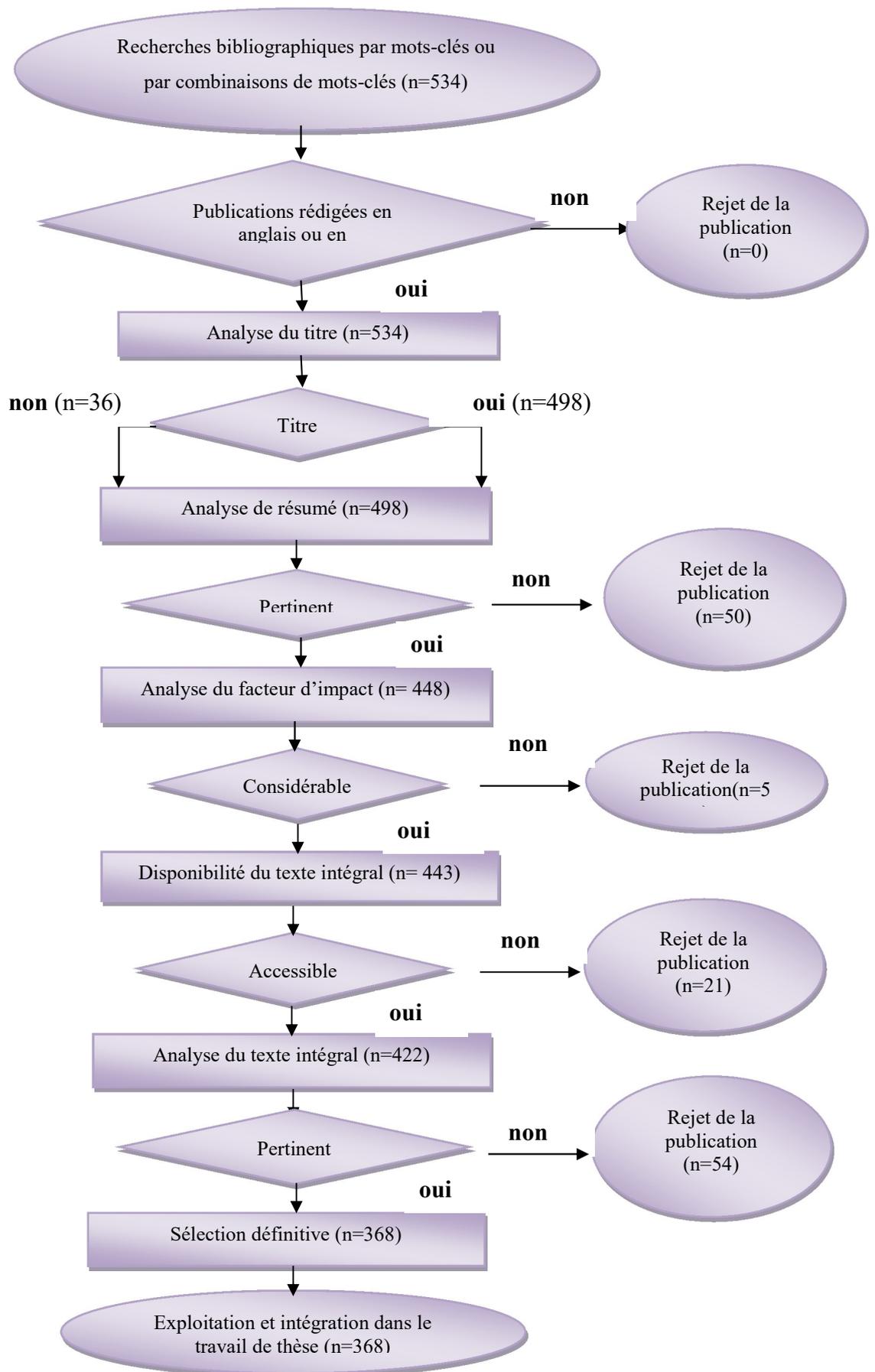


Figure 3 : Logigramme de la procédure de sélection bibliographique

2.1 Répartition des références bibliographiques choisies par année de publication

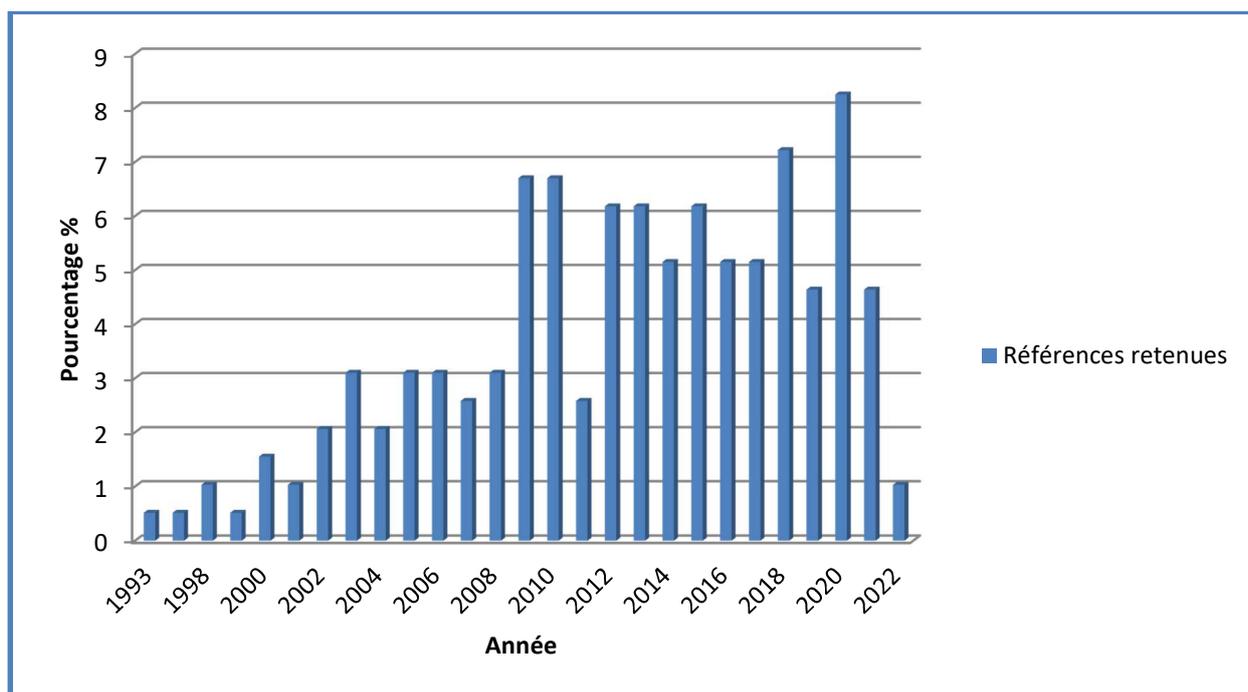


Figure 4 : Répartition des références retenues selon l'année de publication

2.2 Répartition des références bibliographiques choisies par langue de rédaction

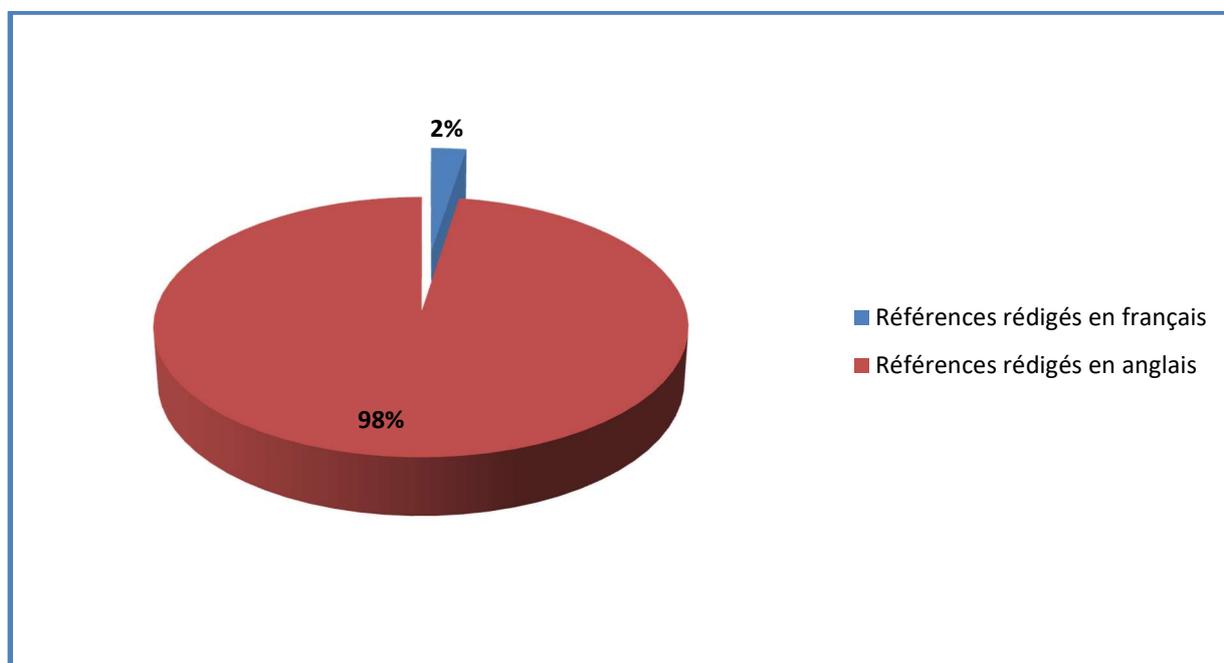


Figure 5 : Répartition des références retenues selon la langue de rédaction



DISCUSSION



1 HOMEOSTASIE DE LA DIVISION CELLULAIRE EUCARYOTE : APPROCHE MOLECULAIRE

L'homéostasie tissulaire correspond à un état d'équilibre précisément maintenu entre prolifération et mort cellulaire aboutissant au maintien du nombre de cellules fonctionnelles au sein du tissu(4).

La prolifération cellulaire s'opère par division cellulaire, selon le processus biologique de mitose produisant des cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère, la méiose étant réservée à la seule production de gamètes incluant une étape de division réductionnelle nécessaire au processus de reproduction des organismes eucaryotes pluricellulaires(5).

La mort cellulaire peut emprunter trois voies distinctes : apoptose, nécrose et autophagie(6,7). Un mécanisme particulier, parmi ces trois voies principales de mort cellulaire, peut prédominer selon la lésion et le type de cellule(7).

La **figure 6** présente les principales voies de mort cellulaire initiées par divers stimuli.

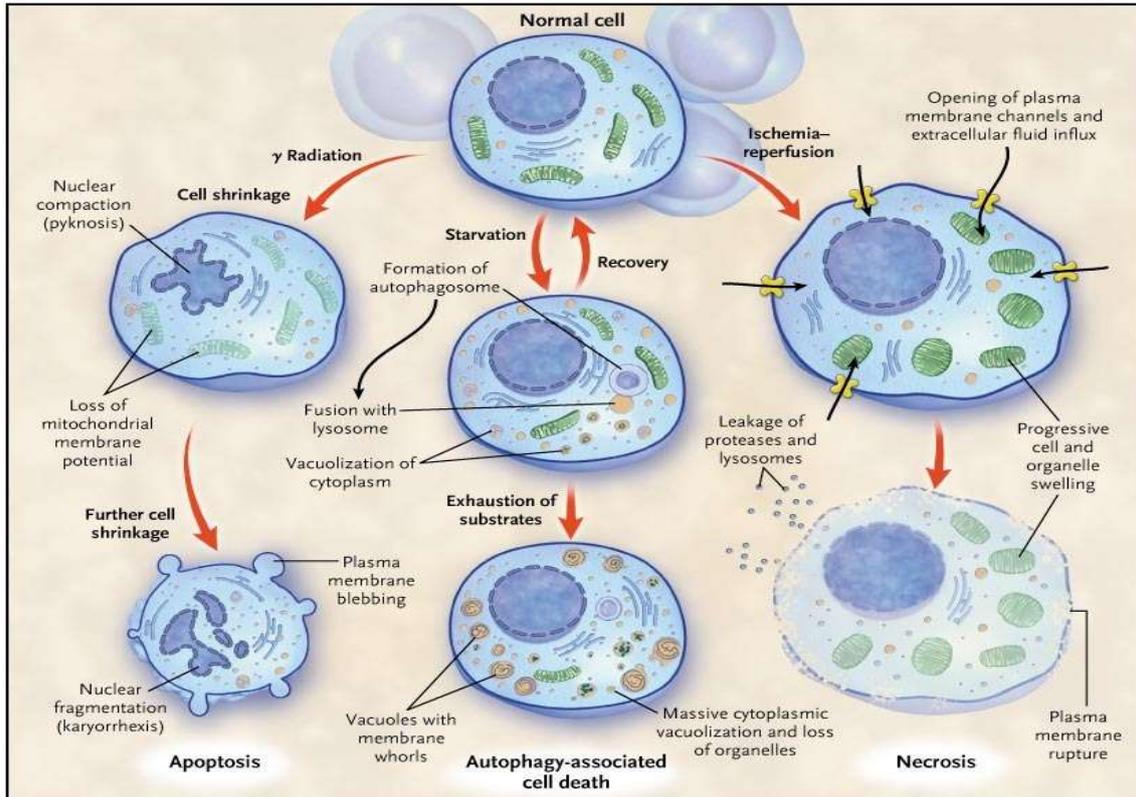


Figure 6 : Différences morphologiques entre les principales voies de mort cellulaire : apoptose, autophagie et nécrose(7)

Des stimuli différents peuvent déclencher l'une des trois voies de mort cellulaire :

1-L'apoptose : processus programmé et irréversible pouvant être induit par irradiation. Morphologiquement, se produit un rétrécissement de la cellule et du noyau avec maintien de l'intégrité de la membrane plasmique jusqu'à formation de bulles membraneuses.

2-L'autophagie : processus partiellement réversible déclenché par un manque de nutriments. Les cellules génèrent de l'énergie en digérant leurs propres organelles et macromolécules, cette voie est caractérisée par des vésicules lysosomales à simple ou double membrane contenant des particules cytoplasmiques à différents stades de désintégration.

3-La nécrose : processus irréversible non programmé provoqué par une ischémie-reperfusion. Elle se solde par la perte précoce de l'intégrité de la membrane plasmique permettant un afflux de liquides extracellulaires, un gonflement puis une lyse cellulaire(7).

D'un point de vue quantitatif, la division cellulaire compense globalement les pertes cellulaires. Une coordination déficiente entre ces deux phénomènes entraîne un déséquilibre pathologique qui se traduit selon la situation par :

- Une atrophie du tissu ou de l'organe, lorsque le taux de mort cellulaire dépasse le taux de renouvellement des cellules (4).
- Une hyperplasie du tissu cible pouvant évoluer éventuellement vers une néoplasie, résultat d'un taux de réplication cellulaire dépassant le taux de perte cellulaire (4).

Du point de vue qualitatif, l'homéostasie tissulaire assure le maintien de la morphologie et des fonctions métaboliques dans les tissus différenciés (8). Par exemple, l'homéostasie de la taille cellulaire implique plusieurs voies de signalisation aboutissant à la régulation métabolique du taux de croissance et de la progression du cycle cellulaire(9).

Ce chapitre décrit les composants cellulaires et moléculaires jouant un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie de la division cellulaire.

1.1 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est une succession d'étapes structurées et ordonnées, impliquant la duplication puis la division du matériel génétique de la cellule mère générant deux cellules filles identiques (10).

1.1.1 Les phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire peut être divisé en deux phases majeures (**figure 7**) (11):

- **L'interphase** : Période située entre les divisions cellulaires, et marquée par la croissance cellulaire et duplication de l'ADN. Cette période se déroule en trois phases distinctes(11):
 - La première phase d'intervalle « *Gap1* » dite "**G1**" : intervalle compris entre la mitose et le début de réplication de l'ADN au cours de laquelle, les cellules acquièrent une taille

optimale et « décident », selon les conditions, de poursuivre le cycle cellulaire ou de le quitter vers la phase de quiescence **G0**(11).

- La phase de synthèse **S** : intervalle caractérisé par la réplication de l'ADN ainsi que la duplication des centrosomes aboutissant aux molécules d'ADN dupliquées appelées chromatides sœurs(11).
- La deuxième phase d'intervalle « *Gap2* » dite "**G2**" : intervalle reliant l'achèvement de la réplication de l'ADN et le début de la mitose(11). Pendant laquelle la cellule "vérifie" et "répare" éventuellement l'ADN endommagé ou non dupliqué, et accumule progressivement les enzymes clés qui déclencheront l'entrée en mitose(11).

N.B. : La phase **G0** est la phase de quiescence définie comme étant un état inactif ou dormant dans lequel les cellules ne prolifèrent pas et ne poursuivent pas le cycle cellulaire. Il s'agit d'un processus réversible régulé par une combinaison de mécanismes intrinsèques et extrinsèques (12).

- **La phase de division M ou la phase mitotique** : étape au cours de laquelle matériel génétique et organites cytoplasmiques de la cellule-mère sont répartis de manière égale entre deux cellules filles(11). Les événements mitotiques peuvent être subdivisés en six phases :
 - Prophase : caractérisée par la condensation des chromosomes et la séparation des centrosomes dupliqués, constituant les deux pôles du fuseau mitotique(11).
 - Prométaphase : qui commence par le désassemblage de l'enveloppe nucléaire(11). La suppression de cette barrière physique entre les chromosomes et le cytoplasme permet aux microtubules émanant des deux pôles du fuseau mitotique en formation d'entrer en contact avec les chromosomes condensés et de se lier aux kinétochores(11).
 - Métaphase : L'interaction des kinétochores avec les microtubules dynamiques entraîne l'alignement des chromosomes au niveau de la plaque équatoriale, plan médian du fuseau bipolaire(11).
 - Anaphase : Les chromatides sœurs se détachent et migrent vers les pôles opposés du fuseau par raccourcissement des microtubules kinétochoriens(11).

- Télaphase : Alors que les chromatides se rapprochent des deux pôles du fuseau, l'enveloppe nucléaire se reconstitue à la surface de la chromatine au niveau de chaque pôle(11).
- Cytokinèse : un anneau contractile d'actine et de myosine s'assemble en une ceinture au niveau du cortex, à mi-chemin entre les pôles du fuseau et resserre l'équateur de la cellule(11). Ce phénomène conduit finalement à la séparation des deux cellules filles(11).

Le cas de l'ADN mitochondrial lors de la division cellulaire

Etant des organites intracellulaires essentiels qui constituent la principale source d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate « ATP », les mitochondries possèdent au niveau de leurs matrices un ADN mitochondrial « ADNmt » (13). Le génome mitochondrial humain est un ADN double brin, circulaire et génétiquement compact (14).

Pendant la division cellulaire, le rapport mitochondrie sur volume de la cellule mère est inférieur à celui de la cellule fille. Ceci est compensé par la restauration homéostatique des mitochondries(15). Il a été démontré que la réplication de l'ADNmt reste active tout au long du cycle cellulaire, mais elle atteint son maximum dans la phase S moyenne ou tardive (15).

Par conséquent, il existe un lien entre la dynamique mitochondriale et la fonction cellulaire. Cela rejoint la notion de préparation métabolique des cellules en division pour répondre aux besoins énergétiques de la prolifération (16). Des mutations pré-existantes ou *de novo* de l'ADNn ou de l'ADNmt peuvent être responsables de processus bioénergétiques altérés associées aux tumeurs (17).

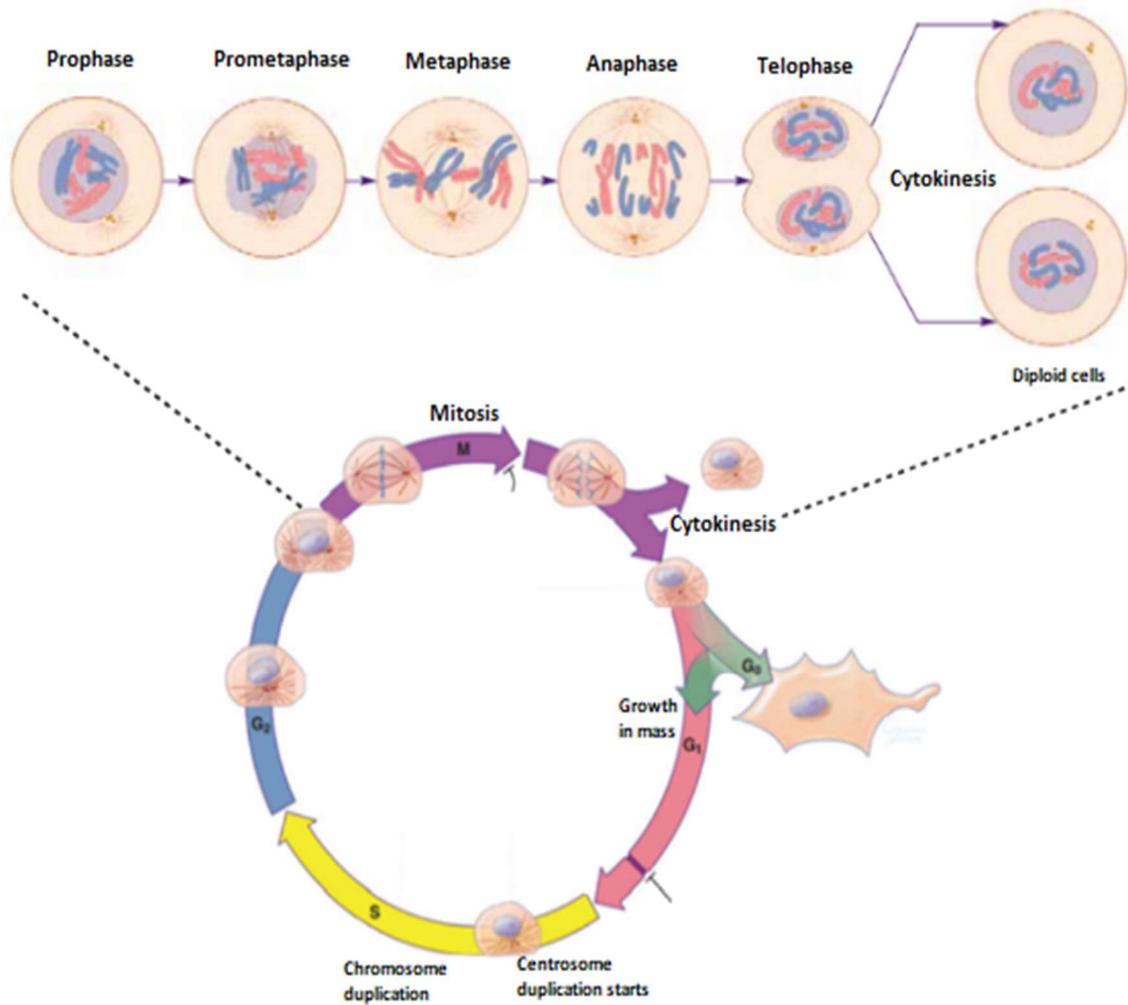


Figure 7 : La morphologie cellulaire durant les différentes phases du cycle cellulaire(11,18)

Le cycle cellulaire est constitué d'une succession de phases avec des intervalles G₁ et G₂ reliant la phase de réplication S et la mitose M. Cette dernière, étant la phase de répartition égale du matériel génétique et des organites entre les deux cellules résultantes, est subdivisée en six phases : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase achevée par la cytokinèse séparant les cytoplasmes des deux cellules filles (11).

1.1.2 Les différents points de contrôle « checkpoints » régissant le cycle cellulaire

Il existe quatre points de contrôle décisifs au niveau du cycle qui régulent la division cellulaire (11,19) (**figure 8**):

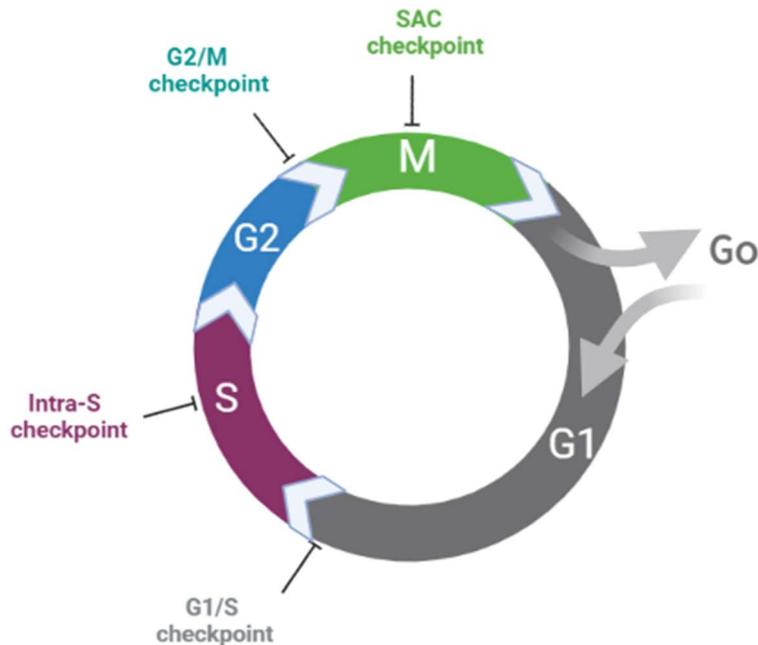


Figure 8 : Les différents points de contrôle au niveau du cycle cellulaire (réalisée avec BioRender.com)

- **Le point de contrôle G1/S soit « G1/S checkpoint »**: Il s'agit d'une barrière moléculaire qui contrôle la transition de la phase G1 à la phase S. À ce niveau, la cellule vérifie la disponibilité des nutriments et des signaux mitogènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire(11). La cellule surveille également la taille cellulaire et l'intégrité de l'ADN avant d'entamer la réplication(11).

Les cassures double-brin de l'ADN soit « *double strand DNA breaks* » (DSBs), constituent un exemple courant d'altérations délétères d'ADN à ce niveau(19). Ces altérations sont reconnues par le complexe protéique MRN (*MRE11–RAD50–NBS1*) qui lie la protéine ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) au site de la lésion(19). La protéine ATM transmet le signal en phosphorylant la protéine effectrice Chk2 (*Checkpoint Kinase 2*) qui va influencer la progression du cycle par deux mécanismes distincts (19)(**figure 9**):

- La phosphorylation des phosphatases cdc25 et par conséquent la prévention de l'activation des kinases dépendantes de cycline Cdk, ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire(19).
 - La phosphorylation de la protéine p53 qui empêche ainsi son ubiquitination par la protéine Hdm2. Ce phénomène plus long entraîne l'accumulation des protéines p53 qui agissent comme facteurs de transcription permettant l'activation des inhibiteurs des Cdk (CKI) et l'arrêt du cycle cellulaire, ainsi que la transcription de facteurs pro-apoptiques incitant la mort cellulaire(19).
- **Le point de contrôle de la phase S soit « *Intra-S phase checkpoint* »** : Ce point de contrôle a pour but de préserver la stabilité génomique et d'assurer le bon déroulement de la réplication de l'ADN(11). Et ce, en empêchant l'initiation de nouvelles fourches de réplication tout au long de la phase S en réponse à une altération de l'ADN(11). En effet, pour remédier aux cassures double-brin de l'ADN à ce niveau, les deux membres de la famille des kinases apparentées aux phosphoinositide-3 kinases, ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) et ATR (*Ataxia telangiectasia and rad3-related protein*) seront activées avec un ordre de liaison qui diffère selon la nature de la cassure double-brin (19) (**Figure 9**).
- Lorsqu'elle est liée à la réplication, l'ADN simple brin (ssDNA) recouvert par la protéine de réplication A (RPA) est lié en premier à l'ATR. Une fois active, l'ATR recrute les dispositifs de réparation de l'ADN dont l'ATM, ce qui conduit à l'activation séquentielle de Chk1 puis de Chk2(19).
 - Dans le cas où la cassure double brin est dissociée de la réplication, le complexe MRN active initialement l'ATM, comme décrit précédemment, dans le point de contrôle G1/S(19). Le complexe MRN par son activité endonucléasique entraîne également la formation de l'ADN simple brin qui est ensuite lié par la RPA et l'ATR(19).
- **Le point de contrôle G2/M soit « *G2/M checkpoint* »** : Il s'agit d'une voie régulatrice sensible à l'état de réplication de l'ADN, ainsi qu'aux lésions pouvant altérer son intégrité(11). Ce point de contrôle intervient au niveau de la transition de la phase G2 vers

la phase mitotique. Il permet d'interrompre ce passage lorsque la réplication génomique est incomplète ou lorsque l'ADN est endommagé(11).

Par exemple, à cette étape les cassures double brin de l'ADN sont traitées de la même façon que celles non associées à la réplication décrite dans le point de contrôle intra-S entrainant la phosphorylation des phosphatases cdc25 et de la protéine p53, et ainsi l'arrêt du cycle cellulaire (19) (**Figure 9**).

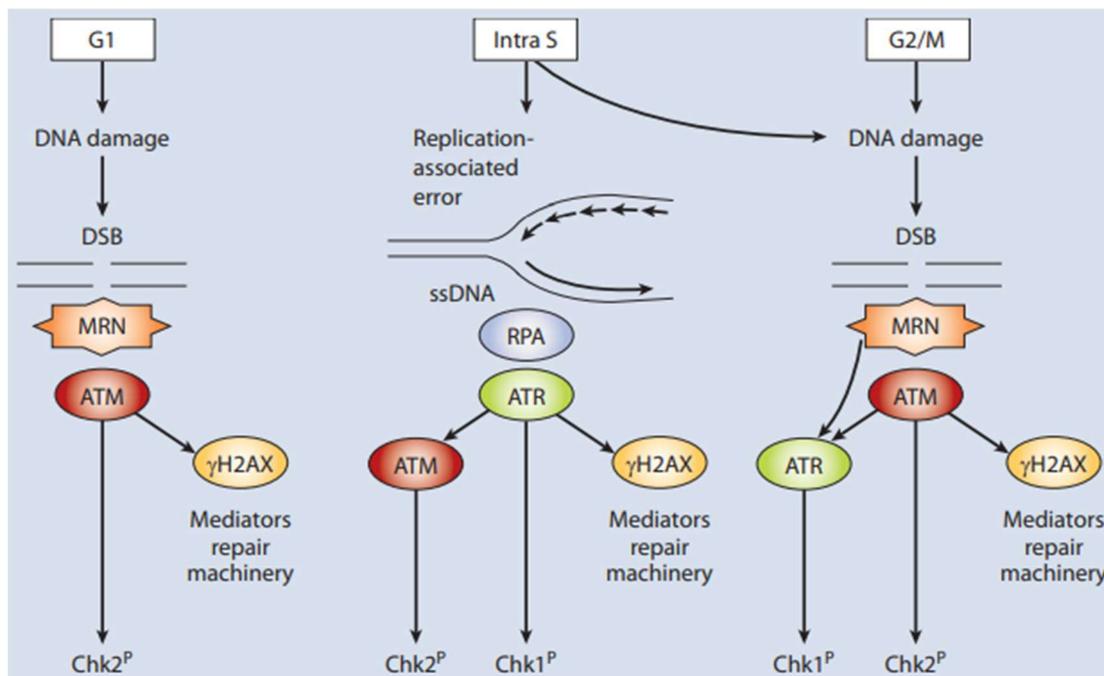


Figure 9 : Les mécanismes de réparation des cassures double brin de l'ADN au niveau des trois points de contrôle G1, intra-S et G2(19)

Le complexe MRN localise les cassures double brins de l'ADN aux points de contrôle G1 et G2/M activant ainsi la protéine ATM, qui phosphoryle l'histone H2AX pour former γ H2AX, considéré comme médiateur des mécanismes de réparation et transmet la signalisation à la protéine effectrice Chk2(19). Quant au point de contrôle intra-phase S, la RPA s'attache à l'ADN simple brin et permet la liaison de l'ATR qui phosphoryle la protéine effectrice Chk1 et active l'ATM et transmet la signalisation à la protéine effectrice Chk2 (19).

Abréviations : DSB : *Double strand break* ; ssDNA : *Single Stranded DNA* ; MRN : *MRE11/RAD50/NBN* ; ATM : *Ataxia Telangiectasia Mutated* ; ATR : *Ataxia Telangiectasia and Rad3 related* ; H2AX : *H2A histone family member X* ; ChK : *Checkpoint kinase*

- **Le point de contrôle d'assemblage du fuseau mitotique soit « *spindle assembly checkpoint* » (SAC):** Le SAC intervient dans le passage entre métaphase et anaphase(11). Ce point de contrôle surveille l'attachement bipolaire correct des chromosomes aux microtubules par leurs kinétochores, et s'assure de l'alignement de toutes les chromatides sœurs condensés sur la plaque équatoriale de la métaphase(11).
- Lorsqu'une erreur d'alignement ou d'attachement des chromosomes aux microtubules survient, la signalisation du point de contrôle SAC est activée, moyennant un complexe protéique situé au niveau des kinétochores(19). Ce complexe est constitué des protéines suivantes : Bub1, Bub3, BubR1 et Mad2. Un signal « pause » stimule ces régulateurs du point de contrôle du fuseau qui empêchent la séparation des chromatides sœurs en prévenant l'activation du complexe activateur de l'anaphase soit « *anaphase promoting complexe/cyclosome* »(APC/C) par la Cdc20. Ceci protège donc la securine et la cycline B de l'ubiquitination médiée par l'APC/C-Cdc20 (19). Par conséquent, le complexe Cdk1/cycline B reste liée à la séparase, la rendant incapable de cliver la cohésine centromérique et n'autorisant plus ainsi la séparation des deux chromatides sœurs d'un chromosome en anaphase (**Figure 10**) (19).

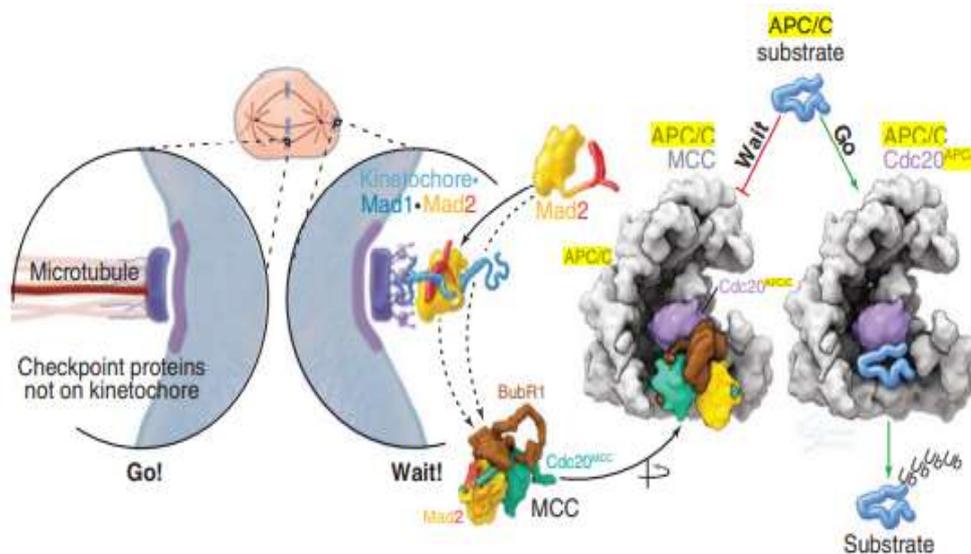


Figure 10 : L'activation du point de contrôle de l'assemblage du fuseau mitotique(11)

La signalisation « pause » déclenchée par l'absence de tension ou l'absence d'attachement au kinétochore s'opère par la liaison des protéines de contrôle au niveau du kinétochore formant des complexes Mad1/Mad2 stables qui présentent une conformation fermée de Mad2 capable de se lier à Cdc20. Une fois associés, Mad2-Cdc20 déclenche le recrutement de BubR1-Bub3 afin de former un complexe inhibiteur de l'APC/C, c'est le complexe de point de contrôle mitotique(MCC). Par conséquent, l'ubiquitination des substrats, nécessaires au maintien de la cohésine centromérique, est interrompue. La cellule s'arrêtant en métaphase, ne peut franchir l'étape d'anaphase (19).

Abréviations : Mad : *Mitotic arrest deficiency* ; APC/C : *Anaphase Promoting Complex or Cyclosome* ; MCC : *Mitotic Checkpoint Complex* ; Cdc20 : *Cell Division Cycle 20* ; BubR1 : *Budding Uninhibited by Benzimidazoles 1-Related protein kinase*

1.1.3 Les molécules clés assurant la progression du cycle cellulaire

Les principaux acteurs intervenant au niveau du cycle cellulaire et conduisant la cellule à travers ces points de contrôle sont :

1.1.3.1 Les kinases dépendantes des cyclines soit cyclin-dependent kinase (Cdk)

Il s'agit d'une large sous-famille de sérine/thréonine kinase. Ces protéines kinases sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et la modulation de la transcription des gènes en réponse à certains signaux intra et extracellulaires. L'activité catalytique des Cdk est conditionnée par leur liaison à des sous-unités protéiques régulatrices appelées cyclines pour former des complexes hétérodimériques actifs Cdk/cycline. Les cellules humaines possèdent une vingtaine de Cdk allant de Cdk1 à Cdk20 (14).

▪ Les particularités structurales des Cdk

Ces protéines kinases, sont constitués de deux domaines globulaires : le domaine amino-terminal (lobe N) et le domaine carboxy-terminal (lobe C). Ces deux structures sont reliées par une région charnière semi-flexible contenant le site actif qui comporte l'ATP auquel se fixe le substrat. Le lobe N est constitué essentiellement de feuillets β . Toutefois, il comporte une hélice α unique C qui est l'empreinte d'interaction de la Cdk avec la cycline. Le lobe N contient également un élément inhibiteur riche en glycine nommé la boucle G. Le lobe C, quant à lui, est constitué des hélices α et porte une boucle d'activation T comprenant un résidu spécifique, site de phosphorylation par une kinase activatrice de Cdk « CAK ». La boucle T, étant flexible, peut adopter une conformation soit ouverte généralement phosphorylée, libérant l'activité catalytique du site actif ; soit une conformation fermée dans laquelle la boucle T enferme le site actif de liaison au substrat (**Figure 11**) (20,21).

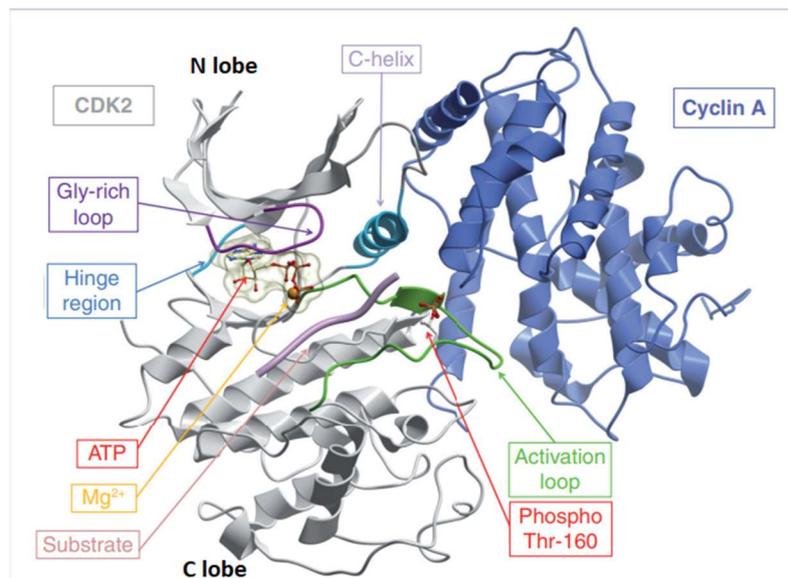


Figure 11 : Représentation tridimensionnelle d'un exemple de complexe Cdk/cycline : Cdk2/cycline A(20)

La structure bilobée de Cdk2 se compose de deux domaines reliés par une région charnière qui contient l'ATP: d'un domaine N-terminal à prédominance de feuillets β avec une seule hélice α C, qui est le site d'interaction de la Cdk avec la cycline, et d'un domaine C-terminal hélicoïdal contenant la boucle d'activation.

Les Cdk sont toutes similaires en termes de séquence et de structure. Cependant, elles présentent des variations minimales d'orientation spatiale et de longueur. Ces variations constituent le principe des surfaces d'interaction, utilisées de manière différenciée par les Cdk, pour reconnaître leurs partenaires de liaison spécifiques (22).

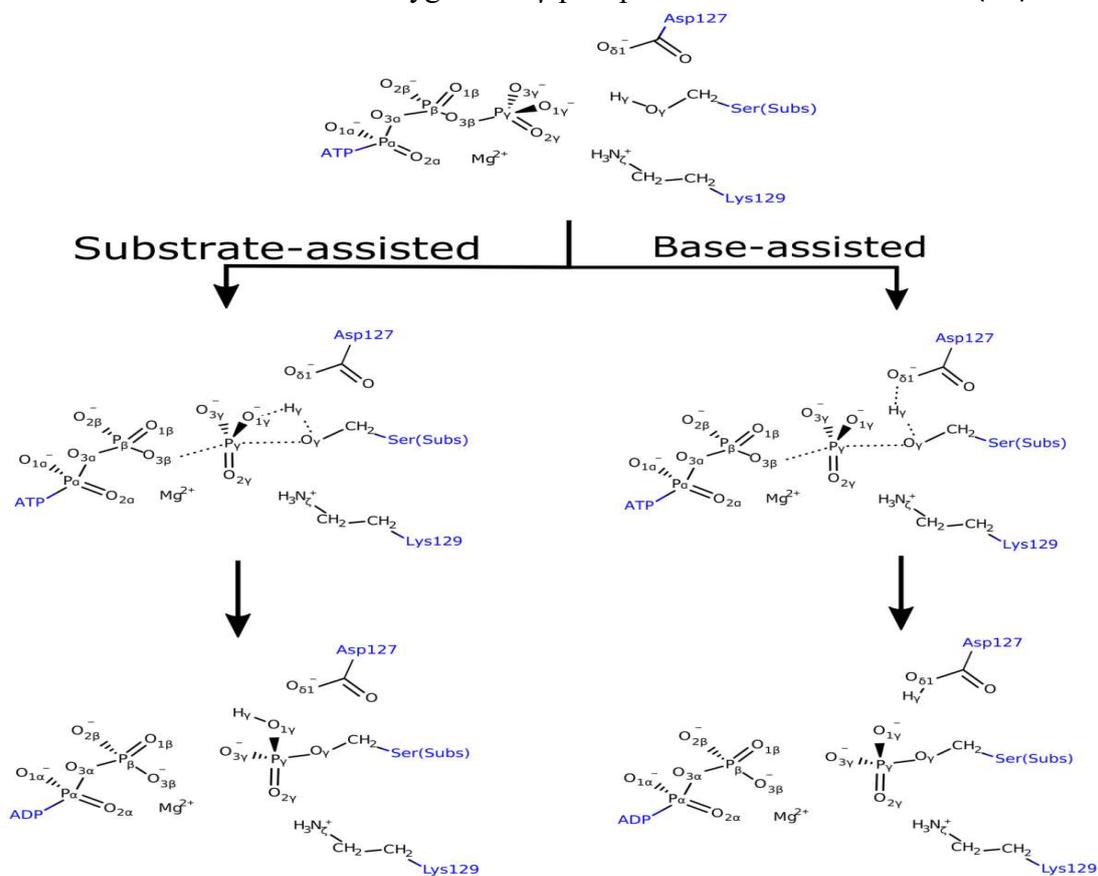
Tableau 1 : Caractéristiques des principales Cdk impliquées dans le cycle cellulaire et leur rôle(23)

Cdk	Caractéristiques structurales	Cycline associée	Rôle et position dans le cycle cellulaire
Cdk 1	Cdk1 et Cdk2 : -89,19% de résidus similaires(23) -74,32% de résidus identiques(23) -Principales différences au niveau (24): -des segments d'activation -des terminaisons C -des boucles qui précèdent l'hélice α C	Cycline B	Contrôle de la phase M du cycle cellulaire
Cdk 2	Monomère constitué de 298 acides aminés qui se replie en une structure bilobée typique, avec un lobe N-terminal plus petit qui contient un feuillet β à cinq brins antiparallèles et une hélice α C majeure, ainsi qu'un lobe C-terminal plus grand, composé principalement d'hélices α (25).	Cycline E	Contrôle du <i>checkpoint</i> G1-S du cycle cellulaire
		Cycline A	Rôle en phase S et en phase G2
Cdk 4	Structure en feuillet β à cinq brins avec un domaine N-terminal, dans lequel l'hélice- α C (séquence PISTVRE dans Cdk4 et PSTAIRE dans Cdk2) est repliée contre le feuillet β , et un domaine C-terminal à prédominance hélicoïdale(26).	Cycline D	Contrôle de la phase G1 du cycle cellulaire et de la transcription de Rb/E2F
Cdk 6	Structure en feuillets β antiparallèles avec cinq brins au niveau du lobe N-terminal et d'une hélice α C (séquence PLSTIRE). Le lobe C-terminal, plus large est principalement α -hélicoïdal(27).		

▪ **L'activité enzymatique du Cdk**

En tant que protéine kinase, cette enzyme catalyse la réaction de transfert d'un groupement phosphate d'une molécule d'ATP sur un substrat peptidique contenant un résidu sérine ou thréonine phosphorylable. Le transfert du phosphate est réalisé par l'une des deux voies suivantes (**figure 12**) (28):

- Mécanisme assisté par une base, dans lequel le proton du groupement hydroxyle de la chaîne latérale Sérine ou Thréonine est transféré à un résidu aspartate voisin (Asp127 dans Cdk2)(28).
- Mécanisme assisté par le substrat, où le proton d'un résidu Sérine ou Thréonine peut être transféré à l'un des atomes d'oxygène du γ -phosphate de la molécule d'ATP(28).



Mécanisme assisté par le substrat :

le proton d'un résidu sérine/thréonine peut être transféré à l'un des atomes d'oxygène du γ -phosphate de la molécule d'ATP

Mécanisme assisté par une base :

le proton du groupe hydroxyle de la chaîne latérale sérine/thréonine est transféré à un résidu aspartate voisin (Asp127 dans Cdk2)

Figure 12 : Les deux voies de transfert possibles du groupement phosphorylé des kinases dépendantes des cyclines(28)

1.1.3.2 Les cyclines

Les cyclines représentent une large famille de protéines définies par la présence d'un motif structural commun : la boîte à cycline. Il s'agit d'un domaine d'environ 100 résidus d'acides aminés qui forment un empilement de cinq hélices α . Plusieurs cyclines possèdent deux boîtes à cyclines, la première située à l'extrémité N-terminale constitue le domaine de fixation à la Cdk et la seconde à l'extrémité C-terminale permettant un repliement adéquat de la molécule cycline (**figure 13**) (21). La famille des cyclines comprend environ 30 protéines chez l'homme, regroupées en 16 sous-familles et trois groupes principaux :

Le groupe I (groupe B des cyclines : A-, B-, D-, E-, F-,G, J, I et O) ;

Le groupe II (groupe des cyclines Y - un partenaire de la sous-famille Cdk5) ;

Et le groupe III (groupe des cyclines C : C-, H-, K-, L- et T-) (21).

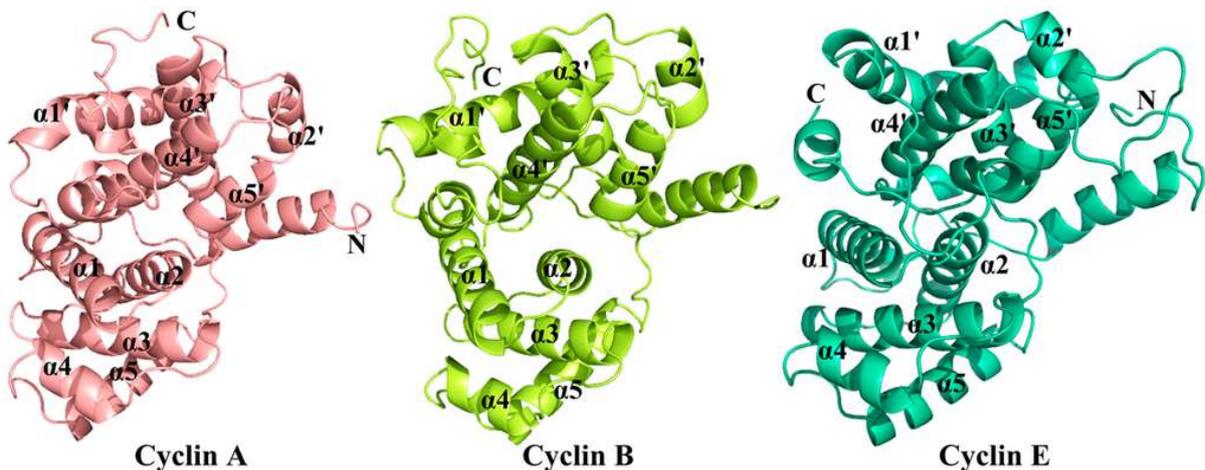


Figure 13 : Schéma illustrant la structure tridimensionnelle des cycline A, B et E(25)

Les cyclines A, B et E comprennent les similarités structurales suivantes : Présence de deux domaines hélicoïdaux à 5 hélices dans chacune des extrémités N- et C- terminales : de $\alpha 1$ à $\alpha 5$ à l'extrémité N-terminale et de $\alpha 1'$ à $\alpha 5'$ à l'extrémité C-terminale (25).

1.1.3.3 Mécanismes d'activation des kinases dépendantes des cyclines (Cdk)

A l'état monomérique, les kinases dépendantes de cyclines adoptent une conformation qui, à travers la boucle T du lobe C, bloque la poche catalytique contenant le site actif ATP. La libération de cette poche catalytique nécessite la fixation d'une cycline par l'intermédiaire de l'hélice C, également nommée hélice *PSTAIR*, en réalisant des interactions hydrophobes

étendues à sa surface. Cette cycline entraîne la rétraction de la boucle T loin du site catalytique actif, rendant ainsi la thréonine contenu dans cette boucle accessible à la phosphorylation par la kinase activatrice de Cdk soit « *CDK activating kinase* » (CAK), qui est un complexe trimoléculaire composé de Cdk7/cycline H/Mat1. La thréonine phosphorylée aplatit la boucle en T et l'éloigne encore plus de la poche catalytique qui s'en trouve libérée. Ceci aboutit à l'activation complète du Cdk et la stabilisation du complexe Cdk/cycline(11,19,21) (**Figure 14**).

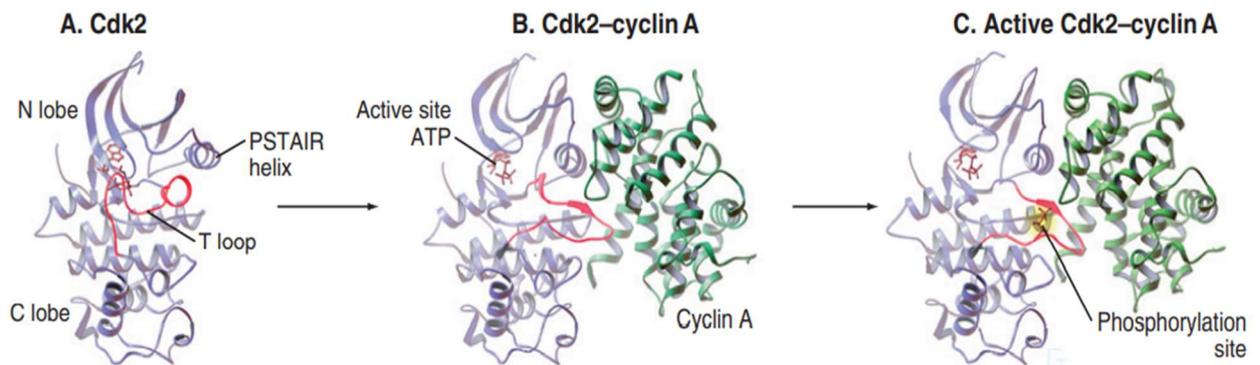


Figure 14 : Etapes d'activation des Cdk par les cyclines: exemple du complexe Cdk2-cycline

A(11)

- A. La Cdk2 monomérique adopte une conformation qui bloque la poche catalytique à travers la boucle T du lobe C(11).
- B. La cycline A se fixe à la Cdk2 à travers l'hélice PSTAIR, ceci entraîne la rétraction de la boucle T et la libération du site actif ATP (11).
- C. Une phosphorylation consécutive de la Cdk2 éloigne davantage la boucle T aboutissant à l'activation complète du complexe hétérodimérique Cdk2-cycline A(11).

1.1.3.4 Mécanismes de régulation négative des kinases dépendantes des cyclines (Cdk)

L'activité des Cdk est susceptible d'être régulée par plusieurs mécanismes impliquant différentes protéines (**figure 15**). En effet, la forme initialement active du complexe Cdk/cycline perd son activité lorsque les résidus Thr14 et Tyr15, situés dans le site actif de la Cdk, subissent une phosphorylation par les kinases : **Wee1**(Tyr15) et **Myt1** (Thr14, Tyr15)(19). La réactivation du complexe Cdk/cycline est retrouvée par l'intervention des phosphatases **Cdc25** qui déphosphorylent les Cdk (19).

Il existe également des mécanismes d'inactivation des Cdk impliquant les inhibiteurs des Cdk «*CKI*» (*Cdk inhibitors*) regroupant deux familles de protéines (19):

- **Les INK4** : protéines qui interfèrent avec la liaison des cyclines D à la Cdk4 ou Cdk6 en se liant aux CDK4/6 monomériques, changeant ainsi leurs conformations allostériques. Il s'agit des protéines **p16, p15, p18, p19**.
- **Les Cip/Kip** : protéines qui se lient aux complexes Cdk/cycline déjà formés et inhibent leurs activités. Elles sont au nombre de trois : **p21** (cip1 ou waf1), **p27** (kip1) et **p57** (kip2).

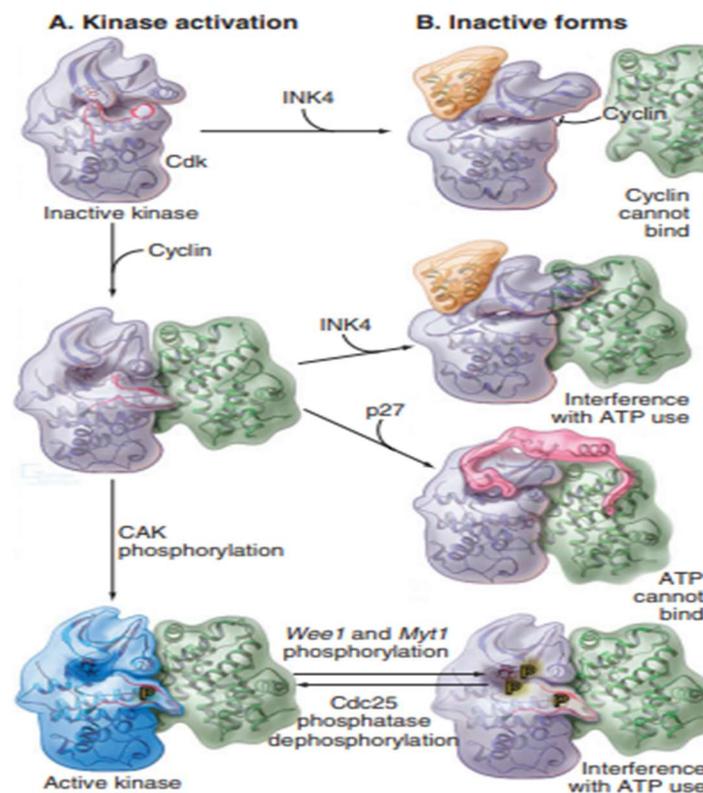


Figure 15 : La régulation du complexe Cdk/cycline(11)

Lorsque INK4 se lie à la Cdk libre inactivée ou au complexe Cdk/cycline, il bloque la liaison des cyclines ou interfère avec l'hydrolyse de l'ATP respectivement. En outre, lorsque p27 se lie au complexe Cdk/cycline, une boucle se loge dans le lobe supérieur de la Cdk et bloque la liaison de l'ATP(11). Les complexes Cdk/cycline sont activés par la phosphorylation de la sous-unité Cdk par les CAK. En revanche, les complexes Cdk/cycline activés sont inhibés par une phosphorylation adjacente par les protéines kinases à double spécificité, Wee1 et Myt1. Ces phosphorylations inhibitrices peuvent être supprimées par les phosphatases Cdc25 à double spécificité qui déphosphorylent les Cdk au niveau des mêmes résidus d'acides aminés(29).

Abréviations : INK 4 : *Inhibitors of cyclin dependent kinase 4* ; CAK : *Cdk Activating Kinase*

1.1.4 La place du complexe Cdk/cycline dans la progression du cycle cellulaire

Après l'achèvement d'une division cellulaire, les cellules filles qui en résultent peuvent entamer un nouveau cycle cellulaire ou quitter le cycle vers une phase de quiescence G0. Il s'agit d'un état transitoire d'arrêt de division des cellules qui, en présence de stimulation suffisante par des facteurs mitogènes, reprennent le cycle de croissance cellulaire (11). Toutes les cellules quiescentes, à l'exception de celles qui ont atteint un état de différenciation terminale, ont la capacité de réintégrer le cycle (30).

La stimulation par un ligand mitogène, déclenche une cascade de signalisation cellulaire, qui aboutit à l'activation de Cdk4 et Cdk6 permettant la progression de la phase G0 ou G1 en phase S en franchissant le point de restriction G1/S(31).

Ce point de restriction constitue une barrière qui contrôle l'expression des gènes nécessaires à la progression du cycle par le moyen des protéines de rétinoblastome Rb. La liaison des protéines Rb aux facteurs de transcription E2F réprime la transcription des gènes cibles des E2F, empêchant ainsi la progression du cycle cellulaire (Figure 16)(11).

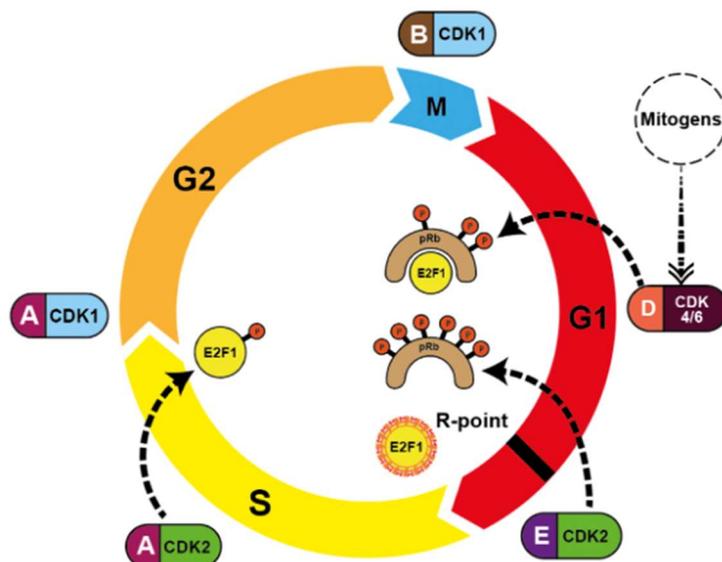


Figure 16 : Place des complexes Cdk/cyclines dans le cycle cellulaire(32)

La stimulation mitogénique conduit à la synthèse des cyclines de type D, activant les Cdk4/Cdk6/cycline D et finalement les Cdk2/cycline E(32). Les Cdk4/Cdk6 phosphorylent les protéines Rb et les Cdk2 phosphorylent à nouveau les protéines Rb, inversant ainsi la suppression du facteur de transcription E2F1, ce qui permet la synthèse de l'ADN. La phase S est terminée lorsque Cdk2/cycline A phosphoryle E2F1, bloquant sa capacité de liaison à l'ADN(32).

Au niveau moléculaire, le facteur de transcription E2F et la protéine DP (*Dimerization Partner*) forment un complexe E2F/DP qui se lie au promoteur du gène cible, aux protéines Rb et aux HDAC. La compaction de la chromatine qui en résulte réprime ce gène cible (**Figure 17**) (11,19).

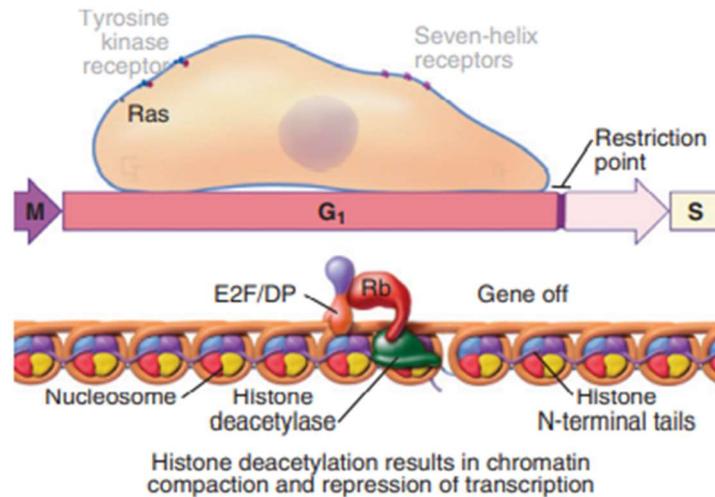


Figure 17 : La répression de la transcriptions des gènes par le complexe E2F/DP/Rb en absence de mitogènes(11)

Une protéine DP s'associe au facteur E2F pour former un hétérodimère E2F/DP qui se lie à la région promotrice du gène cible et recrute les membres de la famille pRb, ainsi que les histones désacétylases HDAC. Ceci provoque la compaction de la chromatine et la répression des gènes cibles(11,19).

Abréviations : Ras : *Rat sarcoma virus* ; E2F : *E2 Transcription Factor* ; DP : *Dimerization Partner* ; Rb : *Retinoblastoma protein*

Lorsque, le signal mitogène active les complexes Cdk4/cycline D ou Cdk6/cycline D, ces derniers initient la phosphorylation de la protéine Rb la rendant inactive et libérant ainsi les facteurs de transcription E2Fs (31). La première vague de phosphorylation des protéines Rb est ensuite amplifiée par l'activité des complexes Cdk2/cycline E et Cdk2/cycline A (11). Ce qui permet de franchir le point de restriction G1/S (**Figure 18**) (11).

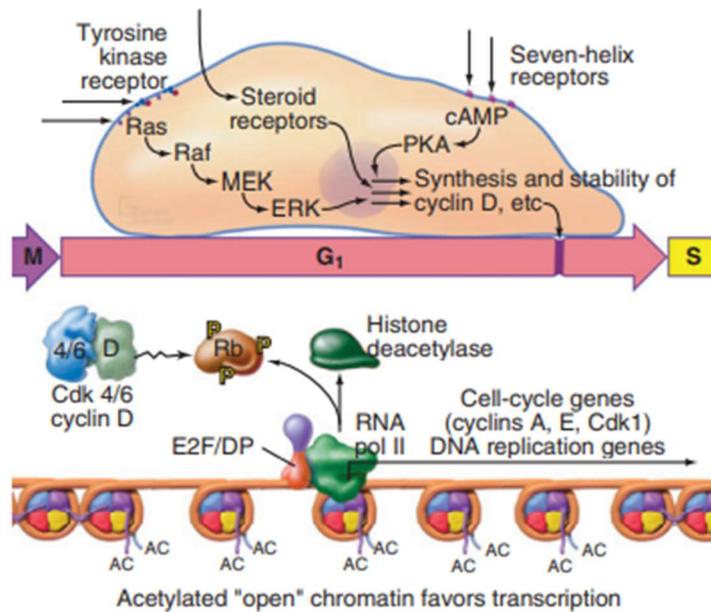


Figure 18 : La réactivation de la transcription par phosphorelation des proteines Rb(11)

La cascade de signalisation déclenchée par le ligand mitogène active le complexe Cdk/cycline, qui procède à l'inactivation des Rb par phosphorylation et par conséquent au détachement de l'histone désacetylase laissant une chromatine moins compacte qui favorise la transcription (11).

N.B : La cascade de signalisation ERK présentée dans ce schéma à titre d'exemple sera traitée ultérieurement dans le chapitre des voies de signalisation (Cf. page 38)

Abréviations : Ras : *Rat sarcoma virus* ; Raf : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* ; MEK : *Mitogen-activated protein kinase kinase* ; ERK : *Extracellular-signal-Regulated Kinase* ; E2F : *E2 Transcription Factor* ; DP : *Dimerization Partner* ; Cdk : *Cyclin-dependent kinase* ; Rb : *Retinoblastoma protein* ; RNA pol II : *RNA polymerase II*

La progression du cycle cellulaire à travers le point de restriction, au-delà duquel la cellule devient insensible aux facteurs mitogènes, est ainsi assurée par l'activité des kinases dépendantes de cycline suivantes : Cdk4/6 et Cdk2 (31).

Par conséquent, les complexes Cdk2/cycline E et Cdk2/cycline A assurent la transition G1/S comprenant le début de la réplication de l'ADN (5).

Vers la fin de la phase S, la cycline E sera éliminée et remplacée par la cycline A permettant au complexe Cdk2/cycline A de compléter la phase S et de conduire la transition de la phase S à la phase G2 (31).

La transition de G2 à M est ensuite régie par l'activité séquentielle des complexes Cdk1/cycline A puis Cdk1/cycline B. Ces complexes phosphorylent une variété de substrats : notamment les protéines du cytosquelette, les histones et les protéines de l'enveloppe nucléaire (5).

La **figure 19** rapporte une synthèse de la régulation de l'activité séquentielle des différents complexes Cdk/cycline à travers la progression du cycle cellulaire.

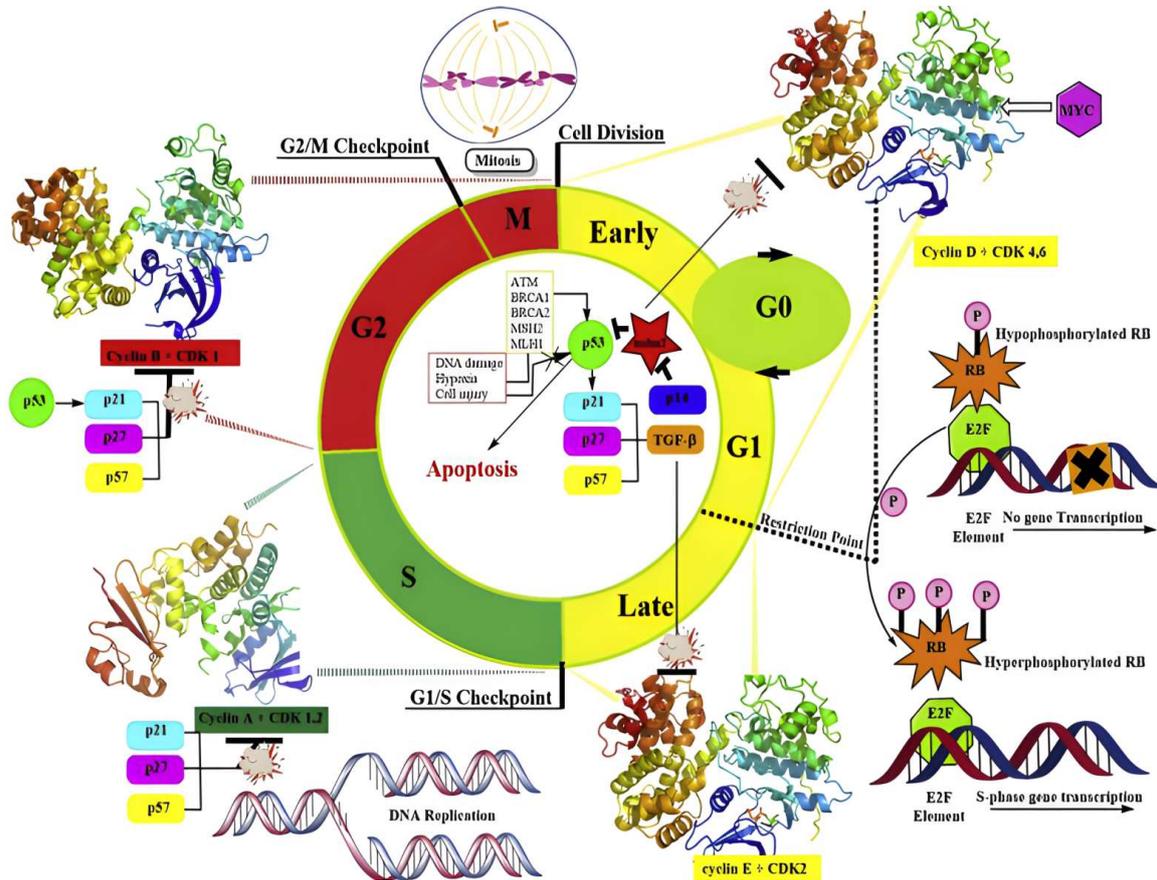


Figure 19 : Schéma général de la régulation du cycle cellulaire et le rôle des Cdk(23)

Les complexes protéiques CDK/cycline conduisent la progression du cycle à travers les différentes phases qui le constituent, notamment les phases G1, S, G2 et M. En effet, en phase G1, un signal mitogène déclenche l'activité du complexe CDK4/cycline D ou CDK6/cycline D. Ceci entraîne la libération des facteurs de transcription E2F par phosphorylation de pRb. Cette activité phosphorylante est maintenue par le complexe CDK2/cycline E ce qui permet d'entamer la phase S. Vers la fin de cette dernière, la cycline A remplace la cycline E pour former le complexe CDK2/cycline A et compléter la phase S. Ensuite la CDK1 est activée par la cycline A, conduisant les cellules vers la phase G2. Au cours de la mitose, la cycline B maintient l'activité de la CDK1. L'anaphase dépend de la dégradation de la cycline B qui bloque l'activité de la CDK1. Par conséquent, il y a séparation des chromosomes et achèvement de la mitose(31).

1.2 Les principales voies de signalisation

L'homéostasie tissulaire est maintenue grâce à un réseau de communication, assurant une synchronisation intercellulaire et une adaptation cellulaire aux changements de l'environnement. Cela signifie que la cellule ne constitue pas une entité isolée mais fait partie d'une « microsociété » au sein de laquelle elle émet et reçoit des signaux essentiels au développement tissulaire harmonieux (33).

Les ligands qui assurent cette communication se présentent sous diverses formes chimiques: dérivés d'acides aminés, hormones peptidiques, facteurs de croissance, cytokines, etc(34).

La voie de transduction est le lien entre l'activation d'un récepteur par un ligand adapté et la réponse biologique qui en résulte. Une chaîne de protéines intermédiaires et de seconds messagers est fréquemment impliquée dans ce processus, ainsi que des réactions de phosphorylation en cascade (Figure 20)(35).

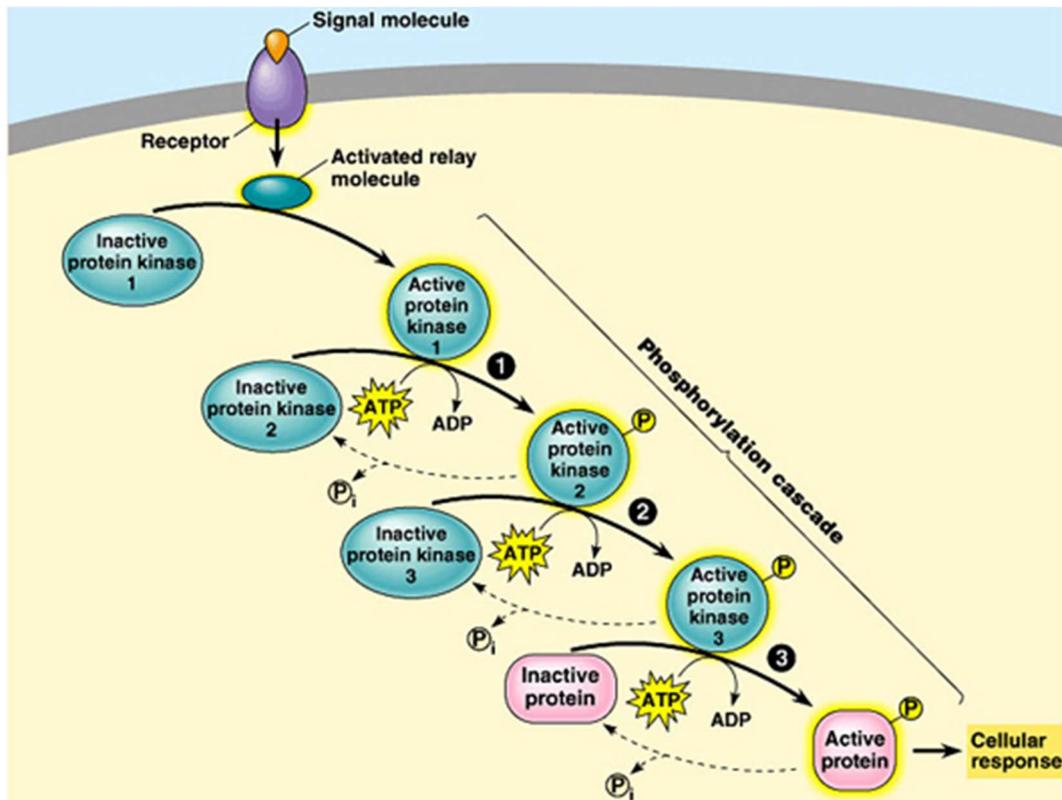


Figure 20 : Schéma général des étapes de signalisation(36)

La signalisation se déclenche lorsqu'un ligand spécifique se lie à son récepteur respectif. Cette liaison déclenche une cascade de réactions de phosphorylation conduisant à une réponse cellulaire.

En général , la signalisation cellulaire peut être subdivisée en deux étapes majeures, commençant par l'activation du récepteur et se poursuivant par une cascade de réactions de phosphorylation impliquant des protéines kinases et des protéines phosphatases, qui introduisent ou retirent des groupes phosphates des protéines en aval (**figure 21**), modulant ainsi leur activité en changeant leur conformation pour enfin induire une réponse cellulaire cohérente (5).

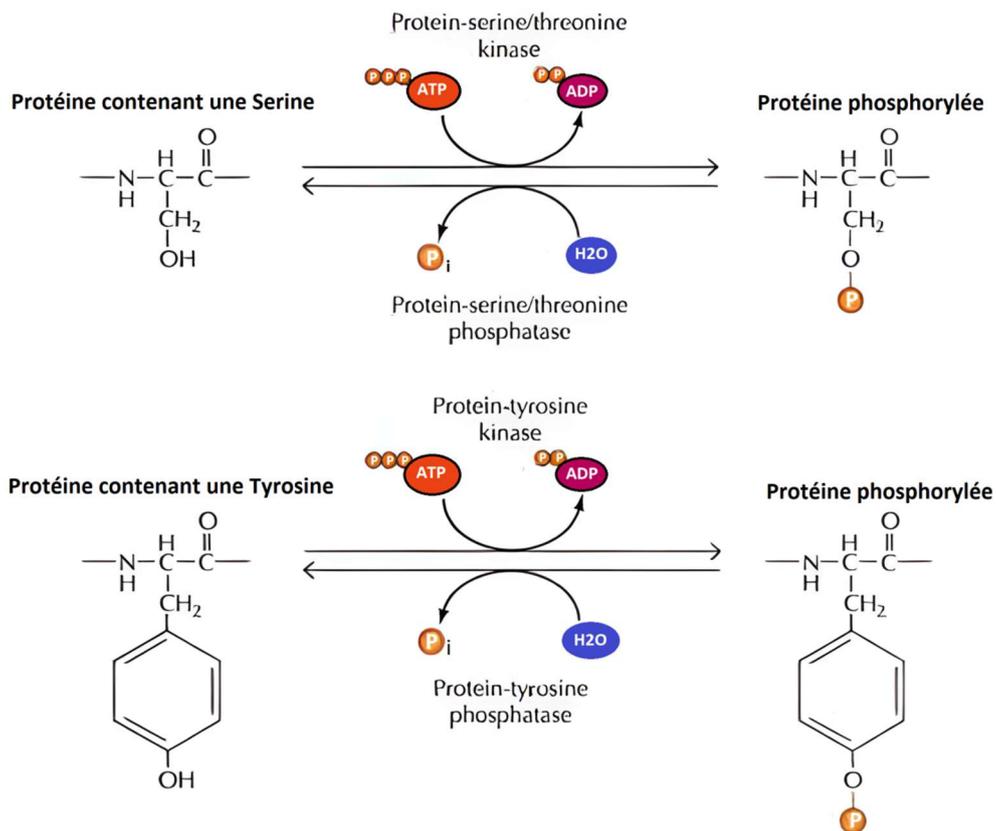


Figure 21 : Régulation de l'activité des protéines par les kinases et phosphatases(37)

Les protéines kinases catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP au groupement hydroxyle situé sur les résidus de sérine, de thréonine ou de tyrosine d'une protéine à phosphoryler souvent en vue d'une activation, alors que les protéines phosphatases réalisent l'inverse de ce processus en catalysant l'hydrolyse du groupe phosphate lié à ces mêmes résidus(37).

Les voies de signalisation cellulaire font l'objet de recherches extrêmement actives, récemment « boostées » par l'avènement technologique des OMICs. Le nombre de voies de signalisation découvert ne cesse de croître. Nous choisissons d'en citer certaines en fonction de leur

implication particulière dans les processus de multiplication, de différenciation ou de mort cellulaire.

1.2.1 Les voies des MAP kinases (*mitogen-activated protein kinase*)

1.2.1.1 Définition

Il s'agit d'un ensemble de voies de signalisations majeures qui contrôlent la prolifération, la différenciation, la survie et la mort cellulaire. Ces voies se trouvent en aval de nombreux récepteurs et provoquent l'activation de facteurs de transcription nommés les protéines activées par des agents mitogènes « *Mitogen-activated protein kinases* » (MAPK) (38,39).

Chaque cascade de signalisation MAPK est composée d'une succession de protéines kinases activées séquentiellement dont : les MAPKKK ou MAP3K, les MAPKK ou MAP2K et les MAPK. Il existe trois principales catégories des MAP kinases : ERK (*extracellular signal-regulated kinases*), JNK (*Jun amino-terminal kinases*) et p38/SAPK (*stress-activated protein kinases*) (37).

Un stimulus externe, comme une hormone de croissance (GF), un stress ou une cytokine, active les MAP3K, qui phosphorylent les MAP2K, qui à leur tour activent les MAPK. Cette cascade aboutit à la phosphorylation d'un effecteur induisant une réponse biologique (38).

1.2.1.2 Structure des MAPK

les MAPKK activent les MAPK *via* une double phosphorylation, au niveau du segment d'activation, d'un motif tripeptidique [TxY] (Thréonine, Tout acide aminé, Tyrosine) conservé (**figure 22**) (39).

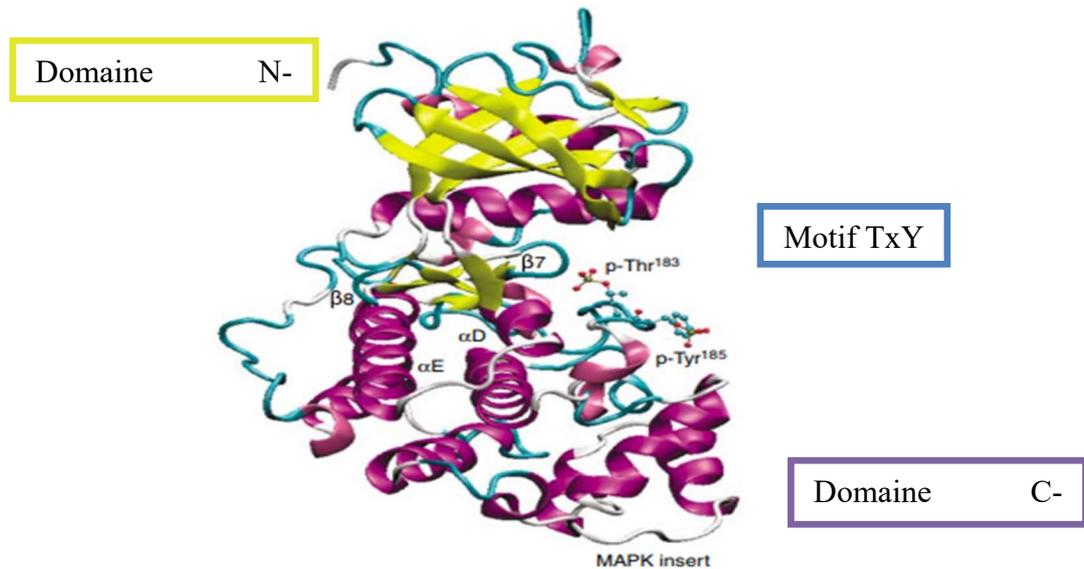


Figure 22 : Structure cristalline d'une MAPK type ERK2 illustrant le motif TxY(40)

Les MAPK se composent de deux domaines, un domaine N-terminal, en majorité constitué de feuillets β (en jaune) et de deux α-hélices (en mauve) et une région C-terminale, principalement hélicoïdale (également en mauve) avec quatre courts brins β qui comprennent de nombreux résidus catalytiques. Ainsi qu'un motif conservé de séquence [TxY] (Thréonine, Tout acide aminé, Tyrosine)(40).

La phosphorylation des MAPK dans le motif [TxY] provoque des changements de conformation dans la boucle d'activation et le lien flexible entre les domaines N- et C-terminaux, ce qui entraîne une augmentation significative de l'activité catalytique (40).

Chaque famille des MAP Kinases possède un motif [TxY] la distinguant notamment : [TEY] (Thréonine, Glutamate, Tyrosine) pour les ERKs , [TPY] (Thréonine, Proline, Tyrosine) pour les JNKs et [TGY] (Thréonine, Glycine, Tyrosine) pour la famille des p38 (39).

1.2.1.3 Activation de la cascade de signalisation des ERK classiques ou voie classique des MAP kinases

La cascade de signalisation des MAP kinases se divise en deux sections. On retrouve en amont, le récepteur, les protéines adaptatrices et les facteurs d'échange et plus en aval, les kinases puis les facteurs de transcription (41).

- **De l'activation du récepteur aux protéines Ras actives**

Un stimulus sous forme de ligand extracellulaire (p.e. le facteur de croissance épidermique, « *Epidermal Growth Factor* » (EGF)) active un récepteur tyrosine kinase « RTK ». C'est alors que ses domaines extracellulaires se dimérisent, rapprochant les deux sous-unités cytoplasmiques du récepteur tyrosine kinase (11). Ce dernier est reconnu, *via* ses phosphotyrosines, par le domaine SH2 de la protéine adaptatrice Grb2. Celle-ci recrute, par ailleurs, *via* ses domaines SH3, un facteur d'échange GDP/GTP, dit « SOS 1 », appartenant à la famille des « GEF » (*Guanine nucleotide Exchange Factor*) (38). Ceci permet la catalyse de l'échange d'un GDP par un GTP sur la protéine « Ras » qui se trouve alors activée (**Figure 23**) (29).

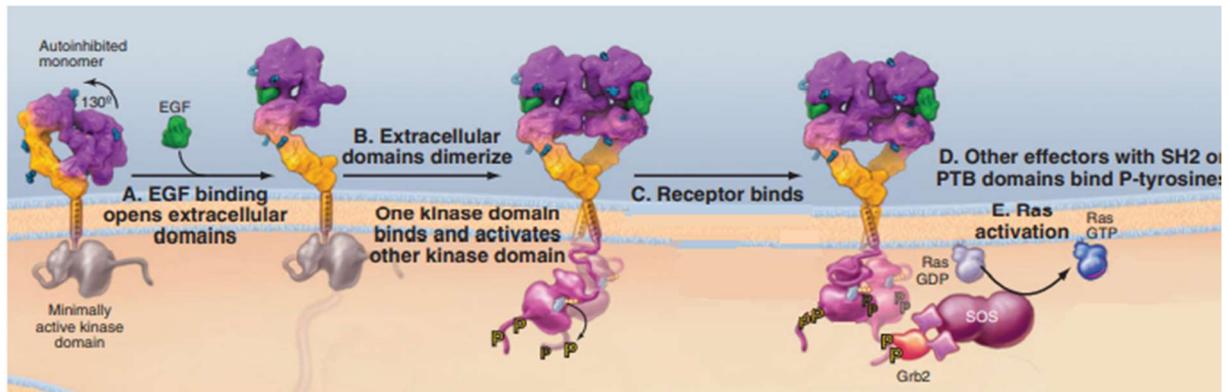


Figure 23 : Dimérisation du RTK et activation des protéines Ras(11)

La liaison du ligand (ici EGF) modifie la conformation des domaines extracellulaires du récepteur cellulaire RTK avec une dimérisation. Les interactions directes et la trans-phosphorylation créent alors des sites d'accueil spécifiques pour les protéines adaptatrices Grb2 dotées de domaines SH2. La protéine Grb2 recrute ensuite, par le biais de ses deux domaines SH3, le facteur SOS qui catalyse l'échange du GDP par le GTP sur la petite GTPase/Ras associée à la membrane (11).

Abréviations : EGF : *Epidermal growth factor* ; GDP : *Guanosine diphosphate* ; GTP : *Guanosine triphosphate* ; SOS : *Son of sevenless* ; Grb2 : *Growth factor receptor-bound protein 2*

➤ **Définition des protéines Ras**

Les protéines Ras « *Rat sarcoma virus* » sont des protéines monomériques de bas poids moléculaire associées à la membrane plasmique, hydrolysant le GTP. Elles sont également appelées petites GTPases ou petites protéines G(41). Il existe trois protéines Ras homologues : K-Ras (*Kirsten RAS*), H-Ras (*Harvey RAS*) et N-Ras (*Neuroblastoma RAS*) (38).

➤ **Activation de la protéine Ras par incorporation à la membrane plasmique**

La protéine Ras ne peut être active que lorsqu'elle est attachée à la membrane plasmique par isoprénylation au moyen d'une ancre [farnésyl-géranyle-géranyle], ou par un double ancrage d'isoprénylation et de palmitoylation avec respectivement [farnésyl-géranyle-géranyle] et [palmitoyle]. Il s'agit de groupements lipidiques qui s'attachent de manière covalente à des acides aminés proches de l'extrémité C-terminale de la protéine (**Figure 24**)(41).

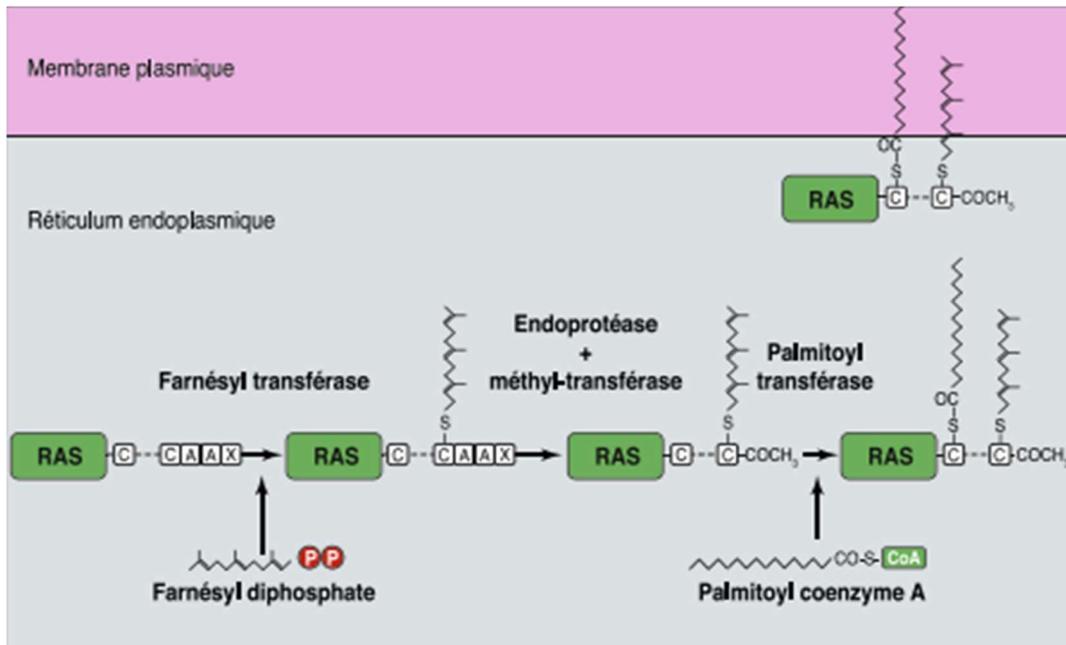


Figure 24 : Activation de la protéine Ras par incorporation à la membrane plasmique(38)

D'abord au niveau du réticulum endoplasmique, les protéines Ras fixent un groupe prényle (farnésyle ou géranyle-géranyle) sur une cystéine au niveau de la séquence -CAAX. Ensuite, un groupe acétyle remplace les acides aminés AAX, puis un acide palmitique est rajouté à une cystéine située plus en amont de la cystéine déjà prénylée. La protéine Ras peut alors être incorporée dans la membrane plasmique (38).

➤ Régulation de l'activité de la protéine Ras

La protéine Ras reste inactive lorsqu'elle est liée au GDP et passe à l'état actif une fois liée au GTP. Deux enzymes régulent cette interaction du Ras avec le GTP ou le GDP : les facteurs d'échange de guanine nucléotide (GEF) dont le facteur SOS, et les protéines d'activation de la GTPase (GAP). Les GAPs favorisent l'hydrolyse du GTP en GDP et phosphate, tandis que les GEFs accélèrent l'échange du GDP pour le GTP (**Figure 25**)(42).

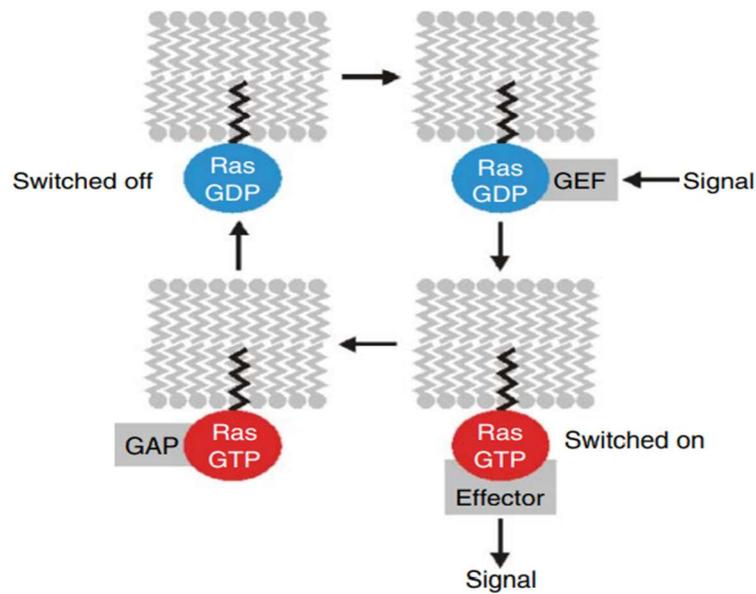


Figure 25 : Le cycle d'activation et d'inactivation de la protéine Ras(41)

L'activation de la protéine Ras s'effectue par liaison au GTP, ce phénomène est catalysé par l'enzyme GEF après avoir reçu un signal. L'inactivation de Ras se réalise par déphosphorylation du GTP en GDP au moyen de l'enzyme GAP(41) .

Abréviations : GEF : *Guanine nucleotide Exchange Factor* ; GAP : *GTPase-activating protein* ; GTP : *Guanosine triphosphate* ; GDP : *Guanosine diphosphate*

➤ **La cascade de phosphorylation activant les MAP kinases (ERK1/2)**

Le complexe Ras-GTP actif se lie et active la sérine/thréonine kinase B-Raf. En effet, lorsque la protéine B-Raf se lie au Ras-GTP, elle se déploie en une conformation ouverte et par conséquent devient accessible à la phosphorylation par les kinases activatrices. C'est ainsi que la B-Raf se dimérise et devient active (**Figure 26**)(41).

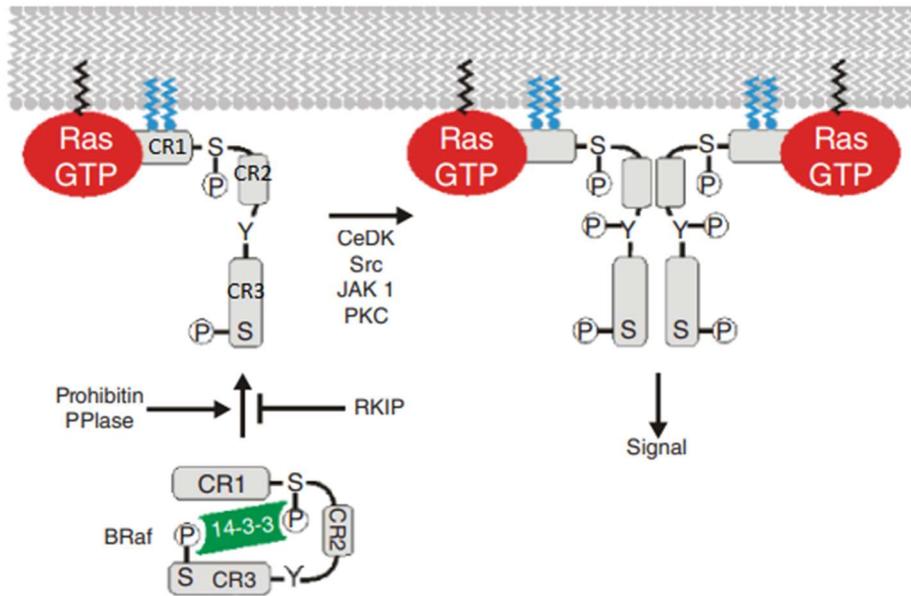


Figure 26 : L'activation de la protéine B-Raf(41)

La protéine B-Raf possède trois domaines conservés CR1, CR2 et CR3. A l'état soluble de la B-Raf, une protéine 14-3-3 se lie à deux phosphosérines situées respectivement au niveau des domaines CR1 et CR3. La B-Raf est alors verrouillée dans une conformation fermée inactive. La prohibitine et la PPIase favorisent la dissociation de la protéine 14-3-3 tandis que la RKIP inhibe cette dissociation. Une fois libérée, la protéine B-Raf se lie au complexe Ras-GTP et adopte une conformation ouverte, la rendant accessible aux kinases activatrices (CeDK, Src, JAK1 et PKC) qui la phosphorylent au niveau de la tyrosine inter-[CR2 -CR3]. Lorsqu'elle est phosphorylée, la B-Raf se dimérise et déclenche une cascade de signalisation (41).

Abréviations : CR : *Complement Receptor* ; GTP : *Guanosine triphosphate* ; JAK1 : *Janus Kinase 1* ; PKC : *Protein kinase C* ; PPIase : *Peptidylprolyl isomerase* ; RKIP : *Raf Kinase Inhibitor Protein*

Lorsqu'elle est active, B-Raf considérée MAPKKK, phosphoryle et active la protéine MEK qui est une MAPKK. Une fois activée MEK phosphoryle l'ERK, une MAPK qui phosphoryle les protéines cytosoliques et nucléaires (**Figure 27**)(43).

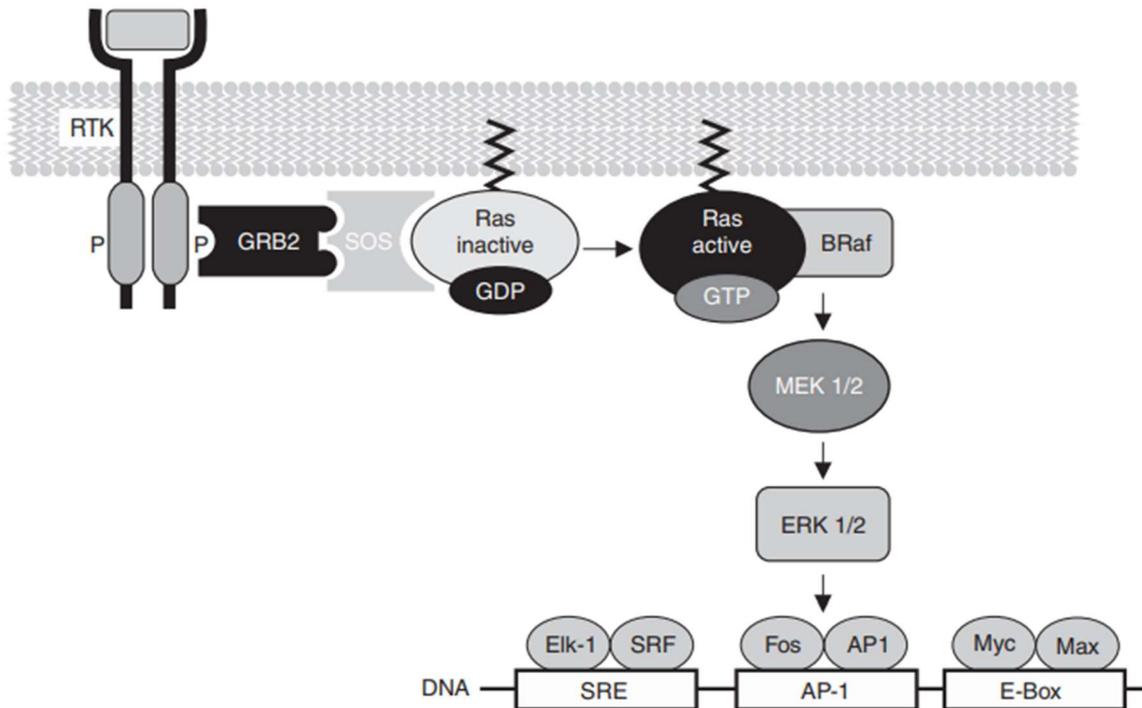


Figure 27 : Schéma récapitulatif de la voie de signalisation MAPK classique(41)

La voie des MAPK classique commence par un facteur extracellulaire qui active une tyrosine kinase réceptrice « RTK », ce qui déclenche un signal d'activation transmis à SOS par l'intermédiaire de Grb2. Sur Ras, SOS catalyse l'échange de nucléotides. Le Ras-GTP actif déclenche B-Raf, qui active à son tour une cascade de kinases comprenant MEK1/2 et ERK1/2. Les ERK1 et 2 phosphorylent et activent un ensemble de facteurs de transcription qui se lient à certains motifs de séquence d'ADN et stimulent la transcription de gènes cibles clés (41).

Abréviation : RTK : *Receptor tyrosine kinase* ; Grb2 : *Growth factor receptor-bound protein 2* ; SOS : *Son of sevenless* ; GDP : *Guanosine diphosphate* ; GTP : *Guanosine triphosphate* ; MEK 1/2 : *MAPK/ERK Kinase 1/2* ; ERK 1/2 : *Extracellular signal-regulated kinase 1/2*

1.2.1.4 Action sur le cycle cellulaire

Les ERKs actives se déplacent vers le noyau, où elles phosphorylent des facteurs de transcription pré-existants, comme Elk-1 (*ETS Like-1 protein*), qui induisent à leur tour la transcription de gènes précoces immédiats comme Fos. Ce processus permet l'induction de la cycline D qui contribue de manière fondamentale au passage de la phase G0/G1 à la phase S (44).

1.2.2 La voie de la PI3K/Akt (*phosphatidylinositol-3 kinase*)

1.2.2.1 Définition

La voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) est impliquée dans le contrôle de multiples fonctions cellulaires, notamment la prolifération, la croissance, l'apoptose et la réorganisation du cytosquelette(45). Il s'agit d'une voie qui se déclenche après activation d'un récepteur ayant une activité tyrosine kinase « RTK » par un facteur de croissance (38).

1.2.2.2 Structure et fonction des PI3K

La PI3K impliquée dans cette voie de transduction de signal appartenant à la classe I des PIK3s, génère un second messager, par phosphorylation des phosphatidylinositols phosphate(46).

Cette lipide kinase est un hétéro-dimère constitué de deux sous-unités : une sous-unité catalytique d'environ 110 KDa (p110) et une sous-unité régulatrice (p85) (**figure 28**) (47).

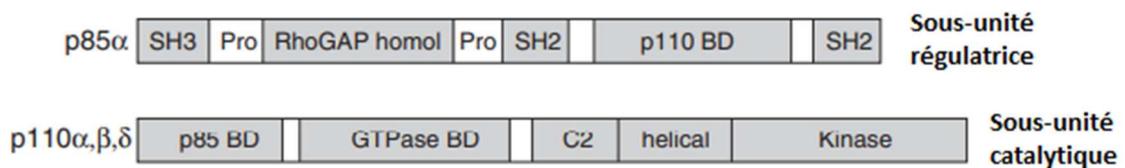


Figure 28 : Structure des sous unités p110/p85 des PI3K(41)

La composante régulatrice p85 est dotée de différents domaines : deux domaines SH2, qui se lient aux phospho-tyrosines des récepteurs ou des protéines IRS, séparés par un domaine inter-SH2 « p110 BD » responsable de la liaison avec la p110. Deux domaines riches en prolines « Pro », qui interagissent avec les domaines SH3, séparés par un domaine BH (*BCR homology domain*) également appelé « *RhoGAP homology domain* » qui se lie aux GTPases de la famille rho ; et enfin d'un domaine SH3 N-terminal composé d'acides aminés aromatiques et constituant un site de liaison PRM (47).

La sous-unité catalytique p110 est composée des domaines conservés suivants : un domaine N-terminal qui interagit avec la sous unité régulatrice « p85 BD », un domaine de liaison à la protéine Ras « GTPase BD », un domaine hélicoïdal et un domaine kinase catalytique C-terminal (48).

Abréviations : SH3 : *SRC Homology 3 Domain* ; SH2 : *SRC Homology 2 Domain* ; Pro : *Proline-rich domain* ; RhoGAP : *Rho GTPase-activating* ; p110 BD : *p110 binding domain* ; p85 BD : *p85 binding domain* ; GTPase BD : *GTPase-binding domain* ; C2 : *domains that target the proteins to the membrane* ; PRM : *Proline-rich motif*

Les substrats de cet enzyme sont des phosphatidylinositols phosphate, des lipides complexes dont les chaînes d'acides gras sont incorporées dans la couche lipidique membranaire. Le phosphatidylinositol 4,5 diphosphate (PIP2) est susceptible d'être phosphorylé en position 3 du

cycle inositol, par catalyse de la PI3K, pour former le phosphatidyinositol 3, 4, 5 triphosphate (PIP3) qui constitue un second messenger. La réaction inverse est catalysée par la phosphatase « PTEN » (**figure 29**) (41).

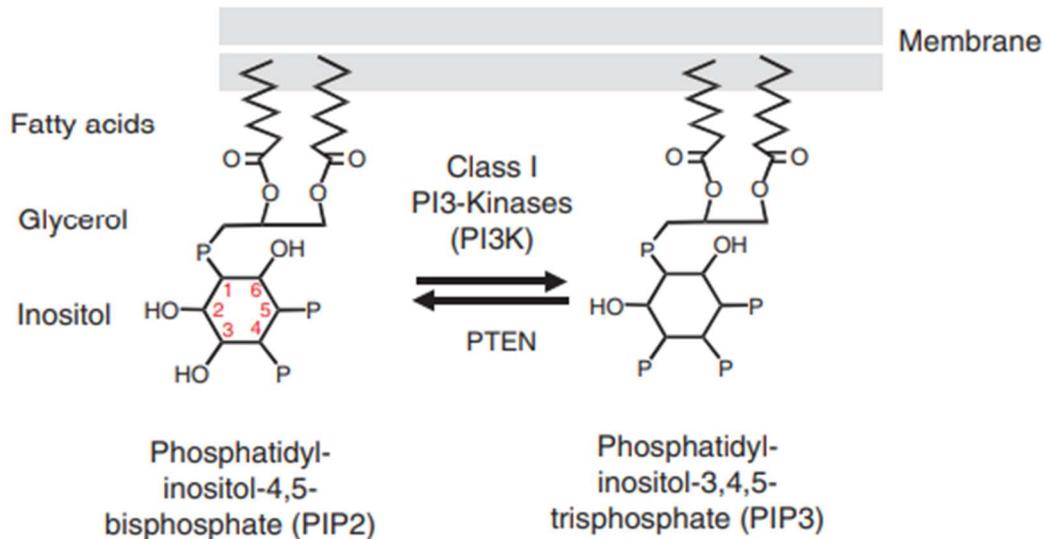


Figure 29 : Activité catalytique des PI3K de classe I(41)

Les phosphatidyinositol phosphates sont des lipides membranaires composés d'acides gras associés à la membrane, liés au glycérol liant les acides gras à des cycles inositol cytosoliques. La PI3K convertit le PIP2 en PIP3 en phosphorylant le groupement OH en position 3 du cycle inositol. La PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10*) catalyse le processus inverse (45).

1.2.2.3 Activation des PI3K

La PI3K peut être activée par les récepteurs tyrosine kinase (RTK) à travers une variété de mécanismes (**figure 30**)(45) :

- par liaison directe aux résidus phosphotyrosines des RTK, à travers le domaine SH2 de la sous-unité p85(45) ;
- par liaison indirecte à travers une protéine adaptatrice IRS 1 ou IRS 2 (45). En effet, lorsqu'un domaine SH2 interagit avec des résidus contenant de la phosphotyrosine, la sous-unité régulatrice subit un changement de conformation qui est transmis à la sous-unité catalytique p110 *via* le domaine IS, ce qui entraîne l'activation de l'enzyme (47).
- indirectement par l'intermédiaire de la protéine RAS, qui se lie à la sous-unité p110 et l'active (45).

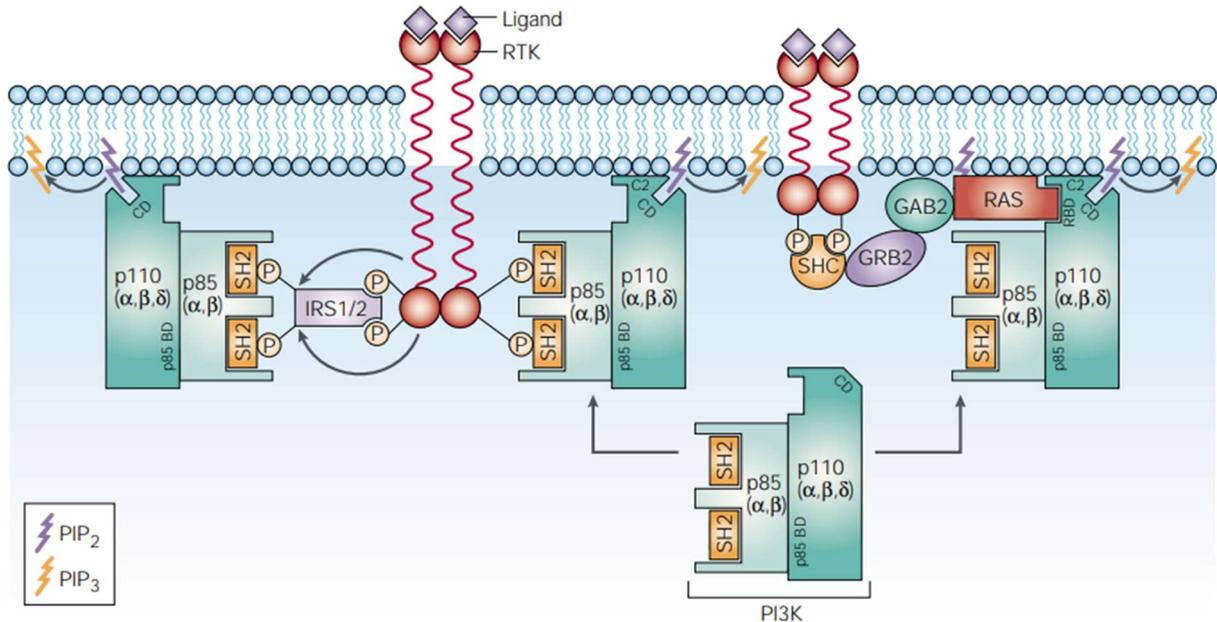


Figure 30 : Les mécanismes d'activation des PI3K(45)

L'activation du RTK par un ligand engendre le recrutement de l'hétéro-dimère PI3K à la face interne de la membrane cytoplasmique et son activation. L'activation peut être directe par liaison du domaine SH2 de la sous unité régulatrice p85 au résidu phospho-tyrosine du récepteur, ou indirecte via une protéine adaptatrice IRS. De même, la liaison de PI3K à RAS activé peut aussi stabiliser sa localisation membranaire et activer son domaine catalytique p110. Une PI3K activée peut ainsi convertir PIP2 en PIP3 constituant le second messager (45).

Abréviations : RTK : *Receptor tyrosine kinase* ; IRS 1/2 : *Insulin receptor substrate 1/2* ; SH2 : *Src Homology 2* ; Grb2 : *Growth factor receptor-bound protein 2* ; GAB2 : *GRB2-associated-binding protein 2* ; SHC : *Src homology/collagen*

- **La signalisation en aval de la PI3K**

Le PIP3 formé permet de recruter, au niveau de la membrane, un sous-ensemble de protéines de signalisation dotées de domaines « PH » (*pleckstrin homology domains*).

➤ **Akt/PKB**

La sérine thréonine kinase Akt/PKB (*Ak strain transforming/Protéine Kinase B*) se lie donc par son domaine PH au PIP3 solidaire de la membrane plasmique. Une autre sérine thréonine kinase, la PDK1 (*3-Phosphoinositide-Dependent Kinase1*) est également recrutée au niveau membranaire *via* le PIP3 (46). Celle-ci catalyse la phosphorylation de l'Akt/PKB au niveau de la thréonine 308. Une seconde phosphorylation de l'Akt/PKB au niveau de la sérine 473

semblerait nécessaire à l'acquisition d'une activité maximale de l'Akt/PKB (45,48). Lorsque cette dernière est active, elle constitue un nœud central dans la transduction du signal et interagit avec plusieurs protéines clés du réseau de signalisation intracellulaire présentés dans la **figure 31** (41).

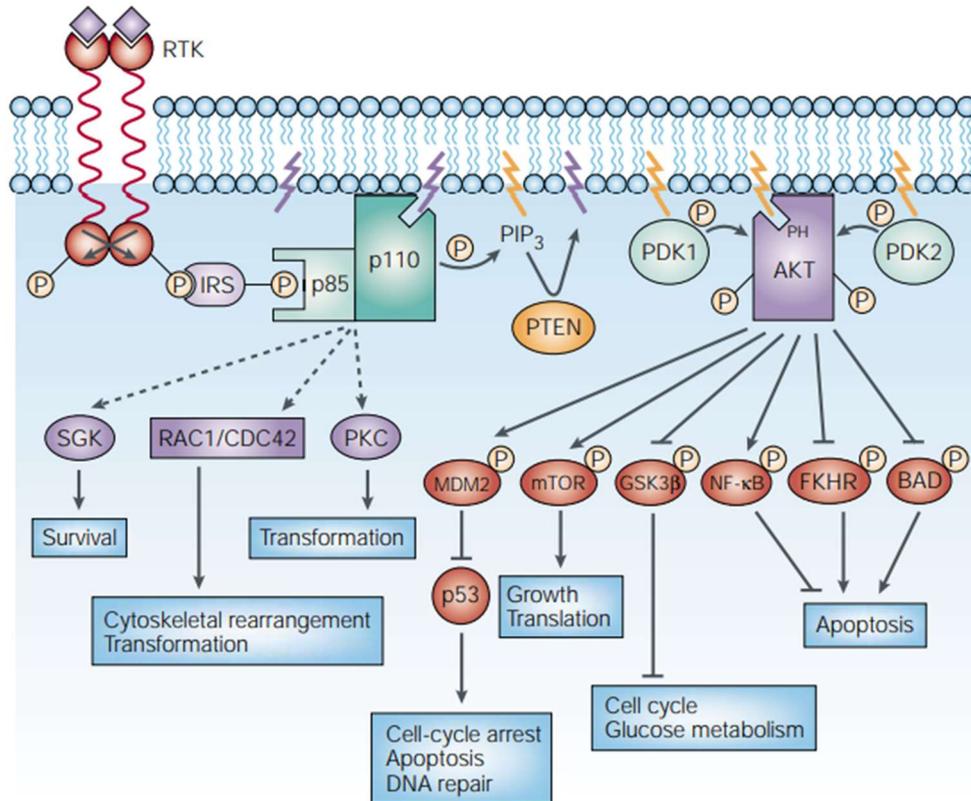


Figure 31 : La voie de signalisation PI3K(45)

L'activation de l'hétérodimère PI3K génère des seconds messagers PIP3 permettant d'activer Akt. Une fois activé, l'Akt intervient dans l'activation et l'inhibition de nombreuses cibles par le biais de la phosphorylation (45). En effet, Akt permet d'échapper à l'apoptose en inactivant les facteurs pro-apoptiques BAD et FKHR, ainsi qu' en activant les facteurs de survie NF-κB (46). Akt assure également la survie cellulaire par activation des Mdm2 impliqués dans la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur p53 (48). Akt permet aussi la croissance cellulaire en ciblant la GSK3β et la voie mTOR (46).

Abréviations : RTK : *Receptor tyrosine kinase* ; IRS 1/2 : *Insulin receptor substrate 1/2* ; PDK1 : *3-Phosphoinositide-dependent kinase 1* ; PDK2 : *Pyruvate Dehydrogenase Kinase 2* ; Akt : *Ak strain transforming* ; Mdm2 : *Murine Double Minute 2* ; mTOR : *Mammalian target of rapamycin* ; GSK3β : *Glycogen synthase kinase 3 beta* ; NF-κB : *Nuclear Factor KAPPA-light-chain-enhancer of activated B cells*; FKHR : *Forkhead Homologue in Rhabdomyosarcoma* ; BAD : *Bcl-2 associated Agonist of cell Death*

➤ **Cible mammalienne de la rapamycine (mTOR)**

▪ **Définition**

La cible mammalienne de la rapamycine « *Mammalian target of rapamycin* » (mTOR) est une sérine/thréonine protéine kinase de 289 kDa, exprimée de manière ubiquitaire dans tout l'organisme, qui module le métabolisme, la survie cellulaire, la transcription des gènes et les composants du cytosquelette(49).

▪ **Structure**

La mTOR forme la sous-unité catalytique de deux complexes protéiques distincts, appelés complexes mTOR 1 (mTORC1) et 2 (mTORC2)(**figure 32**)(50). Le complexe mTORC1 est défini par ses trois principales composantes : mTOR, Raptor (*Regulatory protein associated with mTOR*) et mLST8 (*mammalian Lethal with Sec13 protein 8*). En complément, mTORC1 comporte également deux sous-unités inhibitrices PRAS40 (*Proline-Rich Akt Substrate of 40 kDa*) et DEPTOR (*DEP domain containing mTOR interacting protein*)(50).

Comme mTORC1, le complexe mTORC2 contient également mTOR et mLST8. Cependant, au lieu de Raptor, mTORC2 contient Rictor (*Rapamycin insensitive companion of mTOR*) qui remplit une fonction analogue. mTORC2 contient également DEPTOR ainsi que les sous-unités régulatrices mSin1 (*mammalian stress-activated protein kinase (SAPK)-interacting protein 1*) et Protor1/2 (*Protein observed with Rictor-1/2*)(50).

Du point de vue structural, mTOR contient 2549 acides aminés et la région des 1200 premiers acides aminés N-terminaux contient jusqu'à 20 motifs HEAT (*Huntingtin, Elongation factor 3, une sous-unité de la protéine phosphatase-2A et TOR1*) répétés en série. Cette région est suivie d'un domaine FAT [*FRAP, ATM, et TRRAP*] (membres de la famille PIKK) et d'un site de fixation pour la Rapamycine (un inhibiteur pharmacologique de mTOR). Un domaine kinase catalytique et un domaine FATC (*FAT Carboxyterminal*) sont situés en aval à l'extrémité C-terminale de la protéine(51).

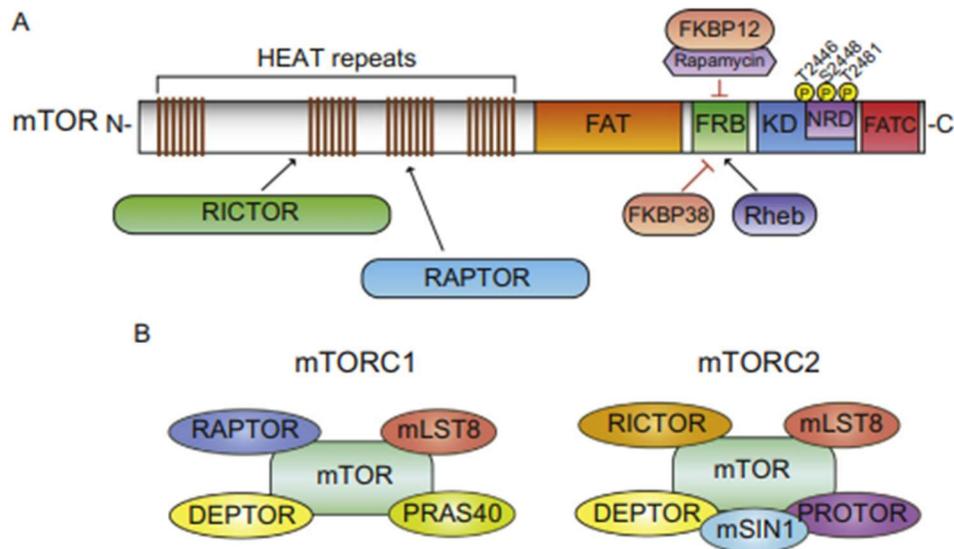


Figure 32 : Structure de mTOR et des complexes mTOR(52)

(A) Domaines structurels de mTOR comprenant les résidus de phosphorylation, les régions de liaison à RAPTOR ou RICTOR ainsi que celles d'interaction avec la rapamycine et Rheb(52). (B) La composition des complexes mTORC1 et mTORC2. Les protéines RAPTOR et PRAS40 sont distinctes du complexe mTORC1. DEPTOR ainsi que mLST8 sont présents dans les deux complexes. Les protéines RICTOR, mSIN1 et PROTOR sont toutes exclusivement liées à mTORC2(52).

Abréviations : HEAT : *Huntingtin, Elongation factor 3, Alpha-regulatory subunit of protein phosphatase 2A and TOR1* ; domaine FAT : *FRAP-ATM-TRAAP* ; domaine FRB : *FKBP12–Rapamycin-Binding domain* ; NRD : *Negative Regulatory Domain* ; KD : *Kinase Domain* ; FATC : *FRAP, ATM, TRRAP C-terminal* ; RAPTOR : *Regulatory-Associated Protein of mTOR* ; PRAS40 : *40-kDa Proline-Rich Akt*

Substrate ; DEPTOR : *DEP domain containing mTOR-interacting protein* ; mLST8 : *mammalian lethal with SEC13 protein 8* ; RICTOR : *Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR* ; mSIN1 : *mammalian stress-activated MAP kinase-interacting protein 1* ; PROTOR (*the protein observed with RICTOR*)

▪ Activation

L'Akt inhibe l'activité GTPase du complexe TSC1/2 (*Tuberous Sclerosis Complex 1 and 2*) en phosphorylant le TSC2(41). Il s'agit de deux protéines possédant une activité GTPase (GAP) capables d'inhiber la petite protéine Rheb. Lorsque l'action inhibitrice des TSC1/2 est levée, Rheb activé se lie à son tour au complexe mTORC1 et stimule son activité protéine kinase(Figure 33)(48).

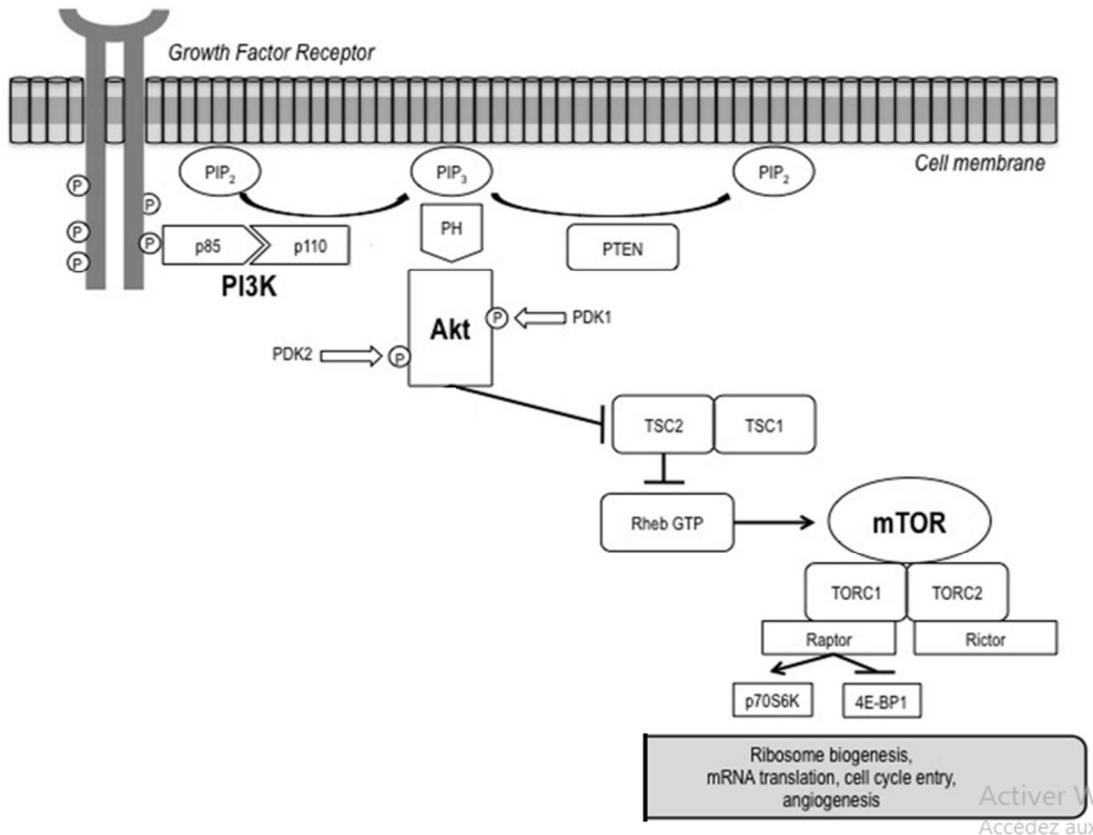


Figure 33 : L'axe de signalisation PI3K-AKT-mTOR(46)

L'Akt inhibe l'activité GTPase du complexe régulateur TSC1/2 en phosphorylant le TSC2. En conséquence, mTORC1 est activé (41). TORC1 phosphoryle à son tour les régulateurs nécessaires à l'initiation de la traduction de l'ARNm, déclenchant ainsi la synthèse des protéines (48).

Abréviations : mTOR : *Mammalian target of rapamycin* ; PH : *Pleckstrin Homology domain* ; Rheb GTP : *Human Ras homolog enriched in brain GTPase* ; TSC1/2 : *Tuberous sclerosis complex 1 and 2*

1.2.2.4 Action sur le cycle cellulaire

L'Akt/PKB déclenche un réseau qui régule positivement la progression du cycle cellulaire G1/S, entraînant une augmentation de la cycline D1, et l'inhibition des facteurs de transcription de la famille Forkhead et du suppresseur de tumeur tubérine (TSC2), ce qui entraîne une diminution de p27Kip1 (53). Cette dernière, et comme indiqué précédemment dans le chapitre intitulé cycle cellulaire, étant une protéine inhibitrice de Cdk et du cycle cellulaire.

1.2.3 La voie des cytokines JAK/STAT

1.2.3.1 Définition

Le système de signalisation JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*) contrôle la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose, en réponse à une variété de cytokines et de facteurs de croissance (54).

Il s'agit d'une courte cascade de signalisation dans laquelle la cytokine nécessite seulement trois composantes pour induire une réponse : un récepteur, une protéine kinase JAK et un facteur de transcription STAT (55).

1.2.3.2 Structure

➤ JAK (*Janus Kinase*)

L'alignement des séquences a permis d'identifier sept régions d'homologie JAK (JH) commençant par un domaine tyrosine kinase (JH1) à l'extrémité carboxyle (C), un domaine pseudo-kinase (JH2), un domaine de type SH2 (JH3-4), et enfin un domaine divergent d'homologie FERM (*Four-point-one, Ezrin, Radixin, Moesin*) (JH4-7) à l'extrémité amino-terminale, JH4 croisant à la fois les domaines SH2 et FERM (**figure 34**)(56).

Le module de liaison du récepteur est constitué des domaines FERM et SH2. Tandis que la pseudokinase, qui possède une structure kinase normale mais ne dispose pas des résidus catalytiques cruciaux, est considérée comme modulant l'activité kinase(57).

➤ STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*)

Chaque STAT possède sept caractéristiques conservées : un domaine N-terminal (NT), un domaine en spirale (CC), un domaine central de liaison à l'ADN (DBD), une région de liaison, un domaine SH2 suivi d'un seul résidu tyrosine conservé, et un domaine de transactivation C-terminal (TAD)(**figure 34**)(56).

Le domaine NT assure le lien entre les molécules STAT, ce qui facilite leur dimérisation. Quant au domaine CC, il facilite la liaison avec d'autres facteurs de transcription et participe également à la translocation nucléaire. Le domaine DBD assure la reconnaissance et la liaison à des séquences cibles d'ADN, tandis que le domaine SH2 se lie à la phosphotyrosine contenue dans

les récepteurs ainsi que les molécules STAT. Enfin, la région TAD interagit avec de nombreux co-activateurs transcriptionnels (58).

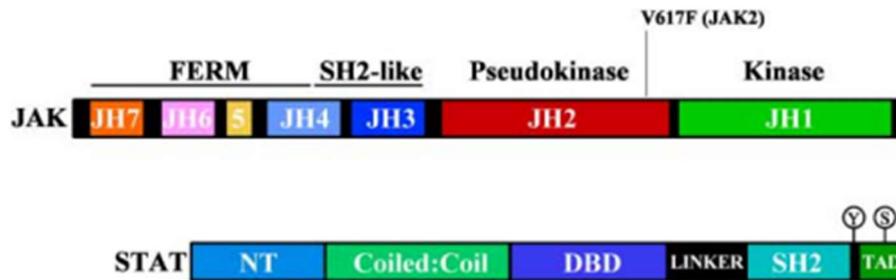


Figure 34 : Organisation des domaines JAK et STAT(56)

L'organisation en domaines des protéines JAK et STAT divise la protéine JAK en sept régions JH et la protéine STAT en sept domaines conservés : NT, CC, DBD, région liante, SH2, résidue tyrosine (Y) et TAD.

Abréviations : FERM : Four-point-one, Ezrin, Radixin, Moesin ; JH : *JAK homology* ; NT : *N-terminal region* ; DBD : *DNA binding domain* ; SH2 : *Src Homology 2* ; TAD : *Transcriptional Activation Domain*

1.2.3.3 Activation

Lorsque le ligand spécifique se lie au récepteur de surface, la dimérisation du récepteur associé au JAK active la kinase JAK par trans-phosphorylation mutuelle (59). Une fois activée, les JAK phosphorylent les terminaisons intracellulaires des récepteurs sur des tyrosines spécifiques qui, à leur tour, servent de sites d'accueil pour les facteurs de transcription STAT cytosoliques (55). JAK phosphoryle STAT au niveau de ce site de liaison, ce qui entraîne la séparation de STAT du récepteur et la formation d'homodimères ou d'hétérodimères via des interactions réciproques entre domaines SH2 et phosphotyrosines (60). Il s'ensuit la translocation nucléaire de STAT, et par conséquent, son activité en tant que facteur de transcription par modulation de l'expression des gènes cibles (59,60). Trois principaux types de protéines sont impliqués dans la régulation négative de la voie de signalisation JAK/STAT : les PIAS (*protein inhibitor of activated STAT*), la famille CIS/SOCS (*suppressor of cytokine signaling*) et les PTP (*protein tyrosine phosphatase*) (**Figure 35**)(60).

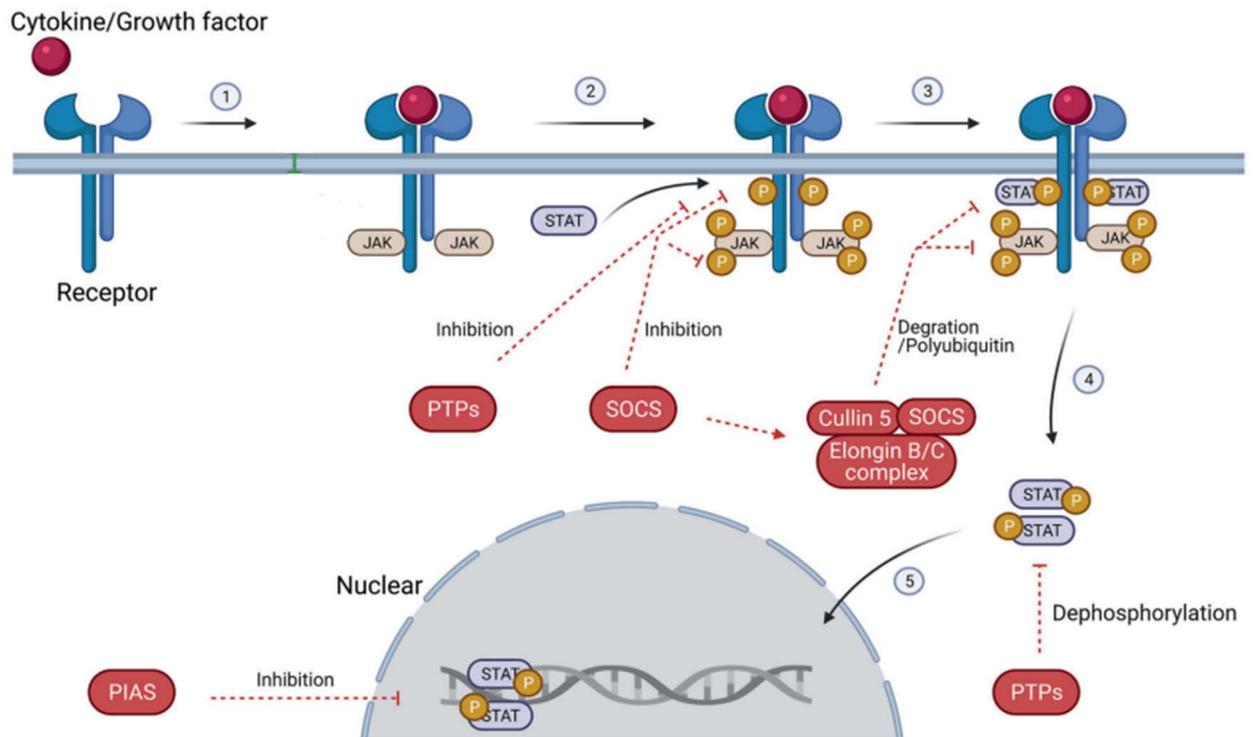


Figure 35 : La voie de signalisation JAK/STAT(60)

Une cytokine se lie à un récepteur particulier et permet la transactivation des Janus Kinases (JAK) qui l'accompagnent. Les JAK activées phosphorylent ensuite les tyrosines des domaines intracellulaires du récepteur, ce qui entraîne le recrutement des facteurs STAT et leur translocation dans le noyau. Les STAT transportés dans le noyau régulent en amont la transcription des gènes cibles des cytokines (55). La régulation négative de la voie JAK/STAT est réalisée par les protéines : PIAS, SOCS et PTP. Les PIAS inhibent la liaison des STAT à l'ADN. Les SOCS empêchent l'activation des STAT, seules ou en formant un complexe avec l'élongine B/C et culline5 qui dégrade JAK ou STAT. Les PTP déphosphorylent JAK, STAT ou les récepteurs (60).

Abréviations : JAK : Janus kinase ; PIAS : *Protein Inhibitor of Activated STAT* ; PTPs : *Protein tyrosine phosphatases* ; SOCS : *Suppressors of cytokine signaling* ; STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*

1.2.3.4 Action sur le cycle cellulaire

Les kinases activées par Janus ou protéine kinase JAK et leur substrat, le transducteur de signal et l'activateur de transcription à savoir la protéine STAT, favorisent la progression G1/S et G2/M du cycle cellulaire par l'intermédiaire de la régulation de la Cycline D et de la Cdc25 (61).

1.2.4 La voie de signalisation Notch

1.2.4.1 Définition

La signalisation transmise par les récepteurs Notch (signifiant « encoche » en anglais) influence, par effet juxtacrine, la différenciation et la prolifération cellulaire dans une grande variété de cellules en contrôlant la configuration spatiale, la synchronisation et le destin cellulaire tout au long du développement (62,63).

Cette voie présente la particularité de communiquer les signaux entre les cellules adjacentes à travers ces récepteurs et leurs ligands qui sont des protéines transmembranaires à passage unique exprimées à la surface des cellules (62).

1.2.4.2 Structure

- **Les récepteurs Notch**

Il existe quatre types de récepteurs glycoprotéiques transmembranaires (1 à 4) codés par les gènes NOTCH, avec une organisation modulaire qui assemble plusieurs motifs structuraux(62). En effet les récepteurs Notch sont constitués de trois domaines : un domaine extracellulaire NECD (*Notch extracellular domain*), un domaine transmembranaire NTM (*Notch transmembrane domain*) et un domaine intracellulaire NICD (*Notch intracellular domain*) (**figure 36**)(64).

Le domaine extracellulaire contient entre vingt-neuf et trente-six séquences répétées d'EGF (facteur de croissance épidermique), dont les motifs EGF 11 et 12 essentiels pour la liaison au ligand (65), suivies d'une région de régulation négative NRR, constituée de trois segments Lin12 riches en cystéine LNR (*Lin-12/Notch repeats*) et d'un domaine d'hétérodimérisation HD, qui lie les acides aminés C-terminaux du fragment NECD à l'extrémité N-terminale du fragment NICD lié à la membrane (41,64). Du côté intracellulaire, le récepteur est constitué d'un domaine RAM, de six répétitions d'ankyrine ANK de signaux de localisation nucléaire et d'un domaine C-terminal PEST (désignant une séquence riche en acides aminés Pro, Glu, Ser et Thr) (62,65).

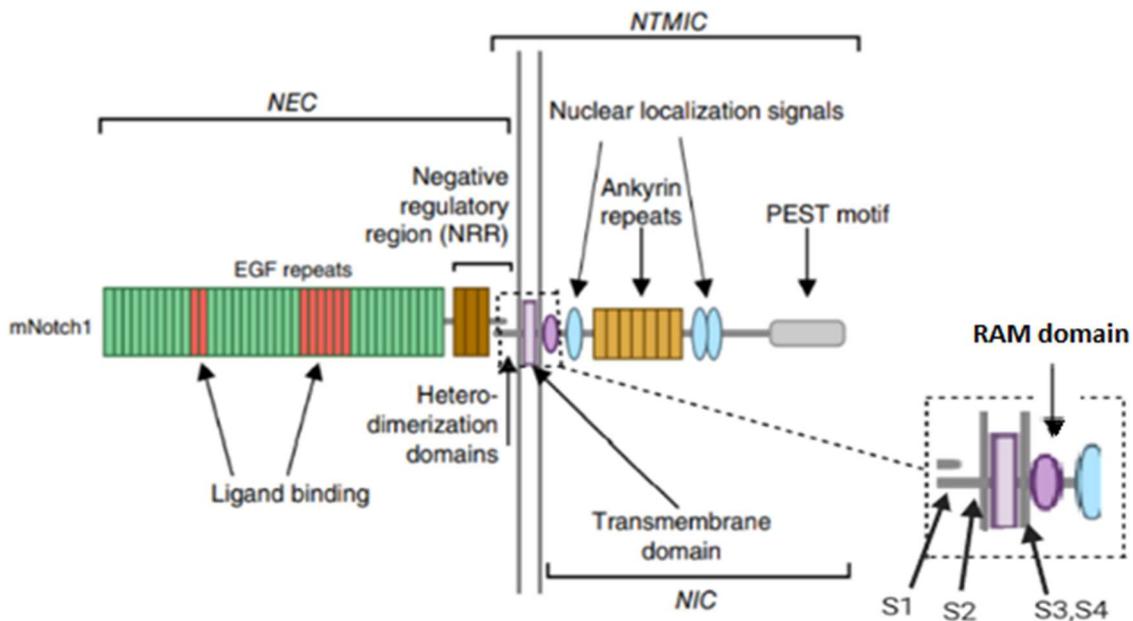


Figure 36 : Structure des récepteurs Notch 1 (modifiée avec BioRender.com)(41)

Les récepteurs Notch subissent un clivage protéolytique par une protéase de type furine au niveau du site S1, pendant leur transport vers la surface cellulaire (62). Ce clivage produit deux fragments liés par interactions non-covalentes : le fragment extracellulaire NEC et le fragment transmembranaire et intracellulaire NTMIC (41). Au niveau du fragment NEC, la région régulatrice NRR composée du domaine d'hétérodimérisation protège le site de clivage S2. Vers l'extrémité N-terminale du fragment NEC se trouve un ensemble de résidus EGF qui interagissent avec les ligands(41). En complément, la fraction intracellulaire est constituée d'un domaine RAM qui se lie à des protéines de liaison de l'ADN, des domaines ANK qui recrutent les activateurs transcriptionnels, des séquences de signal de localisation nucléaire (NLS) et d'un domaine PEST (38).

Abréviations : NEC : *Notch extracellular subunit* ; EGF : *Epidermal growth factor* ; PEST : *proline (P), glutamic acid (E), aspartic acid (D), serine (S), and threonine (T)* ; NTMIC : *Notch transmembrane and intracellular subunit* ; NIC : *Notch Intracellular subunit* ; RAM : *Recombination signal binding protein for immunoglobulin Kappa J-Associated Molecule*.

- **Les ligands**

Les ligands sont des protéines transmembranaires subdivisées en deux classes, Delta ou Delta-like (Dll) et Jagged, caractérisées par un domaine N-terminal DSL (Delta, Serrate et LAG-2) essentiel aux interactions avec le récepteur Notch (**figure 37**)(65).

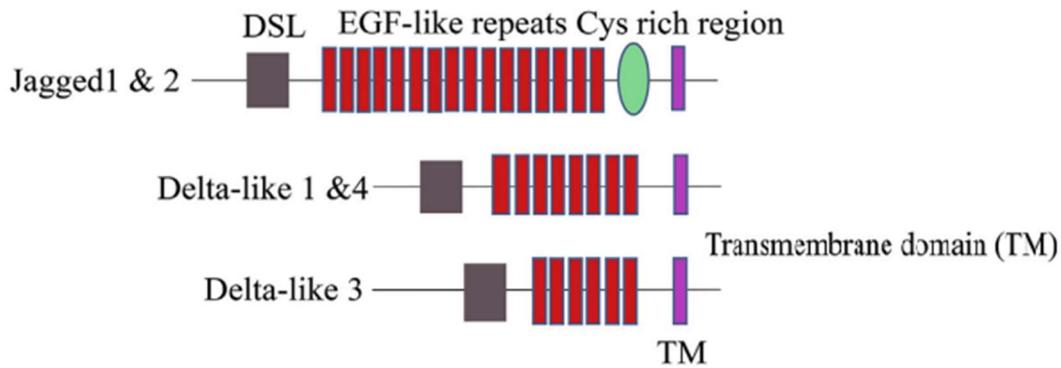


Figure 37 : Structure des ligands Delta-like et Jagged(64)

Le domaine extracellulaire des ligands se compose d'un domaine DSL, de séquences répétées EGF et d'une région riche en Cys dans les ligands Jagged 1 et Jagged 2, qui est absente dans les ligands de type Delta (Dll1, Dll3 et Dll4) (64).

Abréviations : DSL : *Delta, Serrate and LAG-2* ; EGF : *Epidermal growth factor*

1.2.4.3 L'activation de la voie Notch

La voie de signalisation Notch est initiée par une trans-interaction entre un récepteur Notch et le ligand Delta/Serrate/Lag-2 (DSL) d'une cellule adjacente (64). Les événements associés à cette interaction, perturbent l'interface entre les deux sous-unités Notch associées par liaison non covalente (62). Cela permet le clivage protéolytique au niveau du site S2 de la NECD par la métalloprotéase 10 (ADAM10) ou 17 (ADAM17)/TACE, produisant la protéine de troncature extracellulaire de Notch liée à la membrane (NEXT). Ensuite, un second clivage protéolytique a lieu au niveau du site NTM site S3 par la γ -sécrétase (64). Ces clivages protéolytiques successifs libèrent la partie intracellulaire (ICN) de la membrane qui se déplace vers le noyau (62). Au niveau du noyau, le fragment ICN se lie au facteur de transcription CSL et l'active (**figure 38**)(64).

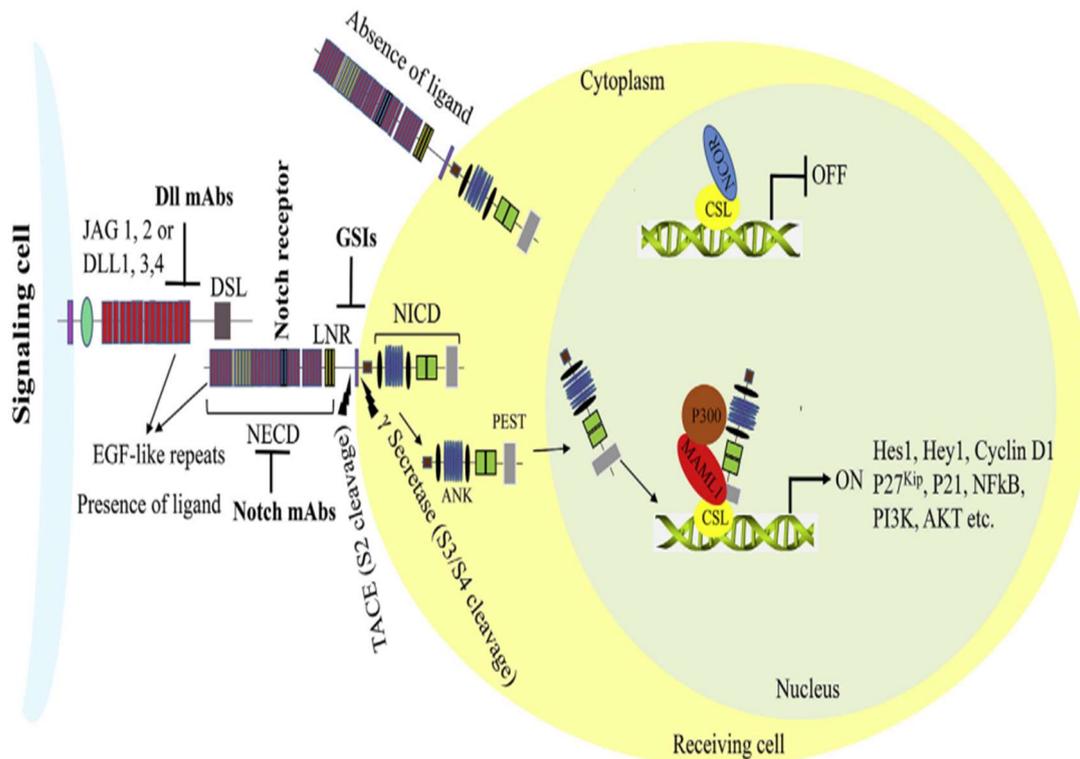


Figure 38 : Schéma de l'activation du récepteur Notch(64)

L'activation par le ligand déclenche une série de clivages protéolytiques du récepteur qui libèrent le fragment intracellulaire NICD de la membrane (62). Le NICD libéré dans le cytoplasme se déplace dans le noyau et interagit avec la protéine CSL en remplaçant les corépresseurs dans le complexe CSL. Ceci facilite le recrutement des co-activateurs MAML1 (*Mastermind-like 1*) et p300, permettant ainsi de convertir CSL d'un répresseur transcriptionnel en un activateur transcriptionnel des gènes cibles (64).

Abréviations : JAG : *Jagged* ; DLL : *Delta-like Notch ligands* ; DSL : *Delta, Serrate and LAG-2* ; NECD : *Notch extracellular domain* ; LNR : *LIN-12-Notch repeats* ; TACE : *TNF- α -converting enzyme* ; NICD : *Notch intracellular domain* ; ANK : *Ankyrin repeats* ; PEST : *proline (P), glutamic acid (E), aspartic acid (D), serine (S), and threonine (T)* ; CSL : *CBF1, Suppressor of Hairless, Lag-1* ; NCoR : *Nuclear Corepressor Receptor* ; MAML1 : *Mastermind-like 1*

1.2.4.4 Action sur le cycle cellulaire

Les signaux Notch facilitent la transition G0/G1 en activant le gène Myc, qui joue un rôle dans la progression du cycle cellulaire, ainsi que la cycline D1. En revanche, ces signaux inhibent la transition G1/S. En conséquence, les cellules au cours d'un cycle restent plus longtemps dans une phase G1 caractérisée par une synthèse protéique amplifiée. La signalisation Notch retarde également l'entrée en phase S par la régulation négative de l'assemblage du complexe de pré-réplication de l'ADN (66).

1.2.5 La voie de signalisation Wnt

1.2.5.1 Définition

Lorsque la voie de signalisation Wnt « *Wingless/Integrated* » se déroule dans un contexte homéostatique, elle régule le destin cellulaire, la prolifération et l'auto-renouvellement des cellules souches et progénitrices tout au long de la vie des individus (67).

Les protéines Wnt sont des glycoprotéines sécrétées qui se lient au domaine extracellulaire N-terminal riche en cystéine de la famille des récepteurs *Frizzled* (Fz), qui sont au nombre de dix chez l'homme(68). La protéine Fz est une protéine à sept domaines transmembranaires et présente une homologie topologique avec les récepteurs couplés aux protéines G(68). Outre l'interaction entre Wnt et Fz, des co-récepteurs sont également nécessaires pour la médiation de la signalisation Wnt(68).

La voie Wnt est généralement divisée en deux catégories : une signalisation canonique dépendante de la β -caténine et une signalisation non canonique indépendante de la β -caténine(69).

La β -caténine est une protéine à double fonction, codée par un seul gène chez l'homme. Elle est un composant essentiel de deux processus fondamentaux à savoir l'adhésion cellulaire et la signalisation cellulaire Wnt(70). Sa structure primaire consiste en un domaine amino-terminal de 149 acides aminés, suivi d'un domaine central de 515 résidus composé de 12 répétitions *armadillo* (arm), et d'un domaine C-terminal de 108 résidus(71).

1.2.5.2 Activation

- **La voie Wnt « canonique » dépendante de la β -caténine**

En l'absence de signalisation Wnt, la β -caténine cytoplasmique est dégradée par un complexe de destruction de la β -caténine qui comprend : l'Axin, l'adénomatose polyposique coli (APC), la glycogène synthase kinase 3 (GSK3) et la caséine kinase 1 α (CK1 α) (68).

Ce complexe de destruction phosphoryle la β -caténine et conduit à son ubiquitination par une ubiquitine ligase E3 appelée β -TrCP permettant de la cibler pour une dégradation protéasomique. Par conséquent, la β -caténine n'est pas transloquée vers le noyau (**figure 39**)(72).

La voie de signalisation est activée par l'interaction du ligand Wnt avec le récepteur Frizzled et le co-récepteur LRP5 ou LRP6 (*low density lipoprotein receptor-related protein 5/6*) (67). Après la liaison de Wnt au complexe récepteur, le signal est transmis à la phosphoprotéine cytoplasmique Dishevelled (Dsh/Dvl) (68). L'assemblage de Dvl fournit une matrice pour la relocalisation d'Axin/GSK3 β , favorisant ainsi la phosphorylation de LRP6 par CK1 et GSK3- β pour initier la signalisation en aval(70,72,73). Le recrutement consécutif des médiateurs de signalisation en aval entraîne le désassemblage du complexe de destruction de la β -caténine (**figure 39**) (73). La β -caténine s'accumule ensuite dans le noyau, se lie aux protéines LEF (*lymphoid enhancer-binding factor*) et TCF (*T cell factor*) et agit comme un co-activateur de transcription pour moduler l'expression de gènes cibles (67).

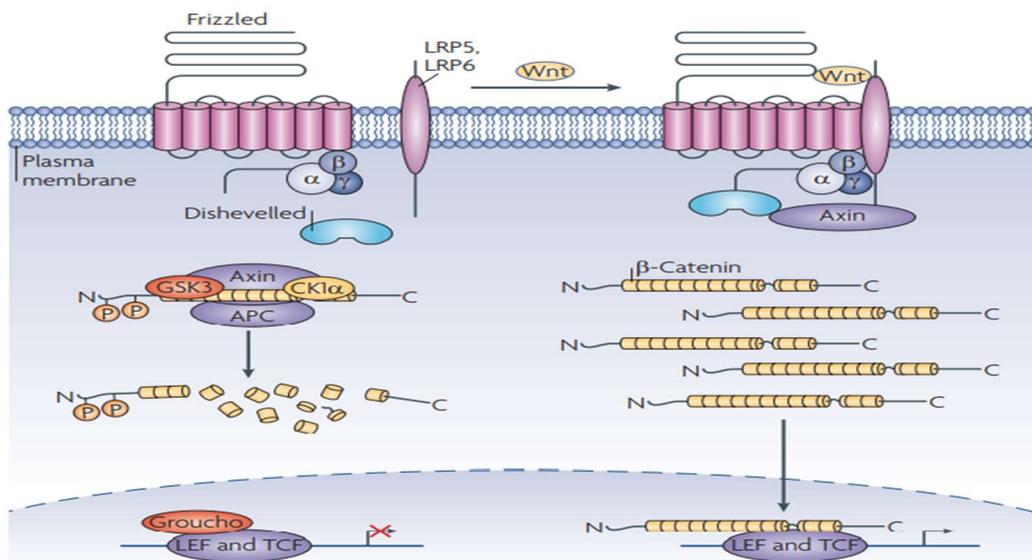


Figure 39 : La signalisation Wnt dépendante de la β -caténine(67)

En l'absence d'un ligand Wnt, la phosphorylation de la β -caténine par le complexe de destruction , composé de axin, APC, CK1 et GSK3 β , conduit à son ubiquitination par β -TrCP la ciblant pour une dégradation protéasomique (72). Par conséquent, lorsqu'un faible taux de β -caténine existe, les gènes cibles de Wnt sont réprimés par la famille des répresseurs de transcription Groucho , qui se lient aux protéines LEF et TCF et empêchent ainsi l'expression des gènes cibles (67).

En présence du ligand Wnt, un complexe récepteur se forme entre Fz et LRP5/6. Le recrutement de Dvl par Fz entraîne la phosphorylation de LRP5/6, et le recrutement d'Axin(74). Cela perturbe la phosphorylation/dégradation de la β -caténine médiée par Axin, permettant à la β -caténine de s'accumuler dans le noyau où elle sert de co-activateur pour TCF afin d'activer les gènes sensibles à Wnt(74).

Abréviations : LRP : *LDL receptor-related protein* ; APC : *Adenomatous polyposis coli* ; CK1 : *Casein kinase 1* ; GSK3 β : *Glycogen synthase kinase-3 β* ; LEF : *lymphoid enhancer factor* ; TCF : *T cell factor*

- **La voie Wnt « non canonique » indépendante de la β -caténine**

Cette voie peut être divisée en deux branches distinctes, la voie de la polarité cellulaire planaire ou PCP et la voie Wnt/Ca²⁺ (**figure 40**)(68).

- **La voie PCP**

La voie PCP module le cytosquelette d'actine en activant les petites protéines G, Rho et Rac. En effet lorsque DAAM1 (*Dishevelled-associated activator of morphogenesis 1*) est associé à la phosphoprotéine Dishevelled et la petite protéine Rho, il affecte le remodelage de l'actine médié par la kinase JNK (*JUN N-terminal kinase*) en régulant la protéine kinase 1 associée à la protéine Rho (RoCk1) et le complexe [GTPase Dishevelled-Rac](67). Il a été démontré que cette branche de signalisation joue un rôle dans le modelage dorso-ventral et la séparation des tissus chez l'embryon (67).

- **La voie Wnt/ Ca²⁺**

La voie de Wnt/Ca²⁺ est impliquée dans le cancer, l'inflammation et les maladies neurodégénératives. La liaison du ligand Wnt à un récepteur Fz entraîne l'activation de la phospholipase C (PLC), qui stimule la production de certaines molécules de signalisation, telles que le diacylglycérol (DAG) et l'inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP3). L'IP3 déclenche la libération intracellulaire de Ca²⁺ et l'activation de molécules effectrices comme la protéine kinase C (PKC), la kinase II dépendante de la calmoduline (CAMKII) et la calcineurine. Par conséquent, cela permet d'activer le régulateur transcriptionnel NFAT (72).

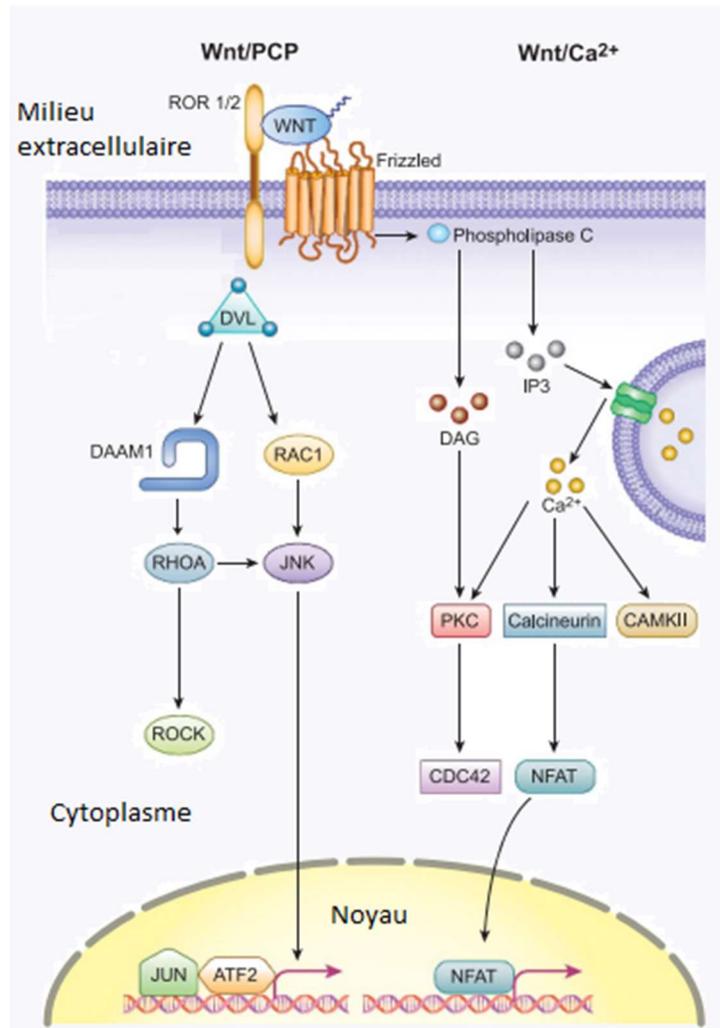


Figure 40 : La signalisation Wnt indépendante de la β -caténine(69)

Dans la signalisation Wnt/PCP, les ligands de Wnt se lient au complexe de récepteurs ROR-Frizzled pour recruter et activer Dvl. Dvl activée se lie à la petite GTPase Rho par la désinhibition de la protéine cytoplasmique DAAM1. Les petites GTPases Rac1 et Rho activent en synergie ROCK (Rho kinase) et JNK qui est alors transloquée dans le noyau agissant comme facteur de transcription entraînant des réarrangements du cytosquelette (69).

D'autre part, la voie WNT/Ca²⁺ active le PLC pour produire du DAG et de l'IP3, ce qui entraîne des flux de calcium intracellulaire qui activent des isoformes de PKC supplémentaires à la calcineurine et aux kinases modulées par le calcium (CAMKII). Présentant alors une réponse transcriptionnelle NFAT-dépendante (72).

Abréviations : Ror : *Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor* ; Dvl : *Dishevelled* ; DAAM1 : *Dishevelled associated activator of morphogenesis 1* ; Rac1 : *Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1* ; RhoA : *Ras homolog family member A* ; RhoK : *Rho-kinase* ; JnK : *Jun N-terminal kinase* ; PLC : *Phospholipase C* ; DAG : *Diacylglycerol* ; IP3 : *Inositol 1,4,5-trisphosphate* ; PKC : *Protein kinase C* ; CaMKII : *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II* ; Cdc42 : *Cell division control protein 42 homolog* ; NFAT : *Nuclear Factor of Activated T Cells*

1.2.5.3 Action sur le cycle cellulaire

Parmi les sites chromosomiques trans-activés par la β -caténine nucléaire figurent deux moteurs importants de la phase G1 du cycle cellulaire, la cycline-D1 et le gène c-Myc. Il a également été démontré que la β -caténine inhibe l'acétylation des histones et l'activité transcriptionnelle du gène P53. Le point de contrôle G1/S est ainsi déréprimé, ce qui entraîne une transition plus rapide vers la phase S du cycle cellulaire (66).

1.3 Gènes supervisant la multiplication cellulaire

Dans une cellule saine, la prolifération est régulée par l'équilibre entre les signaux favorisant la croissance provenant des proto-oncogènes et les signaux inhibant la croissance provenant des gènes suppresseurs de tumeurs (75). En effet, pour assurer cette homéostasie proliférative, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs sont activés, tour à tour, lors de la régénération, la croissance, la réparation ou la mort cellulaire (76).

1.3.1 Proto-oncogènes

Les proto-oncogènes codent des protéines régulatrices intracellulaires, des facteurs de croissance, et des récepteurs qui occupent des sites intracellulaires et membranaires spécifiques. Ces éléments jouent un rôle important dans la croissance et la différenciation cellulaire (77). Lorsque les proto-oncogènes sont altérés, ils peuvent acquérir une activité excessive par dérégulation et se transformer en oncogènes (78). Les mutations qui produisent des oncogènes sont généralement génétiquement dominantes. Si l'un des chromosomes d'une paire d'allèles est porteur d'une mutation génétique, le produit du gène est susceptible de générer un signal de division, et une tumeur peut en résulter (**Figure 41**) (79).

➤ Les mécanismes d'activation d'oncogènes

Il existe quatre mécanismes principaux par lesquels les proto-oncogènes peuvent devenir des oncogènes (**tableau 2**)(80).

- **La mutation ponctuelle ou SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*):** il s'agit d'une substitution d'une seule base azotée dans la chaîne d'ADN donnant lieu à une protéine mutée(80).
- **L'amplification génique :** Cette lésion est associée à un nombre accru de copies d'un proto-oncogène(80).

- **Le réarrangement chromosomique** : Translocations et délétions de parties de chromosomes conduisent à la juxtaposition de gènes qui ne sont normalement pas proches les uns des autres. Ces réarrangements forment de nouveaux complexes génétiques, dans lesquels un gène joue le rôle de promoteur pour l'autre(80).
- **La mutation par insertion** : Ce mécanisme d'activation se produit par insertion d'un gène viral dans l'ADN humain, entraînant un dérèglement génétique(80).

Tableau 2 : Exemples de proto-oncogènes et leurs mécanismes d'activation(77)

Proto-oncogène	Fonction de la protéine codée	Mécanisme d'activation
HRAS	Protéine liant le GTP	Mutation ponctuelle
KRAS	Protéines liant le GTP	
NRAS	Protéines liant le GTP	
MYCN	Protéine nucléaire	Amplification génique
MYC	Protéine nucléaire	
KRAS	Protéines liant le GTP	
MYC	Protéine nucléaire	Réarrangement chromosomique
ABL	Protéine tyrosine kinase	
MYC	Protéine nucléaire	Mutation d'insertion
ErbB	Récepteur de facteur de croissance	

Abréviations: HRAS : *Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*, KRAS : *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*, NRAS : *Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*, MYCN : *v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene neuroblastoma derived homolog*, MYC : *myelocytomatosis*, ABL : *Abelson proto-oncogene*, ErbB : *Erythroblastic leukemia viral oncogene*

1.3.2 Gènes suppresseurs de tumeur

Un gène suppresseur de tumeur génère une protéine qui normalement inhibe la division et la prolifération cellulaires (81). Les protéines codées par ces gènes fonctionnent dans un ensemble diversifié de processus cellulaires, notamment la division, la différenciation, la mort cellulaire programmée et la réparation de l'ADN (82).

L'action inhibitrice du produit de ce gène est perdue ou réduite lorsqu'il est muté. En effet, une augmentation de la prolifération ou de la division cellulaire se produit par défaut d'activité du gène suppresseur de tumeur (81).

Les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être répartis en cinq grandes catégories (83):

- 1) Les gènes codant des protéines intracellulaires qui régulent la progression du cycle cellulaire (p. e. pRB et p16) ;
- 2) Les gènes codant des récepteurs ou des transducteurs de signaux qui limitent la prolifération des cellules en réponse à des hormones émises (p. e. APC) ;
- 3) Les gènes codant les protéines qui interviennent au niveau des points de contrôle et qui déclenchent l'arrêt du cycle cellulaire en réponse à des lésions de l'ADN ou à des anomalies chromosomiques (p. e. p16 et p14) ;
- 4) les gènes codant pour des protéines impliquées dans la réparation des erreurs de l'ADN (p. e. p53) ;
- 5) Les gènes codant des protéines qui induisent l'apoptose (p. e. p53 et la protéine 2 de réparation des mésappariements de l'ADN (MSH2)).

Tableau 3 : Les principaux gènes suppresseurs de tumeurs connus(84)

Gène suppresseur de tumeur	Fonction	Maladie héréditaire associée
APC	Signalisation par les molécules d'adhésion	Polypose adénomateuse
RB1	Régulation du cycle cellulaire	Rétinoblastome
P53	Régulation du cycle cellulaire, apoptose	Syndrome de Li-Fraumeni
BRCA1 BRCA2	Réparation des cassures double brin	Cancer du sein
DCC	Récepteur transmembranaire	Carcinome épidermoïde œsophagien / Adénocarcinome colorectal
WT1	Régulation transcriptionnelle	Tumeur de Wilms
NF1	Catalyse l'inactivation de Ras	Neurofibromatose de type 1
NF2	Liaison de la membrane cellulaire au cytosquelette	Neurofibromatose de type 2
PTEN	Régulation de la survie cellulaire	Syndrome de Cowden
MSH2 MLH1	Réparation des mésappariements de l'ADN	Syndrome de Lynch
VHL	Régulation de l'élongation transcriptionnelle	Syndrome de Von Hippel Lindau

Abréviations : APC : *Adenomatous polyposis coli*, RB1 : *Retinoblastoma 1*, P53 : *Tumor protein 53*, BRCA : *Breast cancer gene*, DCC : *Deleted in Colorectal Carcinoma*, WT1 : *Wilms' tumor 1*, NF : *Neurofibromatosis*, PTEN : *Phosphatase and tensin homolog*, MSH2 : *MutS homolog 2*, MLH1 : *MutL homolog 1*, VHL : *Von Hippel-Lindau syndrome*

Contrairement aux oncogènes, le développement des tumeurs causées par des gènes suppresseurs de tumeurs défectueux est génétiquement récessif ; les tumeurs ne se produisent que lorsque les deux chromosomes d'une paire ont un gène défectueux. En effet, le but de ces gènes est de supprimer la division cellulaire, et si l'un des deux allèles d'un gène codant une protéine est sain, la division cellulaire continuera à être inhibée normalement (**Figure 41**) (79).

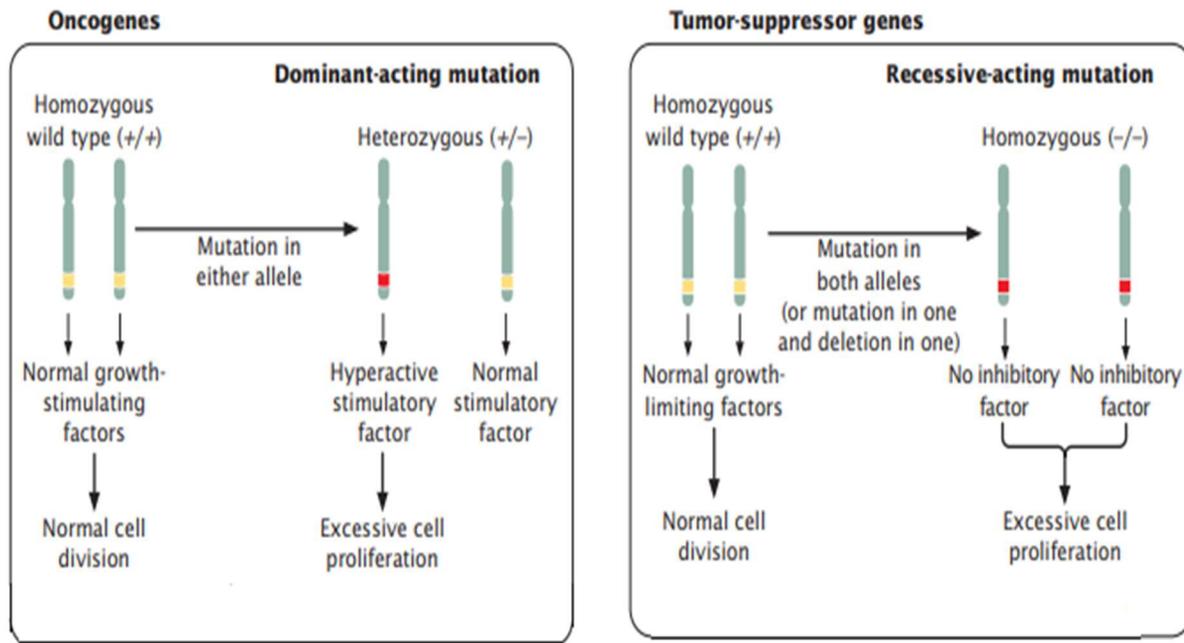


Figure 41 : Différence entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur(78)

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur diffèrent dans leur mode d'action et la dominance de leurs mutations. Les proto-oncogènes produisent normalement des facteurs qui stimulent la division cellulaire. Leurs allèles mutants (rouge) ont tendance à être dominants : une copie de l'allèle mutant est suffisante pour induire une prolifération cellulaire excessive. Quant aux gènes suppresseurs de tumeur, ils produisent normalement des facteurs qui inhibent la division cellulaire. Et leurs allèles mutants sont récessifs : les deux allèles doivent être mutés pour produire une prolifération cellulaire (78).

2 DESEQUILIBRE DE L'HOMÉOSTASIE TISSULAIRE ET REGULATION

2.1 Etapes de l'oncogenèse

L'oncogenèse ou la carcinogenèse est un processus multi-paliers impliquant la modification et la mutation de gènes qui régulent la fonction cellulaire normale. D'après les expériences de cancérogenèse chimique menées sur des animaux, trois étapes successives ont été identifiées : initiation, promotion et progression (85).

2.1.1 Phase d'initiation

L'initiation est définie par des changements génétiques spontanés ou induits, notamment par exposition à une substance cancérigène, qui confèrent à la cellule un avantage prolifératif (86).

Il est possible de distinguer deux catégories de cancérigènes chimiques qui fonctionnent comme initiateurs de la cancérogenèse (87):

- cancérigènes à action directe, qui sont des substances chimiques pouvant induire une transformation cellulaire sans subir une activation métabolique préalable, tels que, les agents alkylants et les agents acylants.
- cancérigènes à action indirecte ou pro-carcinogènes, qui nécessitent une transformation métabolique dans l'organisme pour avoir un pouvoir cancérigène, comme par exemple, les hydrocarbures polycycliques aromatiques ou les amines aromatiques.

Cette première étape altère le fonctionnement normal de l'ADN de façon rapide, parfois irréversible et cumulative suite à l'exposition. C'est souvent à ce stade qu'un carcinogène chimique est métaboliquement activé, devenant un carcinogène qui se lie à l'ADN et le modifie (88). La formation de complexes ADN-carcinogène pourrait être une condition préalable nécessaire, mais non suffisante, à l'initiation d'une tumeur. Ces complexes de liaison à l'ADN ainsi formés, responsables de l'activation d'un proto-oncogène ou de l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, peuvent être considérés comme un événement initiateur de tumeur(89).

2.1.2 Phase de promotion

Il s'agit d'une période de prolifération et d'accumulation de cellules pré-néoplasiques, qui induit des dommages génétiques supplémentaires et une amplification des mutations(86). En effet cette étape consiste en l'instauration d'un état de prolifération soutenue, d'hyperplasie, d'inflammation chronique et de stress oxydatif. Cela favorise l'expansion clonale des cellules initiées à ADN muté pour former des tumeurs(90). Les agents exogènes et endogènes qui interviennent à ce niveau sont appelés promoteurs de tumeurs. Ces derniers ne sont ni mutagènes ni génotoxiques(85). Ces agents dépourvus de pouvoir cancérigène se caractérisent par leur capacité à réduire la période de latence pour la formation de tumeurs après l'exposition d'un tissu à un initiateur de tumeur ou à augmenter le nombre de tumeurs formées dans ce même tissu. Par ailleurs, ils induisent la formation de tumeurs en association avec une dose d'un

initiateur qui est trop faible pour être cancérigène seul(89). Précisément, l'exposition répétée à ces promoteurs de tumeur empêche la résolution de la prolifération et de l'inflammation induites (90).

Une comparaison des caractéristiques des initiateurs et des promoteurs est illustrée dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques distinctes des agents cancérigènes initiateurs et promoteurs(87)

Caractéristique	Cancérigènes initiateurs	Cancérigènes promoteurs
Mécanisme	Instauration de mutations	Non mutagène
Exposition	Exposition unique pendant une courte durée	Exposition à doses répétées, pendant une longue période
Réponse	Réponse rapide	Réponse lente
Changement	Permanent, irréversible	Le changement peut être réversible
Ordre	Appliqué d'abord, puis suivi par le promoteur	Appliqué après une exposition préalable à l'initiateur
Effet	Efficace seul si exposé à une forte dose	Inefficace en soi
Modifications moléculaires	Mutation fréquente de l'oncogène RAS, du gène suppresseur de tumeur TP53	Expansion clonale des cellules mutées
Exemples	La majorité des cancérigènes chimiques, les radiations	Hormones, esters de phorbol

2.1.3 Phase de progression

Cette période est caractérisée par une expansion néoplasique, avec une augmentation du taux de croissance tumorale, de l'invasivité et des métastases (86).

Elle est essentiellement réglée par des mécanismes génétiques, et constitue la période entre la pré-malignité et le cancer(88). Il s'agit d'une phase caractérisée par la lente émergence de cellules modifiées sur le plan génotypique et phénotypique, en raison de l'instabilité génétique des cellules en croissance(91). Au sein d'une tumeur, ce processus aboutit au développement de l'hétérogénéité cellulaire(91). Une sélection préférentielle permet l'expansion d'un clone cellulaire par rapport à un autre(91). Ceci, grâce à son avantage de croissance dans les tissus de

l'hôte par rapport aux autres clones ou à sa capacité d'échapper au système de défense immunitaire de l'hôte, ou encore à une combinaison de ces facteurs (**figure 42**)(91).

2.1.3.1 Phase d'invasion de la membrane basale et de migration cellulaire

Au cours de l'invasion, les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et se déplacent individuellement ou collectivement, respectivement, dans le microenvironnement stromale(92). Les cellules remodelent mécaniquement la matrice extracellulaire (MEC) par un cycle de protrusion et de contraction cellulaire(92). Tout au long de leur migration, ils endommagent chimiquement la matrice(92). Les cellules cancéreuses naviguent ainsi dans le stroma modifié par la tumeur *via* des gradients chimiotactiques et durotactiques vers un système vasculaire naissant et non étanche (92).

2.1.3.2 Phase d'angiogenèse et d'intravasation

L'angiogenèse tumorale désigne la formation de capillaires sanguins naissants au cours de la progression de la tumeur, permettant l'apport de nutriments et d'oxygène ainsi que l'élimination des déchets(92). En raison de l'absence du revêtement périvasculaire et de la membrane basale, le système vasculaire tumoral nouvellement créé est immature et hyperperméable(92). Ceci permet aux protéines plasmatiques de s'écouler, facilitant ainsi la création de nouveaux vaisseaux et l'intravasation des cellules tumorales dans le système vasculaire ou lymphatique adjacent (92).

2.1.3.3 Phase d'extravasation et de colonisation secondaire

Une fois dans la circulation sanguine, les cellules cancéreuses sont soumises aux pressions de cisaillement hémodynamiques, aux stress immunitaires et aux collisions avec les globules rouges(92). Les cellules tumorales circulantes (CTC) qui survivent à ces contraintes s'immobilisent dans un vaisseau et s'extravasent par deux mécanismes principaux : occlusion physique et adhérence après roulement (92).

- L'occlusion physique se produit lorsque le diamètre de la cellule tumorale en circulation dépasse le diamètre de la microvasculature et que la cellule y reste logée(92).
- L'adhésion par roulement se produit lorsque les cellules cancéreuses entrent en collision avec la paroi endothéliale, ont des interactions libres avec les sélectines (roulement), puis

se fixent plus fermement par la liaison aux protéines d'adhésion cellulaire « *Cell adhesion molecule* » CAM (adhésion)(92).

Après leur arrêt dans le vaisseau, les cellules cancéreuses doivent s'extravertir du vaisseau pour coloniser de nouveaux sites(92). L'extravasation et la colonisation nécessitent une spécificité tissulaire des différentes CTC, ainsi que la présence des signaux micro-environnementaux et d'une vascularisation adaptées (92).

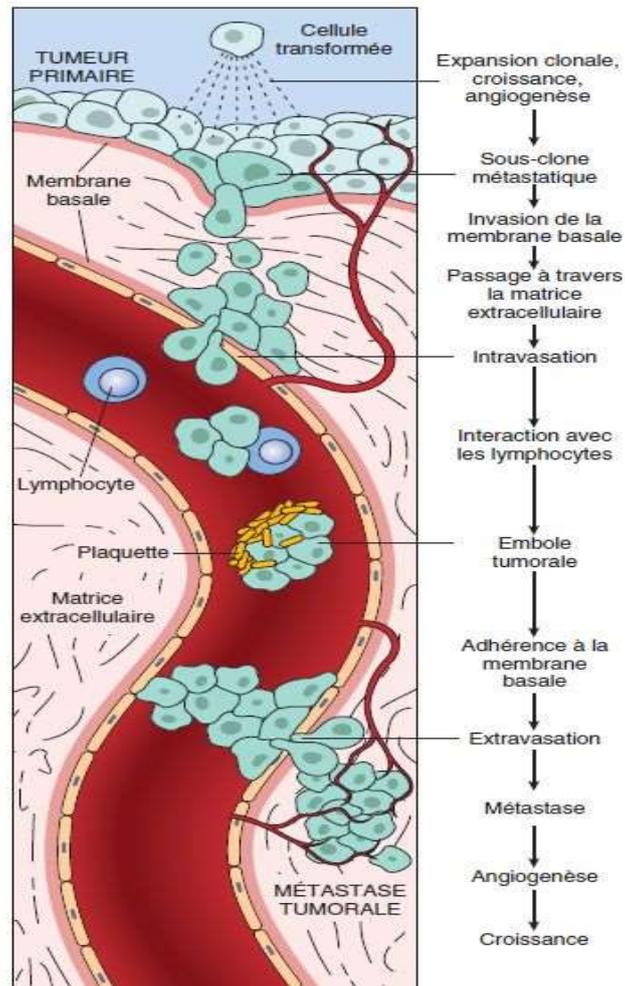


Figure 42 : Déroulement de la genèse d'une métastase(93)

Le processus de cancérisation se déroule en plusieurs phases consécutives, commençant par une expansion clonale *in situ* de cellules transformées jusqu'à migration à travers le système vasculaire et formation de métastases distantes.

2.2 Les principaux dysfonctionnements des voies de signalisation

D'après Hanahan et Weinberg, il existe six caractéristiques du cancer qui, dans leur ensemble, définissent la biodiversité des maladies néoplasiques : autonomie *vis-à-vis* des signaux de croissance, insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, échappement à l'apoptose, capacité de réplication illimitée, angiogenèse continue, et invasion des tissus et métastases(94).

➤ L'indépendance des signaux de croissance

Il existe trois mécanismes moléculaires communs pour atteindre l'autonomie. Ces derniers impliquent l'altération(94) :

- des signaux de croissance extracellulaires : la stimulation autocrine en produisant les facteurs PDGF et TGF α lors des glioblastomes et des sarcomes,
- des transducteurs des signaux de croissance extracellulaires : la surexpression des récepteurs EGF-R et HER2 dans le cancer du sein,
- des circuits intracellulaires qui traduisent ces signaux en réponse cellulaire : l'altération des protéines Ras qui leur permet de libérer un flux de signaux mitogènes dans les cellules, sans stimulation continue(94).

➤ L'insensibilité aux signaux anti-croissance

Au niveau moléculaire, de nombreux signaux antiprolifératifs, voire tous, sont transmis par la protéine du rétinoblastome « pRb » qualifiée de « suppresseur de tumeur ». La pRb à l'état déphosphorylée bloque le cycle cellulaire en phase G1 par séquestration du facteur de transcription E2F. Dans les cellules d'un organisme adulte sain se divisant de manière très limitée, pRb y est plutôt hypophosphorylée. Lorsque la cellule entreprend une division active, les complexes Cdk/cyclines phosphorylent la pRb qui libère l'activité du facteur de transcription E2F autorisant la cellule à franchir la phase S (94). Le TGF α permet d'empêcher la phosphorylation qui inactive pRb ; de cette façon, le TGF α bloque l'avancement dans la phase G1. Le circuit de signalisation pRb, régi par le TGF α et d'autres facteurs extrinsèques, peut être perturbé de diverses manières dans différents types de tumeurs humaines. Certaines perdent leur réactivité au TGF α par la régulation négative de leurs récepteurs TGF α , tandis que d'autres présentent des récepteurs mutants et dysfonctionnels(94).

➤ **L'échappement à l'apoptose**

La résistance à l'apoptose peut être acquise par les cellules cancéreuses par diverses stratégies. Le plus souvent, la perte d'un régulateur pro-apoptotique par mutation implique le gène suppresseur de tumeur TP53, ce qui entraîne la suppression du capteur de dommages de l'ADN avec la cascade des effecteurs apoptotiques. De plus, la voie PI3 kinase-Akt/PKB, qui transmet des signaux de survie anti-apoptotiques, est probablement impliquée dans la réduction de l'apoptose dans une fraction importante des tumeurs humaines. Et ce, par perte du suppresseur de tumeur PTEN qui normalement atténue le signal de survie déclenché par l'Akt(94).

➤ **La capacité de réplication illimitée**

Le raccourcissement continu des télomères aux extrémités des chromosomes, causé par les cycles de réplication consécutifs finit par leur faire perdre leur capacité à préserver les extrémités de l'ADN chromosomique. Ceci entraîne un désordre caryotypique et, presque souvent, la mort de la cellule atteinte. Ce mécanisme est rompu dans presque toutes les formes de cellules malignes par le maintien des télomères, ce qui permet la réplication sans fin des cellules descendantes(94).

➤ **L'angiogenèse continue**

Les tumeurs sont susceptibles d'activer le processus angiogénique en modifiant l'équilibre entre les inducteurs de l'angiogenèse et les inhibiteurs compensatoires. De nombreuses tumeurs présentent une augmentation de l'expression des facteurs initiateurs de l'angiogenèse, comme le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et/ou les FGF (*acidic and basic Fibroblast Growth Factors*) par rapport à leurs homologues des tissus normaux ; tandis que dans d'autres cas, l'expression des inhibiteurs endogènes tels que la thrombospondine-1 ou l'interféron bêta est diminuée(94).

➤ **L'invasion des tissus**

Dans les cellules ayant des propriétés invasives, plusieurs groupes de protéines impliquées dans l'ancrage des cellules à leur environnement dans un tissu sont modifiés. L'altération la plus largement observée parmi ces protéines concerne la E-cadhérine. Le couplage entre cellules adjacentes par des ponts de E-cadhérine entraîne la transmission de signaux anti-croissance *via* un contact cytoplasmique avec la β -caténine. Dans une majorité de malignités épithéliales, la fonction de la E-cadhérine semble être perdue en raison de processus tels que l'inactivation par

mutation des gènes de la E-cadhérine ou de la β -caténine, la répression transcriptionnelle ou la protéolyse du domaine extracellulaire de la cadhérine(94).

2.3 Mécanismes de réparation de l'ADN

L'organisme humain compte un nombre important de cellules affectées par des lésions de l'ADN, qui se produisent à un rythme estimé de 10^4 à 10^6 de lésions moléculaires par cellule chaque jour (95). En effet, l'ADN est vulnérable aux dommages causés par les métabolites endogènes, les carcinogènes environnementaux et alimentaires et les thérapies génotoxiques (96). Ces facteurs peuvent causer une addition ou une perturbation chimique d'une base de l'ADN ou une rupture d'une ou des deux chaînes de l'ADN double brins (97). L'instabilité génomique générée par ces mutations augmente la possibilité de développement d'un cancer(95). Afin de prévenir cet effet néfaste, les cellules ont développé un système spécialisé de réparation de l'ADN. Ce dispositif de réparation peut être subdivisé en plusieurs mécanismes distincts en fonction du type de lésion de l'ADN(98).

2.3.1 Réparation des cassures simple brin

2.3.1.1 Réparation par excision de bases « BER » (Base Excision Repair)

Il s'agit d'une voie essentielle de réparation de l'ADN qui corrige les dommages causés par l'oxydation, l'alkylation et la désamination de l'ADN (95). Dans le noyau, ce processus de réparation est particulièrement actif au cours de la phase G1 du cycle cellulaire (99).

Le fonctionnement de cette voie repose sur quatre protéines, notamment l'ADN glycosylase, l'endonucléase AP (*Apurinic/aprimidinic endonuclease*), l'ADN polymérase et l'ADN ligase (95).

Le processus de BER est généralement initié par l'action des ADN glycosylases spécifiques de la lésion qui éliminent la base endommagée en clivant la liaison N-glycosidique reliant la base à son désoxyribose correspondant. La région vacante de l'ADN, correspondante au site de suppression de la base, est appelée site AP ou site abasique (98). Ce dernier est le substrat de l'endonucléase AP (*APE1* dans les cellules humaines), qui clive la liaison phosphodiester en 5' du site abasique et génère un résidu hydroxyle à l'extrémité 3' et un désoxyribose phosphate (*dRP*) à l'extrémité 5'(99). Ensuite, La polymérase comble le vide dans l'ADN en ajoutant les

nucléotides appropriés, et le processus de réparation complète la structure hélicoïdale de l'ADN, qui est conservée lorsqu'une ADN ligase scelle la cassure (**figure 43**) (95).

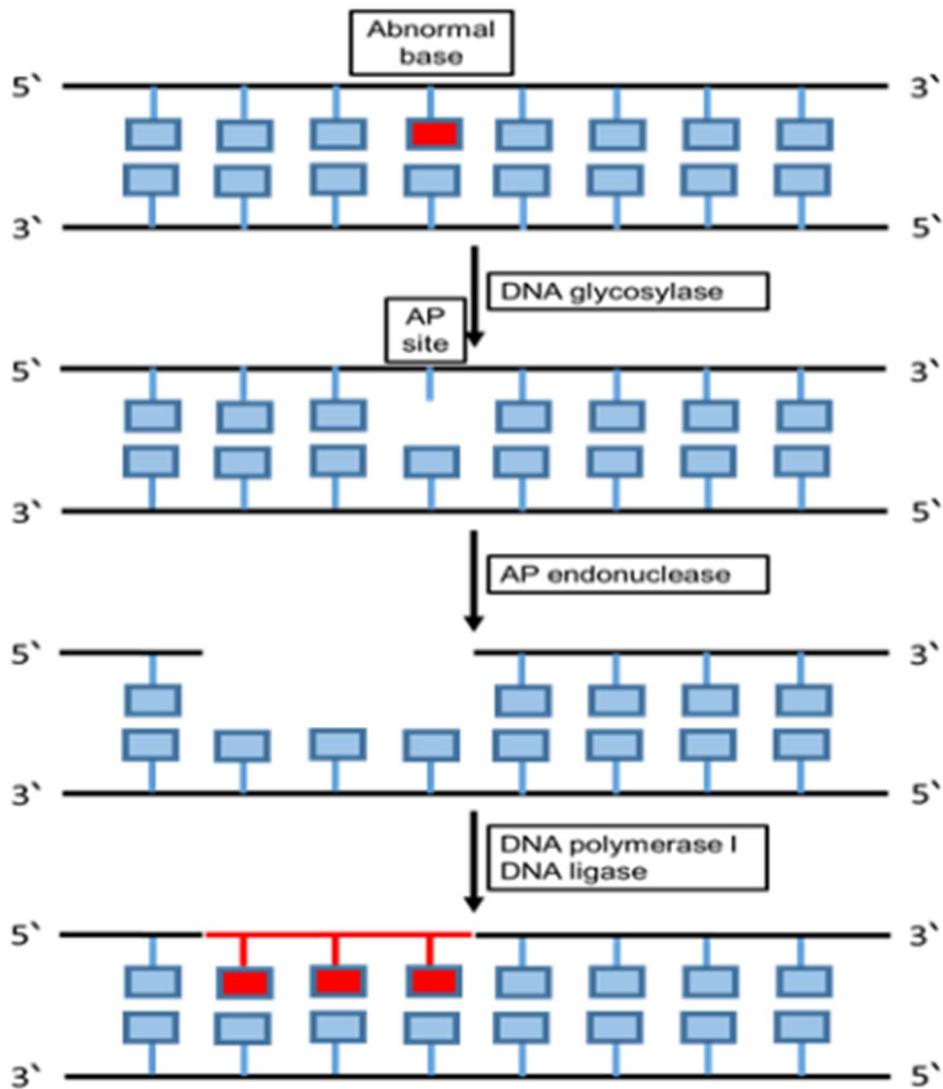


Figure 43 : La voie de réparation par excision de base(95)

BER est initié par une ADN glycosylase qui reconnaît et élimine la base endommagée, laissant un site abasique(100). L'élimination de la base est suivie d'une incision du brin du site apurinique ou apyrimidinique (AP) par l'endonucléase AP(100). L'ADN polymérase I remplace ensuite la séquence de nucléotides éliminée, et l'ADN ligase traite les extrémités de l'ADN et permet la ligature de l'ADN(101).
Abréviations : AP site : *apurinic/apyrimidinic site* ; AP endonuclease : *apurinic/apyrimidinic endonuclease*

2.3.1.2 Réparation par excision de nucléotide « NER » (Nucleotid Excision Repair)

En cas de lésions extensives dans la structure de l'ADN double brin, le système réparateur BER est remplacé par des substrats NER afin de restaurer l'intégrité de l'ADN (95).

Ce mécanisme de réparation se déroule en plusieurs étapes : la reconnaissance de la lésion de l'ADN, l'ouverture locale de l'hélice d'ADN autour de la lésion, l'excision d'un court segment d'ADN simple brin couvrant la lésion puis la synthèse séquentielle de réparation et la ligature des brins (98). Il existe deux grandes branches de la NER : la NER globale du génome « GG-*NER* » et la NER couplée à la transcription « *TC-NER* »(99). Mise à part l'étape initiale de reconnaissance des dommages aboutissant à des objectifs différents, poursuite de la réplication pour la GG-*NER* et poursuite de la transcription pour la *TC-NER*, les deux voies sont identiques concernant le mécanisme fonctionnel (**figure 44**) (98).

La voie GG-*NER* élimine les lésions de l'ADN sur l'ensemble du génome(98) et son principal détecteur de lésions est la protéine XPC (*Xeroderma Pigmentosum, complementation group C*) qui forme un complexe avec la protéine RAD23B (*UV excision repair Radiation sensitive 23B*) et la protéine CETN2 (*Centrine 2*)(99). Ces deux dernières protéines accessoires augmentent l'affinité et la spécificité de la liaison de XPC aux liaisons de l'ADN(98).

La voie *TC-NER*, quant à elle, est destinée à réparer les lésions bloquant la transcription et situées uniquement sur le brin codant des gènes activement transcrits (98). Ce processus est initié par une ARN polymérase II fixée sur une lésion, qui amorce le recrutement de protéines spécifiques CSA (*Cockayne syndrome group A*) et CSB (*Cockayne syndrome group B*), essentielles à l'assemblage additionnel d'autres composantes de *TC-NER* (99).

Après la reconnaissance des dommages, les deux voies GG-*NER* et *TC-NER* procèdent en recrutant le complexe de facteurs de transcriptions TFIIH (*Transcription Factor II Human*) au site de la lésion (98). Ce facteur est associé à deux hélicases qui assurent le déroulement asymétrique de l'hélice d'ADN. Deux endonucléases spécifiques XPG (*Xeroderma Pigmentosum group G*) et XPF/ERCC1 (*Xeroderma Pigmentosum group F/ Excision repair cross-complementing group 1*), clivent ensuite l'ADN respectivement aux positions 3' et 5' de l'oligonucléotide lésé, permettant ainsi son excision. Puis l'ADN polymérase resynthétise la

lésion en utilisant le brin intact comme matrice. Enfin, l'ADN ligase suture la lacune sur le brin en réparation (98).

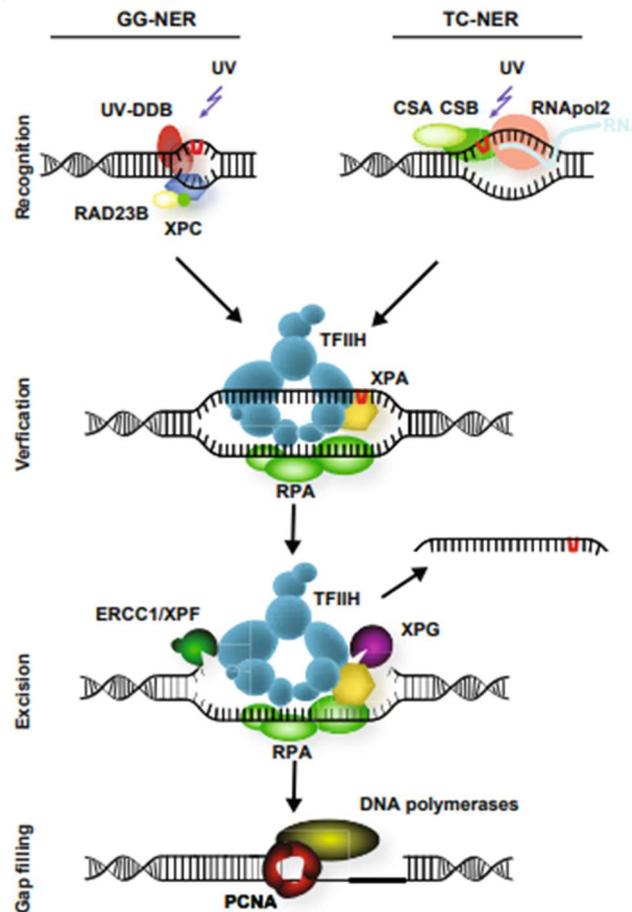


Figure 44 : La voie de réparation par excision des nucléotides(102)

La NER est exécutée par deux mécanismes différents de détection des dommages. La NER couplée à la transcription (TC-NER) se déclenche par la liaison de l'ARN polymérase 2 sur une lésion présente dans le brin transcrit des gènes actifs, et dépend du recrutement des protéines CSA et CSB. Tandis que la NER globale du génome (GG-NER) est initiée par le complexe ubiquitine ligase UV-DDB et le complexe hétéro-trimérique XPC/RAD23/CETN2. Après la détection, le complexe du facteur de transcription TFIIH est recruté et déroule un segment de nucléotides autour du dommage, ce qui permet à d'autres facteurs de réparation d'y accéder. Ensuite, les endonucléases XPF/ERCC1 et XPG, incisent l'ADN autour du dommage. Après l'excision du brin endommagé, le vide résultant est comblé par la synthèse de l'ADN par une ADN polymérase et la ligature de l'ADN par une ADN ligase(102).

Abréviations : XPC : *Xeroderma Pigmentosum, complementation group C* ; RAD23 : *UV excision repair Radiation sensitive 23B* ; CETN2 : *Centrine 2* ; CSA et CSB : *Cockayne syndrome group A/B* ; TFIIH : *the transcription initiation factor II H* ; XPG : *Xeroderma Pigmentosum group G* ; ERCC1/XPF : *Xeroderma Pigmentosum group F/ Excision repair cross-complementing group 1* ; GG-NER : *Global genome Nucleotide Excision Repair* ; TC-NER : *Transcription coupled Nucleotide Excision Repair* ; UV-DDB : *UV-damaged DNA binding protein* ; PCNA : *Proliferating cell nuclear antigen* ; RNA pol 2 : *RNA polymerase 2*

2.3.1.3 Réparation des disparités « MMR » (*Mismatch Repair*)

La voie MMR est responsable d'éliminer les mésappariements de bases qui se produisent pendant la réplication, ainsi que les boucles d'insertion-délétion IDL (*Insertion/Deletion Loops*) à l'intérieur des séquences d'ADN répétitives causées par des événements de glissement des brins (99). Ce processus comporte trois étapes principales : la reconnaissance au cours de laquelle les bases mal appariées sont identifiées, l'excision au cours de laquelle le brin contenant l'erreur est dégradé, ce qui entraîne une lacune, et la synthèse réparatrice de l'ADN au cours de laquelle la lacune est comblée (**figure 45**) (98).

En raison de leur homologie avec les protéines MMR de la bactérie *Escherichia coli*, de nombreuses protéines MMR humaines ont été identifiées. Il s'agit notamment d'homologues de MutS (*Siegel Mutator*), MutL (*Salmonella LT7 Mutator*), Exo 1 (*Exonuclease I*), la protéine de liaison à l'ADN simple brin Rpa (*Replication protein A*), l'antigène nucléaire cellulaire proliférant PcnA (*Proliferating cell nuclear antigen*), l'ADN polymérase et l'ADN ligase I (103). L'étape initiale de reconnaissance des mésappariements est assurée par deux variétés MutS qui fonctionnent comme des hétérodimères. MutS α , reconnaît préférentiellement les mésappariements base-base et les petites IDL d'un ou deux nucléotides, tandis que MutS β reconnaît de plus grandes IDL (98). Ensuite, MutL interagit physiquement avec MutS pour améliorer la reconnaissance des mésappariements et faciliter l'assemblage des composants MMR en aval (103). L'assemblage du complexe MutS-MutL-ADN, dépendant de l'ATP, permet d'activer la dégradation par exonucléase du brin contenant l'erreur. En effet, l'activité endonucléase liée au PcnA génère un site d'entrée pour Exo1, en réalisant une scission à brin unique(98). Selon la position de la rupture de brin par rapport au mésappariement, Exo1 effectue l'excision du mésappariement orienté vers 3'ou 5'(103). La lacune ainsi créée est ensuite resynthétisée par l'ADN polymérase, qui est accompagnée d'au moins deux protéines supplémentaires, PcnA et Rpa. Enfin, la MMR est achevée en scellant la cassure résiduelle à l'aide de l'ADN ligase I (98).

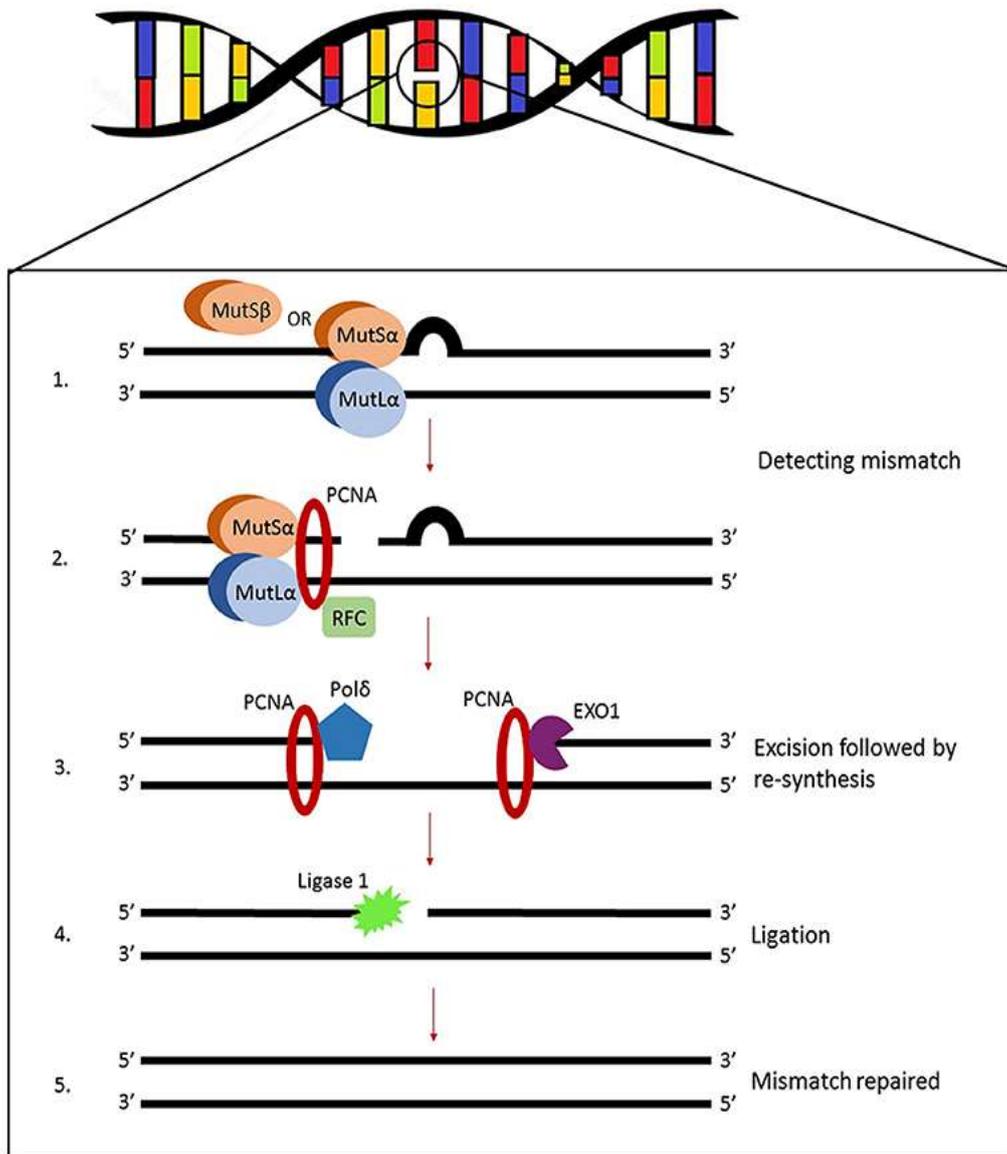


Figure 45 : La voie de Réparation des disparités « MMR »(104)

Un mésappariement de bases est reconnu par MutS (α ou β). MutS se lie au mismatch de manière ATP-dépendante et est chargée sur l'ADN par PCNA/RFC. MutL α est recruté et forme un complexe ternaire avec MutS au niveau du mésappariement d'ADN. Le PCNA stimule l'endonucléase latente dans le MutL α , qui se déplace loin du mésappariement et fait une coupure d'ADN en 5' du mésappariement. Exo1 est recruté et catalyse l'excision de l'ADN de 5' à 3' du brin d'ADN naissant jusqu'au mismatch et légèrement au-delà. Le PCNA stimule la re-synthèse d'ADN catalysée par la Pol δ ; la coupure est scellée par l'ADN Ligase 1 (105).

Abréviations : MutS : *Siegel Mutator* ; MutL : *Salmonella LT7 Mutator* ; PCNA : *Proliferating cell nuclear antigen* ; RFC : *Replication Factor C* ; Pol δ : *DNA polymerase δ* ; Exo1 : *Exonuclease1* ; Ligase1 : *DNA ligase 1*

2.3.2 Réparation des cassures de double brin

Les cassures double brin « DSB » (*Double-strand breaks*) font partie des types de lésions génétiques les plus dangereuses sur le plan biologique (98). Malgré la capacité des cellules à s'adapter à de faibles niveaux de dommages irréparables, une seule lésion DSB peut suffire à tuer une cellule si elle inactive un gène essentiel ou déclenche l'apoptose (106).

Deux mécanismes sont principalement utilisés pour réparer ces cassures, notamment la recombinaison homologue « HR » (*Homologous Recombination*) et la jonction des extrémités non homologues de l'ADN « NHEJ » (*Non-Homologous End-Joining*) (**figure 46**) (95).

2.3.2.1 La recombinaison homologue « HR » (*Homologous Recombination*)

En HR, les extrémités de l'ADN sont d'abord réséquées par des nucléases dans le sens 5' vers 3'(106). La résection est orientée par le complexe protéique hétéro-trimérique MRN (*Mre11-Rad50-Nbs1*) et la protéine CtIP (*C-terminal Interacting Protein*)(98). Les fragments monocaténaire 3' qui en résultent envahissent ensuite la double hélice d'ADN d'une molécule d'ADN homologue non endommagée et ce, à travers Rad51 qui forme des filaments le long du brin d'ADN déroulé pour faciliter l'invasion du brin (106). Ensuite, l'ADN polymérase synthétise l'ADN à partir de l'extrémité 3' du brin envahissant, puis l'ADN ligase 1 procède à une ligature séquentielle pour produire une structure intermédiaire de jonction à quatre voies appelée « *Holliday junction* » (98). Après la migration des branches, la structure intermédiaire est résolue pour donner deux molécules d'ADN intactes (106).

2.3.2.2 La jonction des extrémités non homologues « NHEJ » (*Non-Homologous End-Joining*)

Le NHEJ est initié par la liaison d'un complexe hétéro-dimérique Ku, composé de Ku70 et Ku80, aux deux extrémités de la cassure double brin. Cette association peut servir de support pour l'assemblage de la matrice NHEJ. En effet, le complexe Ku-ADN recrute « DNA-PKcs » (*DNA-dependent protein kinase catalytic subunit*). Ku se déplace alors vers l'intérieur de l'ADN, permettant à la protéine kinase dépendante de l'ADN « DNA-PKcs » d'entrer en contact avec l'ADN. Ceci entraîne l'activation de l'activité sérine/thréonine kinase de DNA-PKcs. La translocation de Ku vers l'intérieur permet également à deux molécules de DNA-PKcs d'interagir à travers la DSB, formant ainsi une synapse entre les deux extrémités de l'ADN

(107). La re-synthèse des nucléotides manquants a été associée à deux membres de la famille X des ADN polymérases, Pol μ et Pol λ (98). NHEJ est complétée par la ligature des extrémités de l'ADN, une étape qui est réalisée par X4-L4. Il s'agit d'un complexe contenant « XRCC4 » (*X-Ray Repair Cross Complementing 4*), l'ADN ligase 4 et « XLF » (*XRCC4-like factor*). Dans ce complexe, les protéines XRCC4 et XLF augmentent effectivement l'activité ligase de l'ADN ligase 4 (107).

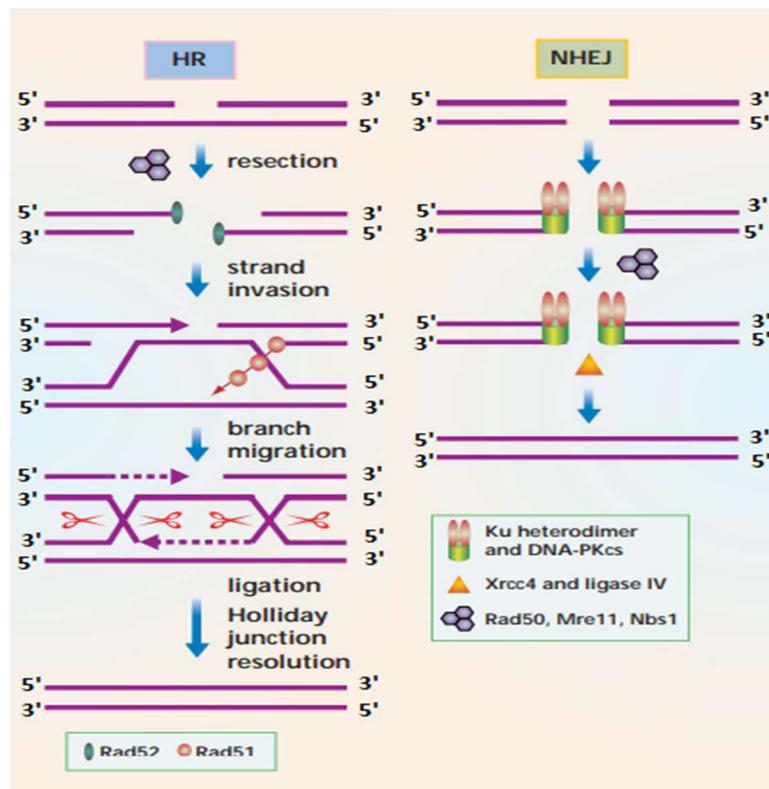


Figure 46 : Les voies de réparation des cassures doubles brins(106)

HR nécessite la présence de Rad52, une protéine de liaison à l'ADN, ainsi que de Rad51, qui forme des filaments de déroulement le long du brin d'ADN pour aider à l'invasion du brin homologue non endommagé(106). L'ADN polymérase prolonge l'extrémité 3' résectionnée en envahissant un duplex d'ADN homologue. Les extrémités des brins d'ADN (jonctions de *Holliday*) sont ligaturées par l'ADN ligase 1 dans les cellules méiotiques, donnant lieu à des produits de conversion génique croisés ou non croisés(106).NHEJ lie directement les deux extrémités cassées, et ce par l'intermédiaire de Ku, une protéine qui se lie aux extrémités libres de l'ADN et recrute DNA-PKcs. Ensuite, le recrutement de Xrcc4 et de l'ADN ligase 4 survient afin de resynthétiser l'ADN et sceller les extrémités(106). Le complexe Rad50-Mre11-Nbs1, qui possède une activité hélicase et exonucléase, peut jouer un rôle dans le NHEJ, surtout si les extrémités de l'ADN doivent être traitées avant la ligature(106).

Abréviations : DNA-PKcs : *DNA-dependent protein kinase catalytic subunit* ; Xrcc4 : *X-Ray Repair Cross Complementing 4* ; Rad 50-Mre11-Nbs1 : *MRN* ; Rad 51 : *RAD51 Recombinase* ; Rad 52 : *RAD52 Recombinase* ; HR : *Homologous Recombination* ; NHEJ : *Non-Homologous End-Joining*

2.4 Intervention du système immunitaire

2.4.1 Réponse immunitaire anti-tumorale

Le système immunitaire joue trois rôles principaux dans la prévention des tumeurs. Premièrement, le système immunitaire peut protéger l'hôte contre les tumeurs induites par les virus en éliminant ou en supprimant les infections virales(108).

Deuxièmement, l'élimination rapide des agents pathogènes caractéristique de l'immunité innée et la résolution rapide de l'inflammation peuvent empêcher l'établissement d'un environnement inflammatoire propice à la tumorigenèse(108).

Troisièmement, le système immunitaire adaptatif peut identifier et éliminer spécifiquement les cellules tumorales en se basant sur leur expression d'antigènes ou de molécules spécifiques au stress cellulaire induit par la tumeur(108).

Ce troisième processus est appelé surveillance immunitaire des tumeurs, par lequel le système immunitaire identifie les cellules cancéreuses et/ou précancéreuses et les élimine avant qu'elles ne puissent causer des dommages (108).

2.4.2 Notion de l'immuno-surveillance

Le processus d'élimination comprend les réponses immunitaires innées et adaptatives aux cellules tumorales (109). Le système immunitaire distingue le soi du non soi, considéré ici comme le contingent des cellules tumorales, par reconnaissance des antigènes tumoraux avec restriction par le système majeur d'histocompatibilité (CMH) (110).

Ces processus d'élimination se déroule en quatre phases (**figure 47**) (109).

1. Production des antigènes tumoraux

Des cytokines inflammatoires sont secrétées au sein du micro-environnement tumoral par les cellules tumorales elles-mêmes, les macrophages et les cellules stromales. Ces cytokines activent plusieurs cellules effectrices, telles que les cellules *Natural Killer* (NK), *Natural Killer T cell* (NKT), les macrophages et cellules dendritiques (DCs) jouant le rôle central de cellules présentatrices d'antigène (APCs) (109). Celles-ci phagocytent les cellules tumorales et libèrent les antigènes tumoraux (AT) (109). Ces Ag sont issus de la fragmentation des cellules tumorales. Il peut s'agir de produit d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur après mutation ou translocation. Il peut également s'agir de protéines « saines » surexprimées ou

d'expression inappropriée selon le tissu ou le stade de développement. Il peut également s'agir de produits viraux dans les tumeurs induites par les virus oncogènes.

2. Présentation des antigènes tumoraux par les APCs au SI adaptatif

Les AT sont ensuite apprêtés par les APCs et présentés par les molécules de classe I et de classe II du CMH qu'elles portent.

Dans un contexte synergique, les cellules NK favorisent la maturation des APCs de type DCs et leur migration vers les ganglions lymphatiques drainant les tumeurs. Par conséquent, il en résulte l'amélioration de la présentation des AT par les APCs aux lymphocytes T naïfs siégeant au niveau des ganglions péri-tumoraux, en vue de l'expansion clonale des lymphocytes T cytotoxiques (LTc)(109).

3. Expansion clonale des lymphocytes T spécifiques des AT après "*cross-priming*"

La double reconnaissance restreinte au CMH de classe I et II, respective, par les LT CD8+ naïfs et les LT CD4+ des AT que présentent les APCs assure l'activation des LT CD8+ naïfs en LTc effecteurs grâce à la costimulation des LT CD4+ spécifiques(109). Il s'agit du phénomène "*cross-priming*" qui entraîne une croissance clonale de ces lymphocytes spécifiques(109).

4. Eradication des cellules tumorales

Les LTc effecteurs issus du "*cross-priming*" acquièrent la capacité de tuer directement les cellules tumorales portant un AT particulier sans nouvelle costimulation ou collaboration lymphocytaire(109). Les LT CD4+ et CD8+ spécifiques de l'AT se rendent sur le site de la tumeur primaire et produisent l'interféron cytotoxique (IFN- γ), qui attaque et tue directement les cellules tumorales. Ce processus sélectionne également les cellules tumorales à immunogénicité réduite(109).

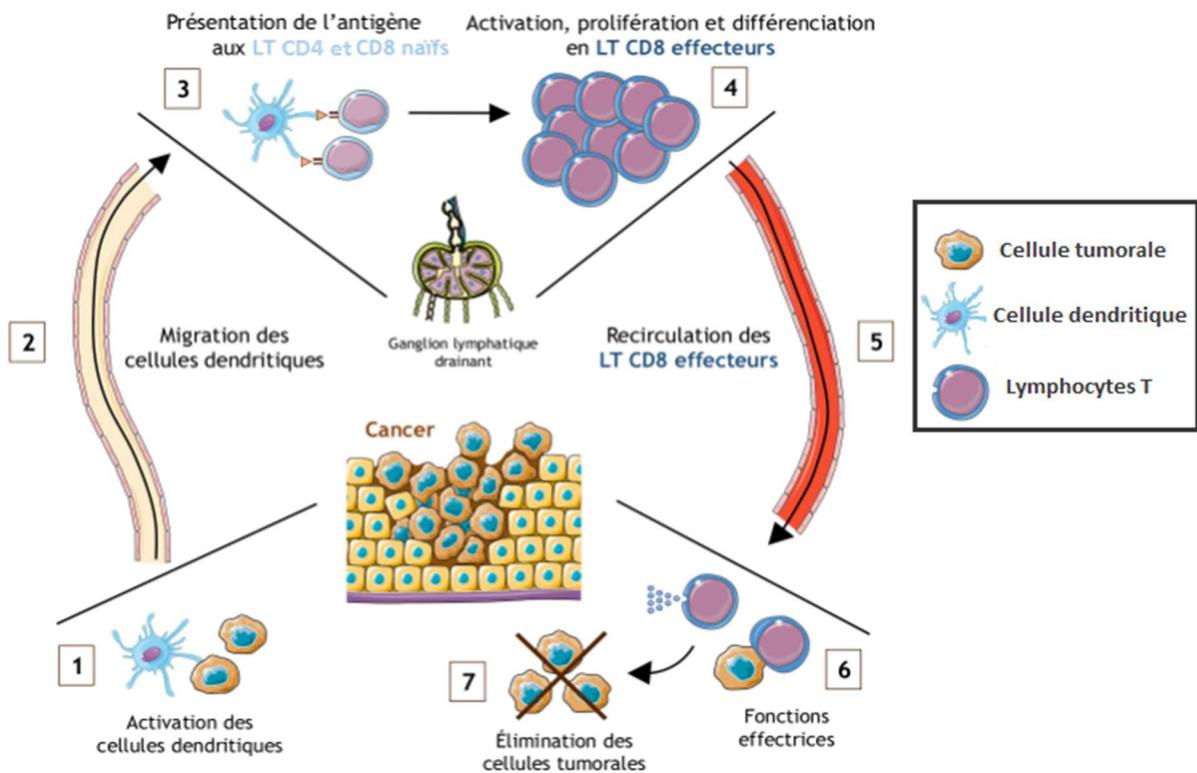


Figure 47 : Processus d'élimination immunitaire des cellules tumorales d'après(111)

Les cellules dendritiques, étant des cellules présentatrices d'antigènes, identifient les antigènes tumoraux exogènes et les présentent sur les molécules du CMH à leur surface(111). Ensuite, ces cellules se déplacent à travers les canaux lymphatiques jusqu'au ganglion lymphatique(111). A ce niveau, les cellules dendritiques exposent les antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD4 auxilliaires ainsi qu'aux lymphocytes CD8 naïfs qui s'activent et se transforment en lymphocytes T CD8 effecteurs cytotoxiques(111). Ces derniers se déplacent ensuite dans la circulation jusqu'à l'emplacement de la tumeur, où ils accomplissent leurs tâches effectrices pour éradiquer les cellules tumorales(111).

2.5 Echappement à la régulation

2.5.1 Echappement de la tumeur au système immunitaire

L'évasion immunitaire du cancer est un obstacle majeur à la conception de stratégies thérapeutiques anticancéreuses efficaces. Plusieurs mécanismes qui contribuent à la persistance des tumeurs malgré un système immunitaire sain de l'hôte permettent aux cancers d'échapper à l'immunité destructrice (**figure 48**) (112).

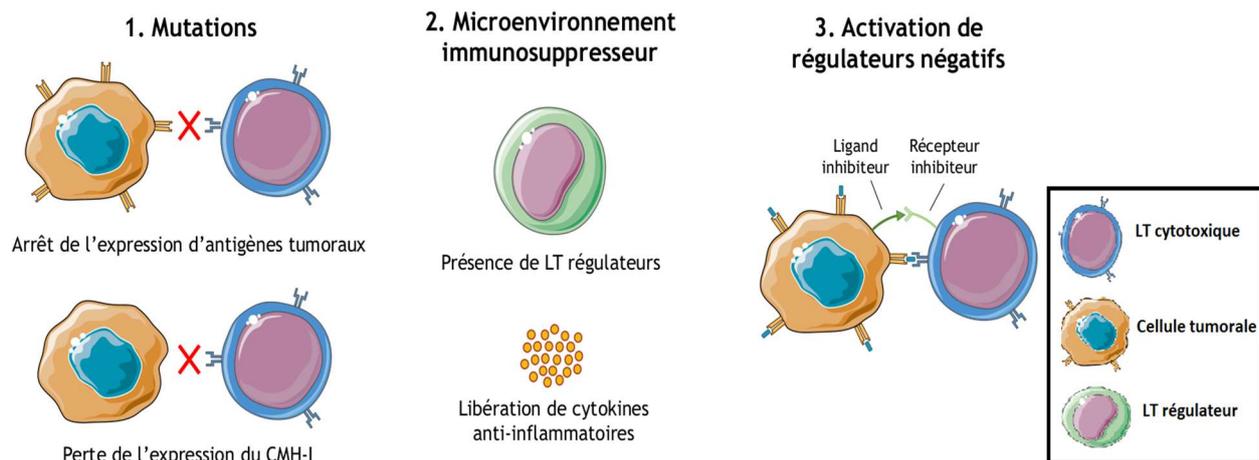


Figure 48 : Mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire d'après(111)

1. Les mutations des cellules tumorales peuvent entraîner l'absence d'expression des antigènes tumoraux ou des molécules du CMH I. Le système immunitaire est alors incapable d'identifier les cellules cancéreuses(111).
2. Un microenvironnement tumoral immuno-suppresseur contient des cellules T régulatrices et des cytokines anti-inflammatoires. Ces cellules et ces substances chimiques suppriment l'action du système immunitaire(111).
3. À la surface des cellules tumorales, des ligands inhibiteurs comme PD-L1 peuvent se lier à des récepteurs inhibiteurs comme PD-1 qui sont produits par les cellules T CD8⁺ activées. Par conséquent, ces dernières subissent une apoptose, ce qui entraîne leur mort(111).

Abréviations : CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité ; LT : Lymphocyte T

➤ Mutation des cellules cancéreuse

La capacité du système immunitaire à distinguer les cellules normales des cellules malignes repose, en partie, sur la conservation par les cellules malignes d'une antigénicité suffisante. Les tumeurs peuvent exprimer une variété d'antigènes qui ont le potentiel de susciter des réponses immunitaires spécifiques à la tumeur ou immunogénicité(113). Cependant, pour éviter l'élimination par le système immunitaire, les cellules cancéreuses peuvent perdre leur antigénicité, perturbant ainsi l'activation des cellules T par le complexe CMH-antigène. La perte d'antigénicité peut être due à la sélection immunitaire de cellules cancéreuses qui n'ont pas d'antigènes tumoraux immunogènes ou qui ont muté, ainsi qu'à l'acquisition de défauts ou de déficiences dans la présentation de l'antigène par perte de l'expression du CMH ou par dérèglement des mécanismes de traitement de l'antigène(113). Ainsi, l'expression de l'antigène tumoral est diminuée, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence des tumeurs et des

métastases car les lymphocytes T cytotoxiques ne peuvent plus reconnaître les antigènes cibles sur les cellules tumorales(112).

➤ **Modification du micro-environnement tumoral**

La capacité des tumeurs à instaurer un microenvironnement immunosuppresseur dépend des interactions réciproques entre la tumeur et l'hôte. Ce microenvironnement a des implications évidentes dans la détermination du destin cellulaire des lymphocytes infiltrant la tumeur(113). Les tumeurs peuvent échapper à la surveillance immunitaire en paralysant la fonctionnalité des LTc *via* la production de plusieurs cytokines immunosuppressives, émanant des cellules cancéreuses ou des cellules non cancéreuses présentes dans le microenvironnement tumoral, notamment les cellules immunitaires et les cellules stromales. Le TGF- β est le principal médiateur de cette activité, ainsi que le TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*), l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10 et les interférons de type I (112).

De plus, les LT régulateurs sont attirés dans le microenvironnement tumoral par la production de cytokines médiée par les cellules tumorales (112). Plusieurs études ont montré que les LT régulateurs dérivés de tumeurs ont une activité suppressive comparativement plus élevée que les LT régulateurs naturels (112).

➤ **Inhibition du système immunitaire par apoptose des LT induit par PD-1/PD-L1**

La protéine de mort cellulaire programmée « *Programmed Cell Death Protein 1* » (PD-1) agit comme un récepteur immunitaire inhibiteur qui est exprimé sur différents types de cellules du système immunitaire, en particulier les cellules T cytotoxiques(114). Elle joue un rôle essentiel dans l'inhibition des réponses immunitaires et la promotion de l'autotolérance en modulant l'activité des cellules T, en activant l'apoptose des cellules T spécifiques de l'antigène et en inhibant l'apoptose des cellules T régulatrices(115). Le ligand 1 de la mort cellulaire programmée « *Programmed death-ligand 1* » (PD-L1) est une protéine transmembranaire exprimée par la cellule tumorale et considérée comme un facteur co-inhibiteur de la réponse immunitaire. Il peut se combiner avec PD-1 des LT pour réduire leur prolifération, inhiber leur sécrétion en cytokines et induire leur apoptose(115). La liaison de PD-L1 avec PD-1 dans les tissus normaux s'est avérée cruciale pour le maintien de l'homéostasie du système immunitaire et la prévention de l'auto-immunité pendant une infection ou une inflammation(114). A

contrario, leur interaction dans le microenvironnement tumoral revêt un caractère délétère puisqu'il fournit un mécanisme d'échappement immunitaire pour les cellules tumorales (**figure 49**) (114).

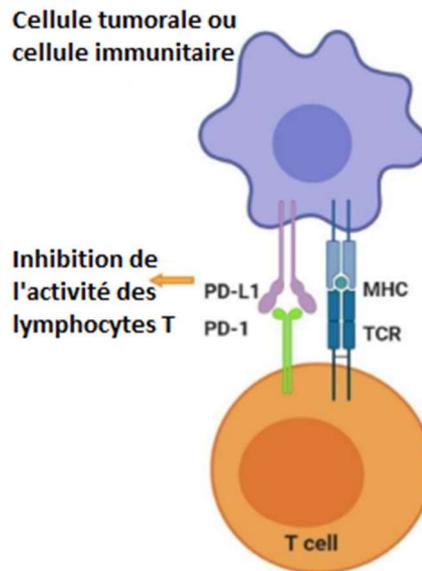


Figure 49 : Mécanisme d'action de PD-1 et PD-L1 sur l'activité des cellules T (116)

La liaison de PD-1 à son ligand, PD-L1 présent à la surface de plusieurs cellules immunitaires ainsi que de cellules tumorales, inhibe la signalisation en aval du TCR, ce qui réduit l'activité des cellules T (116).
Abréviations : PD-1 : *Programmed Cell Death Protein 1* ; PD-L1 : *Programmed death-ligand 1* ; MHC : *Major Histocompatibility Complex* ; TCR : *T-cell receptor*

2.5.2 La théorie des 3E : de l'immuno-surveillance à l'évasion tumorale

L'immuno-édition du cancer est le processus par lequel l'immunité protège contre le développement du cancer d'une part, mais favorise la croissance de cancers capables d'échapper au contrôle immunitaire, d'autre part. En tant que suppresseur extrinsèque de tumeur, l'immunité exerce une pression sélective sur les cancers en développement qui peut favoriser la croissance de cellules cancéreuses moins immunogènes (117). Cette théorie, également appelée théorie des 3E, a été énoncée par Robert Schreiber en 2001 décrivant la relation entre le système immunitaire et le cancer (118). Sont retrouvées les phases des "3E": "élimination", "équilibre" et "échappement" (**figure 50**) (119).

2.5.2.1 La phase d'élimination

La phase d'élimination, comme détaillé précédemment, survient au début de la croissance de la tumeur, lorsque l'immunité anti-tumorale productive peut éradiquer efficacement les cellules malignes. Ceci empêche ainsi la croissance des tumeurs cliniquement apparentes (119).

2.5.2.2 La phase d'équilibre

A ce stade, l'immunité anti-tumorale réussit à supprimer la progression mais n'élimine pas complètement la malignité, ce qui donne lieu à une période stable d'élimination et de croissance équilibrées de la tumeur(119).

En effet, le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de "dormance fonctionnelle". Certaines cellules tumorales subissent des modifications génétiques et épigénétiques et en raison de la pression immunitaire constante, des variantes de cellules tumorales évoluent. Ces dernières résistent à la reconnaissance immunitaire et peuvent induire une immunosuppression. Durant la phase d'équilibre, s'établit donc un équilibre entre les cytokines anti-tumorales (IL-12, IFN- γ) et celles qui favorisent la tumeur (IL-10, IL-23)(120).

2.5.2.3 La phase d'échappement

Pendant cette phase, le système immunitaire se révèle incapable de limiter la croissance de la tumeur car celle-ci est susceptible de développer différents mécanismes d'adaptation pour échapper à la réponse immunitaire. Les cellules tumorales émergentes poursuivent progressivement leur croissance pour aboutir *in fine* à une maladie cliniquement apparente. L'échappement des cellules tumorales peut faire appel à :

- une reconnaissance immunitaire réduite
- une résistance accrue ou une meilleure survie tumorale
- le développement d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur(119,120).

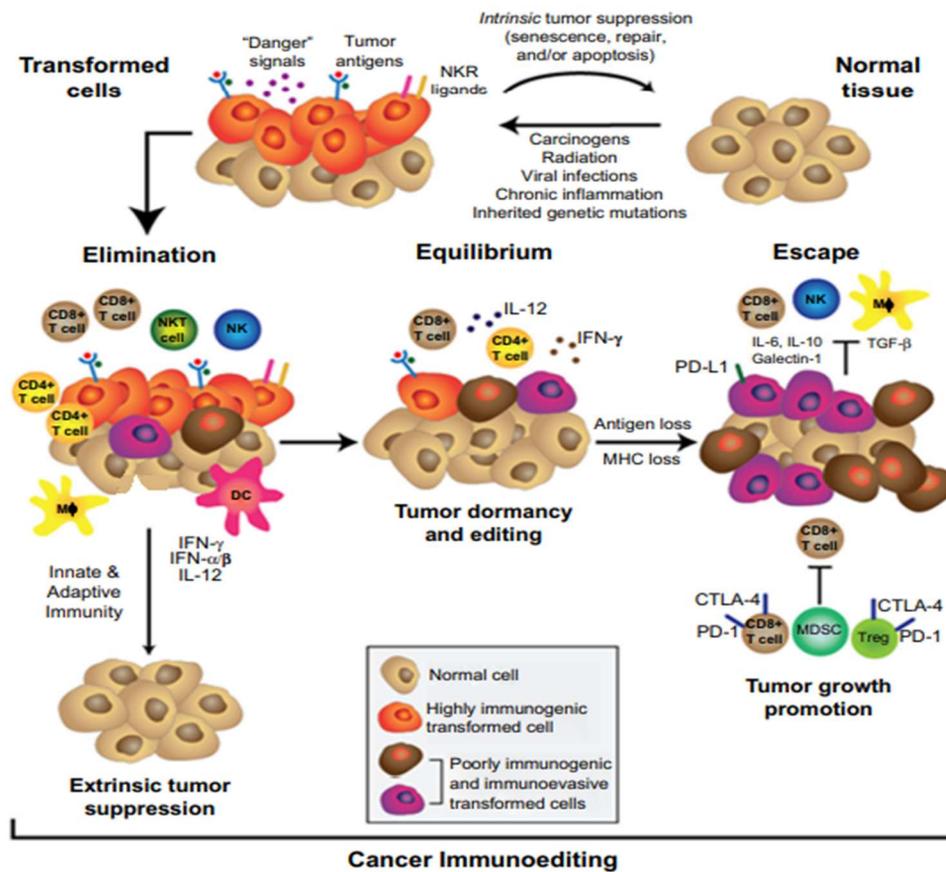


Figure 50 : L'immuno-édition du cancer : de la surveillance immunitaire à l'évasion (121)

L'élimination, l'équilibre et l'évasion sont les trois étapes constituant l'immuno-modulation du cancer. Dans la phase d'élimination, les immunités innée et adaptative collaborent pour éliminer les tumeurs malignes en croissance avant qu'elles ne deviennent cliniquement visibles. Si une variante rare de cellule cancéreuse n'est pas éliminée pendant la phase d'élimination, elle peut atteindre la phase d'équilibre, dans laquelle les mécanismes immunologiques empêchent sa croissance. En effet, les cellules T, l'IL-12 et l'IFN- γ sont tous nécessaires pour maintenir les cellules tumorales dans un état de dormance. Cependant, en raison de la pression de sélection immunitaire constante exercée sur les cellules tumorales génétiquement instables maintenues en équilibre, des variantes de cellules tumorales peuvent apparaître. Ces cellules tumorales peuvent alors entrer dans la phase d'échappement, au cours de laquelle leur croissance n'est plus bloquée par l'immunité. Ces cellules tumorales émergent et provoquent une maladie cliniquement apparente(121).

Abbréviations : MΦ : *Macrophage* ; NK : *Natural Killer* ; NKR : *Natural Killer cell Receptor* ; Tregs : *regulatory T cells* ; IL : *Interleukin* ; l'IFN : *Interferon* ; TGF- β : *Transforming Growth Factor- β* ; CTLA-4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* ; PD-1 : *Programmed Cell Death Protein-1* ; MDSC : *Myeloid-Derived Suppressor Cell*

3 MEDECINE DE PRECISION OU MEDECINE STRATIFIEE ANTICANCEREUSE

3.1 Définition, historique et contexte actuel

3.1.1 Définition

La médecine de précision ou médecine personnalisée est une approche thérapeutique qui vient compléter l'arsenal thérapeutique anticancéreux en adaptant le traitement aux caractéristiques de chaque tumeur et aux variations inter-individuelles. Elle repose actuellement sur deux types de traitements, les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique(122). Une classification des traitements de précision, proposée par l'institut national français du cancer INCa, est illustrée dans la **figure 51**.

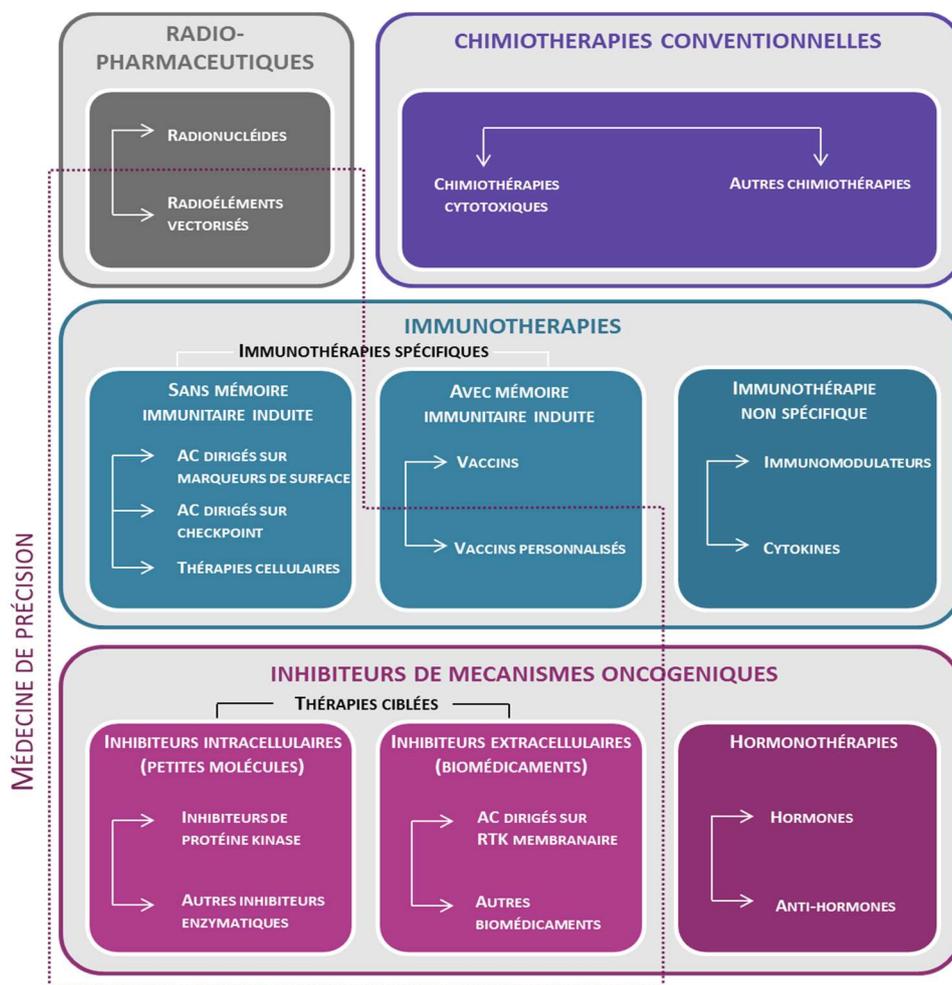


Figure 51 : Classification des traitements anticancéreux et place de la médecine de précision(123)

3.1.2 Historique et contexte actuel

Après le développement de la radiothérapie au début des années 1900, la première approche pharmacologique révolutionnaire a été représentée par l'utilisation de médicaments antitumoraux chimiothérapeutiques vers 1904, cytotoxiques pour diverses tumeurs(124). Les médicaments de chimiothérapie agissent en modifiant le processus de division cellulaire, afin de traiter le cancer(125). Plus précisément, la plupart des agents de chimiothérapie endommagent les cellules dont le taux de division est plus élevé. Mais en plus de détruire et d'endommager les cellules cancéreuses, la chimiothérapie affecte également d'autres cellules saines et normales dont le taux de croissance est physiologiquement élevé(125).

En fonction de leur structure et de leur mécanisme d'action, les chimiothérapies conventionnelles sont divisées en plusieurs classes (**figure 52**)(126). Elles comprennent :

- les agents alkylants et les analogues du platine, qui induisent des liaisons transversales inter-brins (intercalants) ou intra-brins (scindants) de l'ADN, ce qui déstabilise l'ADN et provoque sa rupture(126) ;
- les antimétabolites qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN ou de leurs composants(126) ;
- les inhibiteurs de la topoisomérase qui bloquent les enzymes de déroulement de l'ADN(126) ;
- et les poisons fusoriaux ou microtubulaires qui agissent sur la tubuline, entravant le fuseau mitotique et bloquant la division cellulaire(126).

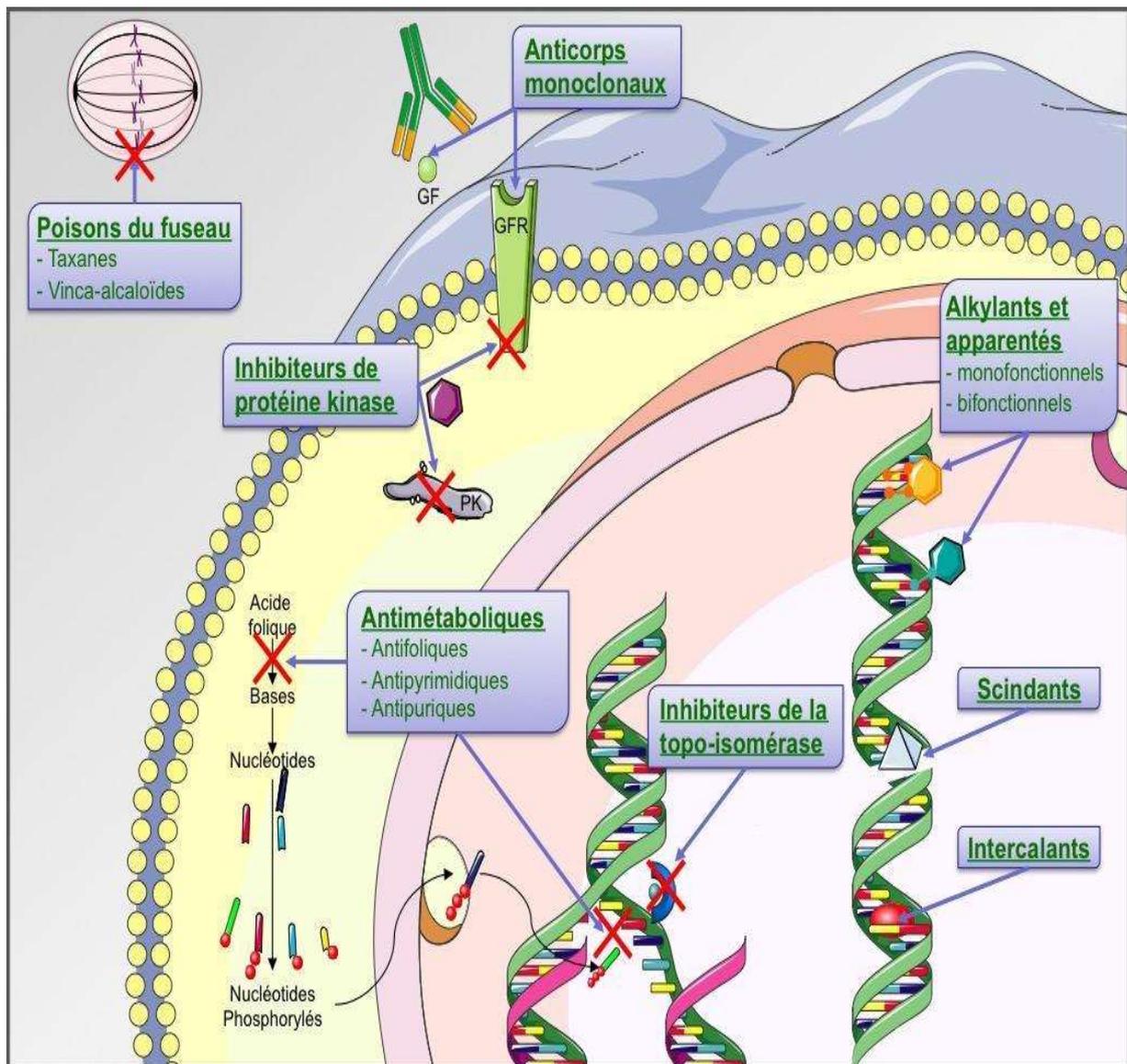


Figure 52 : Classes thérapeutiques de médicaments anticancéreux et leur cibles(127)

Le **tableau 5** illustre des exemples de médicaments qui composent ces chimiothérapies cytotoxiques.

Tableau 5 : Classification pharmacologique des médicaments cytotoxiques(128)

Classe pharmacologique	Exemples	
Les anti-métabolites	Anti-pyrimidiques	5-fluoro-uracile, tégafur, capécitabine, azacitidine, gemcitabine
	Anti-puriques	mercaptopurine, fludarabine, azathioprine, cladribine, pentostatine
	Anti-foliques	méthotrexate, pémétréxed, pralatrexate
Les agents alkylants	Moutardes azotées	cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil, estramutine
	Nitroso-urées	fotémustine, streptozotocine
	Dérivés du platine	cisplatine, carboplatine, oxaliplatine
Les intercalants	Inhibiteurs des topo-isomérases I	irinotécan, topotécan
	Inhibiteurs des topo-isomérases II	étoposide
	Anthracyclines	doxorubicine, daunorubicine
	Autres	bléomycine
Les poisons de fuseau : les antimémitotiques	Vinca-alkaloïdes	vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine
	Taxanes	paclitaxel, docétaxel, carbitaxel

Ensuite, et comme approche plus spécifique, l'hormonothérapie anticancéreuse pour les cancers hormono-dépendants a été introduite. Le tamoxifène, premier traitement ciblé contre le cancer du sein à récepteurs estrogéniques positifs (ER-positif), a été approuvé dans les années 1970. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes constituant une option thérapeutique efficace, interférant avec l'action proliférative des œstrogènes sur les cellules cancéreuses (129).

Ces thérapies souffraient d'un manque de spécificité. La cytotoxicité touchant également les cellules saines causant une morbi-mortalité importante en plus des phénomènes de résistances observées, les recherches se sont dirigées sur de nouvelles approches tentant de pallier ces limites. Le concept de thérapie ciblée ou de médecine de précision est apparu parallèlement à la découverte d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeurs et de voies de cancérogénèse(130). Ceci a permis aux chercheurs d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pouvant être bloquées par de petites molécules inhibitrices sélectives ou des anticorps monoclonaux au début des années 1980. Ces nouveaux inhibiteurs sélectifs peuvent donc cibler uniquement les cellules cancéreuses mutées tout en ayant des effets indésirables mineurs sur les cellules saines par rapport aux thérapies anti-cancéreuses conventionnelles(124). A côté de cette thérapie ciblée, une autre approche visant à « booster » le système immunitaire dans sa riposte anti-cancéreuse a enrichi l'arsenal thérapeutique. L'immunothérapie anticancéreuse et la thérapie ciblée constituent des stratégies relativement nouvelles de la médecine de précision qui viennent compléter les outils conventionnels dans la lutte contre les cancers.

Un bref aperçu chronologique sur les avancées en matière de thérapie anti-cancéreuse est rapporté dans la **figure 53** (131).

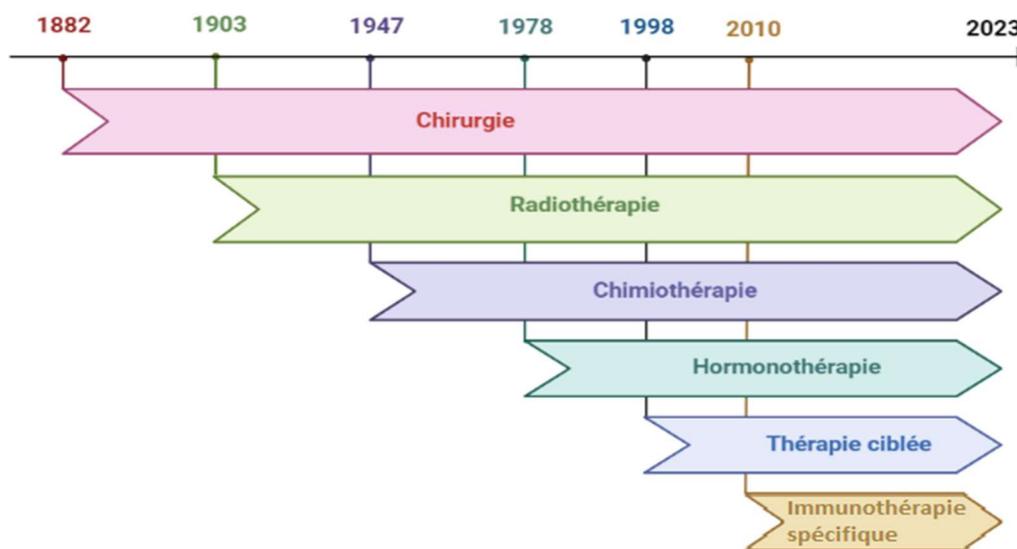


Figure 53 : Chronologie d'apparition des traitements anticancéreux réalisé par [BioRender.com](https://www.biorender.com)(131)

3.1.3 Règles de nomenclature

Un certain nombre de règles ont été adoptées pour les appellations des nouvelles thérapies, eu égard à leur structure ou leur origine, qu'il s'agisse des anticorps monoclonaux ou de molécules inhibitrices de petite taille. En effet, le nom d'un agent ciblé fournit des indices sur le type de l'agent et sa cible cellulaire(132). La formule commune de dénomination de ces agents ciblés comporte trois éléments : le préfixe, le radical ou infixes et le suffixe (**figure 54**) (132).

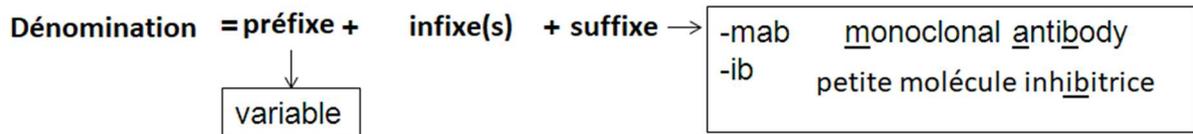


Figure 54 : Formule générale de dénomination des thérapies ciblées anticancéreuses(132)

La dénomination des thérapies ciblées découle d'un préfixe pouvant être variable, d'un infixes décrivant la cible moléculaire et d'un suffixe –mab pour les anticorps monoclonaux et –ib pour les inhibiteurs de protéines kinases.

- Pour les anticorps monoclonaux utilisés en thérapie ciblée ainsi qu'en immunothérapie :
 - Ils se terminent par le suffixe "-mab" et possèdent un suffixe supplémentaire désignant la source du composé, notamment : "-ximab" pour les anticorps chimériques homme-souris, "-zumab" pour les anticorps de souris humanisés et "-mumab" pour les anticorps entièrement humains(132).
 - Ils contiennent un radical au milieu du nom décrivant la cible de la molécule ; les exemples incluent "-ci-" pour une cible du système circulatoire et "-tu-" pour une cible tumorale(132).
 - Le préfixe qui figure au début du nom générique est unique pour chaque agent(132).
- Pour les petites molécules inhibitrices utilisées en thérapie ciblée :
 - Ils se terminent par le suffixe "-ib" indiquant que l'agent possède des propriétés d'inhibition des protéines(132).
 - Ils contiennent un radical supplémentaire décrivant la cible de la molécule ; à titre d'exemple, citons "-tin-" pour les inhibiteurs de tyrosine kinase et "-zom-" pour les inhibiteurs de protéasome(132).
 - Au début du nom générique se trouve un préfixe qui est unique pour chaque agent(132).

- Les thérapies cellulaires à cellules CAR-T utilisées en immunothérapie spécifiques, quant à eux, possèdent un suffixe –leucel.

3.2 Immunothérapies spécifiques

L'immunothérapie désigne un traitement visant à réparer ou à renforcer la réponse immunitaire d'un patient(133). En fonction de l'agent thérapeutique utilisé et de l'état du système immunitaire du patient, on distingue deux types d'immunothérapie du cancer :

- L'immunothérapie passive qui consiste à utiliser des molécules ou des cellules qui, une fois administrés, sont capables de compenser le déficit immunologique du patient(133). Cette méthode n'entraîne pas la formation d'une mémoire immunologique.
- L'immunothérapie active qui vise à stimuler les fonctions effectrices du système immunitaire du receveur(133). Cette approche permet d'induire une mémoire immunitaire dans l'organisme du patient.

3.2.1 Sans mémoire immunitaire induite

L'immunothérapie spécifique sans mémoire immunitaire induite recourt majoritairement à l'usage des anticorps monoclonaux (AcM) dont nous présentons les principales caractéristiques.

- **Définition des anticorps monoclonaux (AcM)**

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines produites par un seul clone plasmocytaire, qui ont la caractéristique de reconnaître et de se lier toutes à un seul motif épitopique de l'antigène (134).

- **Structure des AcM**

Parmi les cinq classes isotypiques des immunoglobines (IgM, IgD, IgG, IgE, et IgA), l'isotype IgG est l'anticorps le plus efficace pour le traitement du cancer. Les IgG sont composées de deux chaînes lourdes identiques "*Heavy Chains*" (HC) et de deux chaînes légères identiques "*Light Chains*" (LC) qui sont maintenues ensemble par quatre liaisons disulfure inter-chaînes et disposées en forme de Y (**figure 55**) (135). Chacune des chaînes lourdes et légères possède un domaine constant, qui est identique pour toutes les immunoglobulines de même isotype et un domaine variable unique contenant le site de liaison à l'épitope de l'antigène cible, situé sur les deux bras courts de la molécule (136).

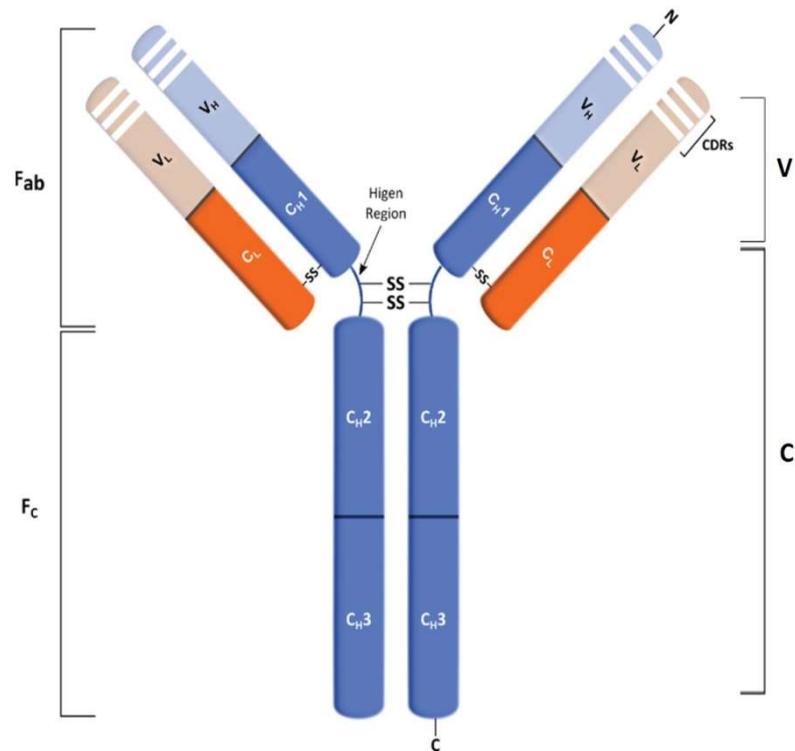


Figure 55 : Structure de l'immunoglobuline G (IgG)(137)

La molécule d'IgG est composée de domaines constants (C) et variables (V) pour chaque chaîne légère (L) ou lourde (H). La chaîne lourde comprend trois domaines constants (CH) et un domaine variable (VH), et la chaîne légère contient un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL). Cette molécule peut être divisée en régions Fc et Fab. Cette dernière comprend les régions variables, appelées régions déterminant la complémentarité « CDR » (*complementarity-determining regions*)(137).

Les premiers anticorps monoclonaux (AcM) ont été produits par Milstein et Köhler, qui ont reçu le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1984. Ces anticorps étaient initialement des protéines murines (suffixe : -omab). Par conséquent, ils étaient immunogènes chez l'homme et ne convenaient pas à un traitement chronique(138). Les anticorps chimériques souris-humains (suffixe : -ximab) ont été conçus pour contourner cette immunogénicité intrinsèque et cette activité effectrice limitées. Pour cela, l'ensemble du domaine variable spécifique de l'antigène d'un anticorps de souris a été greffé sur les domaines constants d'un anticorps humain, ce qui a permis d'obtenir des molécules qui sont à peu près 65 % humaines (**figure 56**)(139). Chez l'homme, ces AcM chimériques ont une demi-vie plus longue et sont moins immunogènes. Quant aux AcM humanisés (suffixe : -zumab), ils ont été créés en greffant uniquement les

régions hypervariables murines sur une structure d'AcM humain, ce qui donne des molécules qui sont à 95 % humaines (**figure 56**)(139). La production d'AcM thérapeutiques humains à 100 % (suffixe : -umab) est désormais envisageable grâce au développement de plateformes de *phage-display* et, plus récemment, de plateformes de souris transgéniques(140). Les AcM humanisés et entièrement humains ont tous deux un potentiel immunogène beaucoup plus faible et présentent des caractéristiques similaires aux IgG endogènes humaines(139).

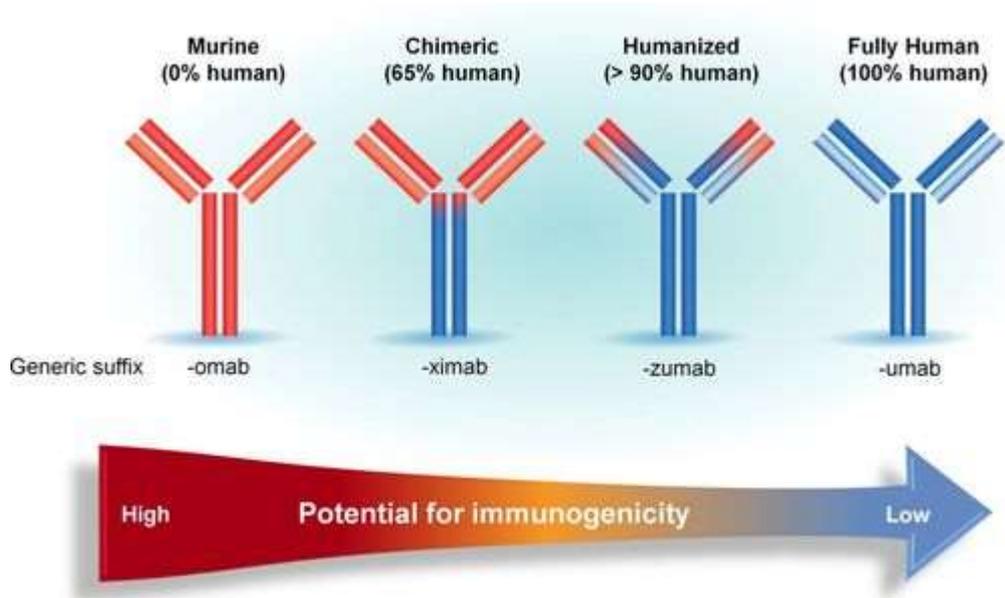


Figure 56 : L'humanisation des anticorps monoclonaux et leur potentiel immunogène(140)

Le potentiel immunogène d'un anticorps diminue parallèlement à l'augmentation de la proportion de fragments humains dans sa structure(138). Ceci implique, qu'avec un anticorps murin à 0% de fragments humains une forte immunogénicité est constatée. Et au fur et à mesure de l'humanisation de l'anticorps, passant de 65% jusqu'à atteindre 100%, l'immunogénicité s'avère minimale(140).

3.2.1.1 Anticorps dirigés contre les marqueurs de surface

Les AcM de cette catégorie sont synthétisés avec un paratope susceptible de reconnaître des épitopes d'un antigène-cible présents à la surface de la membrane de la cellule tumorale. La réponse immunitaire est alors déclenchée spécifiquement à la surface de la cellule tumorale (141). Dans l'idéal, un antigène-cible parfait d'un anticorps devrait avoir une expression abondante, homogène et exclusive sur les cellules tumorales, avec une expression nulle ou quasi-nulle sur les cellules normales(142).

➤ **Dénominations communes internationales et structures**

Des exemples d'anticorps ciblant les marqueurs de surface tumorale sont énoncés dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Structures des anticorps monoclonaux dirigés contre les marqueurs de surface(134)

DCI	Structure	Antigène cible	Indication
Daratumumab (Darzalex®)	Anticorps monoclonal humain	CD38	Myélome multiple
Dinutuximab (Unituxin®)	Anticorps monoclonal chimérique	GD2	Neuroblastome
Elotuzumab (Empliciti®)	Anticorps monoclonal humanisé	SLAMF7	Myélome multiple
Isatuximab (Sarclisa®)	Anticorps monoclonal chimérique	CD38	Myélome multiple
Mogamulizumab (Poteligeo®)	Anticorps monoclonal humanisé	CCR4	Lymphome cutané à cellules T
Obinutuzumab (Gazyva®)	Anticorps monoclonal humanisé	CD20	Leucémie lymphocytaire chronique
Ofatumumab (Kesimpta®)	Anticorps monoclonal humain	CD20	Leucémie lymphocytaire chronique
Rituximab (Rituxan®)	Anticorps monoclonal chimérique	CD20	Lymphome à cellules B

➤ **Pharmacodynamie**

Les immunothérapies à base d'anticorps sont des agents thérapeutiques spécifiques qui reposent sur l'affinité de la région Fab de l'anticorps pour le ciblage des régions épitopiques sur l'antigène, ainsi que sur la capacité de la région Fc à interagir avec les composants du système immunitaire de l'hôte(143). Les anticorps monoclonaux agissent selon différents mécanismes qui assurent la lyse des tumeurs, notamment : la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps « *antibody-dependent cellular cytotoxicity* » (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément « *complement-dependent cytotoxicity* » (CDC)(figure 57) (143).

- **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)**

L'ADCC est un mécanisme effecteur immunitaire dans lequel les anticorps spécifiques de l'antigène dirigent les cellules effectrices de l'immunité innée vers la destruction des cellules cancéreuses exprimant l'antigène(144). Au cours de l'ADCC, le domaine Fc de l'anticorps se lie aux récepteurs FcR activateurs sur les cellules immunitaires FcR-positives comme les cellules NK, les monocytes, les macrophages et les granulocytes(145). Cette interaction anticorps-FcR déclenche la libération de cytokines comme l'IFN- γ ainsi que des molécules cytotoxiques comme la perforine et les granzymes qui lysent la cellule tumorale ciblée(145).

- **La cytotoxicité dépendante du complément (CDC)**

La CDC est déclenchée par la liaison de la protéine du complément C1q au domaine Fc des AcM opsonisant une cible cellulaire(145). Cela entraîne une cascade de réactions d'amplification enzymatique, aboutissant à la formation du "complexe d'attaque membranaire" qui s'insère dans la membrane cellulaire pour former un pore et une perte d'intégrité cellulaire(146).

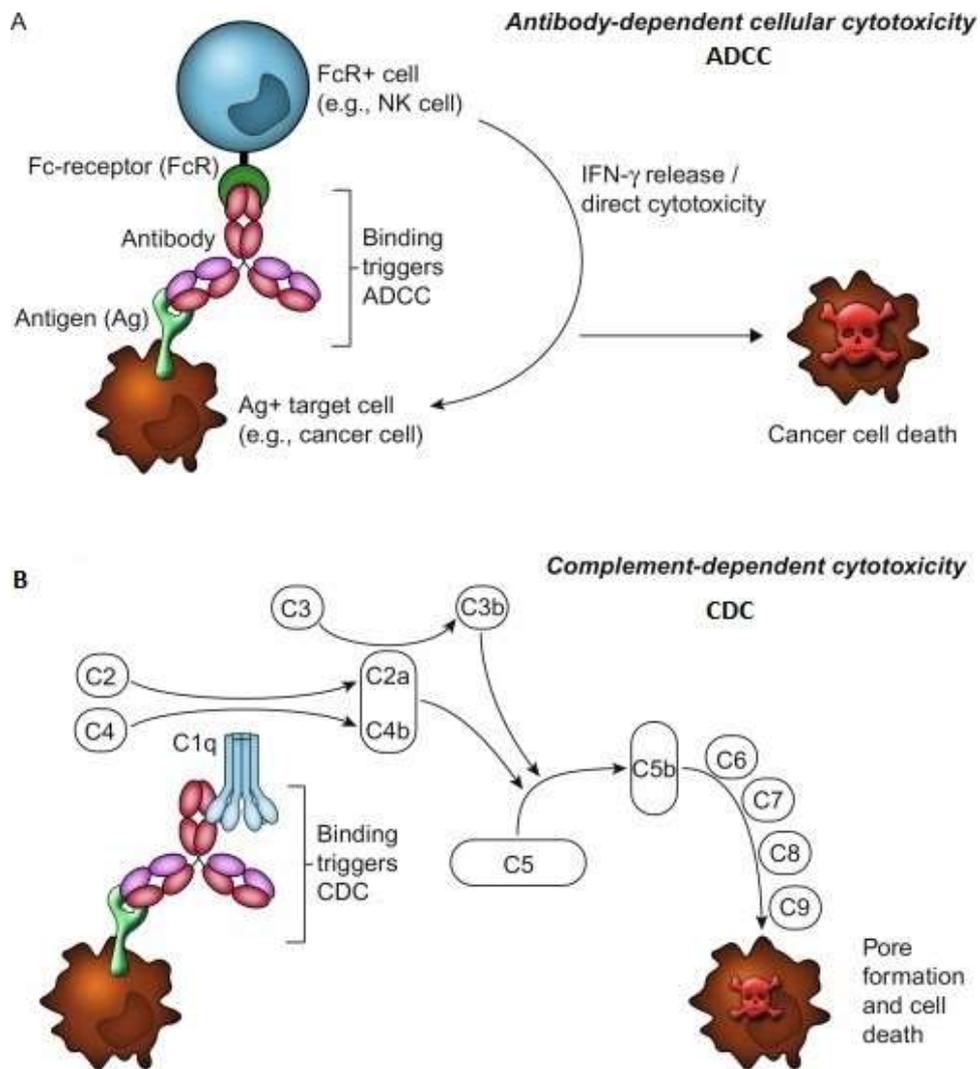


Figure 57 : Mécanismes effecteurs des anticorps monoclonaux(145)

(A) Lors du mécanisme ADCC, les AcM se lient d'abord aux antigènes à la surface des cellules cibles, telles que les cellules tumorales(143). Ensuite, les récepteurs Fc des cellules immunitaires telles que les cellules NK reconnaissent les AcM liés aux cellules tumorales. La liaison croisée des récepteurs entraîne la libération d'agents cytotoxiques tels que la perforine et le granzyme dans une synapse lytique. Ceci entraîne la mort cellulaire par apoptose(143).

(B) Le mécanisme CDC est déclenchée par la liaison du facteur de complément C1q aux cellules opsonisées par des anticorps, suivie de la formation du complexe C1 qui initie la cascade du complément(145). Schématiquement, le clivage de C4 et C2 entraîne la formation du complexe C4b-C2a qui agit comme une C3-convertase. La liaison de C3b au complexe C4b-C2a conduit à la formation de C5b, la protéine initiateur du complexe d'attaque membranaire. Ce dernier comprend C5b, C6, C7, C8 et C9 et forme un pore dans la membrane cellulaire qui favorise la lyse de la cellule cible(145).

3.2.1.2 Anticorps dirigés sur les checkpoints immunitaires

Les AcM de cette catégorie sont dirigés contre les points de contrôle immunitaires « checkpoints ». Ils interrompent la transmission de signaux inhibiteurs aux lymphocytes T et reprogramment l'immunité adaptative pour participer à l'élimination du cancer(147). Ces inhibiteurs appartiennent à différentes classes. On note principalement les AcM dirigés contre CTLA-4 défini comme récepteur inhibiteur de LT et ceux dirigés contre le système PD-1/PDL-1 constitué d'un récepteur inhibiteur à la surface du LT ainsi que son ligand exprimé par les cellules tumorales(147).

➤ Dénominations communes internationales, structures et indications

Jusqu'à présent, il existe un inhibiteur de CTLA-4 et cinq inhibiteurs de PD-1/PD-L1 approuvés par la FDA (**tableau 7**) (147).

Tableau 7 : Les anticorps anti CTLA-4, anti-PD1, anti-PDL1 approuvés par la FDA(148)

Checkpoint ciblé	DCI	Type d'AcM	Indication
CTLA4	Ipilimumab (Yervoy®)	AcM humain (100%)	Mélanome
	PD-1	Nivolumab (Opdivo®)	AcM humain (100%)
Pembrolizumab (Keytruda®)		AcM humanisé	Mélanome Cancer du poumon Lymphome de Hodgkin Cancer de vessie
PDL-1		Atezolizumab (Tecentriq®)	AcM humanisé
	Avelumab (Bavencio®)	AcM humain (100%)	Carcinome de Merkel
	Durvalumab (Imfinzi®)	AcM humain (100%)	Cancer du poumon

Abréviation : AcM : Anticorps monoclonal

➤ **Pharmacodynamie des anticorps dirigés sur les checkpoints**

L'expression accrue de ligands capables de se lier aux récepteurs inhibiteurs des lymphocytes T constitue un mécanisme central de l'immunosuppression induite par les tumeurs. Ces ligands connus sous le nom de points de contrôle immunitaire agissent dans des conditions physiologiques pour empêcher le développement de l'auto-immunité lors de la réponse immunologique (**figure 58 et 59**) (147).

a) Anticorps anti CTLA-4

La molécule CTLA-4 a constitué le premier récepteur de contrôle immunitaire à être ciblé cliniquement. Ce récepteur joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie immunologique normale en réduisant la fonction des cellules T par divers mécanismes, notamment en empêchant la costimulation par compétition avec le CD28 pour son ligand, le B7 (**figure 58**)(149).

L'ipilimumab, un anticorps monoclonal humain IgG1 κ anti-CTLA4, a été approuvé par l'administration américaine, «*Food and drug administration*» (FDA) en 2011 pour le traitement du mélanome non résecable de stade III/IV, après avoir démontré qu'il provoquait une puissante nécrose tumorale et conférait un avantage de 3,6 mois de survie supplémentaire à court terme (150).

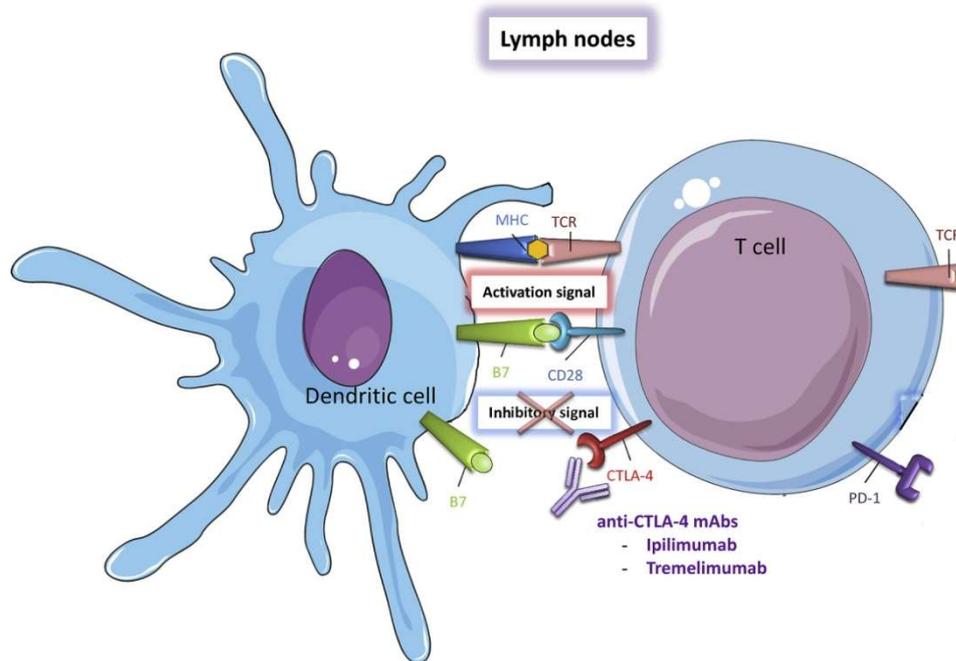


Figure 58 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4(151)

Les cellules T reconnaissent les antigènes spécifiques des tumeurs présentés par le CMH à la surface des cellules présentatrices d'antigènes ou des cellules cancéreuses *via* leur TCR. Ensuite, un signal déclenché par la liaison de molécules co-stimulatrices B7 et CD28 permet l'activation des cellules T. L'expression de CTLA-4 à la surface des cellules T permet de réguler cette activation car il a une plus grande affinité pour B7 que le CD28. Ceci déclenche un signal inhibiteur, qui peut être lui-même inhibé par les anticorps anti-CTLA-4, restaurant l'activation des cellules T(151).

Abréviations : CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1 : programmed cell death 1; PD-L1 : programmed cell death-ligand 1.

b) Anticorps dirigés contre le système PD-1/PDL-1

Les anticorps inhibent l'interaction entre PD1 et ses ligands et augmentent la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Ils sont efficaces contre le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer des cellules rénales, le cancer de la vessie et le lymphome de Hodgkin(152). Le pembrolizumab et le nivolumab ont été approuvés par la FDA pour le traitement des patients déjà traités par ipilimumab pour un mélanome non résecable ou métastatique et une progression de la maladie (152). Actuellement, il existe trois inhibiteurs de PD-L1 approuvés par la FDA pour diverses tumeurs malignes allant du cancer du poumon non

à petites cellules au carcinome à cellules de Merkel : l'atezolizumab, le durvalumab et l'avelumab (**figure 59**)(153).

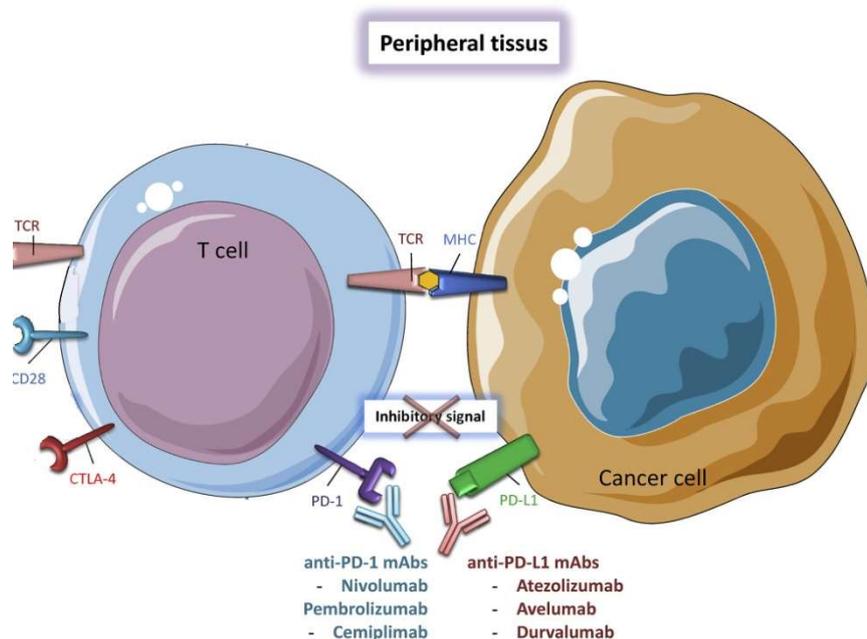


Figure 59 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-PD1 et anti-PD-L1(151)

L'activation prolongée des cellules T entraîne l'expression du récepteur PD-1 à la surface de ces cellules. Ce récepteur se lie aux protéines-ligands PD-L1 et PD-L2, exprimées notamment par les cellules cancéreuses et le microenvironnement tumoral et génère un signal inhibiteur pour les cellules T. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 bloquent cette interaction, ce qui réactive les cellules T spécifiques de la tumeur(151).

Abréviations : CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*; PD-1 : *programmed cell death 1*; PD-L1 : *programmed cell death-ligand 1*.

3.2.1.3 Thérapies cellulaires adoptives

La thérapie cellulaire adoptive « *Adoptive Cell Therapy* » (ACT) est une immunothérapie passive et personnalisée, basée sur la reinfusion de LT cytotoxiques autologues dirigés spécifiquement contre les cellules tumorales(154).

La thérapie cellulaire adoptive consiste à utiliser les propres cellules T du patient, dotées d'une activité antitumorale, mises au point *in vitro*, puis à les réinjecter au patient atteint d'un cancer (**figure 60**) (155).

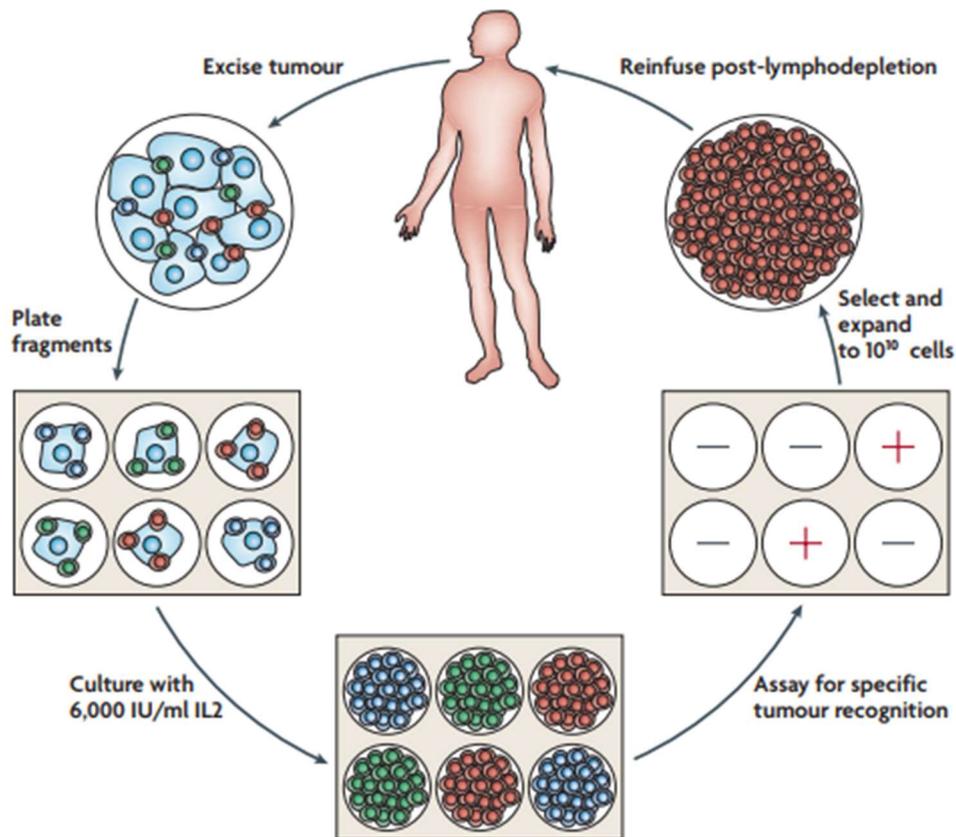


Figure 60 : La génération de cellules T anti-tumorales utilisées pour la thérapie cellulaire adoptive(155)

Une tumeur est excisée. De multiples cultures individuelles sont réalisées. Des LT sont cultivées séparément par l'IL2 et testées pour la reconnaissance spécifique de la tumeur(155). Les cultures présentant des LT avec une forte réactivité anti-tumorale subissent une expansion à un grand nombre de cellules (>10¹⁰cellules) et sont réinjectées au patient cancéreux après l'administration d'une chimiothérapie de conditionnement entraînant une déplétion lymphatique(155).

Abréviation : IL2 : interleukin 2

Cette approche en constante évolution, se décline actuellement en trois axes principaux (156,157) :

- la réinjection des lymphocytes infiltrant la tumeur « *tumor infiltrating lymphocytes* »(TIL) (156,157).
- la réinjection de LT avec les récepteurs TCR soumis à une thérapie génique (156,157).
- la réinjection de LT modifiés par un récepteur d'antigène chimérique (CAR) (156,157).

a) Approche avec lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL)

➤ Définition des TILs

Les TILs désignent les lymphocytes qui ont quitté la circulation sanguine pour pénétrer dans la tumeur(158). Il s'agit d'une population hétérogène de cellules polyclonales qui reconnaissent largement les antigènes des cellules tumorales(158).

➤ Principe général de production et d'administration des TILs

Cette approche consiste à récolter des TILs d'origine naturelle, à les développer *ex vivo*, puis à les réinfuser au patient pour induire une réponse antitumorale efficace à médiation immunitaire (**figure 61**)(159).

Les protocoles de production et d'administration des TILs varient légèrement d'une spécialité à une autre mais restent globalement similaires(154). En voici un exemple(154) :

1. Exérèse chirurgicale d'une lésion métastatique, de quelques centimètres de diamètre(154).
2. Fragmentation de la tumeur en pièces de quelques millimètres cubes(154).
3. Mise en culture des lymphocytes extraits et expansion par l'interleukine 2 *ex vivo*(154).
4. Chimiothérapie lympho-déplétive à base de cyclophosphamide sur deux jours et fludarabine sur cinq jours.
5. Réinfusion de TILs à J0 (154).
6. Administration de l'interleukine 2 haute dose trois fois par jour, pour une durée variable selon la tolérance clinique et le protocole choisi(154).

Il est important de noter que ce type d'approche nécessite l'intervention de plusieurs structures spécialisées en milieu hospitalier avec une étroite surveillance du patient et aux effets indésirables susceptibles de se manifester tels qu'un laboratoire de thérapie cellulaire certifié et une équipe médico-infirmière formée(154).

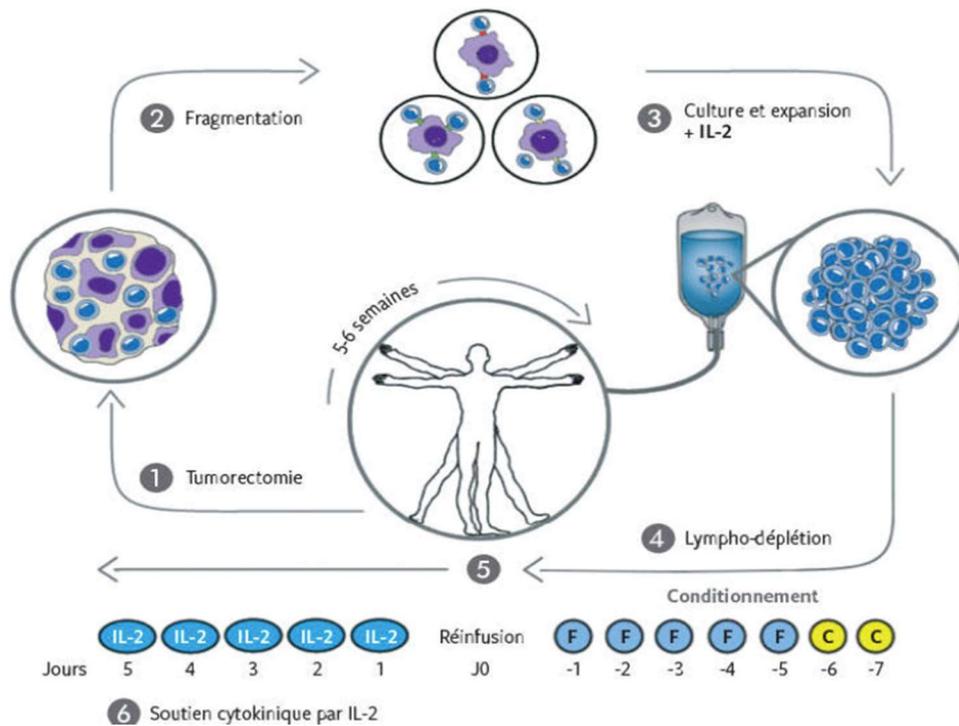


Figure 61 : Les étapes de transfert cellulaire utilisant des TILs(154)

La thérapie cellulaire basée sur l'utilisation des lymphocytes infiltrants la tumeur se déroule en plusieurs étapes successives. Après une résection chirurgicale de la tumeur en ①, celle-ci est fragmentée en ②, permettant la culture et expansion des TILs en ③. Ensuite le patient subit un conditionnement par chimiothérapie lympho-déplétive avec le cyclophosphamide et la fludarabine en ④, avant la réinfusion des TILs et le soutien cytokinique par interleukine-2 en ⑤ et ⑥ respectivement(154).

Abréviations : IL2 : Interleukine 2 ; C : Cyclophosphamide ; F : Fludarabine

➤ Quelques caractéristiques des TILs

Le traitement par TILs n'est pas encore approuvé par la FDA mais de nombreux essais cliniques sont actuellement menés, principalement pour le mélanome métastatique(160). Les tentatives actuelles pour obtenir l'approbation se concentrent sur l'optimisation du processus de fabrication et l'extension de son application au traitement d'autres types de cancers (**tableau 8**)(160).

Tableau 8 : Essais cliniques en cours sur la thérapie TIL(161)

Nom de la thérapie	Description de la thérapie TIL	Indication	Phase
<i>LN-145</i>	Procédé <i>Gen 2</i> : -temps de culture réduit, -omission de l'étape de sélection de la réactivité tumorale, - cryoconservation du produit final.	-Carcinome épidermoïde de la tête et du cou -Cancer du poumon non à petites cellules -Cancer du col de l'utérus -Cancer du sein triple négatif -Cancer de la thyroïde	2
<i>Lifileucel (LN-144)</i>	Idem ci-dessus	Mélanome	2
<i>Moffitt TILs</i>	TILs standards ; produits avec une culture prolongée et une mesure de l'IFN γ pour sélectionner la réactivité tumorale.	Mélanome Cancer du poumon non à petites cellules Sarcome des tissus mous	2 1 1
<i>LN-145-S1</i>	TILs sélectionnés pour la réactivité PD-1	-Mélanome -Carcinome épidermoïde de la tête et du cou -Cancer ovarien -Sarcomes	2
<i>ATL001</i>	TILs sélectionnés pour la réactivité clonale au néoantigène	-Mélanome -Cancer du poumon non à petites cellules	1-2
<i>Young TILs</i>	TILs produits avec une durée de culture réduite -pas d'étape de sélection de la réactivité tumorale omise.	-Mélanome -Cancer du poumon non à petites cellules -Autres tumeurs solides de stade avancé	2
<i>TILs + vaccin DC</i>	TILs standard -avec DCs du patient exprimant le peptide MART-1 ciblant le mélanome	Mélanome	2
<i>TILs génétiquement modifiés</i>	TILs exprimant le <i>TGFbDNRII</i> immunostimulateur et le <i>NGFR</i> ciblant le mélanome	Mélanome	1

Tableau 8 : Essais cliniques en cours sur la thérapie TIL (suite) (161)

Nom de la thérapie	Description de la thérapie TIL	Indication	Phase
<i>MDA-TILs</i>	TILs cultivés avec l'anticorps monoclonal CD137 costimulateur	Cancer ovarien, colorectal ou pancréatique	2
<i>IOV-2001</i>	LT réactifs aux tumeurs provenant du sang périphérique	Leucémie lymphocytaire chronique	1-2
<i>MILs</i>	LT de la moelle osseuse sensibles aux tumeurs	Cancer du poumon non à petites cellules	2
		Carcinome à cellules rénales, carcinome urothélial	1

Abréviations : DC : Dendritic Cell ; IFN : Interferon ; MART-1 : Melanoma Antigen Recognized by T cells 1 ; TGFbDNR11 : dominant-negative form of the TGF-β receptor ; TIL : Tumor infiltrating lymphocyte

➤ **Pharmacotoxicité**

Les effets secondaires les plus fréquents du traitement par TILs sont causés par les régimes préparatoires de lymphodéplétion et par l'IL-2 qui suit la perfusion de TILs(162). En effet la lymphodéplétion expose le patient à un risque infectieux(154). La toxicité liée à l'IL-2, quant à elle, se manifeste sous forme d'état fébrile, de frissons, d'hypotension, d'oligurie et d'œdème pulmonaire sur syndrome de fuite capillaire(154). La toxicité liée aux TILs est rare, mais les patients peuvent présenter une dyspnée, des frissons et une fièvre transitoires peu après avoir reçu des TIL(162).

b) Les LT avec modification des récepteurs TCR soumis à une thérapie génique

Les cellules T modifiées sont de plus en plus utilisées en clinique pour les patients pour lesquels les TILs ne sont pas disponibles(163). Une des approches consiste à utiliser des cellules T autologues du sang périphérique avec modification du TCR par transfert génétique(163).

➤ Définition

La thérapie adoptive basée sur les récepteurs des cellules T utilise des lymphocytes génétiquement modifiés afin qu'ils soient dirigés contre des marqueurs tumoraux spécifiques(164).

Les cellules effectrices T à récepteur TCR modifié sont capables de mieux reconnaître les épitopes spécifiques des tumeurs présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules tumorales(164).

➤ Principe général de production et d'administration

La première étape dans la fabrication de cellules T à TCR modifiées consiste à isoler et à obtenir des TCR qui reconnaissent spécifiquement les épitopes des antigènes spécifiques des tumeurs (TSA) « *tumor-specific antigen* » ou des antigènes associés aux tumeurs (TAA) « *tumor-associated antigen* »(165). Les TCR peuvent être isolés à partir de cellules T infiltrant la tumeur dans les tissus tumoraux des patients ou à partir de cellules T de donneurs sains induites par les CMH I/II des peptides TSA ou TAA atténués(165). Après l'obtention d'un clone de cellule T présentant la plus grande affinité, les TCR correspondants sont ensuite isolés et insérés dans un vecteur lentivirus ou rétrovirus(166). Ce vecteur viral modifie les cellules T isolées du sang périphérique du patient pour coder les séquences TCR souhaitées(166). Ensuite, ces cellules T modifiées sont développées in vitro afin d'obtenir un nombre suffisant pour procéder au traitement et à la ré-infusion au patient(166).

➤ Quelques caractéristiques

La FDA a approuvé le tebentafusp, la première thérapie basée sur les récepteurs des cellules T (TCR), pour le traitement du mélanome uvéal le 25 janvier 2022(167).

Tableau 9 : La thérapie à TCR approuvée par la FDA(168)

Nom de la thérapie	Description de la thérapie	Indication
Tebentafusp	Engagement bispécifique de cellules T CD3 dirigé contre le peptide gp100 présenté par une CMH de classe I	Mélanome uvéal non résecable ou métastatique

➤ Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du Tebentafusp sont résumées dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Propriétés pharmacocinétiques du Tebentafusp(169)

DCI	Tebentafusp
Posologie	20 microgrammes le premier jour, 30 microgrammes le huitième jour, 68 microgrammes le quinzième jour et par la suite 68 microgrammes une fois par semaine.
Administration	Intraveineuse
Volume de distribution	5.25 L
Temps de demi-vie (t ^{1/2})	6 à 8 h
Tmax	3.5 h
<u>Abréviations</u> : T ^{1/2} : Temps de demi-vie ; Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale	

➤ Pharmacotoxicité

Les effets indésirables identifiés lors d'une thérapie adoptive utilisant des cellules T issues du génie génétique peuvent être divisés en trois catégories(170) :

1- La toxicité ciblée « on-target » est due à l'expression de l'antigène cible reconnu par le CAR ou le TCR dans les tissus normaux(170). On a relevé, par ailleurs, une toxicité ciblée avec un TCR spécifique de l'antigène MART-1 associé au mélanome car cet antigène est également exprimé dans les tissus pigmentés et les mélanocytes normaux(170). Par conséquent, les patients ont développé des éruptions cutanées, une perte d'audition et une uvéite, ce qui est cohérent avec l'atteinte antigénique de ces tissus(170).

2- La toxicité hors cible « off-target » est due aux dommages causés aux tissus et aux organes qui n'expriment pas l'antigène reconnu par le CAR ou le TCR modifié(170). Par exemple, il a été démontré qu'un peptide généré à partir de la protéine musculaire Titine peut avoir une réaction croisée avec un TCR soluble dirigé contre un antigène cancéreux, à savoir un peptide

dérivé de MAGE3. Lors d'une expérience clinique, cela a entraîné le décès de deux personnes par arrêts cardiaques(171).

3- La toxicité du conditionnement est due aux effets indésirables du traitement de déplétion lymphatique utilisé pour faciliter la prise de greffe des cellules T transférées par adoption(170). Il s'agit notamment de la neutropénie fébrile et de l'anémie(172).

c) Les LT modifiés par un récepteur d'antigène chimérique (CAR)

➤ Définition

Les thérapies cellulaires à base de LT autologues modifiés génétiquement *in vitro* en laboratoire, par transduction d'un gène codant un récepteur artificiel dit « chimérique » qui cible un antigène tumoral ou « *chimeric antigen receptor-T cell s* » (CAR T cells), constituent une approche prometteuse particulièrement pour les hémopathies malignes touchant la lignée lymphocytaire B (163).

Ainsi, depuis 2017, six thérapies par cellules CAR T ont été approuvées par la FDA. Ces traitements sont autorisés pour le traitement des cancers du sang, notamment les lymphomes, certaines formes de leucémie et, plus récemment, le myélome multiple(173).

Les récepteurs antigéniques chimériques (CAR) sont des récepteurs synthétiques qu'expriment les LT et qui les orientent vers l'identification et l'élimination des cellules exprimant un ligand cible correspondant(174). La liaison des CARs aux antigènes cibles exprimés à la surface des cellules reste indépendante du récepteur du CMH. Par ailleurs, les cellules CAR T peuvent reconnaître directement des protéines intactes antigéniques sans apprêtement par les cellules présentatrices d'antigènes (175,176).

La structure de la première génération de CAR implique un fragment variable extracellulaire d'un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène de surface d'une cellule tumorale, lié par un domaine transmembranaire à une queue intracellulaire composée de la sous-unité CD3 ζ de la protéine CD3 qui facilite la signalisation intracellulaire et l'activation des lymphocytes T(**figure 62**)(177). La capacité des récepteurs à stimuler la production de cytokines, l'expansion et la prolifération des lymphocytes T a ensuite été améliorée par l'ajout d'un seul domaine costimulateur dans la deuxième génération, puis par l'ajout d'une paire de domaines

costimulateurs dans la troisième génération (**figure 62**)(177). La conception de la quatrième génération s'est basée sur la structure des CARs de la deuxième génération, qui ont été couplés à des exprimeurs de cytokines (par exemple, l'interleukine 12) sous le contrôle du facteur de transcription « *Nuclear factor of activated T-cells* » (NFAT) (**figure 62**)(178). Les CAR de cette génération ont été conçus pour libérer l'interleukine 12 transgénique lors de la signalisation du CAR dans le tissu tumoral afin de surmonter l'immunosuppression et d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques(178).

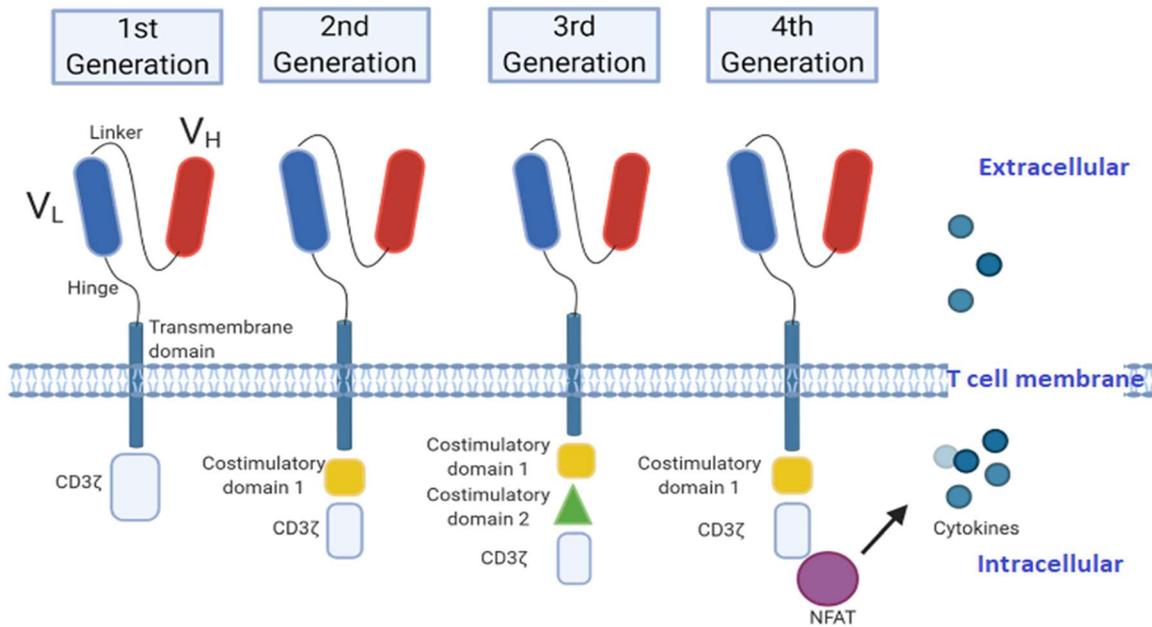


Figure 62 : Structure des CARs au niveau de la membrane des LT(177)

La structure extracellulaire est identique pour tous les récepteurs antigéniques chimériques (CARs), il s'agit du fragment variable d'un anticorps spécifique d'un antigène tumoral cible(177). La molécule CD3ζ est le seul composant de signalisation intracellulaire présent dans les CARs de première génération(177). Les CARs de deuxième génération ont été produits en ajoutant un domaine costimulateur au CD3ζ(177). Quant aux CARs de troisième génération, ils comportent deux domaines co-stimulateurs, en plus du CD3ζ(177). Les CARs de quatrième génération peuvent activer des facteurs de transcription en aval, comme le NFAT, après la reconnaissance de l'antigène, ce qui entraîne la production de cytokines(177).

Abréviations : CAR : *Chimeric Antigen Receptor* ; CD3ζ : *Cluster of Differentiation 3 ζ chain* ; NFAT : *Nuclear Factor of Activated T-cells*

Les antigènes ciblés actuellement sont le CD19 et le BCMA (*B Cell Maturation Antigen*) spécifiques de la lignée lymphocytaire B (**figure 63**)(173).

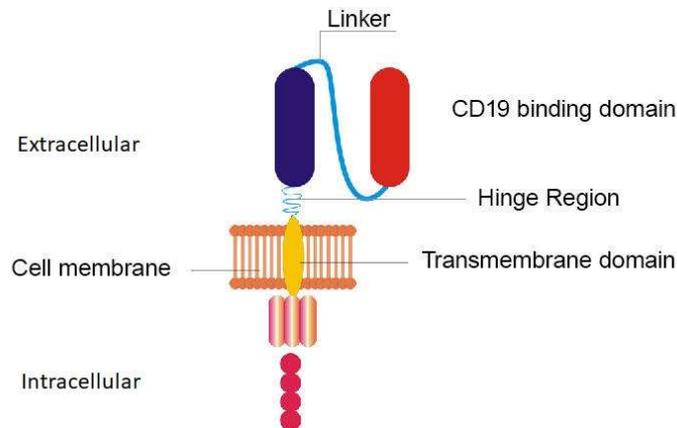


Figure 63 : Structure du CAR dirigé contre le CD19(179)

En remplaçant les domaines charnière et transmembranaire et en changeant le domaine de liaison du CD19 d'un fragment de protéine identifié chez la souris à un fragment comparable trouvé chez l'homme, les chercheurs du NCI ont remodelé leur CAR anti-CD19 original(179).

Abréviations : NCI : *National Cancer Institute (USA)*

➤ Production et administration des CART cells

Plusieurs étapes sont nécessaires pour la production de cellules CAR-T (**figure 64**)(180).

Tout d'abord, le processus consiste à utiliser la leucaphérèse pour recueillir le sang du corps du patient et séparer les leucocytes(181). Ensuite, les cellules T sont enrichies et lavées pour les séparer des leucocytes(180). Cet enrichissement des lymphocytes est réalisé par élutriation centrifuge à contre-courant, qui sépare les cellules par taille et densité et maintient la viabilité cellulaire(181). Une mise en culture est ensuite nécessaire pour activer les cellules T. Ce processus nécessite la purification des APCs autologues ou hétérologues, ou de billes recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CD3/anti-CD28(180). Le traitement des cellules T avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 et des anticorps anti-CD28 fournit un signal co-stimulateur qui engage le TCR pouvant être utilisé pour l'activation induite par l'antigène(182). Au cours du processus d'activation, les cellules T sont incubées avec le vecteur viral encodant qui utilise sa machinerie pour se fixer aux cellules T du patient et y pénétrer. Le vecteur introduit alors le matériel génétique codant le CAR, sous forme d'ARN(181). Cela permet à l'ARN de se

rétro-transcrire en ADN et de s'intégrer de façon permanente dans le génome des cellules T du patient(180). Après transfection du gène codant le CAR, les cellules T sont amplifiées en culture puis récoltées afin de formuler le produit final de la perfusion des cellules CAR T(183). Des tests de contrôle de la qualité sont effectués tout au long de ces opérations pour garantir sécurité et efficacité du produit fabriqué(180,183).

Les *CART cells* sont considérées comme des organismes génétiquement modifiés nécessitant surveillance et veille dans le temps pour déceler toute anomalie à moyen et long terme et améliorer la sécurité d'emploi(184).

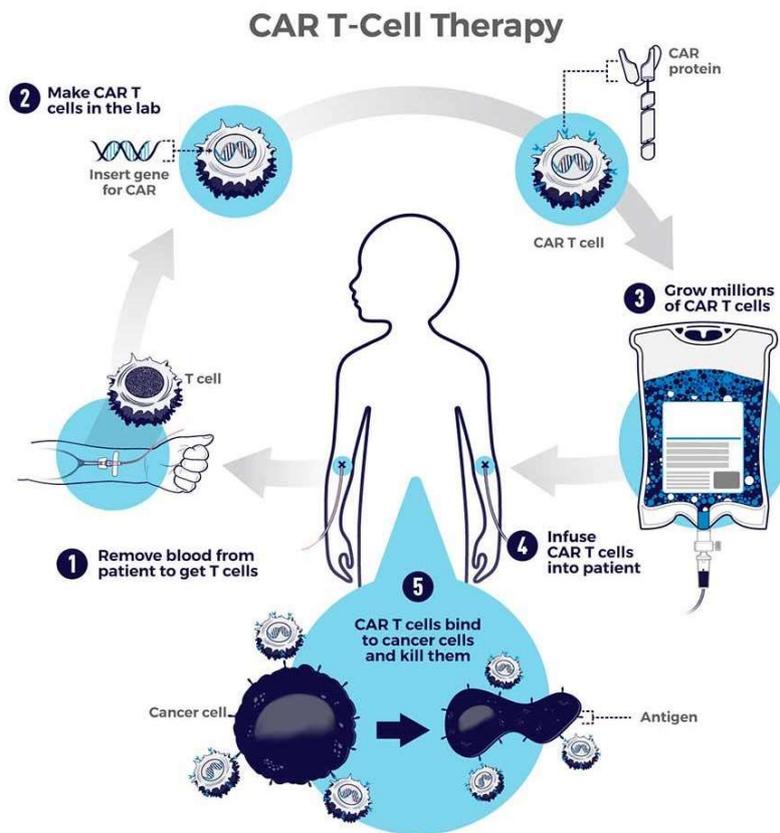


Figure 64 : Les étapes de traitement par cellules CART(173)

Les lymphocytes T (LT) sont extraits du sang du patient, et le gène codant un récepteur spécifique appelé récepteur antigénique chimérique (CAR) est ensuite incorporé dans les LT extraits. En laboratoire, des millions de cellules CAR T sont générées. Elles sont ensuite administrées au patient par perfusion intraveineuse. Les cellules CAR T se lient aux antigènes à la surface des cellules cancéreuses et les tuent(173).

Abréviations : CAR : *Chimeric Antigen Receptor*

➤ **Quelques caractéristiques des CART cells**

Les principales caractéristiques des thérapies CART cells approuvés par la FDA sont rapportées dans le **tableau 11**. L'essentiel ont pour cible CD19, un marqueur spécifique de la lignée lymphocytaire B. L'antigène de maturation des cellules B (BCMA) constitue également une cible thérapeutique. Elles sont principalement indiquées lors d'hémopathies malignes touchant la lignée lymphocytaire B.

Tableau 11 : Les thérapies à cellules CAR T approuvés par la FDA(173)

Nom de la thérapie	Cible	Indication
Tisagenlecleucel	CD19	Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B
		Lymphome non-hodgkinien à cellules B
Axicabtagene ciloleucel	CD19	Lymphome non-hodgkinien à cellules B
		Lymphome folliculaire
Brexucabtagene autoleucel	CD19	Lymphome à cellules du manteau
		Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B
Lisocabtagene maraleucel	CD19	Lymphome non-hodgkinien à cellules B
Idecabtagene vicleucel	BCMA	Myélome multiple
Ciltacabtagene autoleucel	BCMA	Myélome multiple
<i>Abbréviation</i> : BCMA : Antigène de maturation des cellules B		

➤ **Pharmacotoxicité**

En plus de la classification commune des effets indésirables rapportés ci dessus pour les lymphocytes T à TCR modifié, à savoir(170) :

1- La toxicité ciblée « on-target » : Par exemple, une cholestase a été observée chez des patients atteints d'un carcinome des cellules rénales et traités avec des cellules T dotées d'un CAR spécifique de l'anhydrase carbonique IX, qui est physiologiquement exprimé sur les cellules épithéliales du canal biliaire(185).

2- La toxicité hors cible « off-target » : La toxicité cardiaque documentée chez un patient traité avec des cellules T anti-CD19 issues de la technologie CAR, par exemple, n'est probablement pas liée à l'expression de CD19 dans le tissu cardiaque et reflète un type de toxicité hors cible(170).

3- La toxicité du conditionnement due aux effets indésirables du traitement de déplétion lymphatique (170). Il s'agit essentiellement de l'anémie, la coagulopathie et la septicémie neutropénique(185).

La toxicité la plus importante et la mieux décrite des cellules CAR T est le syndrome de libération de cytokines, une constellation de symptômes, dont la fièvre et l'hypotension, causée par les cytokines libérées par les cellules T perfusées(186). Un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices est également liée à ces thérapies(173).

d) Echappement au traitement par thérapies cellulaires adoptives (ACT)

Malgré les bénéfices cliniques obtenus grâce aux différentes approches ACT décrites ci-dessus, certaines d'entre elles présentent des rémissions de courte durée et développent une résistance au traitement en raison de plusieurs facteurs (187). En effet, les données cliniques indiquent que la résistance aux thérapies à base de cellules T s'explique par des facteurs intrinsèques aux cellules T, un microenvironnement tumoral immunosuppresseur et des mutations des cellules tumorales qui entraînent la perte de l'antigène cible(188).

1. Facteurs intrinsèques des cellules T

L'état hyporéactif des cellules T est largement caractérisé par une diminution de l'expression des cytokines effectrices et une augmentation de l'expression des récepteurs inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, qui, en combinaison, provoquent une signalisation inhibitrice et réduisent la cytotoxicité des cellules T(189). Par conséquent, une activité anti-tumorale insuffisante et de courte durée des immunothérapies anticancéreuses en résulte(188).

2. Microenvironnement tumoral immunosuppresseur

La résistance adaptative au traitement anticancéreux induite par le microenvironnement tumoral peut jouer un rôle essentiel dans la récurrence et les métastases des tumeurs(190). L'hyperplasie, le remodelage métabolique, la prolifération maligne et l'inhibition de l'apoptose dans les cellules tumorales contribuent à l'hypoxie, au stress oxydatif et à l'acidose dans le

microenvironnement tumoral. Ces conditions anormales modulent en outre la matrice extracellulaire pour induire l'angiogenèse ou la rigidité mécanique, ce qui entraîne finalement des métastases et une résistance aux traitements(190)

3. Caractéristiques de la tumeur

L'échappement de l'antigène dû à l'hétérogénéité de la tumeur et à la pression de sélection, en particulier sous des immunothérapies à haute efficacité, est un facteur déterminant chez les patients recevant des immunothérapies ciblées(188). En effet, l'activité des cellules CAR T au niveau des tumeurs peut être compromise par des variations dans l'expression des antigènes. Cette diversification des antigènes des cellules malignes rend difficile la reconnaissance des antigènes spécifiques des cellules tumorales(191).

3.2.2 Avec mémoire immunitaire induite : notion de vaccins personnalisés

L'immunothérapie spécifique avec mémoire immunitaire induite par la rencontre avec un Ag recourt à l'usage de vaccins susceptibles d'éduquer le système immunitaire à reconnaître des épitopes antigéniques et à en détruire spécifiquement la cellule porteuse de l'Ag.

Les cellules tumorales étant génétiquement instables, elles peuvent exprimer une série de protéines aberrantes dont l'expression est limitée ou nulle sur les cellules saines, respectivement à travers les antigènes associés à la tumeur et les néoantigènes tumoraux de mutation *de novo*(192). Ces antigènes dérivés de tumeurs constituent des cibles potentielles pour la vaccination contre le cancer(192).

➤ Notion de vaccins personnalisés

Les vaccins basés sur les néoantigènes sont des thérapies individualisées spécifiques aux tumeurs, ciblant généralement plusieurs antigènes tumoraux uniques à chaque patient(193).

En effet, Les néoantigènes spécifiques du cancer sont traités et présentés sur les molécules du CMH et ces épitopes mutés qui sont reconnus par les lymphocytes T sont appelés "néoépitopes"(194). Ces derniers, étant absents au niveau des tissus normaux, sont donc reconnus comme étrangers par le système immunitaire de l'hôte. Ceci permet de déclencher une réponse immunitaire spécifique contre les tumeurs(194).

Pour identifier et confirmer l'expression de mutations somatiques dans la tumeur en vue de leur inclusion dans un vaccin personnalisé, une biopsie du tissu tumoral est réalisée pour un séquençage de l'exome entier et de l'ARN tumoral (193).

➤ Différentes stratégies vaccinales

On distingue quatre types de vaccins contre le cancer(195) :

1. Les vaccins à base de cellules tumorales ou immunitaires

Les vaccins cellulaires peuvent être divisés en deux catégories : les vaccins à cellules tumorales entières et les vaccins à cellules dendritiques(196).

- Les vaccins à cellules tumorales entières utilisent des cellules cancéreuses qui ont été atténués ou tuées. L'identification préalable de la cible n'est pas nécessaire et par conséquent le ciblage du cancer n'est pas spécifique(196).
- Les vaccins à cellules dendritiques, en revanche, utilisent des cellules dendritiques autologues dérivées de patients et chargées d'antigènes peptidiques ou transfectées avec des gènes codant des antigènes tumoraux(196).

2. Les vaccins à base d'acides nucléiques

Les vaccins anticancéreux à base de gènes utilisent l'ADN et l'ARN pour produire des antigènes spécifiques du cancer. Ces vaccins agissent en délivrant des gènes codant des antigènes tumoraux, ce qui renforce spécifiquement la réponse immunitaire contre les cellules exprimant ces antigènes(196).

3. Les vaccins à base de peptides

Les vaccins peptidiques ou protéiques peuvent être composés d'antigènes associés à la tumeur ou de néoantigènes spécifiques à la tumeur(196). Cette stratégie repose sur le fait que les lymphocytes T reconnaissent les antigènes associés au cancer en reconnaissant les peptides antigéniques intracellulaires présentés par les molécules du CMH à la surface des APCs (194).

4. Les vaccins à base de vecteurs viraux

Ce type de vaccin cellulaire comprend des virus qui permettent à la fois de stimuler une réponse immunitaire et de délivrer des antigènes tumoraux. Les poxvirus, les adénovirus et les alphavirus sont les trois vecteurs viraux de vaccination les plus souvent utilisés(194).

3.2.2.1 Différents vaccins personnalisés en essai clinique

Le **tableau 12** résume les principales caractéristiques des vaccins personnalisés en essai clinique

Tableau 12 : Essais cliniques en cours sur les vaccins anticancéreux personnalisés menés par des instituts de recherche et des hôpitaux entre 2010 et 2021(192)

Type de vaccin [Identifiant]	Agents associés	Indication	Voie d'administration	Phase
Peptides synthétiques [NCT02600949]	en combinaison avec le pembrolizumab et l'application topique d'imiquimod*	Adénocarcinome colorectal avancé et adénocarcinome canalaire pancréatique	Sous-cutanée	1
Cellules tumorales autologues MVX-ONCO-1 [NCT02999646]	--	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	Sous-cutanée	Interventionnelle
Vaccin peptidique [NCT03121677]	En association avec le nivolumab avec ou sans traitement par anticorps monoclonal anti-CD20. Avec Poly ICLC** comme adjuvant.	Lymphome folliculaire	Sous-cutanée	1
Néoantigènes dérivés de la tumeur [NCT03568058]	Perfusion intraveineuse concomitante de 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines.	Tumeur solide incurable	Sous-cutanée	1
Vaccin personnalisé à ARNm codant des néoantigènes [NCT03468244]	--	Carcinome œsophagien avancé, adénocarcinome gastrique, adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome colorectal	Sous-cutanée	1
Vaccin néo-antigénique [NCT03558945]	Après la chirurgie et au moins un cycle de chimiothérapie. Avec Poly ICLC comme adjuvant.	Cancer du pancréas	Sous-cutanée	1

Tableau 12 : Essais cliniques en cours sur les vaccins anticancéreux personnalisés menés par des instituts de recherche et des hôpitaux entre 2010 et 2021 (suite) (192)

Type de vaccin [Identifiant]	Agents associés	Indication	Voie d'administration	Phase
Peptide synthétique [NCT03606967]	En plus de Nab-Paclitaxel, Durvalumab et Tremelimumab en intraveineux	Cancer du sein de stade IV, carcinome mammaire invasif, carcinome mammaire triple négatif métastatique	Sous-cutanée	2
Vaccin dérivé de biopsies de sang et de moelle osseuse du patient [NCT03631043]	Associé à la lénalidomide	Myélome multiple	Sous-cutanée	1
Cellules dendritiques autologues pulsées avec un lysat de cellules tumorales entières autologues [NCT03671720]	En association avec le cyclophosphamide oral (50 mg)	Tumeurs solides avancées ou métastatiques	Injection intranodale	Phase 1 précoce
Vaccin néo-antigénique NeoPepVac [NCT03715985]	En association avec un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 approuvé. Avec CAF09b comme adjuvant	Mélanome malin, cancer du poumon non à petites cellules métastatique, carcinome urothélial métastatique	Intrapéritonéal/ intramusculaire	1-2
Peptides antigéniques autologues NeoVax [NCT04024878]	En association avec la perfusion intraveineuse de Nivolumab. Avec Poly ICLC comme adjuvant.	Cancer de l'ovaire	Sous-cutanée	1
Vaccin néo-antigénique Neo-Vac-Mn [NCT04072900]	Associé à 3 mg/kg d'anti-PD-1 Toripalimab, 3 µg/kg de GM-CSF humain recombinant, et application topique sur le site d'injection d'Imiquimod 5% crème topique.	Mélanome	Sous-cutanée	1

Tableau 12 : Essais cliniques en cours sur les vaccins anticancéreux personnalisés menés par des instituts de recherche et des hôpitaux entre 2010 et 2021 (suite)(192)

Type de vaccin [Identifiant]	Agents associés	Indication	Voie d'administration	Phase
Vaccination néo-antigène avec des cellules dendritiques autologues [NCT04105582]	--	Cancer du sein triple négatif	Sous-cutanée	1
Cellules dendritiques autologues [NCT04147078]	--	Cancer gastrique, carcinome hépatocellulaire, cancer du poumon non à petites cellules métastatique, cancer colorectal	Sous-cutanée	1
Cellule dendritique autologue chargée avec des peptides personnalisés [NCT04627246]	En association avec l'administration intraveineuse de gemcitabine et de capécitabine en chimiothérapie (8 cycles). Les patients reçoivent également 240 mg de nivolumab	Adénocarcinome pancréatique	Sous-cutanée	1

(*) Imiquimod : il s'agit d'un médicament immunomodulateur par stimulation de l'immunité innée et adaptative à travers le « *Toll-Like Receptor 7* » TLR7 provoquant la sécrétion des cytokines avec une action antitumorale profonde(197).

(**) Poly ICLC : il s'agit d'une molécule synthétique d'ARN double brins qui stimule le système immunitaire. Cet adjuvant imite les infections virales et suscite des réponses immunitaires de l'hôte principalement à travers le « *Melanoma Differentiation-Associated protein 5* » MDA-5 et le « *Toll-Like Receptor 3* » TLR3(198).

3.2.2.2 Aspects pharmacologiques et toxicologiques des vaccins personnalisés

➤ Pharmacodynamie

Les vaccins thérapeutiques anticancéreux reconstruisent le système immunitaire de l'organisme qui tolérait auparavant les antigènes tumoraux(199). En exploitant le système immunitaire des patients, ces vaccins activent la cascade de réponses immunitaires spécifiques à l'antigène et permettent finalement de tuer les cellules tumorales (**figure 65**)(199).

L'objectif des vaccins thérapeutiques contre le cancer est d'induire une régression tumorale, d'éradiquer la maladie résiduelle minimale, d'établir une mémoire antitumorale durable et d'éviter les réactions non spécifiques ou indésirables des thérapies conventionnelles(200).

En effet, le système immunitaire humain est caractérisé par une mémoire immunologique capable de se rappeler des antigènes de la primo-infection et de construire une réponse immunologique plus importante avec une cinétique plus rapide lors d'une nouvelle rencontre avec les mêmes antigènes(201). L'immunité humorale est principalement médiée par les lymphocytes B et génère des anticorps spécifiques aux antigènes. L'immunité à médiation cellulaire, quant à elle, est principalement dirigée par les lymphocytes T matures, les macrophages et la production de cytokines en réponse à un antigène(202). Plus précisément, les lymphocytes B et lymphocytes T mémoires issus de l'immunité humorale et cellulaire, respectivement, constituent une mémoire qui peut persister pendant des décennies dans l'organisme(201).

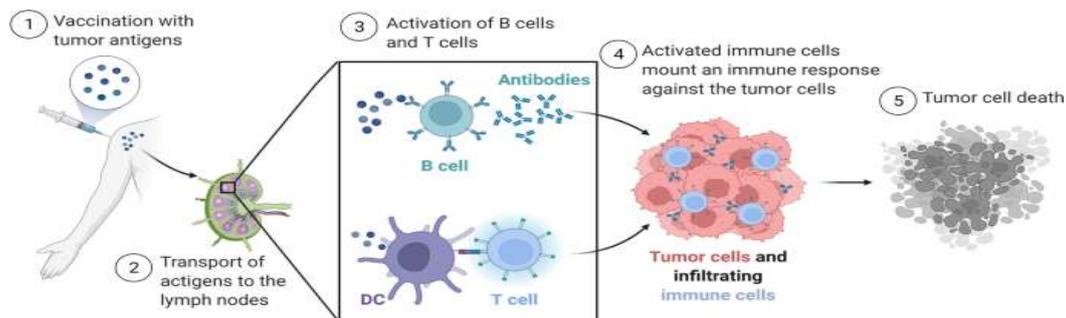


Figure 65 : Cascade immunitaire tumorale induite par les vaccins anticancéreux(203)

Après la vaccination, les antigènes tumoraux sont transportés vers les ganglions lymphatiques, où ils activent les cellules B et T spécifiques de l'antigène(203). Les cellules B reconnaissent directement les antigènes, tandis que les cellules T sont activées par les cellules dendritiques (DC) qui appréhendent l'antigène en association avec les molécules du CMH(203). Les anticorps produits par les cellules B activées et les LT effecteurs activés infiltrent les tumeurs et induisent la mort des cellules tumorales(203).

➤ **Pharmacotoxicologie des vaccins personnalisés**

Dans l'ensemble, les vaccins anticancéreux sont bien tolérés, avec des toxicités prédominantes de grade 1, notamment des frissons, de la fièvre, de la fatigue, des douleurs dorsales, des nausées, des érythèmes et des démangeaisons au site d'injection, mais des effets indésirables sévères de grade supérieur à 3 sont également observés occasionnellement, comme le syndrome de Stevens Johnson et la toxicité hépatique(204). Généralement, la majorité des vaccins anticancéreux ne produisent qu'une faible toxicité. Cela pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux antigènes associés aux tumeurs sont fortement surexprimés dans les cellules cancéreuses, mais rarement exprimés ou indétectables dans les cellules normales(204).

3.2.2.3 Echappement aux vaccins personnalisés anticancéreux

Bien que la majorité de ces approches expérimentales aient démontré la génération de réponses spécifiques au vaccin, elles ne semblent pas se traduire par des avantages cliniques. Le principal problème des antigènes tumoraux surexprimés est qu'il s'agit en fin de compte d'auto-anticorps, et que les mécanismes centraux et périphériques de tolérance sont conçus pour empêcher précisément la génération de cellules autoréactives B et T qui reconnaissent fortement ces séquences(205). Le développement de vaccins efficaces, capables de briser la tolérance, d'inverser l'immunosuppression, de détruire les tumeurs et de produire des réponses durables, est toujours en cours pour atteindre l'efficacité clinique souhaitée (205).

3.3 Inhibiteurs de mécanismes oncogéniques : Thérapies ciblées

Les tyrosines kinases constituent une cible thérapeutique particulièrement importante, en raison du rôle essentiel de phosphorylation qu'elles jouent dans la modulation des voies de signalisation cellulaire (206).

En effet, comme rapporté dans les chapitres précédents (cf. chapitre 1.2 page 36), il s'agit de structures chimiques dotées d'activité enzymatique capable de phosphoryler un substrat ou même de s'auto-phosphoryler. Notons que les protéines kinases eucaryotes catalysent généralement la même réaction, à savoir le transfert du gamma-phosphate de l'ATP au groupe hydroxyle d'une sérine, thréonine ou tyrosine contenu au niveau du site catalytique de ces protéines (**Figure 66**)(207).

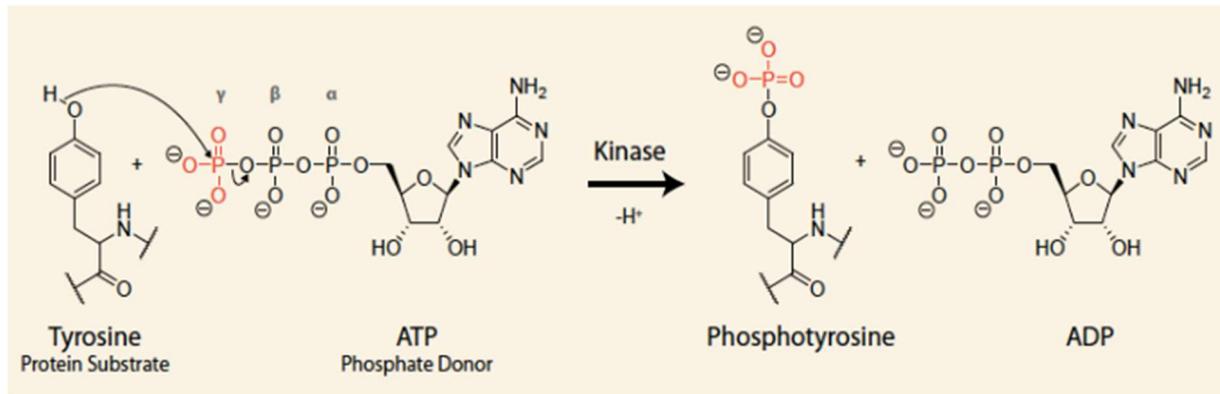


Figure 66 : La réaction enzymatique catalysée par les protéines kinases(208)

La protéine kinase catalyse le transfert du groupement phosphate (rouge) en position γ de l'ATP vers le groupement hydroxyl du substrat tyrosine(208).

Les tyrosines kinases interviennent dans des cascades de réactions qui aboutissent à l'activation ou la désactivation d'une voie de signalisation ou d'une voie métabolique. Ces voies de signalisation constituent une architecture de réseaux réactionnels complexes qui préside, entre autres, à la division cellulaire, à l'homéostasie tissulaire et plus généralement à la communication inter-cellulaire et intracellulaire.

Ce ciblage s'est concrétisé par la mise au point de deux stratégies distinctes mais aboutissant au même objectif de bloquer spécifiquement les voies de transduction de signal distinguant les cellules tumorales :

- tout d'abord, la synthèse de molécules relativement petites et agissant comme inhibiteurs intracellulaires de protéine kinases dont les tyrosines kinases.
- également la production de biomédicaments sous forme d'AcM agissant comme inhibiteurs extracellulaires dirigés contre les récepteurs tyrosine kinases membranaires (Figure 51 : Classification des traitements anticancéreux et place de la médecine de précision(123)page 90).

En fonction de leur structure, de leur fonction et de leur localisation, les tyrosine kinases se divisent en deux classes : les tyrosine kinases non réceptrices « *Non-receptor Tyrosine Kinases* » (NRTK), situées dans le cytoplasme, et les tyrosine kinases réceptrices « *Receptor Tyrosine Kinases* » (RTK), des récepteurs transmembranaires à part entière (209).

3.3.1 Les tyrosine kinases : une cible de choix

3.3.1.1 Les récepteurs tyrosine kinases (RTK)

Cette classe de tyrosine kinases en plus de posséder une activité enzymatique de phosphorylation possède une structure réceptrice intrinsèque correspondant à un domaine extracellulaire qui se lie à un ligand spécifique(210). *Via* une région transmembranaire, le domaine extracellulaire est lié au domaine kinase intracellulaire possédant un site catalytique et fixant sélectivement un substrat pour le phosphoryler et initie la cascade réactionnelle des voies de signalisation(210). Il existe 58 RTK connus chez l'Homme, qui se répartissent en une vingtaine de sous-familles (**figure 67**)(211).

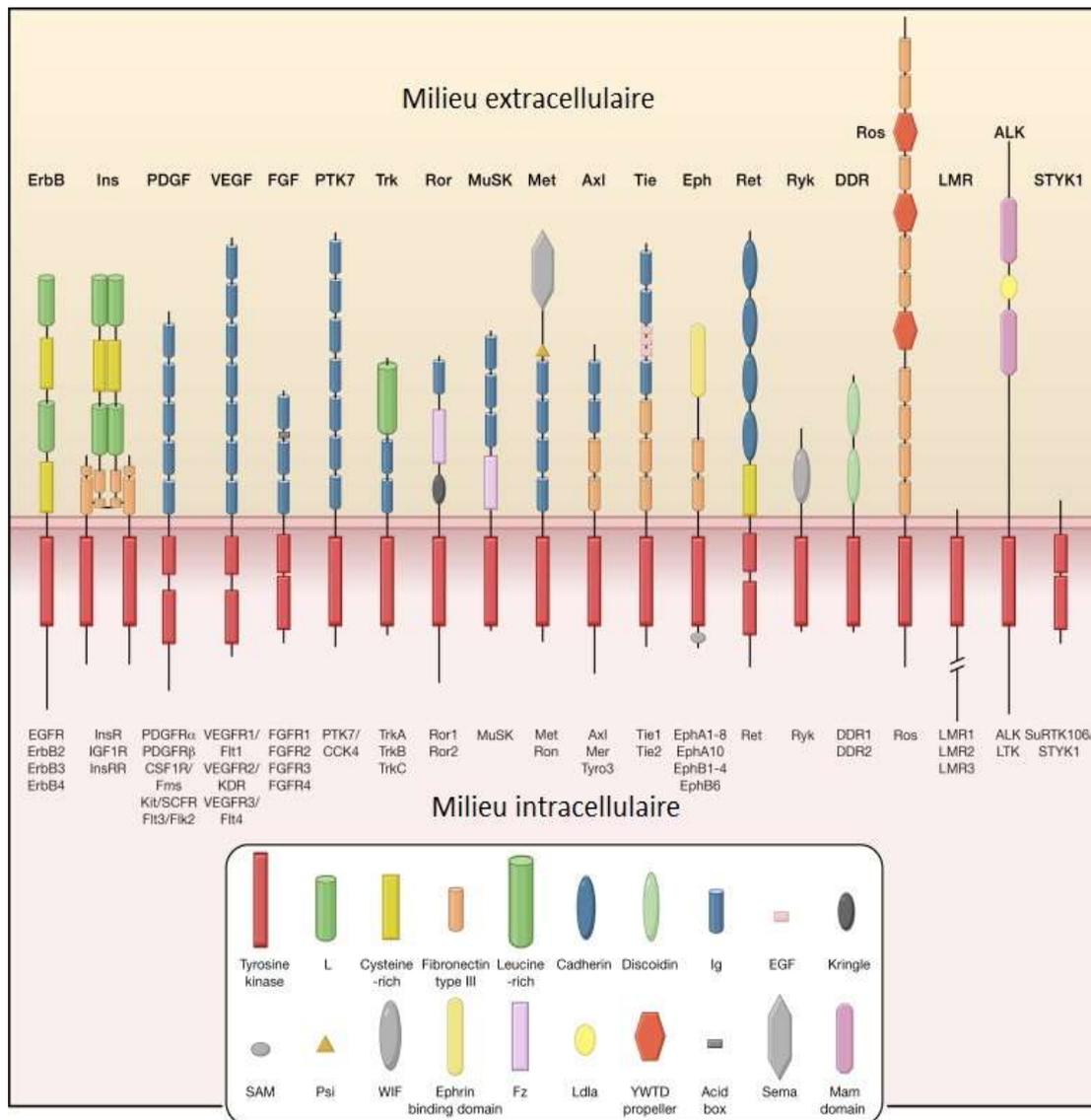


Figure 67 : Familles de récepteurs à tyrosine kinase(211)

Les récepteurs tyrosine kinases (RTK) humains contiennent 20 sous-familles. Celles-ci sont caractérisées par leurs domaines tyrosine kinases intracellulaires représentés par des rectangles rouges. Les domaines structuraux dans les régions extracellulaires sont marqués selon la clé présentée (211). **Abréviations :** ErbB ou HER2 : *epidermal growth factor receptor* ; Ins : *Insulin receptor* ; PDGF : *Platelet-derived growth factor receptor* ; VEGF : *Vascular endothelial growth factor receptor* ; FGF: *Fibroblast growth factor receptor*; PTK7: *Protein-tyrosine kinase 7* ; Trk: *Tropomyosin receptor kinase* ; Ror: *Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor* ; MuSK: *Muscle Specific Kinase* ; Met: *Mesenchymal-epithelial transition factor receptor* ; Axl: *AXL Receptor Tyrosine Kinase* ; Tie: *Tyrosine kinases with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains* ; Eph: *Ephrin receptor* ; Ret: *Rearranged during transfection* ; Ryk: *Receptor Like Tyrosine Kinase* ; DDR: *Discoidin domain receptors* ; Ros: *Reactive oxygen species receptors* ; LMR: *Lemur kinase* ; ALK: *Anaplastic lymphoma kinase receptor* ; STYK1: *Serine/threonine/tyrosine kinase 1*

3.3.1.2 Les tyrosine kinases non réceptrices (NRTK)

Cette classe de tyrosine kinase ne possède pas de structure extracellulaire réceptrice. Pour transduire un signal elle interagit avec une structure réceptrice susceptible de fixer un ligand extérieur. Ces NRTK sont retrouvées généralement dans le cytoplasme ou attachées à la membrane cellulaire(210). Elles sont classées en 9 sous-familles à partir de leurs similitudes séquentielles, principalement dans les domaines kinases (**figure 68**) (212).

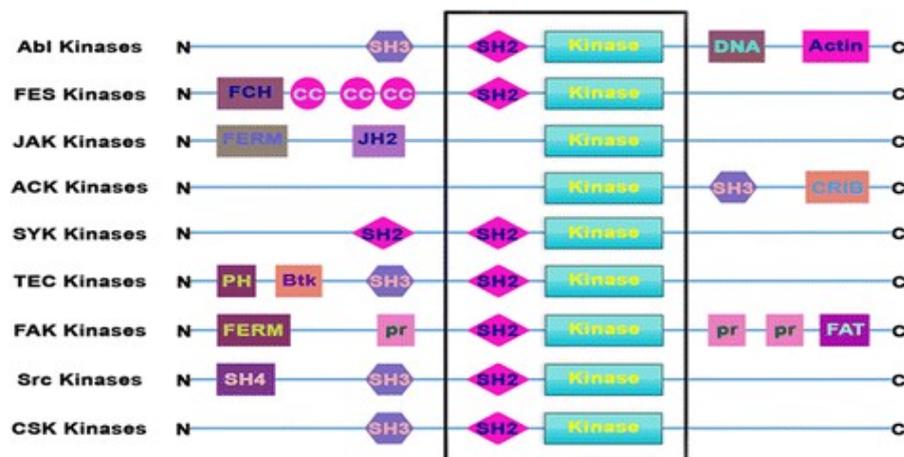


Figure 68 : Structures de diverses familles de tyrosine kinases non réceptrices(212)

Les NRTK présentent une variabilité considérable dans leur structure, avec un domaine kinase commun et de nombreux autres domaines tels que SH2 et SH3, qui sont des domaines d'interaction protéine-protéine(212).

Abbréviations : N: Amino terminus ; SH3 : SRC Homology 3 domain ; SH2 : SRC Homology 2 domain; Kinase : Catalytic kinase domain; DNA: Domaine de liaison à l'ADN; Actin: Domaine de liaison à l'actine; FCH : Fes/Fer/Cdc-42-Interacting Protein homology domain ; CC : Coiled coil motif ; FERM : Four-point-one, ezrin, radixin, moesin domain ; JH2 : Janus homology domain 2 ; CRIB : Cdc42/Rac-interactive domain ; PH : Pleckstrin homology domain ; Btk :Btk-type zinc finger motif ; pr : Proline rich region ; FAT : Focal-adhesion targeting domain ; SH4 : SRC Homology 4 domain ; C: Carboxy terminus.

3.3.2 Inhibiteurs intracellulaires

Il s'agit de petites molécules de synthèses susceptibles d'inhiber des enzymes impliqués dans les voies de signalisation générant croissance et prolifération cellulaire dont les :

- Tyrosines kinases (TK)
- Poly (ADP-ribose) polymerases (PARPs)
- Histone désacétylases (HDACs)

3.3.2.1 Les inhibiteurs des protéines kinases

Il existe 68 agents thérapeutiques désormais approuvés par la FDA (USA) qui ciblent différentes protéines kinases, dont 58 sont prescrites pour le traitement des néoplasmes. Ces protéines kinases ciblées incluent des sérines/thréonines kinases, des tyrosines kinases non réceptrices et réceptrices (213).

Pour chacune des cibles, ont été rapportées les chefs de file ou les molécules les plus anciennes pour lesquels la littérature disposait de données étoffées avec davantage de recul.

3.3.2.1.1 Les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)

A- Dénominations communes internationales, structures et relation structure activité

a) Les inhibiteurs des tyrosine kinases non réceptrices

La protéine de fusion « *Breakpoint cluster region/abelson* » (Bcr-Abl) retrouvée dans la leucémie myéloïde chronique représente la première cible thérapeutique des inhibiteurs synthétisés. Il s'agit d'une tyrosine kinase chimérique multidomaine, constitutivement active, qui résulte d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, t(9;22) (q34;q11), formant le « chromosome Philadelphie »(214). La fusion des séquences BCR avec ABL résultante de cette translocation augmente l'activité tyrosine kinase d'Abl et lui apporte de nouveaux domaines de régulation (215). Trois principales isoformes de Bcr-Abl peuvent être formées en fonction du point de cassure sur le chromosome 22 : les protéines 185kDa, 210kDa et 230kDa(214). L'isoforme 210kDa est celui qui est suréxprimé dans les leucémies myéloïdes chroniques(Figure 69)(214).

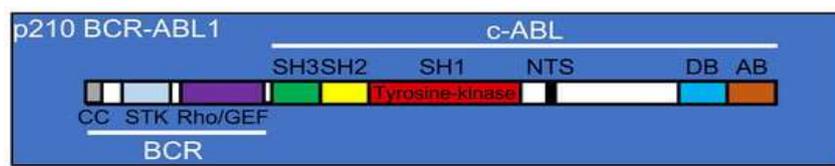


Figure 69 : Structure linéaire de la protéine de fusion Bcr-Abl p210(214)

La protéine de fusion Bcr-Abl contient dans sa partie BCR : le domaine d'oligomérisation (CC), le domaine kinase Ser/Thr et le domaine Rho/GEF(216). Tandis que la partie ABL est constituée des domaines d'homologie src (SH), du signal de translocation nucléaire (NTS) et des domaines de liaison à l'ADN et à l'actine respectivement (DB) et (AB)(216).

Abréviations : CC : *Coil-Coiled oligomerization domain* ; STK : *Serine/Threonine kinase domain* ; Rho/GEF: *Ras homolog gene family/Guanine nucleotide Exchange Factors domain* ; SH : *SRC Homology domain* ; NTS : *Nuclear Translocation signal* ; DB : *DNA Binding domain* ; AB : *Actin Binding domain*(214).

La cible précise au sein de la protéine correspond au site catalytique accueillant une molécule d'ATP qui intervient dans une éventuelle phosphorylation de protéine, visible en structure tertiaire de la protéine de fusion Bcr-Abl (**Figure 70**).

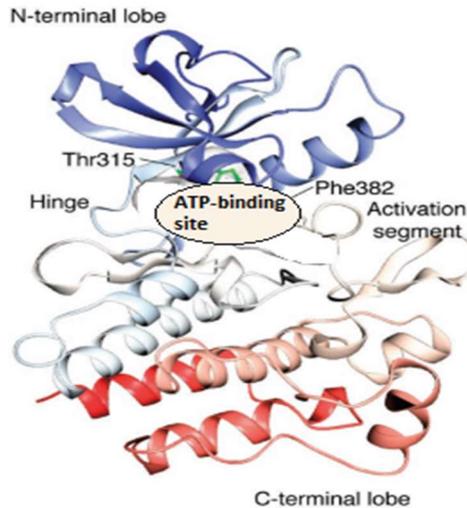
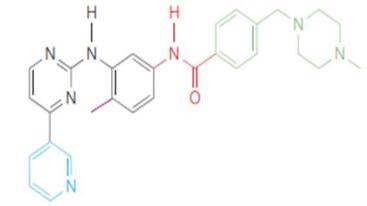
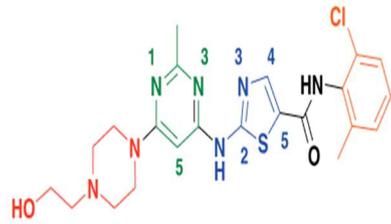
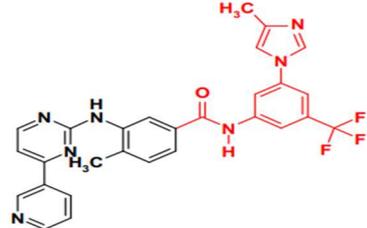


Figure 70 : Structure tertiaire de la protéine de fusion Bcr-ABI(217)

La structure cristallographique de la protéine Bcr-Abl met en évidence un domaine catalytique à deux lobes(218) .Le lobe N-terminal composé de feuillets β et le lobe C-terminal à prédominance hélicoidale α . Une région charnière relie les deux lobes et contient la poche de liaison à l'ATP ciblée par les inhibiteurs de Bcr-Abl(218).

Des exemples d'inhibiteurs de tyrosine kinases intracellulaires sont rapportés dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Exemples de structures des inhibiteurs NRTK(219–221)

DCI	IMATINIB (Gleevec®)	DASATINIB (Sprycel®)	NILOTINIB (Tasigna®)
Cible	Protéine de fusion Bcr-Abl		
Structure chimique			
Nom scientifique	4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-N-(4-méthyl-3-{[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2yl]amino}phényl)benzamide	N-(2-chloro-6-méthyl-phényl)-2-(6-(4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yl)-2-méthylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide monohydraté	N-(2-méthylphényl)-4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidin-amine
Description	En noir : structure fondamentale: dérivé aminophénylpyrimidine En bleu : groupe pyridyle en position 3' de la pyrimidine. En rouge : groupe amide attaché au cycle phényle. En violet : " flag méthyle " attaché au cycle diaminophényle. En vert : molécule N-méthyl pipérazine(219).	En rouge : groupement hydroxyéthyl-pipérazine ; En vert : groupement pyrimidine ; En bleu : groupement aminothiazole ; En noir : groupement amide ; En orange : groupement 2-chloro-6-méthylphényle(220)	En noir : fraction commune entre l'imatinib et le nilotinib; En rouge : fragments spécifiques de la nilotinib. Molécule dotée d'un groupement 3-méthylimadazole et d'un groupement trifluorométhyle (221)

L'imitanib, étant le chef de file de cette famille d'ITK, présente les relations structures-activités suivantes :

Il est issu d'une série d'optimisations à partir d'une molécule qui visait initialement à inhiber la protéine kinase C (PKC). Il s'agit d'un dérivé de la phénylaminopyrimidine présentant un potentiel de diversité élevé contre de multiples kinases avec une puissance et une spécificité augmentées (218,219) :

- Une forte inhibition de la PKC a été obtenue en introduisant un groupement pyridyle en position 3' de la pyrimidine.
- La présence d'un groupement amide sur le cycle phényle a fourni une activité inhibitrice contre les tyrosine kinases, notamment la kinase Bcr-Abl.
- Une substitution en position 6 du cycle diaminophényle abolit complètement l'activité inhibitrice de PKC
- L'ajout d'une chaîne latérale hautement polaire (une N-méthylpipérazine) a amélioré de manière significative la solubilité et la biodisponibilité orale.
- Pour éviter le potentiel mutagène des fragments d'aniline, un espaceur a été introduit entre le cycle phényle et l'atome d'azote.

b) Les inhibiteurs des récepteurs tyrosines kinases

Des molécules ciblant l'EGFR et le VEGFR ont été synthétisées afin de bloquer les voies de signalisation respectives déclenchées par ces récepteurs. Des exemples de molécules inhibitrices ont été évoqués pour chacune des types de récepteurs dans les **tableaux 14 et 15**.

- Les inhibiteurs des récepteurs de la famille de l'EGFR

Trois voies de signalisation principales ont été identifiées comme étant les voies par lesquelles les effets en aval de l'EGFR sont médiés (**Figure 71**)(223). La première voie implique la voie MAPK, qui a un impact sur l'invasion tumorale, les métastases et la prolifération cellulaire (Cf. chapitre 1.2.1 page 38)(223). La deuxième voie implique la voie PI3K/AKT, qui, en activant des facteurs de transcription nucléaires comme le NF- κ B, active les principaux signaux de survie cellulaire et d'anti-apoptose (Cf. chapitre 1.2.2 page 45)(223). La troisième voie implique la voie JAK/STAT, qui est également impliquée dans la stimulation de la transcription des gènes liés à la survie cellulaire (Cf. chapitre 1.2.3 page 52)(223).

En entrant en compétition avec l'ATP pour la liaison au domaine catalytique de la kinase, les inhibiteurs de l'EGFR, dont l'erlotinib, le géfitinib et le lapatinib, empêchent l'autophosphorylation de l'EGFR et la signalisation qui en découle(223).

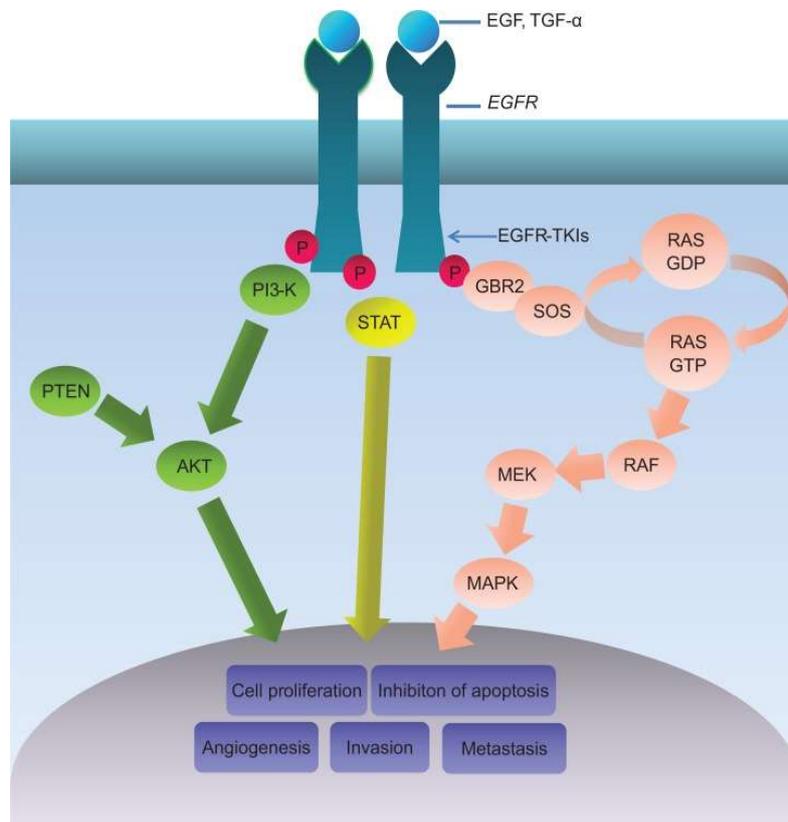
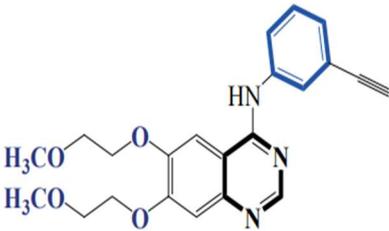
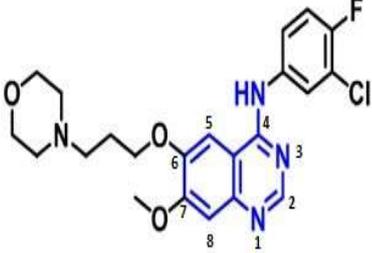
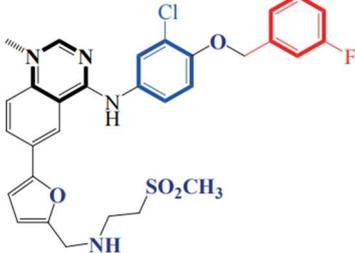


Figure 71 : Voies de signalisations déclenchées par l'EGFR(224)

Lorsque les récepteurs EGFR sont liés à leur ligands ils activent les voies de signalisation de survie, notamment les voies RAS/MAPK, PI3K/AKT et JAK/STAT, ce qui entraîne la croissance et la prolifération des cellules(225).

Abréviations : EGF : *Epidermal Growth Factor* ; EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor* ; TKIs : *Tyrosine Kinase Inhibitors* ; GRB2 : *Growth factor Receptor Bound protein 2* ; SOS : *Son Of Sevenless* ; RAS : *Rat sarcoma* ; RAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma* ; MEK : *Mitogen-activated protein kinase kinase* ; MAPK : *Mitogen-activated protein kinase* ; STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription* ; PI3K : *Phosphoinositide 3-kinase* ; AKT : *Ak strain transforming* ; PTEN : *Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10* ; P : phosphate.

Tableau 14 : Exemples de structures des inhibiteurs des RTK ciblant l'EGFR(226–231)

DCI	Erlotinib (Tarceva®)	Gefitinib (Iressa®)	Lapatinib (Tykerb®)
Structure chimique			
Nom scientifique	N-(3-éthynylphényl)-6,7-bis(2-méthoxyéthoxy)-4-quinazolinamine(228)	N-(3-chloro-4-fluorophényl)-7-méthoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy] quinazolin-4-amine (229)	N-(3-chloro-4-{{(3fluorophényl)méthyl}oxy}phényl)-6-[5-({[2(méthylsulfonyl)éthyl]amino}méthyl)-2-furanyl]-4-quinazolinamine bis(4-méthylbenzènesulfonate)monohydrate(230)
Description	Ce composé possède un fragment aminoquinoléine similaire à celui du géfitinib, mais diffère par ses substitutions ; notamment, les chaînes alcoxy et le cycle phényle cyano-substitué(231)	Le noyau quinazoline est représenté en bleu et numéroté à titre de référence. Il est substitué en position 4 par l'aniline ; et en position 6 et 7 par des groupements alcoxy : méthoxy et propoxymorpholine.	Le lapatinib est caractérisé par un noyau quinazolamine substitué par deux composés hydrophobes notamment le 3-chloro-4-[(3-fluorophényl)méthoxy]phényl ainsi que le méthylsulfonyléthylaminométhylfuran-2-yl

L'erlotinib, étant le chef de file de cette famille d'ITK, présente les relations structures-activités particulières suivantes :

Il est issu d'une recherche exhaustive d'inhibiteurs de l'EGFR kinase, qui a permis d'identifier des dérivés de 4-anilinoquinazolines en tant qu'inhibiteurs très puissants et sélectifs(232). Les éléments suivants d'une anilinoquinazoline sont ceux qui lui confèrent une forte inhibition enzymatique (229,233):

- des substituants électro-donneurs de type alcoxy aux positions 6 et 7 du noyau quinazoline
- un petit substituant lipophile à la position méta de l'aniline ;
- un NH libre en position 4 ;
- et un CH libre en positions 2, 5 et 8.

La substitution de ce composés bicyclique a amélioré la puissance tout en maintenant la sélectivité(232), notamment par les chaînes alcoxy et le cycle phényle cyano-substitué(231).

- **Les inhibiteurs des récepteurs pro-angiogéniques VEGFR**

La signalisation médiée par le facteur « *Vascular Endothelial Growth Factor* » VEGF joue un rôle clé dans la formation et la croissance des vaisseaux sanguins(234). Ce facteur est impliqué dans l'activation de l'expression génétique, le contrôle de la perméabilité vasculaire et la stimulation de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules au cours du développement de nouveaux vaisseaux sanguins(234). Ces effets sont déclenchés par l'activation des diverses voies de signalisation en aval, notamment la voie PI3K (Cf. chapitre 1.2.2 page 45) et la voie MAPK (Cf. chapitre 1.2.1 page 38)(**Figure 72**)(235). Parmi toutes les interactions ligand-récepteur des membres de la famille du VEGF, la liaison du VEGF-A au VEGFR2 est reconnue comme cruciale pour le contrôle de l'angiogenèse tumorale, et la suppression de cette interaction est la cible principale des traitements anti-VEGF(235).

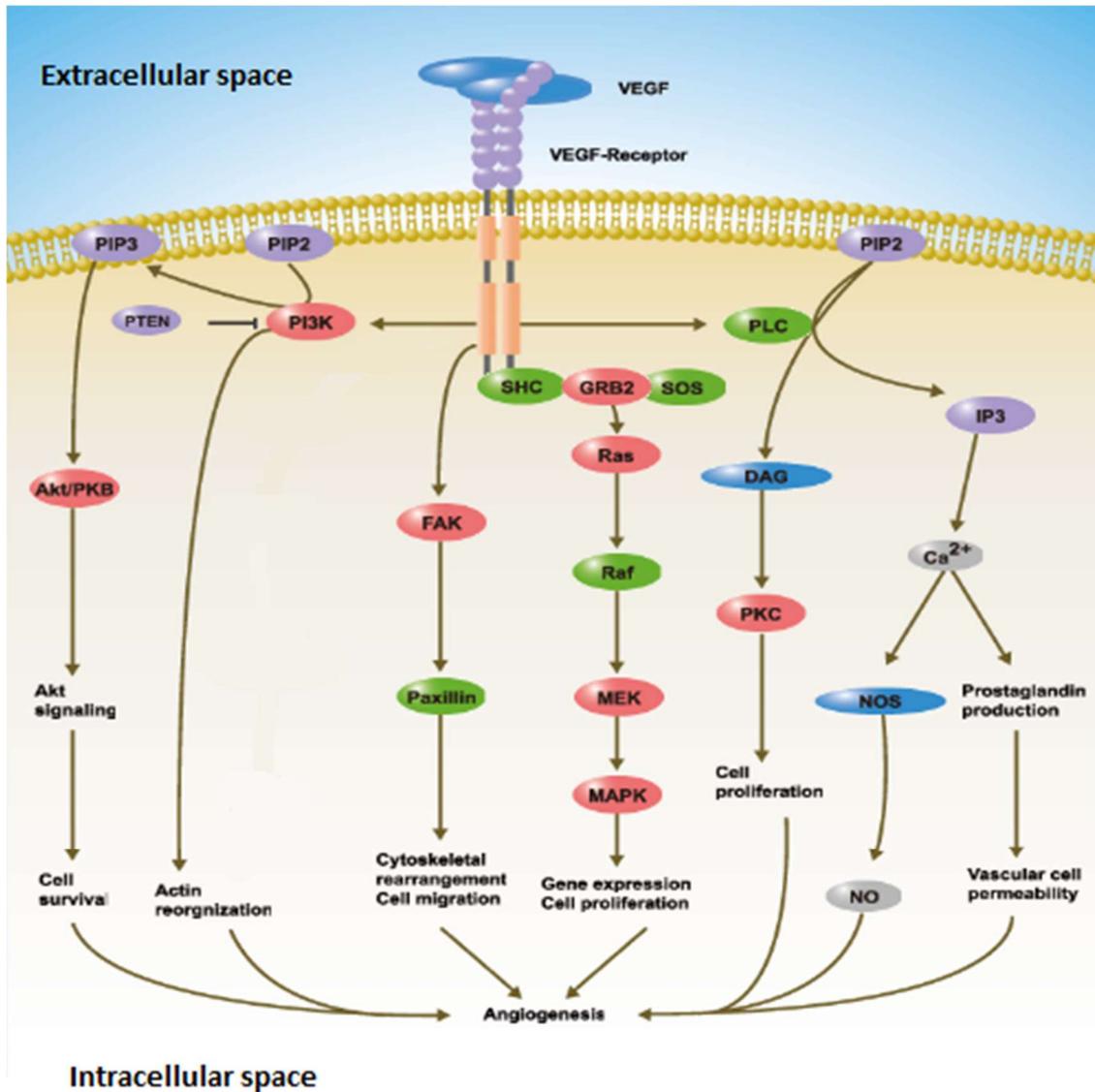
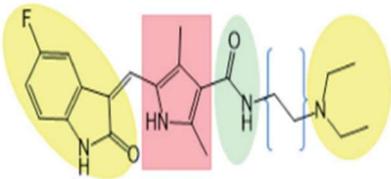
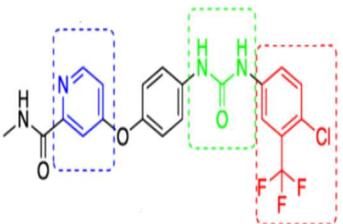
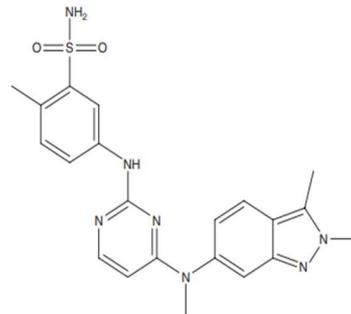


Figure 72 : Voies de signalisations déclenchées par le VEGFR(236)

La cascade de signalisation du VEGF comprend : la voie Ras/MAPK régulant la prolifération cellulaire et l'expression des gènes, la voie FAK/paxilline impliquée dans le réarrangement du cytosquelette ; la voie PI3K/AKT régulant la survie cellulaire et la voie PLC γ contrôlant la perméabilité vasculaire(234).
Abréviations : EGF : *Epidermal Growth Factor* ; EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor* ; TKIs : *Tyrosine Kinase Inhibitors* ; GRB2 : *Growth factor Receptor Bound protein 2* ; SOS : *Son Of Sevenless* ; RAS : *Rat sarcoma* ; RAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma* ; MEK : *Mitogen-activated protein kinase kinase* ; MAPK : *Mitogen-activated protein kinase* ; STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription* ; PI3K : *Phosphoinositide 3-kinase* ; AKT : *Ak strain transforming* ; PTEN : *Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10* ; PIP2 : *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* ; FAK : *Focal adhesion kinase* ; DAG : *Diacylglycerol* ; PKC : *Protein kinase C* ; NOS : *Nitric oxide synthase* ; NO : *Le monoxyde d'azote*.

Tableau 15 : Exemples de structures des inhibiteurs des RTK ciblant le VEGFR(237–241)

DCI	Sunitinib (Sutent®)	Sorafénib (Nexavar®)	Pazopanib (Votrient®)
Structure chimique			
Nom scientifique	N-(2-Diethylaminoethyl)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide	4-[4-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoylamino]phenoxy]-N-methyl-pyridine-2-carboxamide	5-({4-[(2,3-Dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]pyrimidin-2-yl} amino)-2-methylbenzenesulfonamide
Description	Les constituants sont respectivement de gauche à droite : un noyau indolin-2-one en jaune, un cycle pyrrole en rose et une chaîne latérale diethylaminoethyl amide.	Le noyau pyridine est représenté en bleu, le motif urée en vert et le noyau trifluorométhyle phényle en rouge(238).	Ce composé possède un noyau 2,4-pyrimidinediamine substitué par un cycle indazole et une fraction 2-méthylbenzènesulfonamide, ce qui est unique parmi les inhibiteurs de kinases(240).

Le sunitinib, étant le chef de file de cette famille d'ITK, présente les relations structures-activités particulières suivantes :

Il s'agit d'un inhibiteur multikinase de type indol-2-one ciblant VEGFR-1 et VEGFR-2, PDGFR β et d'autres kinases (240). L'optimisation de ce composé a été réalisée en modifiant le noyau indolin-2-one substitué par un pyrrole en position 3 (241).

- La diversification en position 4' sur le cycle pyrrole sert de support à l'amélioration des propriétés pharmacocinétiques de l'indolin-2-one. Corrigeant ainsi la faible solubilité et la forte liaison aux protéines qui limitent l'activité de ces composés(242). D'autre part, la nature chimique de la chaîne latérale, incorporée en C-4' du noyau pyrrole, peut influencer la sélectivité vis-à-vis des kinases. Il a été démontré qu'un analogue basique possède une meilleure action inhibitrice envers les kinases VEGFR et le PDGFR qu'un analogue neutre ou acide.
- La substitution en halogène sur le noyau Indolinone a peu d'effet sur l'activité biochimique, mais affecte le profil de cytotoxicité. Etant plus encombrants que le fluor, le chlore et le brome présentent une cytotoxicité accrue (242).

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques des ITK

➤ Pharmacodynamie

Malgré les différences entre les kinases humaines en termes de séquence primaire, il existe des similitudes dans leurs structures tridimensionnelles, notamment dans le domaine kinase catalytiquement actif, qui contient la poche de liaison à l'ATP (243).

C'est en interagissant avec la fente produite entre les lobes N et C que la plupart des inhibiteurs de kinase perturbent la liaison de l'ATP(243). D'autre part, le motif Asp-Phe-Gly (DFG), qui apparaît au début de la boucle d'activation, joue un rôle important dans la régulation de l'activité kinase(244). En effet, il adopte une conformation "in" dans les kinases actives, avec le résidu Asp dirigé vers l'ATP lié, permettant à l'ion magnésium de se coordonner avec les groupes β - et γ - phosphate de l'ATP. En revanche, le motif DFG est tourné vers l'extérieur "out" dans les kinases inactives, de sorte que l'Asp ne coordonne plus le magnésium au niveau du site catalytique(244).

Les inhibiteurs de kinases peuvent être classés en quatre types principaux, en fonction de la conformation de la poche de liaison et du motif DFG (**figure 73**) (243):

- **Les inhibiteurs de type I** qui sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et qui se lient aux formes actives des kinases ;
- **Les inhibiteurs de type II** qui sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et qui se fixent sur les formes inactives de la kinase ;
- **Les inhibiteurs de type III** qui sont des inhibiteurs allostériques et qui se fixent exclusivement dans une poche adjacente à l'ATP ;
- **Et les inhibiteurs de type IV** qui sont des inhibiteurs allostériques et qui se fixent sur un site éloigné de la poche de liaison à l'ATP.

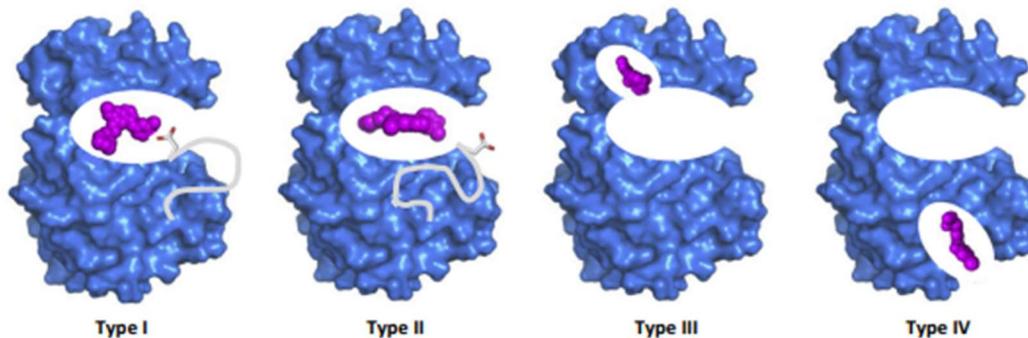


Figure 73 : Les quatre types d'inhibiteurs réversibles de kinases(243)

Les inhibiteurs de type I se lient à la conformation active de la de la kinase, le résidu aspartate (squelette blanc) du motif DFG étant orienté vers la poche de liaison à l'ATP. Les inhibiteurs de type II se lient et stabilisent la conformation inactive de la kinase, le résidu aspartate retourné étant orienté vers l'extérieur de la poche de liaison. Les inhibiteurs de type III occupent une poche allostérique adjacente à la poche de liaison à l'ATP mais ne la chevauche pas. Les inhibiteurs de type IV se fixent à une poche allostérique éloignée de la poche de liaison à l'ATP(243). Les structures en bleu sont des protéines kinases, et ceux en mauve sont des petites molécules inhibitrices des protéines kinases.

Nous présentons des exemples d'ITK selon leur mécanisme d'inhibition dans le **tableau 16** suivant :

Tableau 16 : Classification de quelques exemples d'ITK selon leurs mécanismes d'inhibition(245)

Molécule	Classification
Imatinib	II
Dasatinib	I
Nilotinib	II
Erlotinib	I
Gefitinib	I
Lapatinib	I
Sunitinib	I/II
Sorafénib	II
Pazopanib	I

L'imatinib est pris comme exemple pour décrire le mécanisme d'action des ITK dans la **figure 74**.

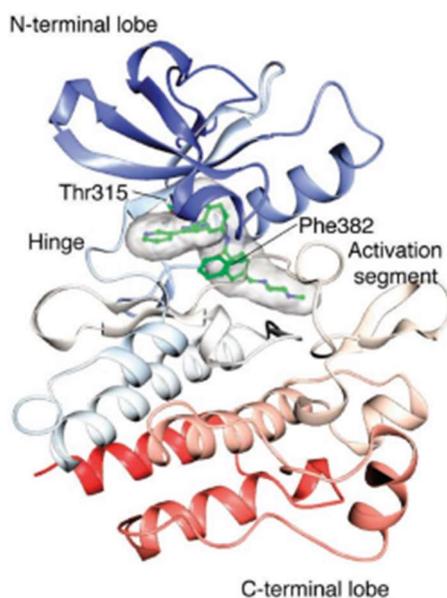


Figure 74 : La structure du domaine catalytique de cAbl en complexe avec l'imatinib(217)

Le lobe N-terminal consiste en un feuillet β et une hélice conservée (hélice C). Le lobe C-terminal est largement hélicoïdal et contient un segment d'activation. Celui-ci comprend les résidus qui, dans de nombreuses kinases, sont phosphorylés pour l'activité. La région charnière (*Hinge*) relie les deux lobes. L'imatinib est représenté lié au site de liaison à l'ATP, à partir duquel il s'étend sous l'hélice C. Thr315, le résidu " *gatekeeper* ", et Phe382, la phénylalanine conservée qui marque le début du segment d'activation, sont également marqués dans le schéma(217).

➤ Pharmacocinétique

- Absorption

La concentration plasmatique maximale de la plupart des ITK est atteinte rapidement en 3 à 6 heures, le sunitinib étant la seule exception à l'atteindre plus tardivement de 6 à 12 heures (**tableau 17,18**) (246). La biodisponibilité absolue du nilotinib a révélé une augmentation non proportionnelle de l'exposition par rapport à l'augmentation de la dose. Ceci pourrait être dû à un certain nombre de facteurs, notamment la saturation du site d'absorption, la solubilité et les interactions avec les transporteurs. Cette non-proportionnalité le distingue des autres ITK(246).

- Distribution

Les ITK sont largement distribués dans les tissus et sont fortement liés aux protéines, ce qui se traduit par un grand volume de distribution et une longue demi-vie terminale (**tableau 17,18**) (246). Le volume de distribution, l'affinité pour les protéines plasmatiques spécifiques et la pénétration dans le SNC ne sont pas encore rapportés pour tous les ITK. Cependant, comme les ITK partagent un certain nombre de caractéristiques pharmacocinétiques, des comparaisons entre elles peuvent être établies(246). L'effet de la protéine plasmatique «*Alpha Glycoprotein*» (AGP) sur la pharmacocinétique et l'efficacité des ITK est particulièrement intéressant(246). Les ITK présentent une affinité importante par rapport à cette protéine plasmatique. Or l'AGP étant souvent élevée chez les patients cancéreux, cela interfère avec la réussite du traitement(246).

- Métabolisme

Les ITK sont tous métabolisés de manière similaire (**tableau 17,18**). Ils sont largement métabolisés au niveau hépatique par le CYP3A4, les autres enzymes CYP et l'UGT ne jouant qu'un rôle mineur pour certaines ITK (sorafénib, dasatinib)(246).

- Elimination

Les ITK sont tous principalement excrétés par voie biliaire et seule une fraction mineure est éliminée par voie urinaire. La fraction du médicament inchangé dans les fèces peut varier considérablement d'un ITK à l'autre. Une fraction importante de médicament inchangé dans les fèces peut être le résultat soit d'une fraction relativement importante qui n'est pas absorbée et directement éliminée, soit d'un métabolisme hépatique peu efficace(246).

Tableau 17 : Pharmacocinétique des inhibiteurs des TK non receptrices type Bcr Abl(247)

DCI	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Dosage standard	400(-800) mg	50-140 mg	400(-800) mg
Administration	orale		
Biodisponibilité (%)	98	14-34	> ou = 30
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	95	96	98
Volume de distribution (L)	347	2505	--
Métabolisme	CYP3A4 CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4
Demi-vie (h)	18-40	5-6	15-24
Temps nécessaire pour atteindre la Cmax (h)	2-4	0.5-6	--
Elimination	fécale 68% urinaire 13% inchangée 20%	fécale 85% urinaire 4% inchangée 19%	fécale 94% inchangée 69%

Tableau 18 : Pharmacocinétique des inhibiteurs des RTK(247,248)

DCI	Géfitinib	Erlotinib	Lapatinib	Soratinib	Sunitinib	Pazopénib
Dosage standard	250(-500) mg	(100-)150 mg	175-1800 mg	400 mg	(37.5-)50 mg	800 mg
Administration	orale					
Biodisponibilité (%)	60	100 postprandiale, 60 à jeun	multipliée par 4,3 en cas de repas riche en lipides	29-49	98	13.5–38.9
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	90	92-95	99	99.5	90-95	>99.9
Volume de distribution (L)	1400	94-232	--	--	2230	
Métabolisme	CYP3A4 CYP2C19	CYP3A4 CYP1A2	CYP3A4 CYP2C8	CYP3A4 UGT1A9	CYP3A4	
Demi-vie (h)	48	24-36	24	25–48	40-80	31.1
Temps nécessaire pour atteindre la Cmax (h)	3-7	1-7	3-6	3	6-12	3
Elimination	fécale 86% urinaire 4%	fécal 83% urinaire 8% Inchangée 1%	fécale 71% urinaire 2% Inchangée 27%	fécale 77% urinaire 19% principalement sous forme de métabolites	fécale 61% urinaire 16%	fécale 82.2% urinaire 2.6%

➤ Pharmacotoxicologie des ITK

Les protéines kinases sont largement distribuées et elles remplissent des rôles physiologiques variés dans différents organes et systèmes corporels. Par conséquent, on peut prévoir que leur inhibition, à moins qu'elle ne soit très sélective pour une seule voie médiée par un ligand et très spécifique à un organe, aura à la fois des effets souhaités (efficacité) et indésirables (toxicité)(249). Ainsi, les profils de toxicité des inhibiteurs de kinases peuvent varier de manière significative en fonction de la cible exacte inhibée, et peuvent se développer de manière insidieuse (**Tableau 19**) (250).

Tableau 19 : Indications et effets indésirables des ITK(250)

Médicament	Indication	Effets indésirables communs	Effets indésirables graves
Imatinib (<i>Gleevec</i> ®)	LMC, LAL et LLC à chromosome Philadelphie positif. SMD, trouble myéloprolifératif chronique. Leucémie chronique éosinophile. Syndrome hyperéosinophilique. Dermatofibrose protuberans et TSGI.	Éruption cutanée, diarrhée, vomissements, arthralgie, œdème, céphalées, prise de poids.	Dysfonctionnement ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive, tamponnade cardiaque, choc cardiogénique, perforation gastro-intestinale, perte auditive neurosensorielle, insuffisance respiratoire aiguë, augmentation de la pression intracrânienne.
Dasatinib (<i>Spycel</i> ®)	LMC et LAL à chromosome Philadelphie positif.	Rétention de liquide corporel, éruption cutanée, maux de tête, dyspnée, anomalies électrolytiques.	Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique/pleural, intervalle QT prolongé, colite hémorragique.
Nilotinib (<i>Tasigna</i> ®)	LMC à chromosome de Philadelphie positif	Prurit, sueurs nocturnes, éruption cutanée, diarrhée, nausées, vomissements, arthralgies, myalgies, céphalées, toux, fatigue, alopecie.	Allongement de l'intervalle QT, cytopénies, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, artériopathie oblitérante périphérique.
Gefitinib (<i>Iressa</i> ®)	CBNPC métastatique avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution de l'exon 21 de l'EGFR	Éruption acnéiforme ou pustuleuse, folliculite, inflammation paronychiaie, diarrhée.	Atteinte respiratoire (en particulier chez les patients ayant déjà subi une chimiothérapie ou une radiothérapie), pneumopathie interstitielle, hémorragie tumorale.
Erlotinib (<i>Tarceva</i> ®)	CBNPC métastatique ou localement avancé, avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou substitution L858R Cancer du pancréas métastatique ou avancé en association avec la gemcitabine	Œdème, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleurs abdominales, éruption cutanée, alopecie, toux, dépression, fatigue, fièvre.	Éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dysrythmie cardiaque, infarctus du myocarde, syncope, occlusion intestinale, maladie pulmonaire interstitielle, perforation/ulcération de la cornée, croissance anormale des cils.

Tableau 19 : Indications et effets indésirables des ITK (suite)(250)

Médicament	Indication	Effets indésirables communs	Effets indésirables graves
Lapatinib (<i>Tykerb</i> ®)	Cancer du sein surexprimant HER-2	Diarrhée, nausées, vomissements, réaction cutanée main-pied, éruption cutanée, anémie, transaminite, hyperbilirubinémie, fatigue.	Allongement de l'intervalle QT, dysfonctionnement ventriculaire gauche, hépatotoxicité, pneumopathie interstitielle.
Sorafenib (<i>Nexavar</i> ®)	CCR avancé. CHC non résécable. Cancer de la thyroïde localement avancé ou métastatique réfractaire au traitement à l'iode radioactif.	Diarrhée, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales, anomalies électrolytiques, fatigue, éruption cutanée, réaction cutanée main-pied, alopecie.	Hémorragie, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT, réactions cutanées graves, tumeurs épithéliales cutanées.
Sunitinib (<i>Sutent</i> ®)	CCR avancé, TSGI. Tumeur neuroendocrine pancréatique non résécable ou avancée.	Diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, altération de la perception gustative, coloration jaune de la peau, éruption cutanée, élévation de l'acide urique, hypothyroïdie, toux, fatigue.	Thrombocytopénie, hémorragie tumorale, allongement de l'intervalle QT, dysfonctionnement du ventricule gauche, nécrose tissulaire, nécrose aseptique de la mâchoire, hémoptysie, hépatotoxicité.
Pazopanib (<i>Votrient</i> ®)	CCR avancé. Sarcome des tissus mous avancé.	Hypertension, changement de couleur des cheveux, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, arthralgies, myalgies, céphalées, anomalies électrolytiques, dyspnée, fatigue.	Hémorragie, hépatotoxicité, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, hypothyroïdie, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, pneumothorax.

Abréviations : LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LLC : leucémie lymphocytaire chronique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; TSGI : tumeurs stromales gastro-intestinales ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CCR : carcinome à cellules rénales ; CHC : carcinome hépato-céphalique

C- Echappement au traitement par ITK

En général, la résistance aux ITK peut être classée en deux catégories (251) :

- Résistance intrinsèque ou dite « primaire », lorsque la tumeur ne répond pas au traitement(251). Les bases de cette résistance *de novo* sont généralement moins connues(252). Si les concepts fondamentaux de certaines formes de résistance intrinsèque peuvent être essentiellement comparables à ceux de la résistance acquise, d'autres mécanismes intrinsèques uniques, comme la variation germinale des voies de réponse cancéreuse, peuvent également exister(252).
- Résistance acquise ou dite « secondaire », lorsque la résistance survient après une réponse initiale au traitement par ITK et une sélection progressive de cellules tumorales résistantes(251). Les mécanismes à l'origine de cette résistance et qui conduisent à l'échec du traitement par les ITKs peuvent être énoncés comme suit (**figure 75**) :

➤ **Mutations**

Le principal mécanisme est la présence de mutations ponctuelles au niveau même du site de liaison de la kinase avec l'ITK, induisant une diminution d'affinité des ITKs pour le site(253). D'autres mutations peuvent se produire autour du site de liaison entraînant d'importants changements de conformation, empêchant l'approche des ITKs par encombrement stérique. D'autres mutations encore peuvent conférer à l'ATP une prédominance dans la liaison compétitive à la kinase, par rapport aux ITKs (253).

➤ **Modification du nombre de copies de gènes et du niveau d'expression des protéines**

L'amplification du gène MET représente la preuve la plus solide que les cellules traitées par des ITK ont tendance à acquérir des altérations génétiques pour tolérer l'inhibition. Le gène MET code un récepteur tyrosine kinase qui agit comme un récepteur du facteur de croissance HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) et est impliqué dans l'invasion, les métastases et l'angiogenèse des tumeurs. L'amplification de MET induite par le Gefitinib et l'Erlotinib entraîne une surexpression du récepteur et une activation indépendante du ligand (253). L'amplification du gène BCR-ABL ou l'augmentation des niveaux d'ARNm sont d'autres mécanismes connus de résistance à l'Imatinib. Ces deux mécanismes sont responsables d'un niveau élevé de protéines

qui peuvent rétablir la signalisation oncogène en présence d'une concentration donnée de médicament(253).

➤ **Modification des voies de signalisation**

Les cellules cancéreuses peuvent survivre et remplacer l'absence de signal lors de la thérapie ciblée en activant une voie de signalisation modifiée, ce qui entraîne l'acquisition d'une résistance aux médicaments(253).

➤ **Mécanismes de résistance liés à l'afflux/efflux du médicament**

Les petites molécules ITKs ne peuvent fonctionner *in vivo* que si elles ont un bon accès à leur cible au sein de la cellule(254). Dans les lignées cellulaires tumorales, la multirésistance est souvent associée à une diminution de l'accumulation cellulaire de médicaments dépendant de l'ATP(253). La surexpression des pompes d'efflux multi-médicaments dépendant de l'ATP que sont les protéines transporteuses *ATP-binding cassette* (ABC) réduisent la concentration de médicaments à l'intérieur des cellules en les expulsant hors de la cellule cible ou des cellules du tractus gastro-intestinal(253,255). On peut citer l'exemple de la glycoprotéine P ou de la protéine de résistance du cancer du sein BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) qui confèrent une résistance vis-à-vis de l'imatinib et du Gefitinib (253). Contrairement à ces transporteurs responsables de l'efflux des ITKs, l'afflux d'imatinib est assuré par le transporteur *human organic cation transporter 1* (hOCT1)(254). Par conséquent, l'expression de ce transporteur peut être un modulateur clé du taux intracellulaire du médicament. L'imatinib peut également se lier à l' α -glycoprotéine acide, diminuant sa concentration plasmatique libre et, par conséquent, sa concentration intracellulaire(254).

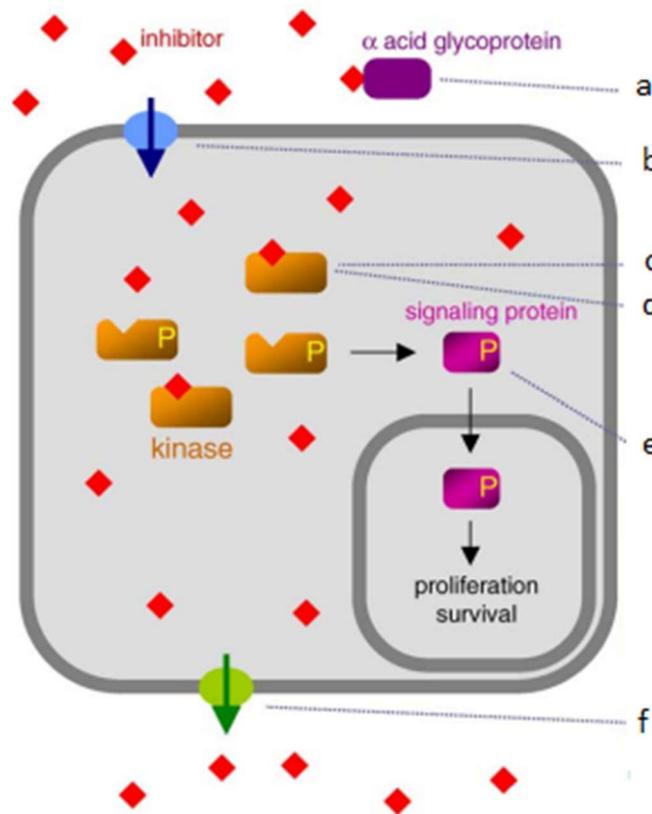


Figure 75 : Mécanismes de résistance secondaire aux ITK(254)

(a) Séquestration extracellulaire de l'inhibiteur par liaison à l' α -glycoprotéine acide(254). (b) Diminution de l'expression ou de l'activité des pompes d'afflux du médicament(254). (c) Mutation de la kinase cible. (d) Surexpression de la kinase cible(254). (e) Changement de voie ou activation de composantes de signalisation en aval. (f) Augmentation de l'expression ou de l'activité des pompes d'efflux des médicaments(254). Abréviation : « P » : protéine phosphorylée

3.3.2.2 Autres inhibiteurs enzymatiques

3.3.2.2.1 Les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase

Les poly (ADP-ribose) polymérases (PARP) sont une famille de 17 protéines catalysant les réactions de polymérisation de l'ADP-ribose (PARylation) avec pour substrat le NAD⁺, ce qui entraîne la production de polymères d'ADP-ribose (PAR) de tailles variables (**Figure 75**)(256). Les PARP sont impliquées dans plusieurs processus cellulaires, notamment la réponse au stress, le remodelage de la chromatine, la réparation de l'ADN et l'apoptose(257). La PARP1, membre le plus connu et le plus étudié de cette famille, a été initialement identifié pour son rôle dans la détection et la réparation des cassures simple brin de l'ADN (SSB) (Cf. chapitre 2.3.1 page 74)

(Figure 76)(257). Étant donné que les erreurs de réplication de l'ADN et les déficiences des voies de réparation sont des caractéristiques du cancer, l'importance des PARP dans la réparation de l'ADN a motivé la recherche d'inhibiteurs de PARP comme traitements potentiels du cancer(258).

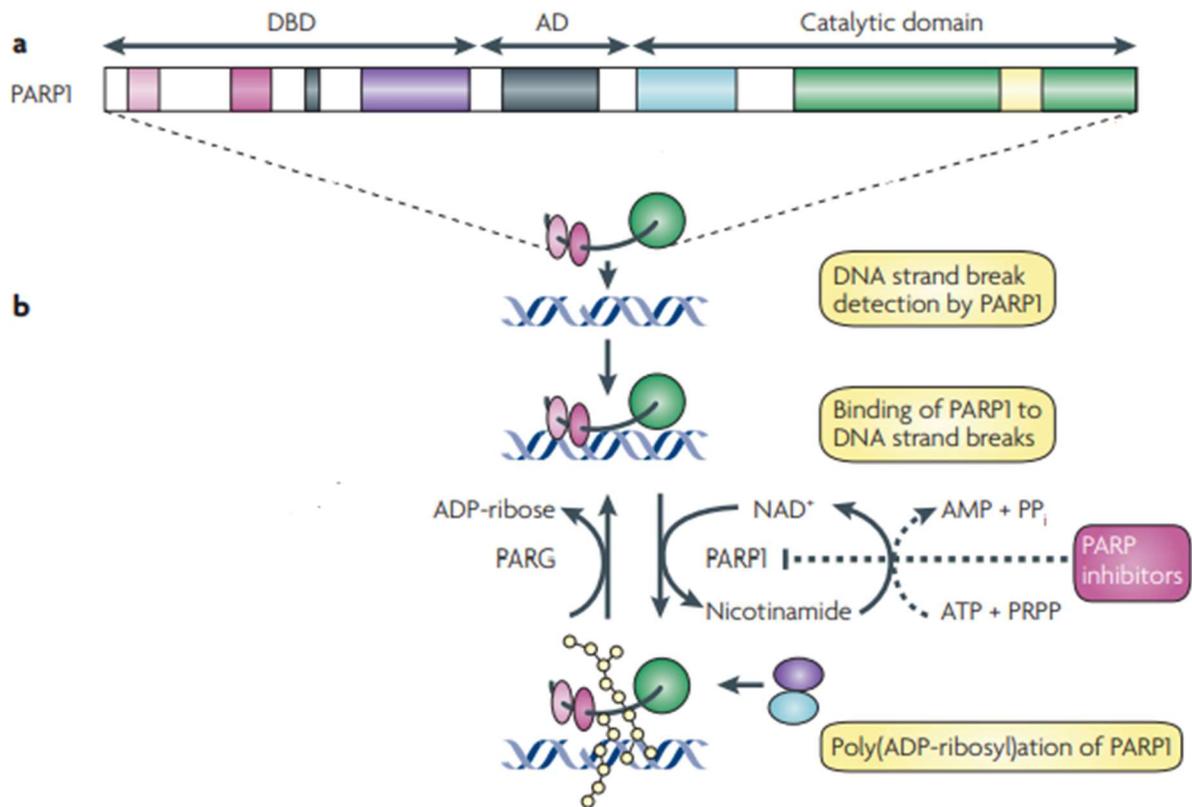


Figure 76 : Caractéristiques structurales et fonctionnelles de la protéine PARP1(259)

a) La poly(ADP-ribose) polymérase 1 (PARP1) est représentée avec ses domaines de liaison à l'ADN (DBD), d'automodification (AD) et catalytique(259).

b) PARP1 détecte les dommages à l'ADN par l'intermédiaire de son DBD(259). Cela active PARP1 pour synthétiser le poly(ADP) ribose (PAR ; perles jaunes) sur les protéines acceptrices. En raison de la charge négative dense de PAR, PARP1 perd son affinité pour l'ADN, ce qui permet le recrutement des protéines de réparation par PAR sur l'ADN endommagé (cercles bleus et violets) (259). La poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) hydrolyse la PAR en molécules d'ADP-ribose et en PAR libre(259). Le NAD⁺ est reconstitué par la conversion enzymatique du nicotinamide en NAD⁺ aux dépens du PRPP et de l'ATP(259).

Abréviations : PARP1 : La poly(ADP-ribose) polymérase 1 ; DBD : *DNA-binding domain* ; AD : *Automodification domain* ; NAD : *Nicotinamide adenine dinucleotide* ; ATP : Adenosine triphosphate ; AMP : Adenosine monophosphate ; PRPP : Phosphoribosylpyrophosphate

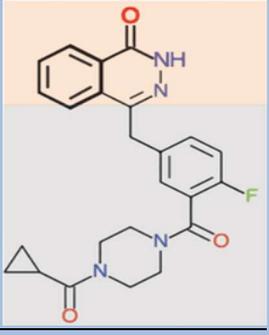
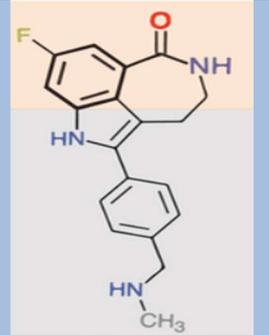
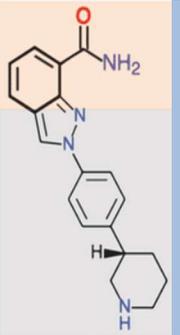
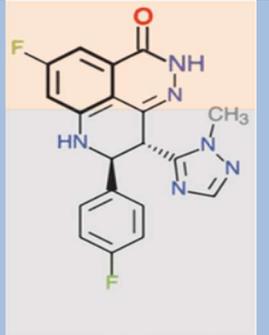
Principe de la létalité synthétique

La létalité synthétique est définie comme étant une condition où l'inhibition isolée de l'un de deux gènes différents est compatible avec la viabilité de la cellule atteinte, alors que l'inhibition simultanée des deux gènes, rend la cellule incapable de survivre(260). Cette létalité peut être observée dans le contexte de l'association des inhibiteurs de PARP avec une tumeur présentant une mutation BRCA(260). En effet, les tumeurs présentant ce type de mutations sont déficientes au niveau du mécanisme de réparation de type recombinaison homologue (HR), principale voie de réparation des cassures double-brin pendant la réplication cellulaire(260,261). Lorsque les inhibiteurs de PARP empêchent la réparation des cassures simple brin (SSB), ces derniers non réparés peuvent être convertis en cassures double-brin (DSB) toxiques pour les cellules(261). Ainsi, c'est l'inhibition simultanée de la réparation de l'ADN induite par les inhibiteurs de PARP qui peut entraîner la mort des cellules tumorales par apoptose(260).

A- Dénominations communes internationales et structures

Il s'agit de petites molécules inhibitrices de l'action des PARP agissant au niveau intracellulaire des cellules cancéreuses (**tableau 20**) (262). Ils exercent une inhibition compétitive au niveau de la poche de fixation du NAD⁺ des enzymes PARP et sont principalement sélectifs pour PARP-1 et PARP-2(262).

Tableau 20 : Structures des inhibiteurs de la PARP(263–267)

DCI	Olaparib	Rucaparib	Niraparib	Talazoparib
Structure chimique				
Nom scientifique	4-[[[3-[4-(cyclopropanecarbonyl)piperazine-1-carbonyl]-4-fluorophenyl)methyl]-2H-phthalazin-1-one(264)	6-fluoro-2-[4-(methylaminomethyl)phenyl]-3,10-diazatricyclo[6.4.1.0 ⁴]trideca-1,4,6,8(13)-tetraen-9-one(265)	2-[4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl]indazole-7-carboxamide(266)	(11S,12R)-7-fluoro-11-(4-fluorophenyl)-12-(2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2,3,10-triazatricyclo[7.3.1.0]trideca-1,5(13),6,8-tetraen-4-one(267)
Description	Le noyau pharmacophore du benzamide partagé par tous les inhibiteurs cliniques de la PARP est mis en évidence en gras et coloré en orange(263). Le reste de la structure chimique qui n'est pas partagée entre les inhibiteurs et qui leur confère une taille et une flexibilité différentes est coloré en gris(263).			

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques

➤ Pharmacodynamie

L'action des inhibiteurs de PARP (PARPi) repose sur le concept de létalité synthétique (figure 77).

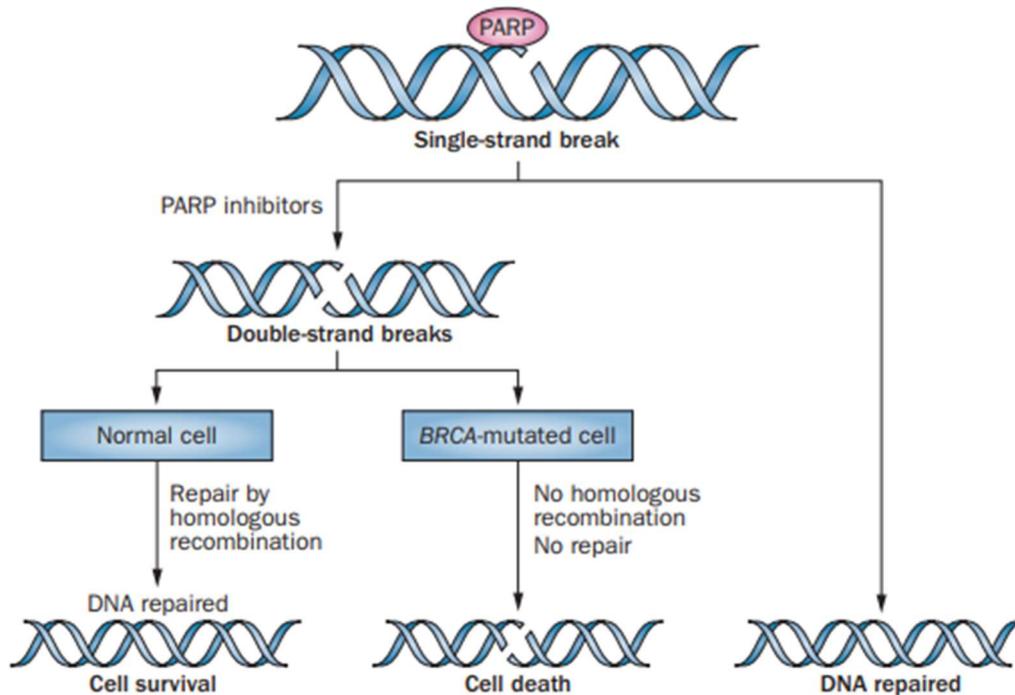


Figure 77 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la PARP(258)

La PARP se lie aux cassures simple brin de l'ADN et recrute d'autres enzymes pour réparer les lésions de l'ADN. L'incapacité à réparer les cassures simple brin induites par l'inhibition de PARP peut entraîner des cassures double brin pendant la réplication de l'ADN. Toutefois, ces lésions de l'ADN peuvent également être réparées par des mécanismes de recombinaison homologue (HR). Les gènes BRCA1 et BRCA2 codent des composants clés de ces voies HR et, par conséquent, les tumeurs à BRCA mutantes sont intrinsèquement déficientes dans la réparation de l'ADN. Étant donné que les processus de réparation de l'ADN restent intacts dans les cellules non cancéreuses, qui conservent généralement au moins une copie fonctionnelle de BRCA1 et BRCA2, on suppose que l'inhibition de la PARP tue sélectivement les cellules cancéreuses, en épargnant les tissus normaux(258).

Au cours de la dernière décennie, quatre PARPi (olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib) ont été approuvés par la FDA (USA) pour un usage clinique (**tableau 21**)(262).

Tableau 21 : Indications des inhibiteurs de PARP approuvés par la FDA(268)

Molécule	Olaparib	Rucaparib	Niraparib	Talazoparib
Indication	Cancer du sein et Cancer de l’ovaire	Cancer de l’ovaire	Cancer de l’ovaire	Cancer du sein

➤ Pharmacocinétique

L'administration orale des inhibiteurs de la PARP est pratique et présente une observance favorable chez la majorité des patients, mais elle peut être affectée par de nombreux facteurs, notamment l'alimentation, les enzymes métaboliques et les transporteurs(269). D'autre part, le métabolisme des inhibiteurs de la PARP, en particulier ceux qui sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, est également à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique(269). Le **tableau 22** résume les paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la PARP approuvés par la FDA

Tableau 22 : Pharmacocinétiques des inhibiteurs de PARP(260)

DCI	Olaparib	Rucaparib	Niraparib
Posologie	300 mg x2/jour	600mg x2/jour	300mg x2/jour
Administration	Orale		
Biodisponibilité	ND	30–45%	73%
Liaison aux protéines plasmatiques	Fraction liée dose-dépendante : A 1 µg/mL : 91% A 40 µg /mL : 70%	70.2%	83%
Volume de distribution	167 L	113–262 L	1311 L
Métabolisme : principales enzymes	Les CYP3A4/5	CYP2D6, CYP1A2 et CYP3A4	Carboxyesterases
T _{1/2}	11.9 h	25.9 h	48-51 h
T _{max}	1–3 h	1.9 h	ND
<i>Abréviations : T_{1/2} : temps de demi-vie ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la Concentration maximale ; ND : Non déterminée</i>			

➤ **Pharmacotoxicologie des inhibiteurs de la PARP**

Malgré leur mécanisme d'action spécifique, les inhibiteurs de la PARP peuvent présenter une série d'effets indésirables(270).

- **Toxicité hématologique**

Il s'agit d'effets indésirables communs des PARPi et constituent la cause la plus fréquente de modification de dose, d'interruption et d'arrêt du traitement(271). Parmi ces effets figurent l'anémie, la neutropénie et la thrombocytopenie(270).

- **Troubles gastro-intestinaux**

Les symptômes fréquemment constatés dans cette catégorie sont les nausées, la constipation, les vomissements et la diarrhée(270).

- **Toxicité rénale**

Une augmentation de la créatinémie, associée aux inhibiteurs de la PARP, est généralement observée au cours des premières semaines de traitement et se stabilise ensuite avec la poursuite du traitement(270).

- **Autres**

La fatigue et les anomalies biochimiques, telles que l'hypercholestérolémie et l'augmentation des taux d'aminotransférase sérique, sont d'autres effets indésirables fréquents des inhibiteurs de la PARP(270).

C- Echappement au traitement

Malgré le succès des PARPi, l'utilisation croissante de ces médicaments dans la pratique clinique a soulevé le problème de la résistance aux PARPi, qui reste un défi thérapeutique(272). Les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP peuvent être classés en plusieurs catégories(273).

1. Restauration de la HR : Des mutations qui rétablissent l'activité des protéines BRCA annulent l'effet de létalité synthétique induit par l'inhibition de la PARP, et peuvent donc conférer un rétablissement de l'action de la PARP(273). D'autres changements qui affectent l'équilibre entre les mécanismes de réparation des cassures double brin d'ADN, sujets aux erreurs, pourraient également rétablir efficacement les mécanismes de réparation des cassures de l'ADN, entraînant une résistance aux inhibiteurs de PARP, comme par exemple

la perte de fonction de la protéine p53 qui s'est avérée restaurer la recombinaison homologue (HR), même dans les cellules déficientes en BRCA(273)

- 2. La stabilisation de la fourche de réplication :** Parallèlement à leur rôle dans la réparation de l'ADN, la PARP et les protéines BRCA sont également impliquées dans la réplication de l'ADN et la stabilisation des fourches de réplication(273). Une étude préclinique a montré que la protection et la stabilisation des fourches de réplication sauvent les cellules souches déficientes en BRCA, indépendamment de tout effet sur le HR(273). Les PARPis sont ainsi connus pour induire la dégradation d'une fourche de réplication non protégée et, par conséquent, une stabilisation accrue des fourches de réplication confère une résistance aux PARPis(272).
- 3. Equilibre de la PARylation :** La fonction de la PARP dans la réparation de l'ADN dépend de sa capacité à catalyser la PARylation des protéines nucléaires. La poly-ADP-ribose glycohydrolase (PARG) est une enzyme antagoniste de la PARP qui digère les fragments de poly-ADP-ribose en ADP-ribose et annule efficacement cette PARylation(273). La PARG endogène semble être crucial pour le succès du traitement par inhibiteur de PARP, d'après les études précliniques qui ont montré que la déplétion de la PARG rétablit partiellement la signalisation de PARP1 dans le cadre d'un traitement par inhibiteur de PARP(273). Par conséquent, la perte de PARG entraîne l'accumulation de la poly-ADP-ribose (PAR) dans les cellules traitées par PARPis, avec le sauvetage de la signalisation des dommages à l'ADN dépendante de PARP1, réduisant ainsi l'activité de piégeage de PARP1 sur l'ADN, ce qui entraîne finalement une résistance à PARPis(272).
- 4. Efflux de médicaments :** Certaines données suggèrent que la résistance aux PARPis pourrait être liée à l'expression accrue des gènes des transporteurs d'efflux de médicaments engendrant l'augmentation de leur élimination des cellules et donc entamant leur efficacité (272).

3.3.2.2.2 Les inhibiteurs de l'HDAC

Les histone désacétylases (HDAC) sont des enzymes qui jouent un rôle clé dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes en remodelant la chromatine(274).

D'après l'homologie de leur séquence, les HDAC sont classées en quatre classes(275). Les HDAC de classe I (HDAC1-3 et 8), de classe IIa (HDAC4, 5, 7 et 9), de classe IIb (HDAC6 et 10) et de classe IV (HDAC11) contiennent des domaines de liaison au zinc et appartiennent donc au groupe canonique des HDAC dépendantes du zinc(275). Cependant, les HDAC de classe III constituent la famille de protéines NAD⁺-dépendantes(275). Comme ces dernières ne sont pas sensibles à l'inhibition par les inhibiteurs d'HDAC et que leur rôle dans le cycle cellulaire n'est toujours pas clair, les HDAC dépendantes du zinc suscitent un intérêt particulier (Figure 78)(276).

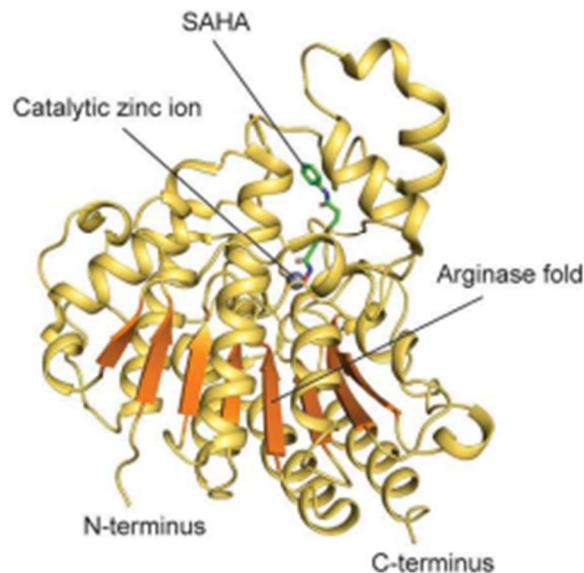


Figure 78 : Structure cristalline de la protéine HDAC 2 dépendante du zinc(275)

L'HDAC 2 est constitué d'un domaine catalytique dépendant de zinc, d'hélices α représentés en jaune ainsi que d'un pli central d'arginase coloré en orange, constitué de huit brins β parallèles caractéristiques(275). L'inhibiteur SAHA est également représenté lié à l'ion Zn^{2+} du domaine catalytique(275).

Abréviations : HDAC 2 : *Histone deacetylase 2* ; SAHA : *Soruberoylanilide Hydroxamic Acid* ou Vorinostat

Le site actif des HDACs dépendant du zinc est constitué d'une poche tubulaire courbée dotée d'une cavité de taille importante. Deux résidus histidine adjacents, deux résidus aspartate et un résidu tyrosine fonctionnent comme un système de relais de charge pour réaliser l'activité

enzymatique des HDACs. Le fonctionnement de ce mécanisme de relais de charge nécessite également un ion Zn^{2+} fixé au fond de la cavité de la poche (**figure 79**)(276).

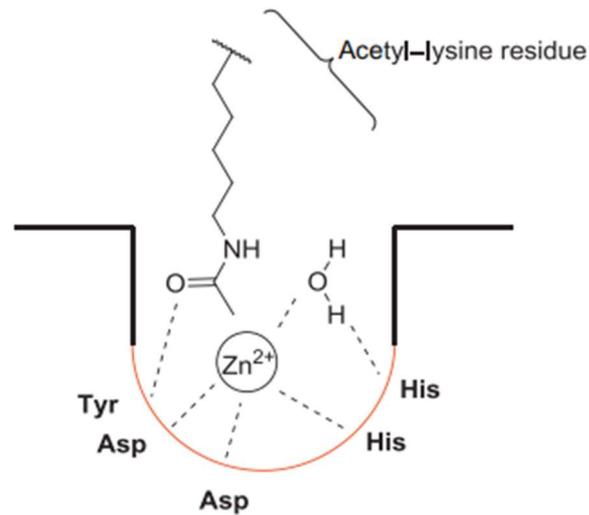


Figure 79 : Le site catalytique des HDAC zinc-dépendants(276)

Au niveau de la poche catalytique des HDAC, l'interaction du Zn^{2+} avec le résidu d'acétyl-lysine permet de réaliser l'activité enzymatique de désacétylation propre aux HDAC zinc-dépendants.

Des protéines de base appelées histones assemblent l'ADN en nucléosomes(276). Ceux-ci constituent les sous-unités fondamentales de la chromatine. La modification des histones par des réactions telles que l'acétylation affecte la transcription, la réparation et la réplication de l'ADN(276). Cette acétylation est contrôlée par l'équilibre entre les histones désacétylases (HDAC) et les histones acétyltransférases (HAT)(277). Ces derniers réalisent le transfert du groupement acétyl de l'acétyl CoA vers un résidu lysine des protéines histones(276). Cela réduit l'affinité des histones pour l'ADN chargé négativement en neutralisant la charge positive de l'histone. Par conséquent, cela autorise les processus en aval tels que la transcription(276). Tandis que les HDAC suppriment le groupement acétyl lorsque la transcription du gène n'est plus nécessaire, ce qui permet aux histones de se lier à l'ADN et de rétablir un accès restreint à l'ADN (**Figure 80**)(276).

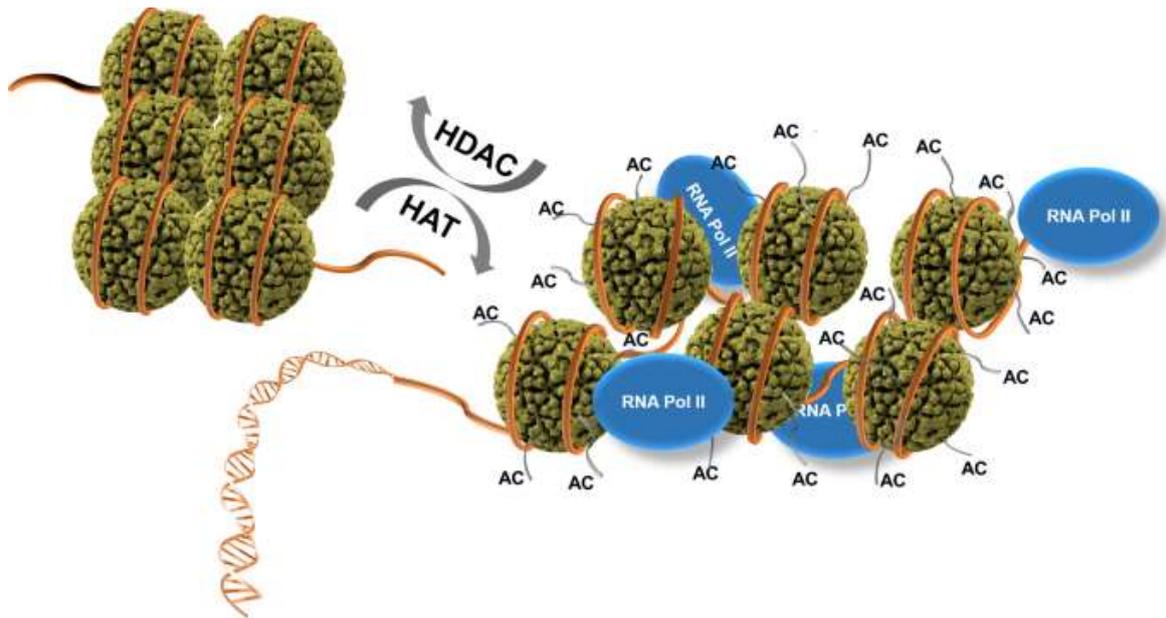


Figure 80 : Régulation de l'expression des gènes par l'histone acétylase (HAT) et l'histone désacétylase (HDAC)(278)

La HAT permet d'obtenir une structure moins condensée de la chromatine à travers l'acétylation des résidus lysine des histones. Ceci permet la transcription de l'ADN par interaction avec l'ARN polymérase II(278). Tandis que la HDAC entraîne la désacétylation des résidus lysine des histones, et par conséquent la conformation condensée de la chromatine incapable de lier l'ARN polymérase II(278). Les histones sont représentées par des sphères vertes foncées. Un tube orange représente l'ADN enroulé autour des histones. Sur les sphères d'histones, les résidus de lysine d'histone sont représentés par des queues grises fines et courtes(278).

Abréviations : AC : *Acetylation* ; HAT : *Histone acetylase* ; HDAC : *Histone deacetylase* ; RNA Pol II : *RNA polymerase II*

Il existe une variété de mécanismes par lesquels les HDACs régulent la tumorigenèse(279). En effet, ils jouent un rôle important dans la prolifération des cellules tumorales, les métastases, l'angiogenèse, la résistance à l'apoptose et la modification du cycle cellulaire (CF. chapitre 1.1 page 17) (280).

Étant donné que les HDAC induisent une série d'effets cellulaires et moléculaires par l'hyperacétylation des substrats histones et non-histones, ces enzymes sont susceptibles de réprimer l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs ou de réguler les voies de signalisation cellulaire oncogènes par la modification de molécules clés(279).

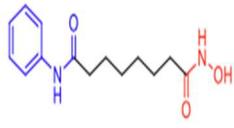
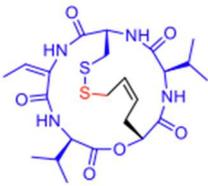
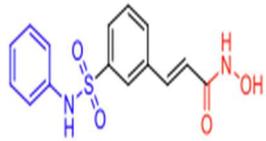
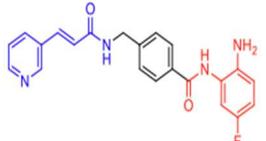
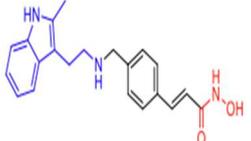
Des voies de recherche ont abouti à la mise au point d'inhibiteurs de HDAC (HDACi) susceptibles de rétablir l'homéostasie de l'acétylation cellulaire et de restaurer l'expression et la fonction normales de nombreuses protéines qui peuvent inverser l'initiation et la progression du cancer(279)

A- Dénominations communes internationales et structures

Malgré leur diversité structurale, les médicaments inhibiteurs d'HDAC partagent trois caractéristiques rapportés dans **le tableau 23** (276):

1. Une large région hydrophobe(276).
2. Une chaîne aliphatique, généralement composée de cinq à six carbones(276).
3. Un groupe fonctionnel qui interfère avec l'action de l'enzyme en interagissant avec l'ion zinc(276).

Tableau 23 : Structures des inhibiteurs de l'HDAC(281–286)

DCI	Vorinostat	Romidepsin	Belinostat	Tucidinostat	Panobinostat
Structure chimique					
Nom scientifique	<i>N</i> '-hydroxy- <i>N</i> -phenyloctanediamide(282)	7-ethylidene-4,21-di(propan-2-yl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetrazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone(283)	(<i>E</i>)- <i>N</i> -hydroxy-3-[3-(phenylsulfamoyl)phenyl]prop-2-enamide(284)	<i>N</i> -(2-amino-4-fluorophenyl)-4-[[[(<i>E</i>)-3-pyridin-3-yl]prop-2-enoyl]amino]methyl]benzamide(285)	(<i>E</i>)- <i>N</i> -hydroxy-3-[4-[[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethylamino]methyl]phenyl]prop-2-enamide(286)
Description	La structure moléculaire des HDACi peut être décrite par un modèle pharmacophore simple de type coiffe-lieur-chélateur(281). Le chélateur ou groupe de liaison au zinc (en rouge) chélate l'ion zinc catalytique dans le site actif, le lieur (en noir) occupe le canal hydrophobe étroit à l'intérieur de l'enzyme et les groupes de coiffe (en bleu) interagissent avec la surface de l'enzyme(281).				

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques

➤ Pharmacodynamie

Les agents HDACi agissent en perturbant le système de relais de charge décrit ci-dessus. En interagissant avec l'ion zinc, ils interfèrent avec la liaison au groupement acétyle, empêchant ainsi la désacétylation des histones(276). L'inhibition des enzymes HDAC entraîne divers mécanismes résultant de l'hyperacétylation des histones et de protéines non-histones (**figure 81**)(276).

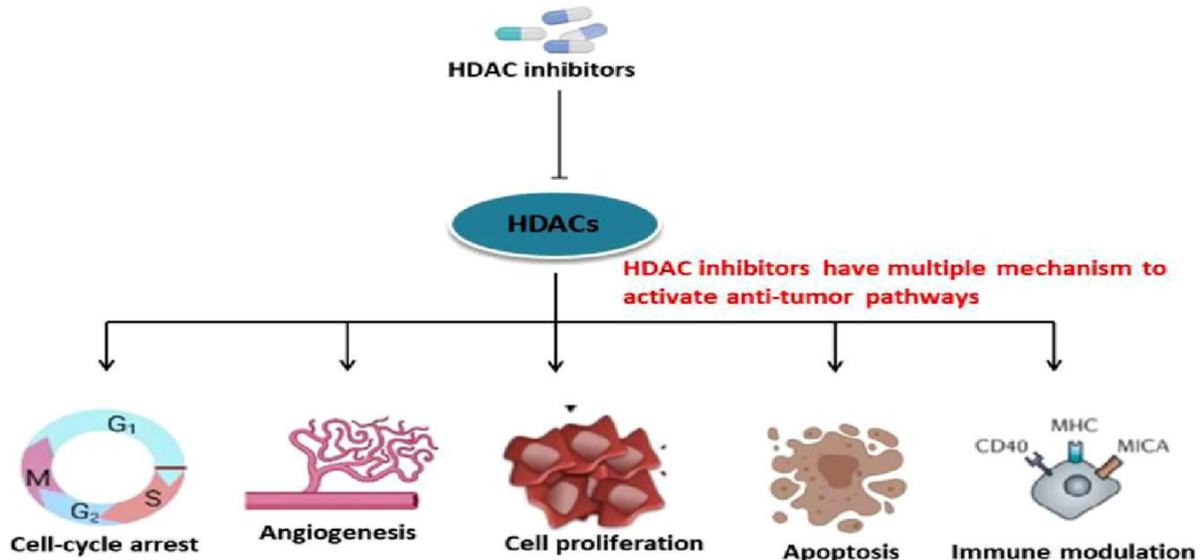


Figure 81 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'HDAC(274)

Les inhibiteurs d'HDAC induisent l'arrêt du cycle cellulaire cancéreux, la différenciation et la mort cellulaire. Ils réduisent également l'angiogénèse et modulent la réponse immunitaire(277).

- L'arrêt du cycle cellulaire

Il a été démontré que l'inhibition des HDAC a des effets antiprolifératifs en induisant l'arrêt du cycle cellulaire cellulaire en G1 *via* l'augmentation des inhibiteurs des CDK ou la diminution des cyclines et des CDK(279).

- L'effet antiangiogénique

Les effets anti-angiogéniques des inhibiteurs du HDAC sont associés à la régulation négative des gènes pro-angiogéniques tels que les gènes du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ainsi que du facteur de transcription pro-angiogénique (HIF-1 α)(277).

- **L'induction de l'apoptose**

Les inhibiteurs du HDAC peuvent activer l'apoptose(279) :

- Directement par voie extrinsèque en augmentant le nombre de récepteurs d'apoptose à la surface cellulaire, ou par voie intrinsèque en diminuant l'expression des protéines antiapoptotiques, et en augmentant l'expression des protéines proapoptotiques(279).
- Indirectement en améliorant la sensibilité des cellules tumorales à l'apoptose(279).

- **La modulation de la réponse immunitaire**

Une diminution de l'activité des HDAC augmente l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des molécules costimulatrices. L'augmentation de l'immunogénicité qui s'ensuit intensifie l'activation des cellules T(277).

Les inhibiteurs de l'HDAC approuvés par la FDA en oncologie médicale sont : vorinostat, romidepsin, belinostat, tucidinostat et panobinostat. Les indications retenues pour ces HDACi sont rapportées dans **le tableau 24**

Tableau 24 : Indications des inhibiteurs de HDAC approuvés par la FDA(287)

Molécule	Vorinostat (Zolinza®)	Romidepsin (Istodax®)	Belinostat (Beleodaq®)	Tucidinostat (Epidaza®)	Panobinostat (Farydak®)
Indication	lymphome cutané à cellules T	lymphome cutané à cellules T, lymphome périphérique à cellules T	lymphome périphérique à cellules T	lymphome périphérique à cellules T	myélome multiple

➤ **Pharmacocinétique des inhibiteurs de l'HDAC**

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de ces molécules est présenté dans le **tableau 25**.

Tableau 25 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de l'HDAC(288–293)

DCI	Vorinostat	Romidepsin	Belinostat	Tucidinostat	Panobinostat
Posologie	400mg /j	14 mg/m ² sur une durée de 4 heures lors des jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours	1 000 mg/m ² sur une durée de 30 minutes une fois par jour du 1er au 5 ^{ème} jour d'un cycle de 21 jours	30 mg deux fois par semaine	Dose initiale de 20 mg une fois tous les deux jours à raison de 3 doses par semaine pendant les semaines 1 et 2 d'un cycle de 21 jours
Administration	Orale	Intraveineuse	Intraveineuse	Orale	Orale

Tableau 25 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de l'HDAC (suite)(288–293)

DCI	Vorinostat	Romidepsin	Belinostat	Tucidinostat	Panobinostat
Liaison aux protéines plasmatiques	71%	92% à 94%	92,9 % à 95,8 %	ND	ND
Métabolisme	glucuronidation et hydrolyse suivies de β -oxydation	CYP3A4,CYP3A5, CYP1A1, CYP2B6 , CYP2C19	UGT1A1 hépatique, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4	ND	CYP3A4,CYP2D6, CYP2C19
Temps de demi-vie $\frac{1}{2}$	Environ 2h	Environ 3h	1,1 h	18.3 +/- 4.7h	31h
Tmax	4 (2-10) h	ND	ND	2 (1-12) h	2h
Références	(288)	(289)	(290)	(291)	(292,293)

Abréviations : T $\frac{1}{2}$: temps de demi-vie ; Tmax : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ; ND : Non déterminée

➤ Pharmacotoxicologie

Les principaux effets indésirables associés à l'utilisation des inhibiteurs d'HDAC sont illustrés ci-dessous.

- Toxicité gastro-intestinale

Il s'agit des nausées, des vomissements et de l'anorexie qui ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'HDAC(294).

- Toxicité non spécifique constitutionnelle

Tous les inhibiteurs de l'HDAC provoquent couramment des effets indésirables, notamment de la fièvre et de la fatigue, qui disparaissent dès l'arrêt du traitement. Ces symptômes pourraient résulter de la libération de cytokines(294).

- Toxicité hématologique

Une thrombocytopénie, une neutropénie et une anémie sont observées après l'administration des inhibiteurs de l'HDAC ; toutefois, ces effets sont transitoires et réversibles(294). Des événements thromboemboliques potentiellement mortels et un syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés(287).

- Toxicité métabolique

Des cas de toxicité hépatique ont été signalés, notamment une augmentation des transaminases hépatiques, une hyperbilirubinémie et une hypoalbuminémie(294). Il existe également des effets mineurs d'hypokaliémie, d'hypophosphatémie et d'autres anomalies électrolytiques, notamment l'hypocalcémie ou l'hyponatrémie(294). Dans de rares cas, les inhibiteurs d'HDAC ont été associés à des manifestations d'insuffisance rénale, notamment une hyperuricémie et une augmentation des taux de créatinine(294).

C- Echappement au traitement par inhibiteurs de l'HDAC

Parmi les facteurs cellulaires reconnus comme déterminants de la résistance des inhibiteurs de l'HDAC, figurent (295) :

1. Les mécanismes d'efflux

La surexpression des pompes d'efflux de la famille des transporteurs liés à l'ATP est l'un des changements moléculaires les plus souvent associés au phénotype de résistance aux HDACi dans les cellules cancéreuses(295). En effet, la résistance à certains inhibiteurs d'HDAC, en

particulier la romidepsine, peut résulter de mécanismes d'efflux médiés par l'augmentation du taux de la glycoprotéine P (Cf.chapitre3.3.2.1.1 page 130)(296).

2. L'altération des HDAC

Selon plusieurs recherches, la diminution de l'expression et de l'activité de certaines HDAC est causée par des mutations somatiques associées à des effets tumorigènes(280). En particulier, il a été découvert que les mutations somatiques du gène HDAC2 entraînent une diminution de l'expression de la protéine HDAC2 dans les carcinomes présentant une instabilité des microsatellites, ce qui rend les cellules plus résistantes aux HDACi(280).

3. Les altérations épigénétiques

Au-delà des altérations génétiques, les mécanismes épigénétiques contribuent également au processus de résistance et de transformation maligne(295). En effet, La méthylation de l'ADN dans les régions promotrices, étant un processus biochimique coopérant avec l'hypocetylation, est souvent un médiateur de l'extinction des gènes suppresseurs de tumeurs(295). Elle entrave la capacité des inhibiteurs d'HDAC à restaurer pleinement l'expression des gènes silencieux sur le plan épigénétique, entre autres les gènes suppresseurs de tumeurs, et représente un mécanisme de résistance au traitement(295). Par conséquent, cette méthylation empêche la restauration de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs après le traitement par HDACi(295).

4. Le mécanisme de protection contre le stress oxydatif

Le traitement des cellules cancéreuses par des inhibiteurs d'HDAC entraîne un stress oxydatif caractérisé par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène et une diminution du rapport entre le glutathion réduit et oxydé(295). Ainsi, les tumeurs ayant des niveaux élevés d'antioxydants peuvent être en mesure de surmonter les dommages causés par les inhibiteurs de HDAC(295). De ce fait, les protéines antioxydantes pourraient constituer des déterminants de la résistance aux HDACis(295).

5. les mécanismes antiapoptotiques et de survie

Les cellules transformées peuvent devenir résistantes aux inhibiteurs d'HDAC en raison de changements dans leurs voies de signalisation qui contournent la mort cellulaire induite par les inhibiteurs(296). Le facteur nucléaire de transcription antiapoptotique κ B (NF- κ B) a été

identifié comme un médiateur de la résistance au traitement par les inhibiteurs d'HDAC. L'inhibition des HDAC stimule l'activation transcriptionnelle du NF- κ B et l'induction d'une série de gènes qui protègent de la mort cellulaire(295).

3.3.3 Inhibiteurs extracellulaires

Il s'agit essentiellement d'AcM produits par diverses technologies (voir annexe 1 page) avec des biomédicaments ciblant des RTK et d'autres ciblant des ligands des voies de signalisations.

3.3.3.1 Anticorps monoclonaux anti RTK membranaires

Il s'agit d'AcM dirigés contre les récepteurs tyrosine kinases que surexpriment les cellules cancéreuses au niveau membranaire.

A- Dénominations communes internationales et structures

Les AcM peuvent avoir une structure chimérique produite par technologie d'hybridome, c'est le cas des premiers produits mis sur le marché. Sont apparus plus tard les AcM humanisés produits par technologie des animaux transgéniques beaucoup mieux tolérés que les AcM chimériques. Puis, en dernier lieu, sont apparus les AcM humains obtenus par technologie de change.

Les sites paratopiques de cette classe d'AcM sont dirigés contre les différentes cibles RTK telles que : EGFR, ERBB2 également appelés HER2/neu, ou IGF1R surexprimés dans différents cancers.

Les AcM ciblant les RTK, approuvés par la FDA (USA), sont rapportés dans le **tableau 26**.

Tableau 26 : Structures des anticorps monoclonaux anti-RTK(297)

DCI	Cetuximab (Erbitux®)	Pertuzumab (Perjeta®)	Trastuzumab (Herceptin®)	Panitumumab (Vectibix®)	Ramucirumab (Cyramza®)
Structure	IgG1 chimérique	IgG1 humanisé	IgG1 humanisé	IgG1 entièrement humain	IgG1 humain
Cible	EGFR	HER2	HER2	EGFR	VEGFR2
Indication	Carcinome squameux de la tête et du cou, cancer colorectal métastatique	Cancer métastatique du sein	Cancer du sein, adénocarcinome gastrique, adénocarcinome de la jonction gastro- œsophagienne	Cancer métastatique du côlon	Cancer de l'estomac

Abréviations : VEGFR : *vascular endothelial growth factor receptor* ; EGFR : *epidermal growth factor receptor* ; HER : *human epidermal growth factor receptor*

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques des anticorps monoclonaux

➤ Pharmacodynamie des anticorps monoclonaux

L'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire des RTK constitue une méthode efficace pour tuer sélectivement les cellules tumorales qui surexpriment ces récepteurs(298).

Les anticorps anti-RTK, en se fixant sur les RTK, annulent la fixation des ligands sur leurs récepteurs(298). L'internalisation des RTK est bloquée et la transduction du signal normalement induite par le ligand est inhibée(298). Ce mécanisme est à l'origine de l'action thérapeutique (**Figure 82**)(298).

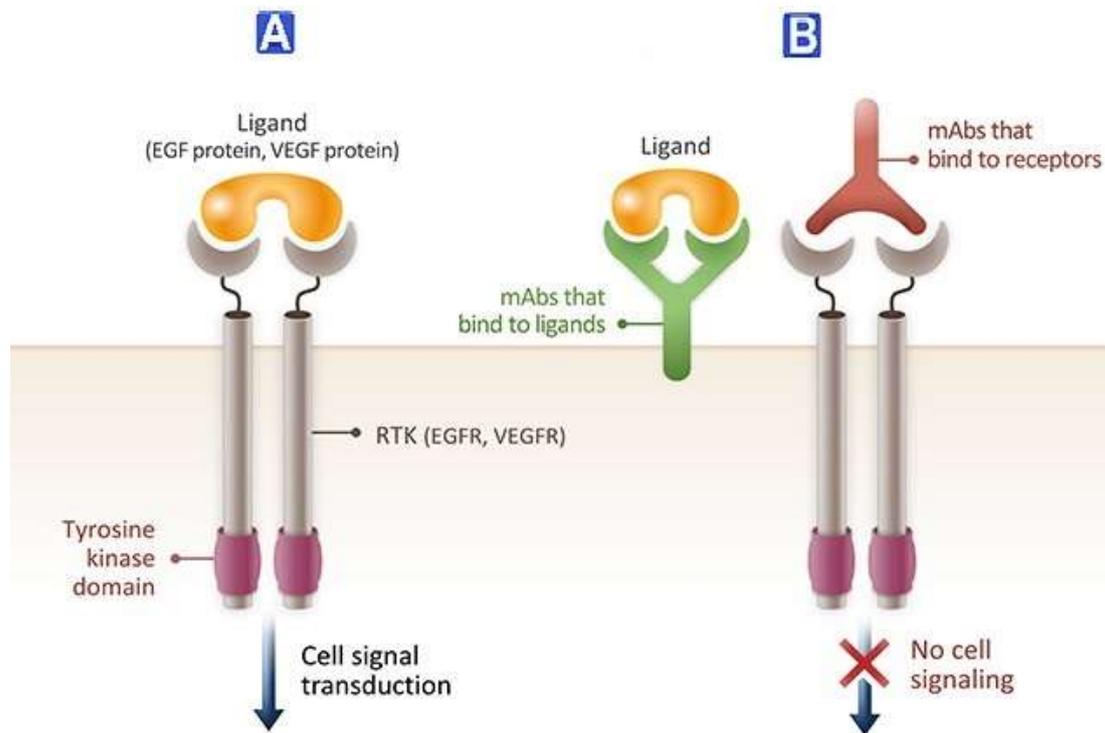


Figure 82 : Structures cibles pour les anticorps monoclonaux dirigés contre les RTK(299)

(A) Signalisation cellulaire des RTK dans les cellules normales. Lorsque les ligands s'attachent aux RTK, les RTK voisins se dimérisent, activant le domaine tyrosine kinase de chaque RTK pour phosphoryler le domaine tyrosine kinase du RTK apparié. Cette phosphorylation déclenche la signalisation intracellulaire et, par conséquent, des actions cellulaires telles que la prolifération et la croissance(299). (B) Action des anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux peuvent se lier soit à des ligands ou soit à des récepteurs. Ils empêchent le ligand de se lier aux RTK, ne provoquant ainsi aucune dimérisation, aucune phosphorylation et aucune signalisation cellulaire(299).

Le récepteur EGFR particulièrement surexprimé dans divers cancers, notamment celui du côlon et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, est la cible du cetuximab (Erbix®) et du panitumumab (Vectibix®)(297).

Le récepteur HER2/neu qui est surexprimé dans le cancer du sein mais aussi dans les cancers gastriques est la cible du trastuzumab (Herceptin®) et du Pertuzumab (Perjeta®)(297).

➤ Pharmacocinétique

- Absorption

En raison de leur grande taille, de leur faible perméabilité membranaire et de leur faible stabilité face à l'activité des protéases gastro-intestinales, les AcM ont une faible biodisponibilité orale(300). Ils sont administrés par voie parentérale, le plus souvent par injection intraveineuse.

L'injection sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) est aussi envisagée, avec une contribution du système lymphatique à l'absorption(301). Après une injection IM ou SC, l'absorption se fait lentement, et le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales varie généralement de 2 à 8 jours. La biodisponibilité absolue se situe généralement entre 50 et 100 % (302).

- **Distribution**

Les AcM ont une capacité très limitée de diffusion du compartiment sanguin vers les tissus périphériques en raison de leur taille(301). Le principal mécanisme par lequel cette extravasation se produit est le transport convectif. Ce dernier repose sur la différence entre les pressions hydrostatique et oncotique, qui contribue à la force motrice nette pour l'extravasation de l'AcM(300). Bien que ces anticorps soient conçus pour se lier avec une grande affinité aux sites tissulaires et que par conséquent de grands volumes apparents de distribution soient prévus, ceux-ci ne sont généralement pas observés. La grande taille et la nature hydrophile de ces molécules entravent leur distribution, ce qui entraîne un faible volume de distribution (301). La diffusion des AcM de la circulation vers la plupart des tissus varie de 5 à 15 %, à l'exception du cerveau, où elle est nettement inférieure. La distribution au niveau des tumeurs peut différer de celle des tissus normaux en raison des variations de la physiologie tumorale, ainsi que de l'expression de la cible et des caractéristiques de la tumeur(303).

- **Métabolisme et élimination**

Les AcM sont métabolisés en peptides puis en acides aminés qui peuvent être réutilisés dans l'organisme pour la synthèse *de novo* des protéines ou qui sont excrétés par le rein essentiellement sous forme d'urée(301). Le métabolisme des IgG endogènes se produit dans divers tissus de l'organisme et dans le plasma(301). Et comme les AcM sont des molécules volumineuses qui se situent au-dessus de la limite de la filtration glomérulaire, ils sont principalement éliminés par catabolisme protéolytique(303). Si les fragments d'anticorps de faible poids moléculaire sont filtrés, ils sont généralement réabsorbés et métabolisés dans le tubule proximal du néphron. L'excrétion biliaire représente une très faible part de l'élimination des anticorps IgG. Ainsi, l'élimination des IgG se fait principalement par catabolisme

intracellulaire, par dégradation lysosomale en acides aminés, après absorption par pinocytose, endocytose non spécifique en phase liquide ou endocytose médiée par un récepteur (300).

➤ **Pharmacotoxicologie**

Les effets toxiques ont constitué un obstacle majeur au développement d'anticorps thérapeutiques contre le cancer. En effet, la réactivité croisée avec les tissus sains est à l'origine d'effets secondaires importants pour les anticorps monoclonaux(304).

Dans leur ensemble, les AcM provoquent une grande variété d'effets indésirables systémiques et cutanés, y compris toutes les manifestations d'hypersensibilité réelle, le syndrome de lyse tumorale (SLT), la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) et les événements cardiaques(305). Ci-dessous, quelques exemples détaillés des effets indésirables :

a) Réactions immunologiques

Bien qu'ils soient généralement bien tolérés chez l'homme, les AcM contiennent des éléments qui peuvent être reconnus comme étrangers au corps humain. Par conséquent, ils peuvent provoquer l'activation de réactions immunitaires et innées(306). L'hypersensibilité immédiate peut toucher un seul organe ou un seul tissu comme le nasopharynx (rhinite allergique), les yeux (conjonctivite), la muqueuse de la bouche/de la gorge/de la langue (œdème de Quincke), le tissu broncho-pulmonaire (asthme), le tractus gastro-intestinal (gastro-entérite) et la peau (urticaire, eczéma) ou plusieurs organes (anaphylaxie)(307).

b) Effets indésirables cardiovasculaires

✓ **Hypertension**

L'hypertension pourrait être un biomarqueur clinique de l'activité antitumorale. En effet, le VEGF joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie vasculaire par la médiation de la production de l'oxyde nitrique vasodilatateur et la diminution de la résistance vasculaire. L'incidence globale de l'hypertension induite par le bevacizumab, anticorps dirigé contre le VEGF, est d'environ 12 à 34%, avec une hypertension sévère dans 5 à 18%(307).

✓ **Troubles plaquettaires et thrombotiques**

Un risque accru d'événements thromboemboliques artériels a été lié à l'utilisation du bevacizumab et du ramucirumab. L'incidence globale des thromboembolies induites par le bevacizumab est ≤ 21 % et se compose de thromboembolies veineuses et de thromboses artérielles(307). En effet, tous les agents ciblant le VEGF ont été associés à un risque accru

d'hémorragie. Cela inclut l'hémoptysie, les saignements gastro-intestinaux, l'hématémèse, l'hémorragie intracérébrale et l'épistaxis. Le risque global d'hémorragie majeure est d'environ 2 à 3 %(307).

✓ **Insuffisance cardiaque congestive**

La cardiotoxicité est un effet indésirable survenant chez les femmes traitées par trastuzumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui cible l'ERBB2 ou HER2/neu humain et qui est utilisé pour traiter le cancer du sein métastatique à ERBB2-positif(306). Le dysfonctionnement cardiaque causé par le trastuzumab se traduit le plus souvent par une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche, qui tend à être réversible(306).

c) Effets indésirables cutanés

La dermatite est considérée comme faisant partie de l'action pharmacodynamique des AcM spécifiques de l'EGFR, et ce, dans la mesure où l'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire largement exprimée sur les cellules épithéliales(306). Par ailleurs, il existe une corrélation entre la présence de l'éruption et une réponse positive au médicament(306).

Le profil de réaction cutanée le plus courant associé aux inhibiteurs de l'EGFR est une éruption acnéiforme papulopustulaire diffuse(307).

C- Echappement au traitement par anticorps monoclonaux

Les mécanismes qui sous-tendent l'efficacité relativement faible de certains anticorps thérapeutiques et la grande variabilité des réponses au traitement ne sont pas bien connus, mais il est probable qu'ils impliquent de multiples facteurs(308).

La résistance préexistante ou le développement d'une résistance est un problème fondamental pour tout traitement. Divers mécanismes peuvent inclure : les mutations, l'activation de transporteurs multidrogues et la surexpression ou l'activation de protéines de signalisation. Un autre problème majeur est la faible pénétration dans les tissus, notamment dans les tumeurs solides(308).

De nouvelles approches sont mises au point pour accroître l'efficacité des AcM, notamment en améliorant les fonctions effectrices, la demi-vie, l'accessibilité aux tumeurs et aux tissus et la stabilité ; les méthodes utilisées font appel à l'ingénierie des protéines et à la glyco-ingénierie(308).

3.3.3.2 Autres biomédicaments

Contrairement aux AcM précédents, ces biomédicaments se lient aux ligands et facteurs de croissances extracellulaires et non aux récepteurs membranaires. Ils permettent ainsi d'inhiber les événements intracellulaires que ces ligands induisent.

A- Dénominations communes internationales et structures

Il s'agit surtout d'AcM humanisés ou humains ciblant des ligands tels que RANKL, VEGF et PlGF. Des exemples de biomédicaments ciblant des ligands extracellulaires sont rapportés dans le **tableau 27**.

Tableau 27 : Structures et indications des autres biomédicaments dirigés contre des ligands(309–314)

DCI	Denosumab (Xgeva®)	Aflibercept (Eylea®)	Bevacizumab (Avastin®)
Structure	Anticorps monoclonal entièrement humain	Protéine recombinante entièrement humanisée qui est construite à partir de portions du récepteur du VEGF humain fusionné au fragment Fc IgG1 humain	Anticorps monoclonal humanisé IgG
Cible	Le ligand RANKL	Les facteurs de croissances VEGF-A, VEGF-B et PlGF	Le facteur de croissance VEGF-A
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des événements liés au squelette associés au myélome multiple ou aux métastases osseuses des tumeurs solides. - Tumeur à cellules géantes de l'os - Hypercalcémie d'origine maligne - Ostéoporose 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancers colorectaux métastatiques - Dégénérescences maculaires liées à l'âge, formes néovasculaires - œdème maculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne - Baisses d'acuité visuelle dues à l'œdème maculaire diabétique - Baisses d'acuité visuelle dues à une néovascularisation choroïdienne myopique 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie - Cancer du sein métastatique - Cancer du poumon non à petites cellules - Glioblastome - Carcinome des cellules rénales - Cancer de l'ovaire et cancer du col de l'utérus
	(309,310)	(311,312)	(313,314)
Références	<p><i>Abréviations</i> : RANKL : <i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand</i> ; VEGFR : <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> ; VEGF : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ; PlGF : <i>Placental Growth Factor</i></p>		

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques

➤ Pharmacodynamie

Denosumab

En se liant au RANKL « *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand* », le dénosumab empêche ce ligand d'activer son unique récepteur RANK à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs (**figure 83**)(309). La suppression de l'interaction RANKL-RANK inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse et interrompant la destruction osseuse induite par le cancer(309). Par conséquent, le dénosumab est principalement indiqué dans les métastases osseuses des tumeurs solides ainsi que dans l'ostéoporose (**tableau 27**) (309,310).

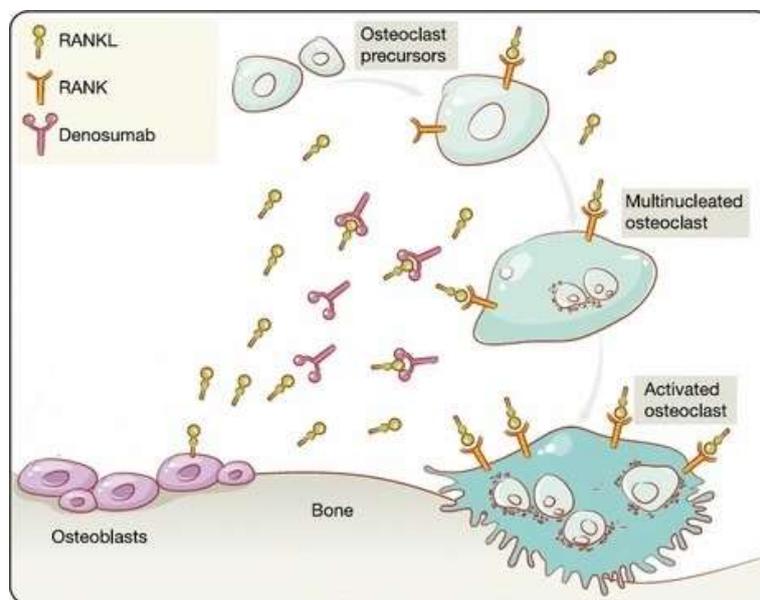


Figure 83 : Mécanisme d'action du dénosumab au niveau de l'os(315)

Le dénosumab se lie à la cytokine RANKL, l'empêchant de se lier à son récepteur, le RANK(315). Ceci empêche la maturation des précurseurs des ostéoclastes et favorise l'apoptose des ostéoclastes matures(315). Lorsque le nombre et l'activité des ostéoclastes diminuent, la formation osseuse est éventuellement ralentie afin de maintenir un équilibre entre la résorption et la formation osseuses(315).
Abréviations : RANKL : *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand* ; RANK : *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B*

Aflibercept

L'aflibercept se lie au VEGF-A, ainsi qu'aux ligands apparentés PlGF et VEGFB, avec une plus grande affinité que leurs récepteurs naturels (**Figure 84**)(316). En "piégeant" le VEGF et en l'empêchant d'entrer en contact avec ses récepteurs sur les cellules endothéliales, l'aflibercept entrave la voie de transduction du signal initié par le VEGF. Cela bloque l'activation des récepteurs du VEGF et la prolifération consécutive des cellules endothéliales, ce qui inhibe le développement de nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et en nutriments(316). Il est indiqué dans les cancers colorectaux métastatiques mais aussi dans la dégénérescence maculaire humide. Il inhibe, en effet, la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins respectivement de la tumeur et dans les choriocapillaires (**tableau 27**) (311,312).

Bevacizumab

Le bevacizumab cible tous les isoformes du VEGF-A, empêchant la liaison du VEGF-A aux récepteurs VEGF de surface des cellules endothéliales, à savoir le VEGFR-1 et le VEGFR-2 (**Figure 84**) (317). L'inhibition du VEGF-A entraîne la régression de la vascularisation de la tumeur et l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la progression tumorale(317). Il est à ce titre indiqué dans plusieurs cancers : cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancer du poumon non à petites cellules, glioblastome, carcinome des cellules rénales, cancer de l'ovaire et cancer du col de l'utérus (**tableau 27**) (313,314).

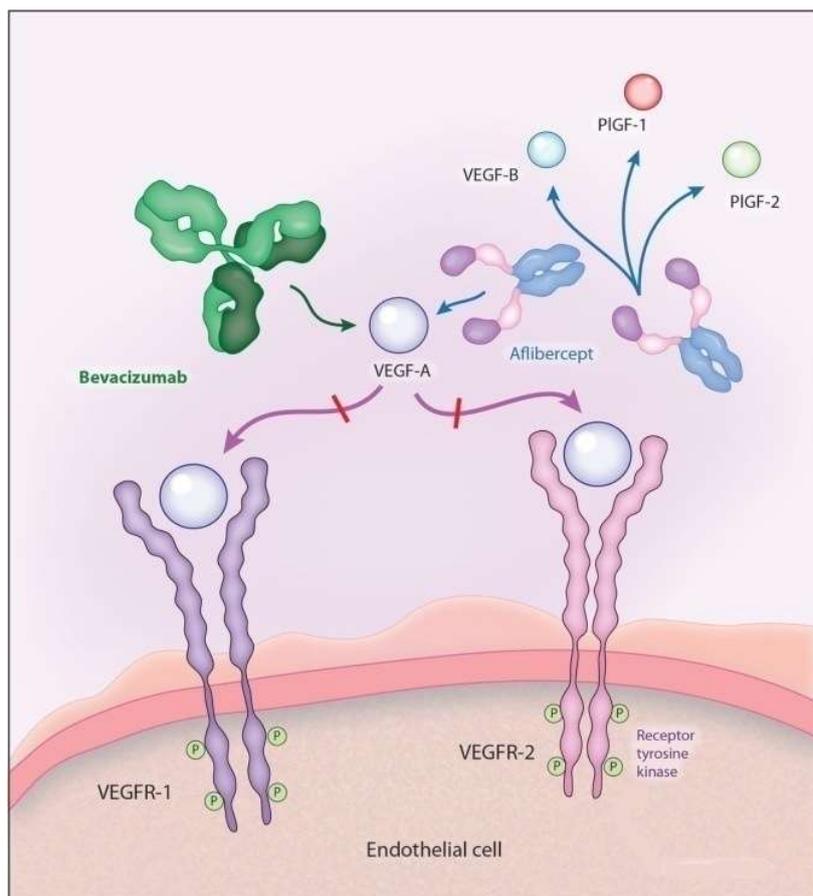


Figure 84 : Mécanismes d'action du bevacizumab et de l'aflibercept au niveau d'une cellule endothéliale(318)

L'effet du bévacizumab est obtenu en ciblant le ligand VEGF-A, tandis que l'aflibercept cible un spectre plus large comprenant le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF, entraînant une régression de la vascularisation tumorale.

Abréviations : VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ; VEGFR-1 : *Vascular Endothelial Growth factor Receptor-1* ; VEGFR2 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* ; PlGF : *Placental Growth Factor*

➤ Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétique du denosumab, de l'aflibercept et du bevacizumab sont résumés dans le **tableau 28**.

Tableau 28 : Pharmacocinétique des autres biomédicaments dirigés contre des ligands(313,317,319,320)

DCI	Denosumab	Aflibercept	Bevacizumab
Posologie	120 mg toutes les 4 semaines	4 mg/kg toutes les 2 semaines	1-20 mg/kg une fois par semaine ou toutes les 2 ou 3 semaines
Administration	Sous-cutanée	Intraveineuse	Intraveineuse
Volume de distribution	De 2,5 à 7 L, selon l'affinité et la capacité de liaison aux antigènes cellulaires	7.88 L	3,28 L chez les hommes et 2,73 L chez les femmes
Métabolisme	ND	Catabolisme protéolytique	Catabolisme protéolytique
T _{1/2}	29 jours	5,18 à 5,59 jours	Environ 20 jours
Références	(319)	(320)	(313,317)
Abréviations : ND : Non déterminé ; T _{1/2} : temps de demi-vie			

➤ **Pharmacotoxicologie**

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'utilisation du Denosumab, de l'Aflibercept et du Bevacizumab sont rapportés dans le **tableau 29**.

Tableau 29 : Effets indésirables des autres biomédicaments dirigés contre des ligands(317,321,322)

DCI	Denosumab	Aflibercept	Bevacizumab
Effets indésirables fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Infection des voies respiratoires et des voies urinaires - Douleurs musculaires, articulaires et sciatiques - Hypercholestérolémie - Constipation - Éruption cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales - Diarrhée - Stomatite - Fatigue - Hypertension et maux de tête - Perte de poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle - Fatigue ou asthénie - Diarrhée - Douleurs abdominales - Saignement (le plus souvent épistaxis)
Références	(321)	(322)	(317)

3.4 Radio-éléments vectorisés

Il s'agit de radiopharmaceutiques utilisés dans la radiothérapie interne vectorisée dite également « métabilique ». Cette dernière consiste à administrer des rayonnements courts alpha et bêta, *via* l'administration d'un médicament porteur d'un élément radio-actif dirigé contre des cibles associées aux tumeurs(323). Cette nouvelle approche thérapeutique repose sur des radiopharmaceutiques choisis pour leur ciblage sélectif de cellules tumorales, à l'instar de la thérapie ciblée(323). Le ciblage tumoral s'explique par le fait que l'élément radioactif est impliqué dans des processus biologiques associés à la tumeur ou par le fait que le radionucléide est conjugué à un vecteur qui permet de cibler la tumeur(324,325).

3.4.1 Radioimmunothérapies

La radioimmunothérapie (RIT) est une radiothérapie vectorisée visant à placer une source radioactive directement au contact des cellules tumorales. Elle utilise un vecteur immunologique tel qu'un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement un antigène de la cellule tumorale(326). Cet AcM est couplé à un radionucléide aboutissant à un radioimmunoconjugué stable(326).

Cette thérapie permet de traiter des tumeurs localisées et/ou diffuses en délivrant de manière ciblée des rayonnements ionisants au niveau de la tumeur tout en limitant la toxicité induite par l'exposition des tissus sains aux rayonnements ionisants (**tableau 30**) (326,327).

A- Dénominations communes internationales et structures

La structure générale des produits de radioimmunothérapie consiste en un AcM servant de vecteur dans lequel s'insère un radionucléide irradiant la cible tumorale (**Figure 85**)(327).

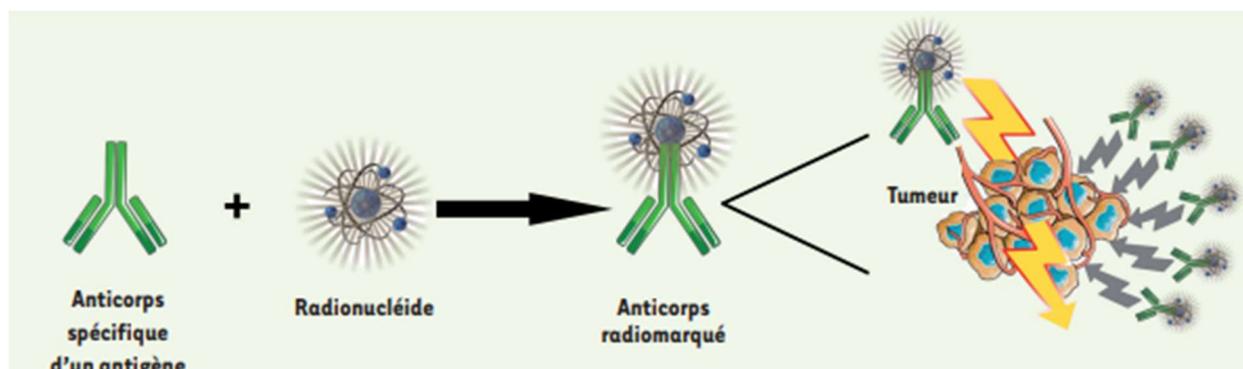


Figure 85 : Structure générale des radioimmunoconjugés(327)

Le radioimmunoconjugué est constitué d'un radionucléide couplé à l'anticorps monoclonal spécifique d'un antigène de la tumeur ciblée(327).

Tableau 30 : Les radioimmunothérapies approuvés par la FDA (USA)(328)

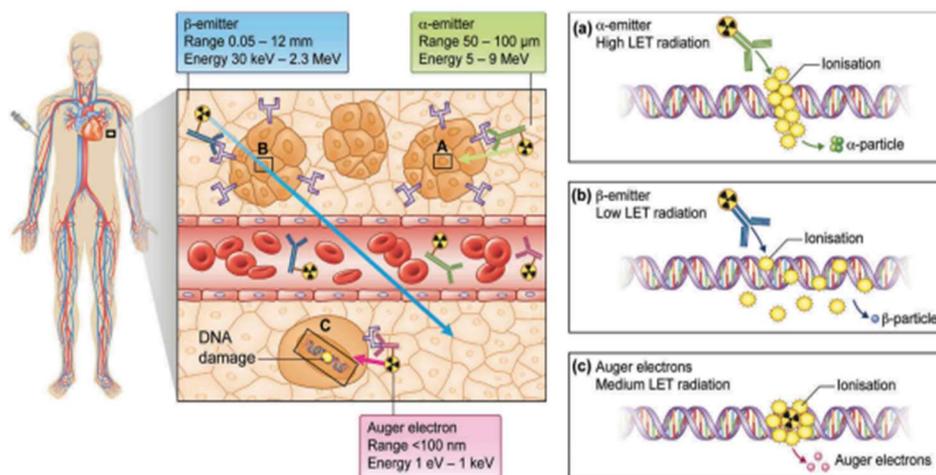
DCI	Y-ibritumomab (Zevalin ®)	tiuxetan	I-tositumomab (Bexxar ®)
Vecteur (anticorps monoclonal)	Ibritumomab		Tositumomab
Isotope	Yttrium-90 (Y-90)		Iodine-131 (I-131)
Cible	CD20		
Indication	Lymphome non hodgkinien		
Voie d'administration	Intraveineuse		

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques

➤ Pharmacodynamie

Dans la radioimmunothérapie, des radionucléides émetteurs de rayons α ou β sont liés à un anticorps monoclonal ou à un fragment d'anticorps en utilisant un chélateur pour former un radioimmunoconjugué. Ce dernier se lie systématiquement aux cellules cancéreuses et délivre une dose de rayonnement cytotoxique directement aux tumeurs (**figure 86**) (329).

Les cellules irradiées absorbent de grandes quantités d'énergie sous forme de photons ou de particules chargées, qui favorisent les dommages macromoléculaires directs ainsi que la production d'espèces réactives constituées d'oxygène et/ou d'azote. Les radicaux libres et l'oxygène moléculaire endommagent les brins d'ADN, ce qui entraîne non seulement l'apoptose mais aussi la nécrose cellulaire(325,328).



Le radioanticorps est injecté dans la circulation sanguine pour reconnaître les cellules exprimant l'antigène cible. La désintégration caractéristique du radionucléide va générer des rayonnements de différentes énergies et portées dans les tissus(330).

Les émetteurs α (A) produisent des rayonnements hautement ionisants à haute intensité, avec des énergies de l'ordre du MeV et une portée de l'ordre du μm dans les tissus, causant des dommages complexes à l'ADN, ce qui entraîne une destruction importante des cellules en raison des dommages non réparés(330).

Les émetteurs β (B) génèrent des rayonnements à faible LET avec des énergies de keV-MeV et une portée de mm dans les tissus, généralement qualifiés de faiblement ionisants, entraînant des dommages à l'ADN peu complexes, plus facilement réparés par le mécanisme de réparation de l'ADN(330).

Les émetteurs Auger (C) produisent des rayonnements à LET intermédiaire avec des énergies comprises entre 1 eV et 1 keV, et une portée sub- μm dans les tissus, avec un dépôt d'énergie intense sur une courte portée, défiant la capacité de réparation cellulaire(330).

Abréviation : LET : *Linear energy transfer*

L'antigène CD20 exprimés à la surface des cellules B constitue la cible thérapeutique des anticorps monoclonaux couplés à l'un des deux β -émetteurs approuvés par la FDA (USA) notamment l'yttrium-90 et l'iode-131. Par conséquent, ils sont indiqués en hématologie dans les lymphomes non hodgkiniens(327).

➤ **Pharmacocinétique**

Le radioanticorps est formulé sous forme de médicament stérile et apyrogène qui est injecté par voie intraveineuse directement dans la tumeur, ou de façon compartimentée dans une cavité corporelle telle que le péritoine, la plèvre ou l'espace intrathécal(331). Une fois injecté, le radio-anticorps est distribué par circulation sanguine, diffusion ou convection vers sa cible naturelle : un site de liaison à l'antigène sur les cellules tumorales(331).

Contrairement à la radiothérapie externe, la radiothérapie systémique avec des immunoconjugués radiomarqués délivre une irradiation non uniforme, à faible débit de dose, sur une période prolongée(330).

➤ **Pharmacotoxicologie**

Les radioimmunoconjugués thérapeutiques présentent des effets indésirables divers énoncés dans le **tableau 31**.

Tableau 31 : Effets indésirables des radioimmunothérapies approuvés par la FDA(332)

DCI		Y-ibritumomab tiuxetan (<i>Zevalin</i>)	I-tositumomab (<i>Bexxar</i>)
Effets indésirables	Hématologiques	Thrombocytopénie Neutropénie Leucopénie Pancytopenie Anémie Insuffisance de la moelle osseuse	Anémie Thrombocytopénie Pancytopenie Neutropénie
	Infections/Inflammations	Sepsis Neutropénie fébrile Pneumonie Méningite tuberculeuse Infection à cytomégalovirus Choc septique Inflammation des muqueuses	Neutropénie fébrile Frissons Pneumonie
	Tumeurs secondaires	Syndrome myélodysplasique Leucémie myéloïde aiguë	
	Gastro-intestinaux	Diarrhée Nausées	Nausées

Tableau 31 : Effets indésirables des radioimmunothérapies approuvés par la FDA (suite)(332)

DCI	Y-ibritumomab tiuxetan (<i>Zevalin</i>)	I-tositumomab (<i>Bexxar</i>)	DCI
Effets indésirables	Autres	Défaillance multi-viscérale Leucoencéphalopathie multifocale progressive Insuffisance rénale Asthénie Déshydratation	Dyspnée Hypotension Lymphadénopathie Vertiges Éruption cutanée Maux de dos Arthralgie Asthénie Effusion pleurale Insuffisance cardiaque congestive Perte d'appétit

3.4.2 Radiopeptidothérapies

La radiopeptidothérapie « *Peptide Receptor Radionuclide Treatment* » (PRRT) est une méthode thérapeutique ciblée qui utilise des peptides radiomarqués comme vecteurs de ciblage biologique pour délivrer des niveaux létaux de dose de rayonnement aux cellules cancéreuses qui surexpriment certains récepteurs(333).

A- Dénominations communes internationales et structures

Les produits constituant la PRRT sont structurés en trois parties. Le radiométal qui émet le rayonnement est le composant principal, suivi d'un vecteur biologique composé d'un peptide qui se lie à une cible spécifique et d'un agent chélateur bifonctionnel qui stabilise la liaison du radiométal tout en permettant sa conjugaison (**Figure 87**)(334). Le DTPA (acide diéthylène triamine penta-acétique) et le DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododecane-1,4,7,20- tétra-acétique) sont couramment utilisés comme chélateurs pour la PRRT(335).

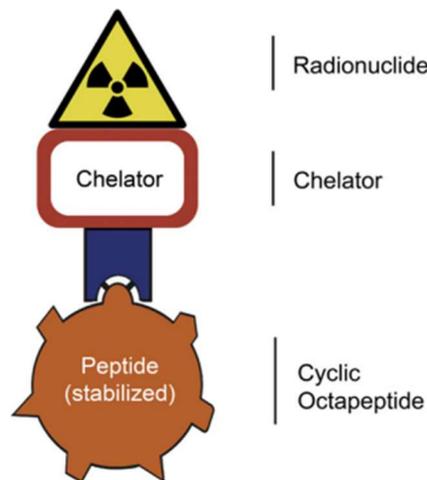


Figure 87 : Structure générale d'un analogue de somastatine constituant la PRRT(335)

Les analogues de la somatostatine radiomarqués comprennent généralement trois parties principales: un octapeptide cyclique, un chélateur et un élément radioactif(336)

La seule cible actuellement utilisée dans la pratique clinique est le récepteur de la somatostatine, qui est surexprimé sur toute une série de cellules tumorales, notamment les tumeurs neuroendocrines et les tumeurs dérivées de la crête neurale (**tableau 33**)(337). Par conséquent, les analogues de la somatostatine sont les seuls peptides thérapeutiques anticancéreux approuvés sur le marché par la FDA (**tableau 32**)(336).

Tableau 32 : Le radiopeptide approuvé par la FDA (USA)(338)

Radiopeptide	177Lu-DOTATATE
Vecteur peptidique	DOTATATE
Isotope	177-Lu
Cible	Récepteur sst2 de la somatostatine
Indication	Tumeurs neuroendocrines inopérables ou métastasées
<i>Abréviations</i> : Lu : Lutetium ; sst2 : somatostatin receptors subtype 2	

Tableau 33 : Analogues peptidiques utilisés pour la PRRT (339)

Composé	Formule chimique	Statut
DOTATATE	DOTA-D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr	AMM
DOTATOC	DOTA-D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)	DMO
OPS201 (DOTA-JR11); OPS202 (NODAGA-JR11)	(DOTA-/NODAGA-)Cpa-cyclo[D-Cys-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys]-D-Tyr-NH ₂	EC
CP04	DOTA-(D-Glu) ₆ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂	EC
DOTA-PP-F11N	DOTA-(D-Glu) ₆ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂	EC
RM2 [*]	DOTA-4-amino-1-carboxymethyl-piperidine-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH ₂	EC
NeoBOMB1 [*]	DOTA- <i>p</i> -aminomethylaniline-diglycolic acid-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-NH-CH[(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂) ₂	EC
DOTA-/DOTAGA-[Thi ⁸ , Met(O ₂) ¹¹]-substance P Pentixather	DOTA-/DOTAGA-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Thi-Gly-Leu-Met(O ₂) Cyclo(D-3-iodo-Tyr-(NMe)-D-Orn(AMBS-DOTA)-Arg-2-Nal-Gly)	EC

Abréviations : Cpa = 4-Cl-phenylalanine; Aph(Hor) = 4-amino-1-hydroorotyl-phenylalanine; d-Aph(Cbm) = d-4-amino-carbamoyl-phenylalanine; AMBS = 4-aminomethyl benzoic acid

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; DMO : Désignation de médicament orphelin ; EC : Études cliniques ; PRRT : *Peptide Receptor Radionuclide Treatment*

B- Aspects pharmacologiques et toxicologiques

➤ Pharmacodynamie

La PRRT délivre un rayonnement destructeur aux cellules cancéreuses par l'intermédiaire de peptides radiomarqués capables de se lier spécifiquement à des récepteurs peptidiques exprimés en plus grande densité sur la membrane des cellules tumorales que dans les tissus non tumoraux(339). Afin d'éviter le dépôt de radiométaux libres dans les tissus sains, ces radiothérapies nécessitent également un chélateur qui chélate systématiquement le radiométal *in vivo* (**figure 88**)(339). La conjugaison d'un chélateur universel, tel que le DOTA, permet le radiomarquage avec plusieurs radiométaux qui ont des caractéristiques chimiques similaires, comme les radiométaux trivalents $^{90}\text{-Y}$, $^{177}\text{-Lu}$, $^{225}\text{-Ac}$ ou $^{68}\text{-Ga}$ (339).

La liaison du radiopeptide aux récepteurs de la somatostatine exprimés sur la membrane de la cellule tumorale entraîne l'internalisation et la libération de la radioactivité directement dans l'espace intracellulaire(338). Cette rétention du rayonnement intracellulaire est associée à des lésions de l'ADN par émission bêta et à une apoptose ultérieure due à l'incapacité de la cellule à corriger les lésions. D'autres structures internes, notamment les mitochondries, peuvent être détruites par le rayonnement(338).

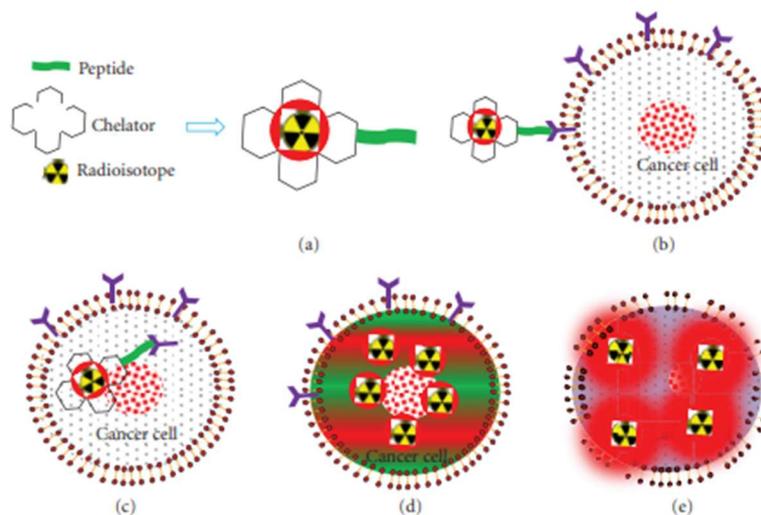


Figure 88 : La thérapie par radionucléides à récepteurs peptidiques(336)

Après que l'analogue de la somatostatine lié à l'isotope se lie au récepteur membranaire de la somatostatine, le complexe radiopeptide/récepteur de la somatostatine est internalisé. Ainsi, la radioactivité est transportée dans le compartiment intracellulaire de recyclage des récepteurs de la cellule où elle exerce son action à proximité du noyau(338).

➤ Pharmacocinétique

La PRRT comprend l'administration systémique d'un analogue synthétique de la somatostatine convenablement radiomarqué, fractionné en cycles séquentiels (généralement 4 à 5) toutes les 6 à 9 semaines, jusqu'à ce que la quantité totale de radioactivité prévue ait été délivrée. La quantité précise administrée dépend des limites imposées par l'irradiation rénale et, dans une moindre mesure, de la sensibilité de la moelle osseuse(338).

➤ Pharmacotoxicologie

Les effets secondaires de la PRRT sont classés par ordre chronologique en trois catégories : aigus (en quelques heures), subaigus (en quelques jours ou semaines) et à long terme (après plusieurs années)(337). La PRRT est reconnue comme étant bien tolérée, avec une toxicité limitée. Les effets secondaires aigus sont les nausées et les vomissements, causés par la co-injection d'acides aminés néphroprotecteurs(337). Les effets subaigus sont l'hématotoxicité secondaire à l'irradiation, la fatigue passagère, la douleur tumorale ou la perte de cheveux de faible intensité (secondaire à l'irradiation), qui sont généralement légers et autolimités(337). De plus, l'apparition d'une crise carcinoïde pendant la PRRT est très rare et se produit généralement après la première administration(337). Quant aux effets indésirables à long terme, il s'agit principalement de néphropathie liée à l'irradiation et de dysfonctionnement hématologique persistant(337).

3.4.3 Echappement au traitement par radio-éléments vectorisés

De nombreuses voies intracellulaires peuvent être exploitées par les cellules tumorales résistantes à l'apoptose pour compenser les effets cytotoxiques des rayonnements(340). Ces mécanismes de neutralisation comprennent la neutralisation efficace des radicaux libres générés, l'activation de points de contrôle prolongés pour la réparation des cassures de brins d'ADN, l'activation constitutive d'une forte signalisation pro-survie et anti-apoptotique ou l'activation altérée de la signalisation pro-apoptotique(340). De plus, la polyploïdie des cellules cancéreuses est un autre élément qui peut accentuer la résistance d'une cellule cancéreuse au traitement et réduire l'efficacité de la radiothérapie anticancéreuse(340). Dans les cellules tumorales irradiées, la présence d'un plus grand nombre de chromosomes entraîne un plus grand nombre de copies des gènes codant pour les enzymes du système de défense antioxydant et

davantage de gènes pour les protéines de réparation de l'ADN, ce qui atténue les effets cytotoxiques des rayonnements(340).

4 OPTIMISATION DE LA MEDECINE DE PRECISION

4.1 Pharmacogénomique et pharmacogénétique des thérapies ciblées

Le terme "pharmacogénétique" désigne l'étude de la variabilité de la réponse aux médicaments d'origine héréditaire. Elle consiste à étudier les facteurs génétiques qui influencent la réponse et la toxicité aux médicaments. Cette étude s'intéresse principalement aux variations au sein du génome humain(341). Tandis que la "pharmacogénomique" étudie les marqueurs génétiques associés aux mutations somatiques trouvées dans le tissu tumoral. Ces marqueurs ont une valeur prédictive du résultat du traitement pharmacologique(341).

Au cours de la dernière décennie, les avancées de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique ont progressivement dévoilé la base génétique des différences inter-individuelles en matière de réponse aux traitements. Une grande partie de ces progrès relève du domaine de la thérapie anticancéreuse(342). Une description moléculaire plus précise du cancer pourrait compléter ces approches pharmacogénétiques et pharmacogénomiques, en vue de proposer des traitements personnalisés plus efficaces(343).

Le profilage génomique complet « *Comprehensive genomic profiling* » (CGP) est un test complet qui couvre les biomarqueurs pouvant être utilisés à différents stades de la progression du cancer, du diagnostic au traitement et au suivi(344). Grâce au séquençage de nouvelle génération (NGS), le CGP identifie les altérations génomiques de centaines de gènes cancéreux cliniquement pertinents à partir d'échantillons de tissus ou de biopsies liquides(345). Il couvre les variations du nombre de copies de l'ADN et des gènes, les altérations de l'ARN ainsi que les signatures immuno-oncologiques(345). Les tests CGP issus de la technologie NGS simplifient le flux de travail des laboratoires en consolidant plusieurs tests et en fournissant un délai d'exécution rapide et des résultats cohérents à partir de tissus limités(344). Ainsi, ils réduisent le temps nécessaire à l'analyse de plusieurs biomarqueurs, tout en permettant une compréhension individuelle plus approfondie de la tumeur d'un patient (345).

4.2 Théranostique et tests compagnons : Place dans la prise en charge des patients cancéreux

4.2.1 Définition

Le concept de théranostic ou de théranostique est apparu vers 2002 pour décrire l'incorporation de tests diagnostiques dans le choix d'une thérapie à cette fin(346).

Cette approche désigne l'association de biomarqueurs de diagnostic et d'agents thérapeutiques qui partagent une cible spécifique dans les cellules ou les tissus pathologiques(347). Cette combinaison permet de mettre en place une thérapie guidée par imagerie mais aussi de définir le résultat du traitement à un stade précoce à travers des test compagnons(348). En effet, en médecine nucléaire, la théranostique désigne l'utilisation de composés radioactifs pour visualiser des cibles pathologiques spécifiques, puis l'utilisation d'agents spécialement conçus pour délivrer des rayonnements ionisants aux tissus exprimant ces cibles(347). La théranostique désigne également le développement de tests de diagnostic moléculaire et de thérapies ciblées de manière interdépendante et collaborative dans le but d'individualiser le traitement en ciblant le sous-type de maladie et le profil génétique spécifique de chaque individu(349). Cette stratégie vise à établir avec précision l'effet bénéfique d'un traitement spécifique sur le patient ou à suivre le traitement en "temps réel" afin d'en déterminer l'efficacité(349).

4.2.2 Les biomarqueurs et tests compagnons

Le concept de médecine de précision est fondé sur la recherche d'anomalies moléculaires uniques et pertinentes associées à des cancers spécifiques(350). Ces biomarqueurs du cancer, qui comprennent à la fois des mutations germinales et somatiques, peuvent influencer l'issue de la maladie et/ou la réponse au traitement et peuvent être classés en deux catégories(350):

- pronostiques : associés à l'évolution de la maladie ou
- prédictifs : associés à la réponse « escomptée » au traitement.

En 2011, la FDA (USA) a publié un projet de guide d'accompagnement sur les dispositifs de diagnostic d'accompagnement *in vitro* (DMDIV) dans lequel un test compagnon, « *Companion Diagnostics Devices* » (CDx) est défini(351). Il fournit des informations essentielles pour l'utilisation sûre et efficace d'un produit thérapeutique correspondant. En outre, la FDA (USA) précise trois domaines dans lesquels un test CDx est essentiel(351) :

- pour identifier les patients qui sont les plus susceptibles de bénéficier d'un produit thérapeutique particulier(351) ;
- pour identifier les patients susceptibles d'être exposés à un risque accru d'effets indésirables graves à la suite d'un traitement avec un produit thérapeutique particulier(351); et
- pour surveiller la réponse au traitement dans le but de le réajuster et obtenir une meilleure sécurité ou efficacité(351).

Ainsi, selon la FDA (USA), un test CDx peut être utilisé à la fois pour prédire le résultat en terme d'efficacité et de sécurité et pour surveiller la réponse au traitement et d'éventuelles résistances(351).

Tableau 34 : Exemples de cibles médicamenteuses et leurs tests diagnostiques compagnons approuvés par la FDA (USA)(350)

Médicament	Cible	Indication	Tests de diagnostic
Imatinib mesylate	c-Kit	Tumeur stromale gastro-intestinale	DAKO C-KIT PharmDx
	KIT D816V	Mastocytose systémique agressive	Détection de la mutation de KIT D816V par PCR
	PDGFRB	Syndrome myélodysplasique ou trouble myéloprolifératif	PDGFRB FISH
Erlotinib	EGFR - délétion de l'exon 19 ou L858R	Cancer du poumon non à petites cellules	Test de mutation EGFR cobas
Gefitinib			Kit PCR EGFR RGQ theascreen
Crizotinib	Réarrangement de l'ALK	Cancer du poumon non à petites cellules	Test CDx VENTANA ALK (D5F3)
			Kit de sondes FISH VYSIS ALK à rupture de lien
Pembrolizumab	Expression de PD-L1	Cancer du poumon non à petites cellules	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

Abréviations : ALK: *Anaplastic Lymphoma Kinase* ; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor* ; FISH: *Fluorescent InSitu Hybridization* ; IHC: *Immunohistochemistry* ; PCR: *Polymerase Chain Reaction* ; PDGFRB: *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta* ; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

4.2.3 Exigences de la FDA (USA)

Idéalement, la nécessité d'un test compagnon serait identifiée au début du développement d'un produit thérapeutique. A cet effet, ce test validé analytiquement peut être incorporé de manière prospective dans la conception des essais cliniques du produit thérapeutique (**figure 89**) (352). La FDA (USA) recommande aux développeurs de tests diagnostiques compagnons de prendre en compte un certain nombre de facteurs, entre autres, ceux énumérés ci-dessous(353).

- 1) L'existence d'un groupe spécifique de produits thérapeutiques oncologiques pour lesquels un test diagnostique compagnon permettra d'identifier une population de patients à traiter(353).
- 2) Une compréhension approfondie (353) :
 1. du mécanisme d'action du groupe spécifique de produits thérapeutiques oncologiques dont l'utilisation avec le test diagnostique compagnon est envisagée et
 2. de l'interaction entre les produits thérapeutiques et le ou les biomarqueurs, détectés par le test diagnostique compagnon.
- 3) Une expérience clinique suffisante avec au moins deux produits thérapeutiques pour les mêmes indications liées aux biomarqueurs(353).
- 4) La validité analytique du test diagnostique compagnon pour l'ensemble des biomarqueurs qui renseignent l'indication. Cela inclut la sensibilité, la spécificité, l'exactitude, la précision et d'autres caractéristiques de performance pertinentes en utilisant un protocole technique spécifié(353).
- 5) La validité clinique du test diagnostique compagnon en combinaison avec les produits thérapeutiques dans la maladie concernée. Il s'agit de la capacité d'un test diagnostique compagnon à identifier, mesurer ou prédire la présence ou l'absence d'une condition clinique ou d'une prédisposition pour laquelle il est destiné(353).

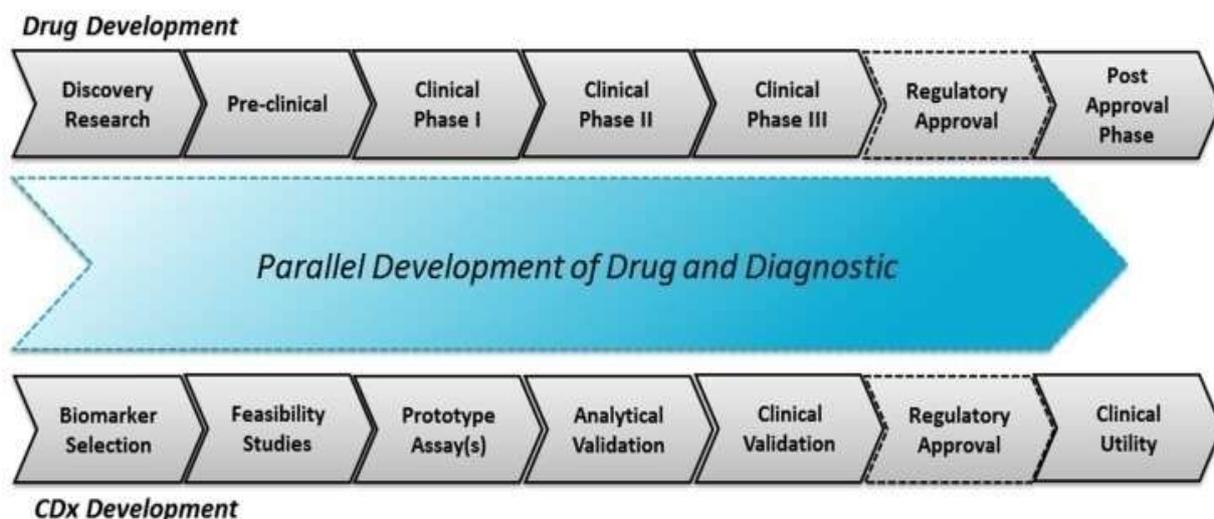


Figure 89 : Le modèle de co-développement médicament-diagnostic(351)

Les parties supérieures illustrent le processus de développement du médicament et les parties inférieures, le processus parallèle de développement du test compagnon CDx, avec une co-approbation réglementaire alignée à la fin de la phase III(351).

Abréviation : CDx : *Companion Diagnostics Devices*

5 PERSPECTIVES

5.1 Problème d'échappement au traitement : surveillance des mutations somatiques

La découverte de traitements et de biomarqueurs pour le cancer est entravée par l'hétérogénéité des tumeurs(354). En effet, cette hétérogénéité peut donner naissance à diverses populations de cellules ayant des génomes distincts au sein de la tumeur. La présence de populations subclonales de tumeurs peut conduire à un diagnostic imprécis lors de la biopsie et à des résultats cliniques médiocres(354). D'ailleurs, comme le révèle le profilage de l'expression génétique, dans la plupart des types de cancer, seul un sous-ensemble de patients répondra à un nouvel agent donné. Sous la pression sélective d'une thérapie toxique, la diversité génétique de la plupart des tumeurs humaines entraîne une croissance rapide des cellules résistantes aux médicaments(355). Ces résultats soutiennent l'idée que les approches thérapeutiques doivent être d'une diversité comparable à celle des tumeurs concernées(356). Par conséquent, une évaluation précise de l'hétérogénéité tumorale est essentielle pour le développement de thérapies efficaces(356). L'établissement du profilage génomique complet, le séquençage multirégional, le séquençage unicellulaire, l'analyse des échantillons d'autopsie et l'analyse

longitudinale des échantillons de biopsie liquide sont autant de technologies émergentes qui offrent un potentiel considérable pour disséquer l'architecture clonale complexe et évolutive des cancers(356).

5.2 Le coût

Le coût élevé des traitements anticancéreux innovants demeure un défi mondial (357). Au cours de l'année 2020, les dépenses mondiales en médicaments anticancéreux ont augmenté de 14,3 %, atteignant 164 milliards de dollars (357). Les agents développés plus récemment, comme la thérapie par cellules CAR T, peuvent coûter jusqu'à près de 500 000 dollars par an (358). Il est communément admis que des prix élevés sont nécessaires pour compenser les coûts élevés de la recherche et du développement(357). Cependant, il existe des propositions politiques prometteuses visant à améliorer l'accessibilité financière sans compromettre l'innovation(357). L'OMS, avec la collaboration de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), de l'ESMO (Société européenne d'oncologie médicale) et d'autres organisations, a entrepris une évaluation complète et élaborée des recommandations quant à l'attitude à adopter face au coût élevé du traitement du cancer(358) :

- La promotion de la concurrence sur le marché par le développement de génériques et de biosimilaires de haute qualité reste importante, même dans des juridictions comme les États-Unis(358). L'harmonisation des exigences réglementaires pour les biosimilaires peut promouvoir une qualité élevée et des prix compétitifs(358).
- Il convient également d'encourager la fixation des prix en tenant compte de la situation économique du pays, de la prévalence du cancer et des dépenses de santé actuelles, afin de permettre aux patients du monde entier d'avoir un meilleur accès aux médicaments contribuant à prolonger l'espérance de vie(358).
- La FDA (USA) et d'autres organismes de réglementation ont mis en place des procédures d'approbation accélérées des nouveaux agents afin d'obtenir rapidement la mise sur le marché de nouveaux traitements et de réduire potentiellement les coûts de développement(358). L'octroi de l'AMM est tributaire de l'existence de tests compagnons à réaliser pour le choix du type de thérapie en pré-traitement, évitant ainsi au patient une

perte de temps et une dépense inutile en cas d'une inefficacité prédictible de la dite thérapie coûteuse(358).

5.3 Les biopsies liquides

Au cours de la dernière décennie, les méthodes invasives de diagnostic et de suivi des cancers ont été progressivement remplacées par des méthodes non invasives telles que la biopsie liquide(359). Dans cette biopsie, les entités dérivées de la tumeur présentes dans les fluides corporels des patients cancéreux sont isolées et les informations génomiques et protéomiques qu'elles contiennent sont analysées(359). Ces entités comprennent les cellules tumorales circulantes, l'ADN tumoral circulant, les vésicules extracellulaires tumorales, etc(359). Compte tenu des défis associés aux biopsies invasives traditionnelles, tels que la difficulté d'obtenir des échantillons de tumeurs, l'hétérogénéité des échantillons de tumeurs réséquées et la difficulté d'établir le profil dynamique des tumeurs dans le cas de métastases, la recherche récente en oncologie s'est orientée vers l'analyse de divers fluides biologiques plutôt que de tissus entiers pour détecter les composants dérivés des tumeurs(359). Actuellement, plusieurs tests sont approuvés par la FDA (USA). Par exemple, en 2016, la FDA a approuvé le test cobas® *EGFR Mutation v2* pour déterminer l'éligibilité des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules à recevoir certains inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR(360). Bien que la technologie des biopsies liquides soit encore à ses débuts, son caractère non invasif promet d'ouvrir de nouvelles voies en oncologie clinique(359).

5.4 Nouvelles approches thérapeutiques

Nous aborderons deux exemples actuels qui paraissent prometteurs pour une application thérapeutique.

- Le CRISPR-Cas9

Le dispositif le plus récent de l'arsenal des méthodes d'édition des gènes est le système CRISPR-Cas (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeat- CRISPR-associated protein*)(361). Cette découverte a fait l'objet du prix Nobel en chimie en 2020(362). En effet, les thérapies basées sur CRISPR ouvrent une nouvelle voie dans le traitement de précision du cancer(361). CRISPR-Cas9 a été décrit pour la première fois comme étant un mécanisme de

défense bactérien contre une infection par un bactériophage(363). Ce système a ensuite été adapté au traitement des maladies humaines : il s'agit de "ciseaux moléculaires" permettant de découper le matériel génétique des cellules malades et de réparer les "erreurs" qui caractérisent et favorisent l'état pathologique des cellules(363). Lorsque le bactériophage infecte une cellule bactérienne, des morceaux d'ADN dérivés du phage « espaceurs » sont insérés dans le réseau CRISPR(361). Après une réinfection, le réseau CRISPR est transcrit et traité pour produire des ARN CRISPR (crRNA) (361). Le crRNA forme un complexe avec un ARN CRISPR transactivateur (tracrRNA) et la séquence de l'espaceur est alors ciblée et clivée par le complexe crRNA-tracrRNA-Cas9(361). Dans le cas des systèmes synthétiques, le clivage de la séquence cible est réalisé par l'activité du complexe ARN guide unique (ARNg)-Cas9(361). En effet, les protéines effectrices Cas sont des endonucléases guidées par l'ARN qui peuvent cliver l'ADN cible de manière contrôlée(361). Le développement des techniques basées sur CRISPR-Cas offre un créneau pour le dépistage personnalisé des génotypes et des phénotypes qui en résultent et qui contribuent à la progression du cancer, ainsi que pour la formulation ultérieure des thérapies(361).

- **Les aptamères**

Les progrès biotechnologiques ont également eu un impact sur la vectorisation des médicaments, se traduisant par des améliorations médicales significatives dans le ciblage des cellules malignes(364). En raison de cette caractéristique, les aptamères connaissent un succès croissant en tant que vecteurs moléculaires dans le domaine du traitement du cancer(364). Il s'agit d'oligonucléotides d'ADN monocaténaire ou d'ARN, créés artificiellement qui ciblent sélectivement les tissus et les cellules d'intérêt, qui ont peu d'effets indésirables et qui sont non immunogènes(364). En plus d'inhiber leur cible spécifique, les aptamères sont spécifiquement internalisés dans les cellules lorsqu'ils se lient à leur cible(364). Cette propriété intrinsèque confère aux aptamères la capacité de délivrer spécifiquement des molécules thérapeutiques destinées à réduire l'expression des gènes impliqués dans le cancer(364).



CONCLUSION



La médecine de précision, faisant partie de la médecine stratifiée, est une voie prometteuse en plein croissance. Elle représente une approche moléculaire spécifique de lutte contre le cancer au niveau intracellulaire et extracellulaire. La constante évolution du domaine de la recherche moléculaire et des biomarqueurs a permis de dévoiler les événements moléculaires impliqués dans le processus tumoral. La cancérogenèse est, en effet, le résultat d'une défaillance du système d'équilibre homéostatique des tissus.

Parmi les éléments constituant ce réseau complexe de maintien de l'homéostasie cellulaire figure les proto-oncogènes ainsi que les gènes suppresseurs de tumeur. D'ailleurs, au niveau d'un tissu sain, les signaux de prolifération déclenchés par les proto-oncogènes sont en équilibre avec les signaux inhibant la croissance provenant des gènes suppresseurs de tumeurs. Et toute défaillance éventuelle sera à l'origine d'une multiplication indéfinie et illimitée de cellules donnant naissance à un cancer. Par conséquent, les thérapies relevant de la médecine de précision visent à corriger ce déséquilibre et restaurer l'homéostasie proliférative des cellules. Ces thérapies "personnalisées" consistent en des thérapies ciblées avec des petites molécules nommés inhibiteurs de tyrosines kinases ITK agissant au niveau intracellulaire et des anticorps monoclonaux volumineux qui agissent au niveau extracellulaire, ainsi que d'immunothérapies spécifiques avec ou sans mémoire induite et finalement des radiopharmaceutiques vectorisés qui cible les cellules tumorales.



RÉSUMÉS



RESUME

Titre : Médecine de précision des cancers : des dysfonctionnements moléculaires aux thérapies

Auteur : Dalila FOUNOUNE

Rapporteur : Pr Mounya Bouabdellah

Mots-clés : Oncogenèse ; Thérapies ciblées ; Immunothérapies ; Inhibiteurs de tyrosine kinases ; Cellules CAR-T ; Médecine de précision.

Objectif : Décrire les dysfonctionnements moléculaires et tissulaires impliqués dans le processus tumoral et présenter les différentes approches constituant la médecine de précision anticancéreuse.

Méthodes et résultats : Plusieurs critères de sélection ont permis de recenser les références bibliographiques destinées à chaque chapitre. Cette méthodologie de recherche a abouti à la sélection d'un nombre total de 368 références.

Discussion et conclusion : L'émergence de la médecine de précision dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux a amélioré significativement la prise en charge des patients ainsi que l'espérance de vie. En effet, ces molécules ont offert une approche plus précise en ciblant les mécanismes moléculaires du processus oncogénique. Ainsi, une exploitation des composantes cellulaires et moléculaires du processus de division cellulaire s'avère nécessaire pour comprendre la conception de ces thérapies. Le déséquilibre consécutif aux mutations des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs abouti à la surexpression par la cellule de protéines de signalisation cellulaire. Cela conduit à l'initiation accélérée de la réplication de l'ADN et à l'entrée des cellules dans des cycles cellulaires illimités, provoquant un cancer. Pour prévenir la récurrence de ce phénomène, la médecine de précision agit sur les différents acteurs impliqués dans la tumorigenèse. Trois types de thérapies ont été développés à cette fin :

- Les thérapies ciblées anticancéreuses visant les voies de signalisations surexprimées dans les cellules cancéreuses
- L'immunothérapie spécifique visant à « booster » l'immunité anticancéreuse
- Les radiopharmaceutiques vectorisés dirigés contre des cibles associées aux tumeurs.

ABSTRACT

Title : Precision medicine for cancer: from molecular dysfunctions to therapies

Author : Dalila Founoune

Rapporteur : Pr Mounya Bouabdellah

Keywords : Carcinogenesis ; Targeted therapies ; Immunotherapies ; Tyrosine kinase inhibitors ; CAR-T cells ; Precision medicine.

Objective : To describe the molecular and tissue dysfunctions involved in the tumor process and to present the different approaches constituting precision cancer medicine.

Methods and results: Several selection criteria were used to identify the bibliographic references for each chapter. This search methodology resulted in the selection of a total of 368 references.

Discussion and conclusion : The emergence of precision medicine in the anticancer therapeutic arsenal has significantly improved patient management and life expectancy. Indeed, these molecules have offered a more precise approach by targeting the molecular mechanisms of the oncogenic process. Thus, an exploitation of the cellular and molecular components of the cell division process is necessary to understand the design of these therapies. The imbalance resulting from mutations in oncogenes and tumor suppressor genes leads to the overexpression of cell signaling proteins by the cell. This leads to the accelerated initiation of DNA replication and the entry of cells into unlimited cell cycles, resulting in cancer. To prevent the recurrence of this phenomenon, precision medicine targets the different actors involved in tumorigenesis.

Three types of therapies have been developed for this purpose:

- Targeted anti-cancer therapies directed at signaling pathways overexpressed in cancer cells
- Specific immunotherapy intended to increase anti-cancer immunity
- Vectorized radiopharmaceuticals directed at tumor-associated targets.

ملخص

العنوان : طب السرطان الدقيق: من الاختلالات الجزيئية إلى العلاجات

الكاتبة : دليلة فنون

المشرف : الأستاذة منية بو عبدالله

الكلمات الرئيسية : التسرطن ؛ العلاجات المستهدفة ؛ العلاجات المناعية ؛ مثبطات التيروسين كيناز ؛ خلايا المستقبلات الكيميرية للمستضادات "T" ؛ الطب الدقيق.

الهدف : وصف الاختلالات الجزيئية والنسجية المشاركة في عملية التسرطن وتقديم الأساليب العلاجية المختلفة التي تشكل الطب الدقيق المضاد للسرطان.

الأساليب والنتائج : استخدمت عدة معايير للاختيار لتحديد المراجع البليوغرافية لكل فصل. وأسفرت منهجية البحث هذه عن اختيار ما مجموعه 368 مرجعاً.

المناقشة والاستنتاج : أدى ظهور الطب الدقيق في الترسانة العلاجية المضادة للسرطان إلى تحسين تدبير المرض و الى الرفع من متوسط العمر المتوقع بشكل كبير. في الواقع، قدمت هذه العلاجات نهجاً أكثر دقة من خلال استهداف الآليات الجزيئية للعملية الورمية. وبالتالي، فإن الاطلاع على المكونات الخلوية والجزيئية لعملية انقسام الخلية ضروري لفهم تصميم هذه العلاجات. يؤدي عدم التوازن الناتج عن الطفرات في الجينات الورمية وجينات مثبطات الورم إلى الإفراط في إنتاج البروتينات المسؤولة عن التكاثر الخلوي. يؤدي هذا إلى تسريع بدء تكاثر الحمض النووي ودخول الخلايا في دورات إنقسامية غير محدودة، مما يسبب السرطان. لمنع تكرار هذه الظاهرة، يعمل الطب الدقيق على مختلف الجهات الفاعلة المشاركة في تكوين الأورام. تم تطوير ثلاث أنواع من العلاجات لهذا الغرض:

-العلاجات المستهدفة المضادة للسرطان الموجهة إلى مسارات الإشارات المعبرة بشكل مفرط في الخلايا السرطانية

-العلاج المناعي المحدد الذي يهدف إلى زيادة المناعة المضادة للسرطان

-المستحضرات الصيدلانية المشعة الموجهة نحو الأهداف المرتبطة بالورم.



ANNEXES



Annexe 1 : Les techniques de fabrication des anticorps monoclonaux

1. La technique de développement d'hybridomes

Les hybridomes sont des cellules qui ont été modifiées pour produire un anticorps souhaité en grande quantité. Pour produire des anticorps monoclonaux, on prélève des lymphocytes B dans la rate d'un animal qui a été exposé à l'antigène en question. Ces cellules B sont ensuite fusionnées avec des cellules tumorales de myélome qui peuvent se développer indéfiniment en culture. Les cellules hybrides fusionnées, étant des cellules cancéreuses, produiront de grandes quantités des anticorps désirés. Elles doivent être sélectionnées et ensuite clonées par dilution limitante (**figure 90**) (365).

2. La présentation sur phage (*phage display*)

Cette technique permet de cloner le fragment de gène codant le peptide ou la protéine de l'anticorps dans la position appropriée de la structure protéique de l'enveloppe du phage. De sorte que le polypeptide/la protéine étranger(e) et la protéine de l'enveloppe sont exprimés sous forme fusionnée, puis affichées à la surface du phage lors du réassemblage (162). Le polypeptide ou la protéine mis en évidence peut conserver une structure spatiale et une activité biologique relativement indépendantes, ce qui est propice à la reconnaissance et à la liaison des molécules cibles(366). Cette banque d'anticorps humains présentés par des phages est utilisée pour sélectionner les antigènes d'intérêt. Les clones de phages immuno-positifs sont ensuite analysés pour construire et exprimer des IgG humaines (**figure 90**) (367).

3. La technologie des animaux transgéniques

Il s'agit essentiellement de l'humanisation partielle des animaux (**figure 90**). Cette technique transfère des fragments d'anticorps humains dans des animaux, notamment des souris. Ensuite, elle réarrange et réexprime les gènes de la région V de l'anticorps humain dans leurs lymphocytes, de sorte que les animaux transgéniques peuvent produire des cellules B qui expriment pleinement des anticorps humains. Sous stimulation antigénique, ces lymphocytes peuvent être continuellement clonés et différenciés pour former des plasmocytes capables de produire des anticorps humains de haute affinité(366).

4. La technique de génération unique d'anticorps monoclonaux de type B

Par rapport aux autres techniques de préparation d'AcM, la technologie des cellules B monoclonales est une technique de clonage et d'expression d'anticorps de cellules B avec une spécificité antigénique unique *in vitro*. Celle-ci préserve l'appariement naturel dans la région V de la chaîne légère et de la chaîne lourde. Elle présente les avantages d'une bonne diversité génétique, d'une efficacité élevée, d'une humanisation complète et d'un petit nombre de cellules requises (figure 90)(366).

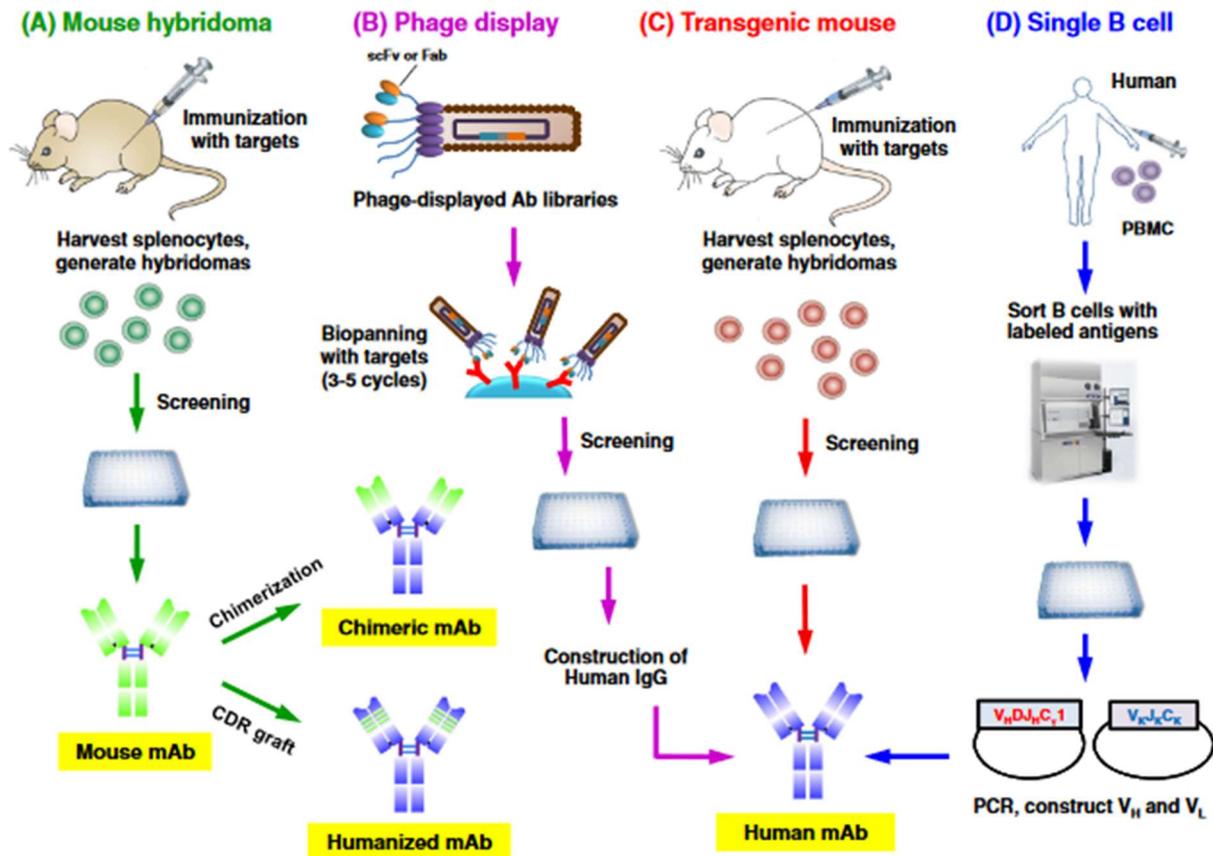


Figure 90 : Approches de développement des anticorps thérapeutiques(367)

(A) Technique des hybridomes. La technique traditionnelle des hybridomes murins commence par la réponse immunitaire des souris déclenchée par les antigènes souhaités. Ensuite, les splénocytes sont prélevés et fusionnés avec des cellules de myélome pour produire des cellules d'hybridome. Après le criblage, les cellules d'hybridome sélectionnées sont utilisées pour générer de manière persistante des anticorps monoclonaux chimériques ou humanisés(366). (B) Présentation sur phages. Une bibliothèque d'anticorps humains affichés par phage est utilisée pour sélectionner les antigènes d'intérêt. Après la sélection des clones de phages immuno-positifs par ELISA et des séquences d'ADN, l'assemblage de l'AcM est réalisé pour permettre l'expression d'AcM humanisés(366). (C)

Technique de la souris transgénique. Cette technique est assez similaire à la technique de l'hybridome de souris(366). (D) La technique des cellules B uniques. À partir de donneurs infectés ou vaccinés, les PBMC sont préparées pour l'isolement des cellules B appropriées par cytométrie de flux. Après la RT-PCR, les informations VH et VL de chaque cellule B permettent de générer des AcM humains(367).

Abréviations : mAB : *monoclonal antibody* ; PBMC : *peripheral blood mononuclear cells*

Annexe 2

**Tableau A2 : Liste actualisée des dispositifs de tests compagnons autorisés ou approuvés
par la FDA(368)**

Nom du test	Indication – type d'échantillon	Nom du médicament	Biomarqueur
Abbott RealTime IDH1	Leucémie myéloïde aiguë - sang périphérique ou moelle osseuse	ivosidenib	IDH1
Abbott RealTime IDH2		enasidenib	IDH2
Système Bond Oracle HER2 IHC	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
BRACAnalysis CDx	Cancer de l'ovaire - Sang total	olaparib	BRCA1 et BRCA2
	Cancer du sein - sang total		
	Cancer du pancréas - sang total		
	Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration - Sang total		
	Cancer du sein - sang total	talazoparib	
	Cancer de l'ovaire - Sang total	rucaparib	
cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test	Mélanome - Tissu	vemurafenib	BRAF
		cobimetinib en association avec le vemurafenib	
cobas EGFR Mutation Test v1	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	erlotinib	EGFR (HER1)
cobas EGFR Mutation Test v2	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu ou plasma	osimertinib	EGFR (HER1)
		gefitinib	
		afatinib	
cobas EZH2 Mutation Test	Tumeur du lymphome folliculaire - Tissu	tazemetostat	EZH2
cobas KRAS Mutation Test	Cancer colorectal - Tissu	cetuximab	KRAS
		panitumumab	
Dako c-KIT pharmDx	Tumeurs stromales gastro-intestinales - Tissu	imatinib mesylate	C-Kit
Dako EGFR pharmDx Kit	Cancer colorectal - Tissu	cetuximab	EGFR (HER1)
		panitumumab	
FerriScan	Thalassémie non transfusionnelle - Tissu	deferasirox	Imagerie de la concentration en fer du foie
FoundationFocus CDxBRCA Assay	Cancer de l'ovaire - Tissu	rucaparib	BRCA1 et BRCA2

**Tableau A2 : Liste actualisée des dispositifs de tests compagnons autorisés ou approuvés
par la FDA (suite)(368)**

Nom du test	Indication – type d'échantillon	Nom du médicament	Biomarqueur
FoundationOne CDx	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	afatinib	EGFR (HER1)
		gefitinib	
		erlotinib	
		osimertinib	ALK
		alectinib	
		crizotinib	
		ceritinib	BRAF
		dabrafenib en association avec le trametinib	
		capmatinib	
	entrectinib	MET	
	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
		pertuzumab	
		ado-trastuzumab emtansine	
		olaparib	PIK3CA
	Cancer colorectal - Tissu	cetuximab	KRAS
		panitumumab	KRAS et NRAS
	Cancer de l'ovaire - Tissu	rucaparib	BRCA1 et BRCA2
		olaparib	
	Mélanome - Tissu	trametinib	BRAF
		atezolizumab en association avec cobimetinib et vemurafenib	
olaparib			
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration - Tissu	olaparib	Gènes de réparation par recombinaison homologue	
Cholangiocarcinome - Tissu	pemigatinib	FGFR2	
	infigratinib		
Tumeurs solides- Tissu	entrectinib	NTRK1, NTRK2 et NTRK3	
	larotrectinib		
	pembrolizumab	TMB	
FoundationOneLiquid CDx	Cancer du poumon non à petites cellules - Plasma	gefitinib	EGFR (HER1)
		osimertinib	
		erlotinib	
		capmatinib	MET
		alectinib	ALK
	Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration - Plasma	rucaparib	BRCA1 et BRCA2
		olaparib	BRCA1, BRCA2 et ATM
	Cancer du sein -Plasma	alpelisib	PIK3CA
	Cancer de l'ovaire - Plasma	rucaparib	BRCA1 et BRCA2
			MSI-High

**Tableau A2 : Liste actualisée des dispositifs de tests compagnons autorisés ou approuvés
par la FDA (suite)(368)**

Nom du test	Indication – type d'échantillon	Nom du médicament	Biomarqueur
Guardant360 CDx	Cancer du poumon non à petites cellules - Plasma	osimertinib	EGFR (HER1)
		amivantamb	
		sotorasib	KRAS
		fam-trastuzumab deruxtecannxki	ERBB2 (HER2)
HER2 CISH pharmDx Kit	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
HER2 FISH pharmDx Kit	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
		pertuzumab	
		ado-trastuzumab emtansine	
	Cancer gastrique et gastro-œsophagien - Tissue	trastuzumab	
HercepTest	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
		pertuzumab	
		ado-trastuzumab emtansine	
		trastuzumab	
INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
		ado-trastuzumab emtansine	
INFORM HER-2/neu	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
InSite Her-2/neu	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx	Cancer du sein - Tissu	abemaciclib	Ki-67
KIT D816V Assay	Mastocytose systémique agressive - Moelle osseuse	imatinib mesylate	KIT
LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay	Leucémie myéloïde aiguë - Sang périphérique ou moelle osseuse	midostaurin	FLT3 (ITD/TKD)
		gilterinib	
MRDx BCR-ABL Test	Leucémie myéloïde chronique - Sang périphérique	nilotinib	t(9;21) Chromosome de Philadelphie
Myriad myChoice CDx	Cancer de l'ovaire - Tissu	niraparib	Myriad HRD
		olaparib	
ONCO/Reveal Dx Lung & Colon Cancer Assay	Cancer colorectal - Tissu	cetuximab	KRAS
		panitumumab	
	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	gefitinib	EGFR (HER1)
		afatinib	
		erlotinib	
		dacomitinib	

Tableau A2 : Liste actualisée des dispositifs de tests compagnons autorisés ou approuvés par la FDA (suite)(368)

Nom du test	Indication – type d'échantillon	Nom du médicament	Biomarqueur
Oncomine Dx Target Test	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	dabrafenib en association avec le trametinib	BRAF
		crizotinib	ROS1
		gefitinib	EGFR (HER1)
		amivantamb	
		mobocertinib	
		pralsetinib	RET
	selpercatinib		
	Cholangiocarcinome - Tissu	ivosidenib	IDH1
	Cancer médullaire de la thyroïde - Tissu	selpercatinib	RET
	Cancer de la thyroïde - Tissu		
PathVysion HER-2 DNA Probe Kit	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
PATHWAY anti-Her2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
		ado-trastuzumab emtansine	
		fam-trastuzumab deruxtecannxki	
PDGFRB FISH Assay	Syndrome myélodysplasique/maladie myéloproliférative - moelle osseuse	imatinib mesylate	PDGFRB
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	pembrolizumab	PD-L1
	Cancer du col de l'utérus - Tissu	cemiplimab-rwlc	
	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou - Tissu	pembrolizumab	
	Carcinome épidermoïde œsophagien - Tissu		
	Cancer du sein triple négatif - Tissu		
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	nivolumab en association avec ipilimumab	PD-L1
POMC/PCSK1/LEPR CDx Panel	Obésité - Sang ou salive	setmelanotide acetate	POMC, PCSK1 et LEPR
Praxis Extended RAS Panel	Cancer colorectal - Tissu	panitumumab	KRAS et NRAS

**Tableau A2 : Liste actualisée des dispositifs de tests compagnons autorisés ou approuvés
par la FDA (suite)(368)**

Nom du test	Indication – type d'échantillon	Nom du médicament	Biomarqueur
SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
therascreen EGFR RGQ PCR Kit	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	afatinib gefitinib dacomitinib	EGFR (HER1)
therascreen KRAS RGQ PCR Kit	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu Cancer colorectal - Tissu	sotorasib panitumumab cetuximab	KRAS
therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit	Cancer colorectal - Tissu	encorafenib en association avec le cetuximab	BRAF
therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit	Cancer urothélial - Tissu	erdafitinib	FGFR3
therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit	Cancer du sein - Tissu ou plasma	alpelisib	PIK3CA
THXID BRAF Kit	Mélanome - Tissu	trametinib dabrafenib encorafenib en association avec le binimetinib	BRAF
Ventana ALK (D5F3) CDx Assay	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	crizotinib ceritinib alectinib lorlatinib	ALK
Ventana HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Cancer du sein - Tissu	trastuzumab	ERBB2 (HER2)
Ventana MMR RxDx Panel	Carcinome endométrial - Tissu	dostarlimag-gxly pembrolizumab	protéines de réparation des mésappariements défectueux (dMMR)
Ventana PD-L1 (SP142) Assay	Carcinome urothélial - Tissu Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	atezolizumab	PD-L1
Ventana PD-L1 (SP263) Assay	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	atezolizumab	PD-L1
Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit	Cancer du poumon non à petites cellules - Tissu	crizotinib brigatinib	ALK
Vysis CLL FISH Probe Kit	Leucémie lymphoïde chronique à cellules B - Sang périphérique	venetoclax	TP53



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



1. Histoire et définition | Centre Paul Strauss [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc.* avr 1998;28(2):151-5.
3. Find Impact Factor of Journal Online | Impact Factor Search Engine | Resurchify [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.resurchify.com/impact-factor-search>
4. Foster JR. Cell Death and Cell Proliferation in the Control of Normal and Neoplastic Tissue Growth. *Toxicol Pathol.* 1 mai 2000;28(3):441-6.
5. Karp G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments.* John Wiley & Sons; 2009. 836 p.
6. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri E, Baehrecke E, et al. Classification of cell death. *Cell Death Differ.* janv 2009;16(1):3-11.
7. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell Death. *N Engl J Med.* 15 oct 2009;361(16):1570-83.
8. Kaliman S, Hubert M, Wollnik C, Nuić L, Vurnek D, Gehrer S, et al. Mechanical Regulation of Epithelial Tissue Homeostasis. *Phys Rev X.* 5 août 2021;11(3):031029.
9. Björklund M. Cell size homeostasis: Metabolic control of growth and cell division. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 1 mars 2019;1866(3):409-17.
10. Favro C, Nicolle F. *Biologie cellulaire UE2.* Paris: Hachette supérieur; 2011.
11. Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J, Johnson GT, Pollard TD. *Cell biology* [Internet]. 2017 [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1410217>
12. Waters JA, House CD. Chapter 4 - Ovarian cancer stem cell biology and chemoresistance. In: Samimi G, Annunziata C, éditeurs. *Overcoming Ovarian Cancer Chemoresistance* [Internet]. Academic Press; 2021 [cité 9 avr 2022]. p. 55-77. (Cancer Sensitizing Agents for Chemotherapy; vol. 11). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128198407000091>
13. Wei W, Chinnery PF. Inheritance of mitochondrial DNA in humans: implications for rare and common diseases. *J Intern Med.* 2020;287(6):634-44.
14. Gammage PA, Frezza C. Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? *BMC Biol.* 8 juill 2019;17(1):53.

15. Aretz I, Jakubke C, Osman C. Power to the daughters – mitochondrial and mtDNA transmission during cell division. *Biol Chem.* 1 avr 2020;401(5):533-46.
16. Chatre L, Ricchetti M. Prevalent coordination of mitochondrial DNA transcription and initiation of replication with the cell cycle. *Nucleic Acids Res.* mars 2013;41(5):3068-78.
17. Kopinski PK, Singh LN, Zhang S, Lott MT, Wallace DC. Mitochondrial DNA variation and cancer. *Nat Rev Cancer.* juill 2021;21(7):431-45.
18. National institute of general medical sciences. *Inside the Cell.* NIGMS; 1999. 84 p.
19. Malumbres M. 4 - Control of the Cell Cycle. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, éditeurs. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2020 [cité 11 oct 2021]. p. 56-73.e5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000049>
20. De Vivo M, Bottegoni G, Berteotti A, Recanatini M, Gervasio FL, Cavalli A. Cyclin-dependent kinases: bridging their structure and function through computations. *Future Med Chem.* sept 2011;3(12):1551-9.
21. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol.* 2014;15(6):122.
22. Lolli G. Structural dissection of cyclin dependent kinases regulation and protein recognition properties. *Cell Cycle.* 15 avr 2010;9(8):1551-61.
23. Kalra S, Joshi G, Munshi A, Kumar R. Structural insights of cyclin dependent kinases: Implications in design of selective inhibitors. *Eur J Med Chem.* 15 déc 2017;142:424-58.
24. Brown NR, Korolchuk S, Martin MP, Stanley WA, Moukhametzianov R, Noble MEM, et al. CDK1 structures reveal conserved and unique features of the essential cell cycle CDK. *Nat Commun.* 13 avr 2015;6(1):6769.
25. Li Y, Zhang J, Gao W, Zhang L, Pan Y, Zhang S, et al. Insights on Structural Characteristics and Ligand Binding Mechanisms of CDK2. *Int J Mol Sci.* mai 2015;16(5):9314-40.
26. Day PJ, Cleasby A, Tickle IJ, O'Reilly M, Coyle JE, Holding FP, et al. Crystal structure of human CDK4 in complex with a D-type cyclin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 mars 2009;106(11):4166-70.
27. Tadesse S, Yu M, Kumarasiri M, Le BT, Wang S. Targeting CDK6 in cancer: State of the art and new insights. *Cell Cycle.* 28 août 2015;14(20):3220-30.
28. Recabarren R, Osorio EH, Caballero J, Tuñón I, Alzate-Morales JH. Mechanistic insights into the phosphoryl transfer reaction in cyclin-dependent kinase 2: A QM/MM study. *PLOS ONE.* 4 sept 2019;14(9):e0215793.

29. Yang VW. Chapter 8 - The Cell Cycle. In: Said HM, éditeur. *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 9 avr 2022]. p. 197-219. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128099544000086>
30. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: A critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer*. 1 janv 2002;1:222-31.
31. Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X, Ao H, et al. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. mars 2020 [cité 12 mai 2021];21(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139603/>
32. Ettl T, Schulz D, Bauer RJ. The Renaissance of Cyclin Dependent Kinase Inhibitors. *Cancers*. janv 2022;14(2):293.
33. Perbal B. Communication is the key. *Cell Commun Signal*. 27 oct 2003;1(1):3.
34. Gomperts BD, Kramer IJM, Tatham PER. *Signal transduction*. Second edition. Amsterdam: Elsevier; 2009.
35. Lodish HF, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, et al. *Molecular cell biology*. Seventh edition. New York: W.H. Freeman and Co.; 2013.
36. Reece JB, Campbell NA. *Campbell biology*. Boston: Benjamin Cummings / Pearson; 2011.
37. Cooper GM, Hausman RE. *The Cell: A Molecular Approach*. Fourth edition. Washington, DC U.S.A: Sinauer Associates; 2007.
38. Robert J. *Signalisation cellulaire et cancer un manuel pour les étudiants et les oncologues*. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2010.
39. Morrison DK. MAP Kinase Pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. nov 2012;4(11):a011254.
40. Turjanski AG, Vaqué JP, Gutkind JS. MAP kinases and the control of nuclear events. *Oncogene*. mai 2007;26(22):3240-53.
41. Wagener C, Stocking C, Muller O. *Cancer signaling: from molecular biology to targeted therapy*. 2017.
42. Gurung AB, Bhattacharjee A. Significance of Ras Signaling in Cancer and Strategies for its Control. *Oncol Hematol Rev* 2015112147–52 [Internet]. nov 2015 [cité 31 déc 2021]; Disponible sur: <https://touchoncology.com/diagnostics-and-screening/journal-articles/significance-of-ras-signaling-in-cancer-and-strategies-for-its-control/>

43. Callen JC. Biologie cellulaire - Des molécules aux organismes [Internet]. Deuxième édition. Paris: Dunod; 2005 [cité 1 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/biologie-cellulaire-des-molecules-aux-organismes-9782100082025/>
44. Rodríguez J, Calvo F, José, González M, Casar B, Andrés V, et al. ERK1/2 MAP kinases promote cell cycle entry by rapid, kinase-independent disruption of retinoblastoma–lamin A complexes. *J Cell Biol.* 29 nov 2010;191(5):967-79.
45. Vivanco I, Sawyers C. The Phosphatidylinositol 3 Kinase AKT Pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 1 août 2002;2:489-501.
46. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol.* 2014;4:64.
47. Funaki M, Katagiri H, Inukai K, Kikuchi M, Asano T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell Signal.* mars 2000;12(3):135-42.
48. Hirsch E, Costa C, Ciruolo E. Phosphoinositide 3-kinases as a common platform for multi-hormone signaling. *J Endocrinol.* 194(2):243-56.
49. Castellanos M, Gubern C, Kadar E. Chapter 7 - mTOR: Exploring a New Potential Therapeutic Target for Stroke. In: Maiese K, éditeur. *Molecules to Medicine with mTOR* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 10 avr 2022]. p. 105-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128027332000128>
50. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 9 mars 2017;168(6):960-76.
51. Tchevkina E, Komelkov A. Protein Phosphorylation as a Key Mechanism of mTORC1/2 Signaling Pathways [Internet]. *Protein Phosphorylation in Human Health.* IntechOpen; 2012 [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/38801>
52. Bartolome A, Guillén C. Role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) complexes in pancreatic β -cell mass regulation. *Vitam Horm.* 2014;95:425-69.
53. Liang J, Slingerland JM. Multiple Roles of the PI3K/PKB (Akt) Pathway in Cell Cycle Progression. *Cell Cycle.* 1 juill 2003;2(4):336-42.
54. Harrison DA. The JAK/STAT Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 3 janv 2012;4(3):a011205.
55. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018;27(12):1984-2009.

56. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors Chur Switz.* avr 2012;30(2):88-106.
57. Lupardus PJ, Ultsch M, Wallweber H, Bir Kohli P, Johnson AR, Eigenbrot C. Structure of the pseudokinase–kinase domains from protein kinase TYK2 reveals a mechanism for Janus kinase (JAK) autoinhibition. *Proc Natl Acad Sci.* 3 juin 2014;111(22):8025-30.
58. Awasthi N, Liongue C, Ward AC. STAT proteins: a kaleidoscope of canonical and non-canonical functions in immunity and cancer. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 22 nov 2021;14(1):198.
59. Tzeng HT, Chyuan IT, Lai JH. Targeting the JAK-STAT pathway in autoimmune diseases and cancers: A focus on molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol.* 1 nov 2021;193:114760.
60. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 26 nov 2021;6(1):1-33.
61. Shields BJ, Court NW, Hauser C, Bukczynska PE, Tiganis T. Cell cycle-dependent regulation of SFK, JAK1 and STAT3 signaling by the protein tyrosine phosphatase TCPTP. *Cell Cycle.* 1 nov 2008;7(21):3405-16.
62. Nam Y, Aster JC, Blacklow SC. Notch signaling as a therapeutic target. *Curr Opin Chem Biol.* 1 août 2002;6(4):501-9.
63. Baron M. An overview of the Notch signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol.* 1 avr 2003;14(2):113-9.
64. Krishna BM, Jana S, Singhal J, Horne D, Awasthi S, Salgia R, et al. Notch signaling in breast cancer: From pathway analysis to therapy. *Cancer Lett.* 1 oct 2019;461:123-31.
65. Bray SJ. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nat Rev Mol Cell Biol.* sept 2006;7(9):678-89.
66. Vujovic F, Hunter N, Farahani RM. Notch pathway: a bistable inducer of biological noise? *Cell Commun Signal.* 22 oct 2019;17(1):133.
67. Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* juill 2009;10(7):468-77.
68. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis.* 2008;4(2):68-75.
69. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene.* mars 2017;36(11):1461-73.

70. Bienz M. β -Catenin: A Pivot between Cell Adhesion and Wnt Signalling. *Curr Biol.* 26 janv 2005;15(2):R64-7.
71. Huber AH, Weis WI. The Structure of the β -Catenin/E-Cadherin Complex and the Molecular Basis of Diverse Ligand Recognition by β -Catenin. *Cell.* 4 mai 2001;105(3):391-402.
72. Patel S, Alam A, Pant R, Chattopadhyay S. Wnt Signaling and Its Significance Within the Tumor Microenvironment: Novel Therapeutic Insights. *Front Immunol.* 16 déc 2019;10:2872.
73. Gao C, Chen YG. Dishevelled: The hub of Wnt signaling. *Cell Signal.* mai 2010;22(5):717-27.
74. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell.* juill 2009;17(1):9-26.
75. Katoh M, Terada M. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E, éditeurs. *Gastric Cancer* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 1993 [cité 12 févr 2022]. p. 196-208. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-4-431-68328-5_14
76. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Chapter 9 - Pathology. In: Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E, éditeurs. *The Eye (Fourth Edition)* [Internet]. W.B. Saunders; 2016 [cité 12 févr 2022]. p. 486-538.e1. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702055546000095>
77. Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA. Manifestations of Toxic Cell Injury. :34.
78. Pierce BA. *Genetics essentials: concepts and connections* [Internet]. WH Freeman and company. 2018 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100059408730.0x000001
79. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6e édition. New York: W. H. Freeman; 2012. 1198 p.
80. Damjanov I. Chapter 5 - Neoplasia. In: Damjanov I, éditeur. *Pathology Secrets (Third Edition)* [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2009 [cité 12 févr 2022]. p. 76-97. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323055949000052>
81. Rodwell VW, Weil PA, Botham KM, Bender D, Kennelly PJ. *Harpers Illustrated Biochemistry 30th Edition*. McGraw-Hill Education; 2015. 832 p.
82. Snustad DP, Simmons MJ. *Principles of Genetics*. Wiley; 2012. 766 p.

83. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(6):2647-93.
84. Bignold LP. Chapter 6 - Etio-Pathogenesis III: Growth, Invasion, and Metastasis. In: Bignold LP, éditeur. *Principles of Tumors* [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cité 17 févr 2022]. p. 153-84. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128015650000068>
85. Klaunig JE. Chapter 8 - Carcinogenesis. In: Pope CN, Liu J, éditeurs. *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* [Internet]. Academic Press; 2020 [cité 19 mars 2022]. p. 97-110. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128136027000089>
86. Lopez LR, Bleich RM, Arthur JC. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. *Annu Rev Med*. 27 janv 2021;72:243-61.
87. Mohan H. *Textbook of pathology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.; 2010.
88. Bodey B, Bodey B, Siegel SE. Mechanisms and markers of carcinogenesis and neoplastic progression. *Expert Opin Biol Ther*. oct 2005;5(10):1317-32.
89. Kufe DW, Holland JF, Frei E. *Holland, Frei cancer medicine 6*. Hamilton, Ont.; London: B C Decker; 2003.
90. Rundhaug JE, Fischer SM. 14.15 - Cellular and Molecular Mechanisms of Tumor Promotion. In: McQueen CA, éditeur. *Comprehensive Toxicology (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2010 [cité 21 mars 2022]. p. 311-33. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080468846014160>
91. Ruddon RW. *Cancer biology*. Oxford [etc.: Oxford University Press; 2007.
92. Hapach LA, Mosier JA, Wang W, Reinhart-King CA. Engineered models to parse apart the metastatic cascade. *Npj Precis Oncol*. 21 août 2019;3(1):1-8.
93. Kumar V, MD RSC, MD SLR. *Basic Pathology*. 6th edition. Saunders; 1997. 787 p.
94. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
95. Alhmoud JF, Woolley JF, Al Moustafa AE, Malki MI. DNA Damage/Repair Management in Cancers. *Cancers*. avr 2020;12(4):1050.
96. Roos WP, Thomas AD, Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer*. janv 2016;16(1):20-33.

97. Bernstein C, Prasad AR, Nfonsam V, Bernstein H. DNA Damage, DNA Repair and Cancer. In: New Research Directions in DNA Repair [Internet]. IntechOpen; 2013 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/43929>
98. Dexheimer TS. DNA Repair Pathways and Mechanisms. In: Mathews LA, Cabarcas SM, Hurt EM, éditeurs. DNA Repair of Cancer Stem Cells [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [cité 22 mars 2022]. p. 19-32. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-007-4590-2_2
99. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* juin 2017;58(5):235-63.
100. Khan C, Muliylil S, Rao BJ. Chapter Four - Genome Damage Sensing Leads to Tissue Homeostasis in Drosophila. In: Vanpouille-Box C, Galluzzi L, éditeurs. International Review of Cell and Molecular Biology [Internet]. Academic Press; 2019 [cité 19 déc 2022]. p. 173-224. (Nucleic Acid Sensing and Immunity - Part B; vol. 345). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644818301151>
101. Gomez V, Hergovich A. Chapter 14 - Cell-Cycle Control and DNA-Damage Signaling in Mammals. In: Kovalchuk I, Kovalchuk O, éditeurs. Genome Stability [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 19 déc 2022]. p. 227-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128033098000148>
102. Lans H, Marteijn JA, Vermeulen W. ATP-dependent chromatin remodeling in the DNA-damage response. *Epigenetics Chromatin.* 30 janv 2012;5:4.
103. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res.* janv 2008;18(1):85-98.
104. Pećina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, Bukovac A. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2020 [cité 2 avr 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2020.00122>
105. Liu D, Keijzers G, Rasmussen LJ. DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res Mutat Res.* 1 juill 2017;773:174-87.
106. Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet.* mars 2001;27(3):247-54.
107. Hartlerode AJ, Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J.* 25 sept 2009;423(2):157-68.
108. Lakshmi Narendra B, Eshvendar Reddy K, Shantikumar S, Ramakrishna S. Immune system: a double-edged sword in cancer. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* sept 2013;62(9):823-34.

109. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. mai 2007;121(1):1-14.
110. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 12 sept 2018;14(2):49.
111. Mathilde Calvez. Immunothérapie et cancers [Internet]. Planet-Vie. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pharmacologie/immunotherapie-et-cancers>
112. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 1 déc 2015;35:S185-98.
113. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 févr 2015;21(4):687-92.
114. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1313-25.
115. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 1 mars 2020;10(3):727-42.
116. Alard E, Butnariu AB, Grillo M, Kirkham C, Zinovkin DA, Newnham L, et al. Advances in Anti-Cancer Immunotherapy: Car-T Cell, Checkpoint Inhibitors, Dendritic Cell Vaccines, and Oncolytic Viruses, and Emerging Cellular and Molecular Targets. *Cancers*. juill 2020;12(7):1826.
117. Lussier DM, Schreiber RD. Cancer Immunosurveillance: Immunoediting. In: Ratcliffe MJH, éditeur. *Encyclopedia of Immunobiology* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2016 [cité 5 avr 2022]. p. 396-405. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742797170018>
118. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
119. Dougan M, Dranoff G. The immune response to tumors. *Curr Protoc Immunol*. avr 2009;Chapter 20:Unit 20.11.
120. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. avr 2014;27:16-25.
121. Teng MWL, Kershaw MH, Smyth MJ. Chapter 7 - Cancer Immunoediting: From Surveillance to Escape. In: Prendergast GC, Jaffee EM, éditeurs. *Cancer Immunotherapy (Second Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2013 [cité 6 avr 2022]. p. 85-99.

Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123942968000075>

122. La médecine de précision - Comprendre la recherche [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision>
123. Institut national du cancer. Médecine de précision : les thérapies ciblées [Internet]. 2022 [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
124. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2021];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01300/full#h4>
125. Shahidian A, Ghassemi M, Mohammadi J, Hashemi M. 4 - Immunotherapy. In: Shahidian A, Ghassemi M, Mohammadi J, Hashemi M, éditeurs. *Bio-Engineering Approaches to Cancer Diagnosis and Treatment* [Internet]. Academic Press; 2020 [cité 14 sept 2022]. p. 69-114. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128178096000042>
126. Tilsed CM, Fisher SA, Nowak AK, Lake RA, Lesterhuis WJ. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cité 9 oct 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.960317>
127. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
128. InfoCancer - Arcagy-GINECO- Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - La classification des molécules... [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/la-classification-des-molecules.html/>
129. Yan L, Rosen N, Arteaga C. Targeted cancer therapies. *Chin J Cancer*. janv 2011;30(1):1-4.
130. Santhosh S, Kumar P, Ramprasad V, Chaudhuri A. Evolution of targeted therapies in cancer: opportunities and challenges in the clinic. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;11(2):279-93.
131. Milestones in Cancer Research and Discovery - NCI [Internet]. 2015 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones>

132. Abramson R. Overview of Targeted Therapies for Cancer [Internet]. My Cancer Genome. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.mycancergenome.org/content/page/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>
133. Escribese MM, Barber D. New insight into cancer immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1 déc 2017;45:50-5.
134. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies*. sept 2020;9(3):34.
135. Si Y, Melkonian AL, Curry KC, Xu Y, Tidwell M, Liu M, et al. Monoclonal antibody-based cancer therapies. *Chin J Chem Eng*. nov 2020;S1004954120306601.
136. Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 avr 2005;54(1):11-29.
137. Loureiro LR, Carrascal MA, Barbas A, Ramalho JS, Novo C, Delannoy P, et al. Challenges in Antibody Development against Tn and Sialyl-Tn Antigens. *Biomolecules*. sept 2015;5(3):1783-809.
138. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med Lond Engl*. juin 2017;17(3):220-32.
139. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. oct 2012;12(5):615-22.
140. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation*. 4 juin 2013;127(22):2222-30.
141. Michaud HA, Eliaou JF, Lafont V, Bonnefoy N, Gros L. Tumor antigen-targeting monoclonal antibody-based immunotherapy: Orchestrating combined strategies for the development of long-term antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 8 déc 2014;3(9):e955684.
142. Zarnani AH, Jafari D, Bozorgmehr M, Shabani M, Barzegar-Yarmohammadi L, Ghaemimanesh F, et al. Monoclonal Antibodies for Cancer Immunotherapy. In: Rezaei N, éditeur. *Cancer Immunology: Bench to Bedside Immunotherapy of Cancers* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 31 juill 2022]. p. 273-312. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-50287-4_15
143. Kimiz-Gebologlu I, Gulce-Iz S, Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol Biol Rep*. 1 déc 2018;45(6):2935-40.

144. Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev.* 1 déc 2005;24(4):487-99.
145. Hendriks D, Choi G, de Bruyn M, Wiersma VR, Bremer E. Chapter Seven - Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches. In: Galluzzi L, éditeur. *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 5 août 2022]. p. 289-383. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644816301095>
146. Jefferis R. Chapter 17 - Fc Protein Engineering. In: Ackerman ME, Nimmerjahn F, éditeurs. *Antibody Fc* [Internet]. Boston: Academic Press; 2014 [cité 5 août 2022]. p. 297-316. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123948021000170>
147. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, Stallone G, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cité 2 août 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.574271>
148. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
149. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 10 juin 2015;33(17):1974-82.
150. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* nov 2020;20(11):651-68.
151. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritaz C, Blondel L, Mir O, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *Eur J Cancer.* 1 mars 2020;128:119-28.
152. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2017;13(4):195-207.
153. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 5 sept 2019;12(1):92.
154. Martins DF, Orcurto A, Michielin PO. Principes de la thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de Tumor Infiltrating Lymphocytes. *Rev MÉDICALE SUISSE.* 2016;5.
155. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* avr 2008;8(4):299-308.

156. Rafei H, Mehta RS, Rezvani K. Editorial: Cellular Therapies in Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cité 6 août 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02788>
157. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch*. 1 avr 2019;474(4):449-61.
158. Kirtane K, Elmariah H, Chung CH, Abate-Daga D. Adoptive cellular therapy in solid tumor malignancies: review of the literature and challenges ahead. *J Immunother Cancer*. 23 juill 2021;9(7):e002723.
159. Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol*. avr 2021;18(4):842-59.
160. Jiménez-Reinoso A, Nehme-Álvarez D, Domínguez-Alonso C, Álvarez-Vallina L. Synthetic TILs: Engineered Tumor-Infiltrating Lymphocytes With Improved Therapeutic Potential. *Front Oncol*. 16 févr 2021;10:593848.
161. de Lartigue J. TILs, the Ultimate in Personalized Immunotherapy, Move Closer to Market. *OncologyLive*. 7 sept 2022;21(22):61-4.
162. Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, Haanen JBAG. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J Immunother Cancer*. 3 oct 2018;6(1):102.
163. Stroncek DF, Berger C, Cheever MA, Childs RW, Dudley ME, Flynn P, et al. New directions in cellular therapy of cancer: a summary of the summit on cellular therapy for cancer. *J Transl Med*. 15 mars 2012;10(1):48.
164. Tsimberidou AM, Van Morris K, Vo HH, Eck S, Lin YF, Rivas JM, et al. T-cell receptor-based therapy: an innovative therapeutic approach for solid tumors. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 30 juin 2021;14(1):102.
165. Zhang Y, Liu Z, Wei W, Li Y. TCR engineered T cells for solid tumor immunotherapy. *Exp Hematol Oncol*. 20 juin 2022;11(1):38.
166. Ping Y, Liu C, Zhang Y. T-cell receptor-engineered T cells for cancer treatment: current status and future directions. *Protein Cell*. 1 mars 2018;9(3):254-66.
167. Kingwell K. T cell receptor therapeutics hit the immuno-oncology stage. *Nat Rev Drug Discov*. 19 avr 2022;21(5):321-3.
168. Research C for DE and. FDA approves tebentafusp-tebn for unresectable or metastatic uveal melanoma. FDA [Internet]. 26 janv 2022 [cité 9 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tebentafusp-tebn-unresectable-or-metastatic-uveal-melanoma>

169. KIMMTRAK (tebentafusp) 200 micrograms/ mL concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13842/smpc#POSODOLOGY>
170. Stauss HJ, Morris EC. Immunotherapy with gene-modified T cells: limiting side effects provides new challenges. *Gene Ther.* nov 2013;20(11):1029-32.
171. T Cell Receptor Therapy [Internet]. Immunitrack. 2020 [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.immunitrack.com/tcr-off-target-assessment/introduction/>
172. Owen K, Ghaly R, Shohdy KS, Thistlethwaite F. Lymphodepleting chemotherapy practices and effect on safety and efficacy outcomes in patients with solid tumours undergoing T cell receptor-engineered T cell (TCR-T) Therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 31 oct 2022 [cité 18 déc 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03287-1>
173. National Cancer Institute. CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer [Internet]. National cancer institute. 2022 [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
174. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* mars 2020;17(3):147-67.
175. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 6 avr 2021;11(4):1-11.
176. Schepisi G, Cursano MC, Casadei C, Menna C, Altavilla A, Lolli C, et al. CAR-T cell therapy: a potential new strategy against prostate cancer. *J Immunother Cancer.* 1 déc 2019;7(1):258.
177. Hayes C. Cellular immunotherapies for cancer. *Ir J Med Sci.* févr 2021;190(1):41-57.
178. Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, Ahmad T, Alotaibi SS, Al-Sanea MM, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022 [cité 19 déc 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.797440>
179. National Cancer Institute. Remodeled CAR T-Cell Therapy Causes Fewer Side Effects in First Clinical Trial [Internet]. 2020 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/car-t-cell-therapy-lymphoma-reduced-side-effects>
180. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res.* 24 juin 2017;5:22.

181. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 31 déc 2016;4:92-101.
182. T Cell Activation via Anti-CD3 and Anti-CD28 [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/ng/en/home/life-science/cell-analysis/cell-analysis-learning-center/immunology-at-work/immunology-protocols/t-cell-activation-anti-cd3-anti-cd28.html>
183. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol*. 2019;94(S1):S3-9.
184. LES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI) [Internet]. InfoCancer. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-medicaments-de-therapie-innovante-mti.html/>
185. Sun S, Hao H, Yang G, Zhang Y, Fu Y. Immunotherapy with CAR-Modified T Cells: Toxicities and Overcoming Strategies. *J Immunol Res*. 17 avr 2018;2018:2386187.
186. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 30 juin 2016;127(26):3321-30.
187. Ferrer G, Álvarez-Errico D, Esteller M. Biological and Molecular Factors Predicting Response to Adoptive Cell Therapies in Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 juill 2022;114(7):930-9.
188. Ahn S, Leblay N, Neri P. Understanding the Mechanisms of Resistance to T Cell-based Immunotherapies to Develop More Favorable Strategies in Multiple Myeloma. *HemaSphere*. juin 2021;5(6):e575.
189. Gumber D, Wang LD. Improving CAR-T immunotherapy: Overcoming the challenges of T cell exhaustion. *eBioMedicine* [Internet]. 1 mars 2022 [cité 11 sept 2022];77. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00125-6/fulltext#seccesectitle0004](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00125-6/fulltext#seccesectitle0004)
190. Wu P, Gao W, Su M, Nice EC, Zhang W, Lin J, et al. Adaptive Mechanisms of Tumor Therapy Resistance Driven by Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol*. 1 mars 2021;9:641469.
191. Marofi F, Motavalli R, Safonov VA, Thangavelu L, Yumashev AV, Alexander M, et al. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 25 janv 2021;12(1):81.
192. Fritah H, Rovelli R, Chiang CLL, Kandalaft LE. The current clinical landscape of personalized cancer vaccines. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 1 mai 2022 [cité 12 sept

- 2022];106. Disponible sur: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(22\)00047-0/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(22)00047-0/fulltext)
193. Shemesh CS, Hsu JC, Hosseini I, Shen BQ, Rotte A, Twomey P, et al. Personalized Cancer Vaccines: Clinical Landscape, Challenges, and Opportunities. *Mol Ther*. 3 févr 2021;29(2):555-70.
194. Donninger H, Li C, Eaton JW, Yaddanapudi K. Cancer Vaccines: Promising Therapeutics or an Unattainable Dream. *Vaccines*. juin 2021;9(6):668.
195. Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 25 févr 2021;20(1):41.
196. Le I, Dhandayuthapani S, Chacon J, Eiring AM, Gadad SS. Harnessing the Immune System with Cancer Vaccines: From Prevention to Therapeutics. *Vaccines*. mai 2022;10(5):816.
197. Imiquimod as Vaccine Adjuvant - Creative Biolabs [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/vaccine/imiquimod-as-vaccine-adjuvant.htm>
198. Poly I:C as Vaccine Adjuvant - Creative Biolabs [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/vaccine/poly-i-c-as-vaccine-adjuvant.htm>
199. Wang J, Mamuti M, Wang H. Therapeutic Vaccines for Cancer Immunotherapy. *ACS Biomater Sci Eng*. 9 nov 2020;6(11):6036-52.
200. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. juin 2021;21(6):360-78.
201. Mirjam K, Broos CE. Chapter 3 - Immunological Manifestations in Sarcoidosis. In: Baughman RP, Valeyre D, éditeurs. *Sarcoidosis* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [cité 19 déc 2022]. p. 37-54. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323544290000033>
202. Humoral vs Cell-Mediated Immunity [Internet]. *Immunology & Microbiology from Technology Networks*. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.technologynetworks.com/immunology/articles/humoral-vs-cell-mediated-immunity-344829>
203. Grimmert E, Al-Share B, Alkassab MB, Zhou RW, Desai A, Rahim MMA, et al. Cancer vaccines: past, present and future; a review article. *Discov Oncol*. 16 mai 2022;13(1):31.
204. Yang L, Yu H, Dong S, Zhong Y, Hu S. Recognizing and managing on toxicities in cancer immunotherapy. *Tumor Biol*. 1 mars 2017;39(3):1010428317694542.

205. Tay BQ, Wright Q, Ladwa R, Perry C, Leggatt G, Simpson F, et al. Evolution of Cancer Vaccines-Challenges, Achievements, and Future Directions. *Vaccines*. 20 mai 2021;9(5):535.
206. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. déc 2005;315(3):971-9.
207. Kobe B, Kemp BE. Chapter 74 - Principles of Kinase Regulation. In: Bradshaw RA, Dennis EA, éditeurs. *Handbook of Cell Signaling (Second Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2010 [cité 24 sept 2022]. p. 559-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123741455000747>
208. Protein phosphorylation [Internet]. LabXchange. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.labxchange.org/library/pathway/lx-pathway:22ec5d53-af84-4dc4-9481-71c80990aadf/items/lx-pb:22ec5d53-af84-4dc4-9481-71c80990aadf.html:d10a4783>
209. Vardanyan R, Hruby V. Chapter 28 - Antineoplastic Agents. In: Vardanyan R, Hruby V, éditeurs. *Synthesis of Best-Seller Drugs* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 13 avr 2022]. p. 495-547. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124114920000286>
210. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Y shan. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer*. déc 2018;17(1):36.
211. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor-tyrosine kinases. *Cell*. 25 juin 2010;141(7):1117-34.
212. Siveen KS, Prabhu KS, Achkar IW, Kuttikrishnan S, Shyam S, Khan AQ, et al. Role of Non Receptor Tyrosine Kinases in Hematological Malignances and its Targeting by Natural Products. *Mol Cancer*. 19 févr 2018;17(1):31.
213. Roskoski Jr. R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2022 update. *Pharmacol Res*. 1 janv 2022;175:106037.
214. Amarante-Mendes GP, Rana A, Datogua TS, Hamerschlak N, Brumatti G. BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Complex Signaling Transduction: Challenges to Overcome Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmaceutics*. janv 2022;14(1):215.
215. Ren R. Mechanisms of BCR–ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer*. mars 2005;5(3):172-83.
216. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 27 mai 2016;35(1):48.

217. Me N, Ja E, Ln J. Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure. *Science* [Internet]. 19 mars 2004 [cité 17 mai 2022];303(5665). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15031492/>
218. Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 20 juin 2018;11(1):84.
219. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2002;1(7):493-502.
220. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res*. 1 juin 2006;66(11):5790-7.
221. Manley PW, Stiefl N, Cowan-Jacob SW, Kaufman S, Mestan J, Wartmann M, et al. Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib. *Bioorg Med Chem*. 1 oct 2010;18(19):6977-86.
222. Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. In: Martens UM, éditeur. *Small Molecules in Oncology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cité 21 avr 2022]. p. 27-65. (Recent Results in Cancer Research). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54490-3_2
223. EGFR Inhibitor Pathway, Pharmacodynamics [Internet]. PharmGKB. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA162356267>
224. Fang S, Wang Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1595-611.
225. Miyamoto Y, Suyama K, Baba H. Recent Advances in Targeting the EGFR Signaling Pathway for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. avr 2017;18(4):752.
226. Selvam T, Karthick V, Kumar PV, Ali M. Synthesis and structure-activity relationship study of 2-(substituted benzylidene)-7-(4-fluorophenyl)-5-(furan-2-yl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(7H)-one derivatives as anticancer agents. *Drug Discov Ther*. 2012;
227. Li M, Xue N, Liu X, Wang Q, Yan H, Liu Y, et al. Discovery of Potent EGFR Inhibitors With 6-Arylureido-4-anilinoquinazoline Derivatives. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [cité 23 avr 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.647591>

228. Iwata KK, Beard SE, Haley JD. 9 - EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) INHIBITOR FOR ONCOLOGY: DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF ERLOTINIB. In: Metcalf BW, Dillon S, éditeurs. Target Validation in Drug Discovery [Internet]. Burlington: Academic Press; 2007 [cité 27 mai 2022]. p. 155-78. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123693938500109>
229. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett*. 23 juill 2001;11(14):1911-4.
230. TYKERB (lapatinib) tablets. :25.
231. Patel HM, Pawara R, Surana SJ. Chapter 1 - Introduction. In: Patel HM, Pawara R, Surana SJ, éditeurs. Third Generation EGFR Inhibitors [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 28 avr 2022]. p. 1-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081026618000019>
232. Arkin M, Moasser MM. HER2 directed small molecule antagonists. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. déc 2008;9(12):1264-76.
233. Denny WA, Rewcastle GW, Bridges AJ, Fry DW, Kraker AJ. Structure-activity relationships for 4-anilinoquinazolines as potent inhibitors at the ATP binding site of the epidermal growth factor receptor in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. mai 1996;23(5):424-7.
234. VEGF signaling pathway | Abcam [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.abcam.com/pathways/vegf-signaling-interactive-pathway>
235. Waldner MJ, Neurath MF. Targeting the VEGF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 1 janv 2012;16(1):5-13.
236. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling Transduction [Internet]. sinobiological. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sinobiological.com/research/signal-transduction/vegf>
237. Kassab AE, Gedawy EM, Hamed MIA, Doghish AS, Hassan RA. Design, synthesis, anticancer evaluation, and molecular modelling studies of novel tolmetin derivatives as potential VEGFR-2 inhibitors and apoptosis inducers. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 1 janv 2021;36(1):922-39.
238. Wang K, Kuerbana K, Wan Q, Yu Z, Ye L, Chen Y. Introduction of Mercaptoethyl at Sorafenib Pyridine-2-Amide Motif as a Potentially Effective Chain to Further get Sorafenib-PEG-DGL. *Molecules*. janv 2020;25(3):573.

239. Limvorasak S, Posadas EM. Pazopanib: therapeutic developments. *Expert Opin Pharmacother.* déc 2009;10(18):3091-102.
240. Musumeci F, Radi M, Brullo C, Schenone S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptors: Drugs and New Inhibitors. *J Med Chem.* 27 déc 2012;55(24):10797-822.
241. Sun L, Tran N, Tang F, App H, Hirth P, McMahon G, et al. Synthesis and biological evaluations of 3-substituted indolin-2-ones: a novel class of tyrosine kinase inhibitors that exhibit selectivity toward particular receptor tyrosine kinases. *J Med Chem.* 2 juill 1998;41(14):2588-603.
242. Sun L, Liang C, Shirazian S, Zhou Y, Miller T, Cui J, et al. Discovery of 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial and platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase. *J Med Chem.* 27 mars 2003;46(7):1116-9.
243. Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci.* juill 2015;36(7):422-39.
244. Peng YH, Shiao HY, Tu CH, Liu PM, Hsu JTA, Amancha PK, et al. Protein kinase inhibitor design by targeting the Asp-Phe-Gly (DFG) motif: the role of the DFG motif in the design of epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Med Chem.* 23 mai 2013;56(10):3889-903.
245. Roskoski R. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. *Pharmacol Res.* 1 janv 2016;103:26-48.
246. van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* déc 2009;35(8):692-706.
247. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* juin 2009;10(5):470-81.
248. Verheijen RB, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR, Steeghs N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pazopanib: Towards Optimized Dosing. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(9):987-97.
249. Shah DR, Shah RR, Morganroth J. Tyrosine kinase inhibitors: their on-target toxicities as potential indicators of efficacy. *Drug Saf.* juin 2013;36(6):413-26.
250. Gharwan H, Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* avr 2016;13(4):209-27.

251. Pottier C, Fresnais M, Gilon M, Jérusalem G, Longuespée R, Sounni NE. Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Breakthrough and Challenges of Targeted Therapy. *Cancers*. mars 2020;12(3):731.
252. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2014;11(8):473-81.
253. Chen Y fan, Fu L wu. Mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 1 déc 2011;1(4):197-207.
254. Cools J, Maertens C, Marynen P. Resistance to tyrosine kinase inhibitors: calling on extra forces. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. juin 2005;8(3):119-29.
255. Yaghmaie M, Yeung CC. Molecular Mechanisms of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors. *Curr Hematol Malig Rep*. 1 oct 2019;14(5):395-404.
256. Ohmoto A, Yachida S. Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. *OncoTargets Ther*. 26 oct 2017;10:5195-208.
257. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 [cité 23 juill 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.564601>
258. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Piccart M. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2015;12(1):27-41.
259. Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer*. avr 2010;10(4):293-301.
260. Valabrega G, Scotto G, Tuninetti V, Pani A, Scaglione F. Differences in PARP Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: Mechanisms of Action, Pharmacology, Safety, and Efficacy. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(8):4203.
261. Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother*. 1 mars 2020;123:109661.
262. Chan CY, Tan KV, Cornelissen B. PARP Inhibitors in Cancer Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res*. 15 mars 2021;27(6):1585-94.
263. Antolin AA, Ameratunga M, Banerji U, Clarke PA, Workman P, Al-Lazikani B. The off-target kinase landscape of clinical PARP inhibitors [Internet]. *bioRxiv*; 2019 [cité 1 sept 2022]. p. 520023. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/520023v2>

264. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 23725625, Olaparib. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23725625>
265. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9931954, Rucaparib. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9931954>
266. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 24958200, Niraparib. [Internet]. PubChem. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24958200>
267. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 135565082, Talazoparib. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135565082>
268. Yi M, Dong B, Qin S, Chu Q, Wu K, Luo S. Advances and perspectives of PARP inhibitors. *Exp Hematol Oncol*. 11 nov 2019;8(1):29.
269. Zhao D, Long X, Wang J. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (Review). *Oncol Rep*. janv 2022;47(1):20.
270. LaFargue CJ, Molin GZD, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol*. 1 janv 2019;20(1):e15-28.
271. Tian X, Chen L, Gai D, He S, Jiang X, Zhang N. Adverse Event Profiles of PARP Inhibitors: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [cité 30 oct 2022];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.851246>
272. Giudice E, Gentile M, Salutari V, Ricci C, Musacchio L, Carbone MV, et al. PARP Inhibitors Resistance: Mechanisms and Perspectives. *Cancers*. janv 2022;14(6):1420.
273. Murthy P, Muggia F. PARP inhibitors: clinical development, emerging differences, and the current therapeutic issues. *Cancer Drug Resist*. 19 sept 2019;2(3):665-79.
274. Shanmugam G, Rakshit S, Sarkar K. HDAC inhibitors: Targets for tumor therapy, immune modulation and lung diseases. *Transl Oncol*. 1 févr 2022;16:101312.
275. Ong BX, Brunmeir R, Zhang Q, Peng X, Idris M, Liu C, et al. Regulation of Thermogenic Adipocyte Differentiation and Adaptive Thermogenesis Through Histone Acetylation. *Front Endocrinol* [Internet]. 2020 [cité 17 déc 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00095>
276. Chessum N, Jones K, Pasqua E, Tucker M. Recent advances in cancer therapeutics. *Prog Med Chem*. 2015;54:1-63.

277. Eckschlager T, Plch J, Stiborova M, Hrabeta J. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci*. 1 juill 2017;18(7):1414.
278. Park SY, Kim JS. A short guide to histone deacetylases including recent progress on class II enzymes. *Exp Mol Med*. févr 2020;52(2):204-12.
279. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 10 janv 2016;6(10):a026831.
280. Hontecillas-Prieto L, Flores-Campos R, Silver A, de Álava E, Hajji N, García-Domínguez DJ. Synergistic Enhancement of Cancer Therapy Using HDAC Inhibitors: Opportunity for Clinical Trials. *Front Genet* [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.578011>
281. Raudszus R, Nowotny R, Gertzen CGW, Schöler A, Krizsan A, Gockel I, et al. Fluorescent analogs of peptoid-based HDAC inhibitors: Synthesis, biological activity and cellular uptake kinetics. *Bioorg Med Chem*. 1 oct 2019;27(19):115039.
282. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5311, Vorinostat. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311>
283. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3425, Romidepsin. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3425>
284. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6918638, Belinostat. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918638>
285. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 12136798, Tucidinostat. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12136798>
286. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6918837, Panobinostat. [Internet]. PubChem. 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918837>
287. Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Recent developments of HDAC inhibitors: Emerging indications and novel molecules. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(12):4577-97.
288. Gill J, Fontrier AM, Miracolo A, Kanavos P. Access to personalised oncology in Europe [Internet]. London School of Economics and Political Science; 2020 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <http://eprints.lse.ac.uk/107505/>

289. National Cancer Institute. Dose Modification. In: Definitions [Internet]. Qeios; 2020 [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.qeios.com/read/definition/65697>
290. U.S. Food and Drug Administration. BELEODAQ (belinostat) for injection. p. 13.
291. Zhang Q, Wang T, Geng C, Zhang Y, Zhang J, Ning Z, et al. Exploratory clinical study of chidamide, an oral subtype-selective histone deacetylase inhibitor, in combination with exemestane in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. déc 2018;30(6):605-12.
292. Eleutherakis-Papaiakovou E, Kanellias N, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Terpos E, Dimopoulos MA. Efficacy of Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *J Oncol*. 13 janv 2020;2020:7131802.
293. Einolf HJ, Lin W, Won CS, Wang L, Gu H, Chun DY, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Model Predictions of Panobinostat (LBH589) as a Victim and Perpetrator of Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. déc 2017;45(12):1304-16.
294. Subramanian S, Bates SE, Wright JJ, Espinoza-Delgado I, Piekarz RL. Clinical Toxicities of Histone Deacetylase Inhibitors. *Pharmaceuticals*. 26 août 2010;3(9):2751-67.
295. Fantin V, Richon V. Mechanisms of Resistance to Histone Deacetylase Inhibitors and Their Therapeutic Implications. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 janv 2008;13:7237-42.
296. Lee JH, Choy ML, Marks PA. Chapter Two - Mechanisms of Resistance to Histone Deacetylase Inhibitors. In: Grant S, éditeur. *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 2012 [cité 7 sept 2022]. p. 39-86. (Histone Deacetylase Inhibitors as Cancer Therapeutics; vol. 116). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123943873000021>
297. Shabani M, Hojjat-Farsangi M. Targeting Receptor Tyrosine Kinases Using Monoclonal Antibodies: The Most Specific Tools for Targeted-Based Cancer Therapy. *Curr Drug Targets*. 1 oct 2016;16.
298. Zwick E, Bange J, Ullrich A. Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer drugs. *Trends Mol Med*. 1 janv 2002;8(1):17-23.
299. Kim K, Khang D. Past, Present, and Future of Anticancer Nanomedicine. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:5719-43.
300. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. sept 2017;6(9):576-88.
301. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. août 2010;49(8):493-507.

302. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2008;84(5):548-58.
303. Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today Technol.* 1 sept 2016;21-22:75-83.
304. Ross JS, Gray K, Gray GS, Worland PJ, Rolfe M. Anticancer Antibodies. *Am J Clin Pathol.* 1 avr 2003;119(4):472-85.
305. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Oncoimmunology.* 1 oct 2013;2(10):e26333.
306. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* avr 2010;9(4):325-38.
307. Guan M, Zhou YP, Sun JL, Chen SC. Adverse Events of Monoclonal Antibodies Used for Cancer Therapy. *BioMed Res Int.* 5 mai 2015;2015:e428169.
308. Adler MJ, Dimitrov DS. Therapeutic antibodies against cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2012;26(3):447-81, vii.
309. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer.* 2013;2(4):272-7.
310. Hildebrand GK, Kasi A. Denosumab [Internet]. *StatPearls.* 2022 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535388/>
311. Balaratnasingam C, Dhrami-Gavazi E, McCann JT, Ghadiali Q, Freund KB. Aflibercept: a review of its use in the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 17 déc 2015;9:2355-71.
312. Aflibercept : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/aflibercept-23593.html>
313. Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Bevacizumab: overview of the literature. *Expert Rev Anticancer Ther.* 1 mai 2012;12(5):567-80.
314. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 1 juin 2020;86:102017.
315. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* déc 2012;66(12):1139-46.

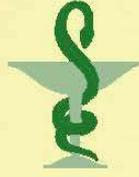
316. Gil Delgado M, Delgado FM, Khayat D. Role of aflibercept in the treatment of advanced colorectal cancer. *Colorectal Cancer*. févr 2014;3(1):27-40.
317. Keating GM. Bevacizumab: A Review of Its Use in Advanced Cancer. *Drugs*. 1 oct 2014;74(16):1891-925.
318. Tang PA, Moore MJ. Aflibercept in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: latest findings and interpretations. *Ther Adv Gastroenterol*. nov 2013;6(6):459-73.
319. Sohn W, Simiens MA, Jaeger K, Hutton S, Jang G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2014;78(3):477-87.
320. Syed YY, McKeage K. Aflibercept: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*. 1 août 2015;75(12):1435-45.
321. Zhu Y, Huang Z, Wang Y, Xu W, Chen H, Xu J, et al. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review. *J Orthop Transl*. 9 sept 2019;22:7-13.
322. Saif MW, Relias V, Syrigos K, Gunturu KS. Incidence and management of Ziv-aflibercept related toxicities in colorectal cancer. *World J Clin Oncol*. 10 déc 2014;5(5):1028-35.
323. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2020;19(9):589-608.
324. Sgouros G. RADIOPHARMACEUTICAL THERAPY. *Health Phys*. févr 2019;116(2):175-8.
325. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.Y5pE63bMLIU>
326. Anderes E, Nand S. Chapter 76 - Commonly used drugs in hematologic disorders. In: Biller J, Ferro JM, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 17 sept 2022]. p. 1125-39. (Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II; vol. 120). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040870000760>
327. Ménager J, Gorin JB, Fichou N, Gouard S, Morgenstern A, Bruchertseifer F, et al. Radio- immunothérapie alpha: Principes et intérêts en immunité antitumorale. *médecine/sciences* [Internet]. 2016 [cité 14 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-01414777>

328. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies. *Sci World J.* 2014;2014:1-10.
329. Hull A, Li Y, Bartholomeusz D, Hsieh W, Allen B, Bezak E. Radioimmunotherapy of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Review of the Current Status of Literature. *Cancers.* févr 2020;12(2):481.
330. Martins CD, Kramer-Marek G, Oyen WJG. Radioimmunotherapy for delivery of cytotoxic radioisotopes: current status and challenges. *Expert Opin Drug Deliv.* 1 févr 2018;15(2):185-96.
331. Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NKV, Press O. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer.* juin 2015;15(6):347-60.
332. Sachpekidis C, Jackson DB, Soldatos TG. Radioimmunotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Retrospective Adverse Event Profiling of Zevalin and Bexxar. *Pharmaceuticals.* 20 sept 2019;12(4):141.
333. Dash A, Chakraborty S, Pillai MRA, Knapp FFR. Peptide receptor radionuclide therapy: an overview. *Cancer Biother Radiopharm.* mars 2015;30(2):47-71.
334. del Olmo-García MI, Prado-Wohlwend S, Bello P, Segura A, Merino-Torres JF. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENS: Present and Future Directions. *Cancers.* janv 2022;14(3):584.
335. Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Peeters RP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 déc 2012;26(6):867-81.
336. Thundimadathil J. Cancer Treatment Using Peptides: Current Therapies and Future Prospects. *J Amino Acids.* 20 déc 2012;2012:1-13.
337. Ahmadi Bidakhvidi N, Goffin K, Dekervel J, Baete K, Nackaerts K, Clement P, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Targeting the Somatostatin Receptor: Basic Principles, Clinical Applications and Optimization Strategies. *Cancers.* janv 2022;14(1):129.
338. Bodei L, Ćwikla JB, Kidd M, Modlin IM. The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis.* nov 2017;9(Suppl 15):S1511-23.
339. Nicolas GP, Morgenstern A, Schottelius M, Fani M. New Developments in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 1 févr 2019;60(2):167-71.
340. Nikolova E, Tonev D, Zhelev N, Neychev V. Prospects for Radiopharmaceuticals as Effective and Safe Therapeutics in Oncology and Challenges of Tumor Resistance to

341. Miteva-Marcheva NN, Ivanov HY, Dimitrov DK, Stoyanova VK. Application of pharmacogenetics in oncology. *Biomark Res.* 17 août 2020;8(1):32.
342. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics.* févr 2013;14(3):315-24.
343. Crisafulli C, Romeo PD, Calabrò M, Epasto LM, Alberti S. Pharmacogenetic and pharmacogenomic discovery strategies. *Cancer Drug Resist.* 19 juin 2019;2(2):225-41.
344. The Power of biomarkers [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://emea.illumina.com/destination/cgphub-the-power-of-biomarkers.html>
345. Defining CGP and its advantages [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://emea.illumina.com/destination/cgphub_definingcgpditsadvantages.html
346. Bhujwala ZM, Kakkad S, Chen Z, Jin J, Hapuarachchige S, Artemov D, et al. Theranostics and metabolotheranostics for precision medicine in oncology. *J Magn Reson San Diego Calif* 1997. juin 2018;291:141-51.
347. Gomes Marin JF, Nunes RF, Coutinho AM, Zaniboni EC, Costa LB, Barbosa FG, et al. Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology. *RadioGraphics.* oct 2020;40(6):1715-40.
348. Kalash RS, Lakshmanan VK, Cho CS, Park IK. 4.4 - Theranostics. In: Ebara M, éditeur. *Biomaterials Nanoarchitectonics* [Internet]. William Andrew Publishing; 2016 [cité 23 déc 2022]. p. 197-215. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323371278000121>
349. Theranostics Overview [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <http://agpharma.com/products/products.html>
350. Schmidt KT, Chau CH, Price DK, Figg WD. Precision Oncology Medicine: The Clinical Relevance of Patient Specific Biomarkers Used to Optimize Cancer Treatment. *J Clin Pharmacol.* déc 2016;56(12):1484-99.
351. Olsen D, Jørgensen JT. Companion Diagnostics for Targeted Cancer Drugs – Clinical and Regulatory Aspects. *Front Oncol* [Internet]. 2014 [cité 31 mai 2022];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00105>
352. Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. :48.

353. Commissioner O of the. Developing and Labeling In vitro Companion Diagnostic Devices for a Specific Group of Oncology Therapeutic Products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/developing-and-labeling-in-vitro-companion-diagnostic-devices-specific-group-oncology-therapeutic>
354. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 5 sept 2018;834:188-96.
355. Wu HC, Chang DK, Huang CT. Targeted Therapy for Cancer. *J Cancer Mol. avr* 2006;2(2):57-66.
356. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* févr 2018;15(2):81-94.
357. Franzen N, Romagnoli G, Ziegler A, Retèl VP, Offerman TJS, van Harten WH. Improving the Affordability of Anticancer Medicines Demands Evidence-Based Policy Solutions. *Cancer Discov.* 9 févr 2022;12(2):299-302.
358. Leighl NB, Nirmalakumar S, Ezeife DA, Gyawali B. An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 6 mai 2021 [cité 1 oct 2022]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_100028
359. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer.* 18 mars 2022;21(1):79.
360. Hirahata T, ul Quraish R, Quraish A ul, ul Quraish S, Naz M, Razzaq MA. Liquid Biopsy: A Distinctive Approach to the Diagnosis and Prognosis of Cancer. *Cancer Inform.* 7 févr 2022;21:11769351221076062.
361. Das S, Bano S, Kapse P, Kundu GC. CRISPR based therapeutics: a new paradigm in cancer precision medicine. *Mol Cancer.* 25 mars 2022;21(1):85.
362. The Nobel Prize in Chemistry 2020 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/>
363. Chira S, Nutu A, Isacescu E, Bica C, Pop L, Ciocan C, et al. Genome Editing Approaches with CRISPR/Cas9 for Cancer Treatment: Critical Appraisal of Preclinical and Clinical Utility, Challenges, and Future Research. *Cells.* janv 2022;11(18):2781.
364. Nuzzo S, Roscigno G, Affinito A, Ingenito F, Quintavalle C, Condorelli G. Potential and Challenges of Aptamers as Specific Carriers of Therapeutic Oligonucleotides for Precision Medicine in Cancer. *Cancers.* 10 oct 2019;11(10):1521.

365. Pandey S. Hybridoma technology for production of monoclonal antibody. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 1 mars 2010;1.
366. Lu J, Ding J, Liu Z, Chen T. Retrospective analysis of the preparation and application of immunotherapy in cancer treatment (Review). *Int J Oncol.* 1 févr 2022;60(2):1-23.
367. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 2 janv 2020;27(1):1.
368. Health C for D and R. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). FDA [Internet]. 11 janv 2022 [cité 4 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.

أن أراول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا لا أقصر أبداً 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 أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 07

سنة: 2023

طب السرطان الدقيق: من الاختلالات الجزيئية إلى العلاجات

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: /.../.../.....
من طرف

السيدة: دليلة فنون

المزداة في 24 ماي 1997 بالدار البيضاء

لنيل شهادة
دكتور في الصيدلة

الكلمات المفتاحية: التسرطن ؛ العلاجات المستهدفة ؛ العلاجات المناعية ؛ مثبطات التيروسين كيناز ؛ خلايا المستقبلات الكيميرية للمستضادات "T" ؛ الطب الدقيق.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد النويني ياسين

مشرفة

أستاذ في جراحة المسالك البولية

عضو

السيدة منية بوعبدالله

عضو

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

عضو

السيد الحسين بالوش

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

السيد كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم الإكلينيكي

السيد صابر بوطيب

أستاذ في علم الأورام