



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 068

TRAITEMENT DU CANCER : PROGRES REALISES ENTRE 2017 ET 2022

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Nejma SALLA ABDOU

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Cancer; Actualité; Radiothérapie; Chimiothérapie; Immunothérapie
Thérapies Ciblées

Membres du Jury :

Monsieur Younes RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Madame Sanaa MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAC
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNIAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *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 Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

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

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

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
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

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 HOUSSEINI 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 Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur 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
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur 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 Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
 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. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay 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 [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

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

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

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital 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

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

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 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. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

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*
 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

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 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

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
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
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie 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

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Généco-logie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

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*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

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*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

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
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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. EL LALAOUI 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. JNIE NE 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*

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
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

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*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
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 Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI 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

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

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
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. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
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 (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



DEDICACES



Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quel que soit les termes employés je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère :

A ma très chère mère :

Aucun mot ne me permettrait d'exprimer ma profonde reconnaissance envers vous. Votre amour, vos encouragements, votre soutien, vos prières, et le temps passé à parfaire mon éducation m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère que vous êtes fière de moi, que vous êtes heureuse et soulagée de voir vos efforts se concrétiser. J'espère un jour devenir même le centième de la femme et mère que vous êtes. Je vous dédie ce travail en gage de ma gratitude et de mon profond amour. Puisse Dieu Le Très Haut vous accorder la santé, le bonheur et une longue vie.

A mon très cher Père :

Pour votre soutien, votre affection et la confiance que vous m'aviez accordée. Vous n'aviez jamais cessé de formuler des prières à mon égard et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs, malgré les responsabilités que vous assumez en tant que père de famille. Vous étiez et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humaine, professionnelles et votre persévérance. J'espère avoir gagné votre confiance, votre satisfaction et votre fierté par ce travail. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu Le Très Haut vous préserver et vous procure santé et bonheur.

A mes très chers petits Frères source de joie et de bonheur pour moi.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement fraternel pour vous. Je vous souhaite tout le bonheur, succès, santé et joie. Que Dieu vous protège et renforce les liens qui nous unissent.

A la mémoire de Mes Grands-parents Paternels et Maternels :

Qui ont toujours fait partie de mes pensées. Je vous dédie ce modeste travail. Que Dieu vous fasse miséricorde.

A tous les membres de ma grande et belle famille :

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon respect et mon affection les plus sincères.
Longues vie pleine de santé et bonheur à vous.*

A mes chers Amis qui se reconnaîtront :

Merci pour toutes ces années passées ensemble, dans la joie, le bonheur, les aventures et les difficultés. Merci de m'avoir toujours soutenue dans les moments difficiles et de m'avoir fait découvrir une nouvelle facette de moi. Au nom de notre amitié, je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de santé de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle et privée. Je n'oublierai jamais nos souvenirs partagés.

*A mon Pays le Niger et la Coopération Marocaine, A tous mes enseignants tout au long de
mes études,*

Que ce travail soit la preuve de ma gratitude et de ma reconnaissance.



REMERCIEMENTS



A notre maitre et Président de Jury

Monsieur le Professeur RAHALI Younes,

Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat :

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Votre dynamisme, votre disponibilité, votre compétence vos qualités humaines et professionnelles ont fait de vous un modèle à suivre pour nous tout au long de notre formation. Veuillez trouver ici, cher professeur, le gage de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN,

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat :

Vous nous aviez fait un grand honneur pour avoir accepté d'être notre rapporteur. Je garderai pour toujours le souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous aviez prodigué, de votre simplicité, et de vos qualités humaines. Veuillez trouver dans ce travail cher maitre, le gage de notre profonde gratitude et de notre immense respect.

A notre Maitre et Juge de thèse

*Monsieur le Professeur Rachid TANZ, Professeur d'Oncologie Médicale à la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Rabat :*

*Nous vous remercions de l'honneur et la gentillesse que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail. Veuillez recevoir, cher maitre nos sentiments les plus respectueux, nos
remerciements et notre admiration face à vos compétences.*

A notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur le Professeur BOUATIA Mustapha,

Professeur de Chimie Analytique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat :

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Notre admiration
face à vos compétences professionnelles et votre gentillesse est sans limite. Veuillez trouver,
cher maitre l'expression de notre profond respect.*

A notre Maitre et Juge de thèse

Madame la Professeure MAKRAM Sanaa,

Professeur de Pharmacologie la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat à la retraite :

*C'est un honneur pour nous de vous recevoir en tant que membres de jury invité. Merci
infiniment pour la proposition de ce sujet de thèse, pour le temps que m'aviez accordé, pour
vos conseils et pour tout ce vous m'aviez appris. Je vous en suis reconnaissante. Veuillez
croire très chère Professeure en mes sentiments les plus respectueux,*

*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Abréviations

AcB	: Anticorps Bispécifique
AcTr	: Anticorps Trispécifique
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ADP	: Adénosine Diphosphate
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
AMBRA 1	: Autophagy/Beclin 1 regulator 1
ARN	: Acide RiboNucléique
ATP	: Adénosine Tiphosphate
ATR	: Ataxia Telangiectasia et Rad3 Kinase
BCR-ABL	: Breakpoint Cluster Region Abelson
BiTE	: Bispecific T cell engager antibodies
BRAF	: Gene codant le B-Raf
B-Raf ou Raf	: Rearrangement activated fibrosarcoma kinase
BRCA	: Breast Cancer Gene
BTK	: Bruton's Tyrosine Kinase
CAR	: Chimeric Antigen Receptor
CBCT	: Cone-Beam Computed Tomography
CD	: Cluster de Différenciation
CDK	: Kinase Cycline Dépendant
c-MET	: Tyrosine kinase Mesenchymal-epithelial transition
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTC	: Cellules Tumorales Circulantes
CTD	: Cellules Tumorales Disséminées
CTLA-4	: Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4
DCI	: Dénomination Commune Internationale
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	: European Medecines Agency
EML4	: Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4
EZH2	: Enhancer of Zeste Homologue 2
FDA	: U.S Food and Drug Administration
FFNP	: Fluoro Furanyl NorProgestérone
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptor
FISH	: Hybridation Fluorescente in situ
FSH	: Hormone Folliculo-Stimulante
GABA	: Acide Gamma-Amminobutyrique
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GD2	: Disialoganglioside 2
GF	: Fibroblast Growth Factor

GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GnRH	: Gonadotrophin Releasing Hormone
HDAC	: Histone Désacétylase
HDM	: Histone Déméthylase
HEK-293	: Human Embryonic Kidney cells
HER ou HEGFR	: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
HGFR	: Hepatocyte Growth Factor Receptor
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HMT	: Histone Méthyltransférase
HPV	: Human Papillomavirus
HR	: Homologous Recombination
IgG	: Immunoglobine G
IL	: Interleukine
INF-γ	: Interféron gamma
IRGT	: Image guided-radiation therapy
IRM	: Imagerie par resonance Magnétique
JAK	: Janus Kinase
JMJD	: Famille des Histones Déméthylases
Kir	: Killer Immunoglobulin-like Receptor
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma
LAIR	: Leukocyte associated immunoglobulin-like receptor
LAL	: Leucémie Aigue Lymphoblastique
LB	: Lymphocytes B
LH	: Hormone Lutéinisante
LH-RH	: Hormone de Libération de la LH
LMC	: Leucémie Myéloïde Chronique
LSD	: Déméthylase Spécifique de la Lysine
LT	: Lymphocytes T
MAO	: Monoamine Oxydase
MAP	: Mitogen-activated Protein Kinase
MAPK	: Mitogen-activated Protein Kinase
MET	: Mesenchymal-epithelial transition
MLC	: Minicollimateur multilames
MTE	: Migration Tansendothéliale
mTOR	: Mamalian Target of Rapamycin
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NHS-IL12	: Protéine de fusion de deux IL-12
NK	: Natural Killer
NRAS	: Neuroblastoma RAS
NTRK	: Neurothrophic Tyrosine Receptor Kinase

PALB	: Protéine de la voie de réparation
PAP	: Poly ADP polymérase
PAR	: Poly ADP-ribose
PARP	: Poly ADP-ribose Polymérase
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCSK9	: Proprotéine Convertase
PD-1	: Programmed Cell death protein 1
PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PDGFR	: Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes
PD-L	: Programmed Death Ligant
PEG	: Polyéthylène Glycol
PET/CT	: Positron emission tomography/Computed Tomography
PI3K	: Enzyme Phosphorylant des Phosphoinositides
PNC	: Compartiment périnucléaire
PSMA	: Prostate specific membrane antigen
PTEN	: Gènes suppresseur de tumeur
RCMI	: Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'intensité
RET	: Proto oncogène
RFLP	: Polymorphisme de longueur des fragments de restriction
ROS1	: Protéine kinase appartenant à la famille des récepteurs de l'insuline
RTIC	: Radiothérapie Intracrânienne
SBRT	: Radiothérapie extracrânienne en condition stéréotaxique
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SRT	: Radiothérapie en condition stéréotaxique
TAA	: Tumor Associated Antigen
TEP	: Tomographie par Emission de Positrons
TGF-β	: Transforming Growth Factor
TRK	: Tropomyosin receptor kinase
TROP-2	: Antigène de surface des trophoblastes
TSG	: Tumor Suppressor Genes
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
18F-FDB	: Fludarabine marquée au Fluor 18
18F-FDG	: Fluorodésoxyglucose marqué au Fluor 18
3D	: Tridimensionnel

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des figures

Figure 1: Principaux Facteurs de Risque du Cancer	7
Figure 2: Les Six Principales Caractéristiques de la Cellule Cancéreuse Proposées Initialement.....	8
Figure 3: Nouvelles Caractéristiques des Cellules Cancéreuses	9
Figure 4: Contribution des Cellules Stromales aux Caractéristiques de la Cellule Cancéreuse	10
Figure 5: Mode d'Action de l'Initiateur (transforme la cellule) et du Promoteur (ne transforme pas la cellule)	18
Figure 6: De l'Initiation à la Progression: Sélection Clonale	19
Figure 7: Interactions lors du Transit: De l'Intravasation à l'Extravasation	23
Figure 8: Processus Métastatique	24
Figure 9: Les Stades Précancéreux de l'Oncogenèse: De la cellule initiée au carcinome	25
Figure 10: Les Stades Cancéreux de l'Oncogenèse: Du carcinome in situ à la métastase	26
Figure 11: Principe de la Radiothérapie Externe	39
Figure 12: Principe de la Curiethérapie: Exemple de la Curiethérapie Prostatique	39
Figure 13: Cibles des Principaux Anticancéreux Cytotoxiques	52
Figure 14: Cibles Thérapeutiques dans l'Hormonothérapie de la Prostate	56
Figure 15: Cibles Thérapeutiques dans l'Hormonothérapie du Cancer du Sein	58
Figure 16: Cibles Intra et Extracellulaire des Thérapies Ciblées	64
Figure 17: Molécules de Costimulation Activatrice et Inhibitrice qui interviennent lors de l'Activation des Lymphocytes T	67
Figure 18: Mécanisme du Transfert des lymphocytes T: Les LT sont récupérés par leucaphérèse, puis après leur multiplication au laboratoire par ajout d'immunostimulant, ils sont réinjectés chez le patient	71
Figure 19: Mécanisme de la cryoablation	79
Figure 20: Cibles Immunothérapeutiques associées à la cryoablation	79
Figure 21: Modes de Distribution des Radiations (136). Distribution directe du radioélément (a) ; Distribution par une petite molécule (b) ; Distribution par un Peptide (c) ; Distribution par un anticorps (d) ; Distribution par une nanoparticule (e) ; Distribution par une microsphère (f).	99
Figure 22: Schéma Thérapeutique de la Prise en Charge du Cancer du Sein Métastatique Hormonodépendant (187). RE : récepteur de l'estrogène ; PR : Récepteur de la Progestérone ; IA : Inhibiteurs de l'Aromatase.	112
Figure 23: Mécanisme d'Action des Anticorps Bispécifiques	147
Figure 24: Principe de la Biopsie Liquide	151
Figure 25: Principe du Ciblage Actif des Nanoporteurs	160

Liste des tableaux

Tableau 1: Les Différentes Cytokines intervenant dans la Réponse Immune 66

Tableau 2 : Récapitulatif des Anticancéreux Commercialisés au Maroc. cp: comprimé; gél: gélule;
cap: capsule molle; inj: injectable; perf: perfusion; amp: ampoule; ml: millilitre; FL: flacon; B:
boite ; mg : milligramme..... 166



SOMMAIRE



INTRODUCTION GENERALE.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER.....	4
A. CANCER.....	5
I. Définition	5
II. Facteurs de risques.....	5
III. Caractéristiques et Processus de Cancérisation	7
1. Caractéristiques du cancer	7
2. Processus biologique du cancer.....	10
2.1. Etapes de la Cancérogenèse.....	11
2.2. Tumorigenèse et Métastase	19
IV. Les Types de Cancer et Classification Tumorale	24
1. Les Stades du Cancer	24
2. Les Types de Cancer	26
3. Classification Tumorale	27
B. APPROCHE THERAPEUTIQUE DU CANCER.....	29
I. Introduction.....	29
II. La Chirurgie.....	29
1. Principes de la chirurgie	29
2. Les Techniques Opératoires	32
3. Les Différents Types de Chirurgie	34
III. La Radiothérapie	36
1. Les Différents Types de Radiothérapie	37
2. Les Techniques de la Radiothérapie.....	40
2.1. Les Techniques de la Curiethérapie	40
2.2. Les Techniques de la Radiothérapie Externe	41
IV. Chimiothérapie Cytotoxique	43

1. Classification des Agents Cytotoxiques	45
1.1. Action sur l'ADN	45
1.1.1. Les Agents Alkylants	45
1.1.2. Les Antimétabolites.....	47
1.1.3. Les Inhibiteurs des Topoisomérases ou Intercalants	48
1.1.4. Les Inhibiteurs des ADN Méthyl-transférases	49
1.2. Les Agents du Fuseau ou Anti-fusoriaux Mitotiques	50
1.3. Les Inhibiteurs du Protéasome	51
1.4. Autres Agents Cytotoxiques.....	51
V. Hormonothérapie.....	53
1. Traitement du Cancer de la Prostate.....	54
2. Traitement du Cancer du Sein	57
VI. Les Thérapies Ciblées	59
1. Les Molécules Utilisées en Fonction de la Cible	61
VII. Immunothérapie	64
1. Les Immunostimulants	67
2. Les Inhibiteurs des Points de Contrôle Immunitaire	68
3. Vaccins Antitumoraux.....	70
4. Thérapie Adoptive par Transfert de Lymphocytes T	70
DEUXIEME PARTIE : ACTUALITE SUR LE TRAITEMENT DU CANCER.....	72
I. Introduction.....	73
II. Chirurgie.....	73
III. Radiothérapie	80
1. La Curiethérapie	80
2. Les Radiothérapies Externes	84
2.1. La Radiothérapie en Condition Stéréotaxiques	84
2.2. La Hadronthérapie par les Ions Carbones	93

2.3. Radiothérapie FLASH.....	95
3. Les Médicaments Radiopharmaceutiques	97
IV. Chimiothérapie Cytotoxique	101
1. Les Agents Alkylants	101
2. Les Antimétabolites.....	101
3. Les Inhibiteurs des Topoisomérases.....	102
4. Les Anti-fusoriaux Mitotiques	104
5. Les Inhibiteurs du Protéasome	104
6. Les Inhibiteurs des ADN Méthyl-transférases	104
7. Les Inhibiteurs d’Histone Désacétylases.....	105
8. Les Inhibiteurs des Histones déméthylases	106
V. Hormonothérapie.....	108
1. Traitement du Cancer de la Prostate.....	108
2. Traitement du Cancer du Sein	109
VI. Thérapies Ciblées	113
1. Les Inhibiteurs des PARP.....	113
2. Les Inhibiteurs du MET	116
3. Les Inhibiteurs de l’ALK	118
4. Les inhibiteurs de FGFR	120
5. Les Inhibiteurs de PDGFR	122
6. Les Inhibiteurs de MEK	124
7. Les Inhibiteurs de TRK	125
8. Les Inhibiteurs de l’EGFR	125
9. Les Inhibiteurs de HER2	126
10. Les Inhibiteurs de VEGFR.....	127
11. Autres Thérapies Ciblées.....	128
VII. Immunothérapie.....	130

1. Les Immunostimulants	130
2. Les Inhibiteurs des Points de Contrôle Immunitaires.....	136
2.1. Les Anti-CTLA4	137
2.2. Les Anti-PD1/PD-L1.....	137
2.3. Les Anti-CD	141
3. Les Vaccins Antitumoraux.....	142
4. La thérapie Adoptive par les CAR-LT	144
5. Les Anticorps Bispécifiques.....	146
6. Autres Immunothérapies	148
VIII. Les Techniques de Diagnostic du Cancer.....	149
1. La Biopsie Liquide	149
2. Le Test Decipher®	152
3. Diagnostic du Cancer du Sein	152
4. La Spectroscopie Raman	153
IX. Les Traitements Complémentaires.....	154
X. Les Nouvelles Perspectives	155
1. La Phytothérapie.....	155
2. Les Nanoporteurs	158
3. Le Métarrestin	161
4. Les Virus Oncolytiques	161
5. Autres Perspectives	162
XI. Cancer et COVID-19.....	163
XII. Anticancéreux Commercialisés au Maroc	166
CONCLUSION	173
RESUMES	175
REFERENCES	179

*INTRODUCTION
GENERALE*

Deuxième cause de décès dans le monde après la cardiopathie ischémique, les maladies cancéreuses prennent de plus en plus d'ampleur après chaque année. Selon le Centre Internationale de Recherche contre le Cancer (CIRC), une agence spécialisée de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on enregistre en 2020, 19,3 millions de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde et 10 millions de personnes décédées d'un cancer soit presque un décès sur six; avec le cancer du sein qui devient la première cause de cancer dans le monde (11,7%), déclinant de ce fait le cancer du poumon (11,4%), suivi par le cancer colorectal, de la prostate, de la peau et de l'estomac. D'après cette même source, le nombre de nouveaux cas devrait s'élever à 28,4 millions en 2040, soit une hausse de 47% par rapport aux chiffres de 2020 (1). Au Maroc, on estime le nombre de nouveaux cas à 59 370 en 2020, avec une prévalence féminine de (50,9%) ; et le nombre de décès s'élevant à 35 265 (2).

Environ 5 à 10% des cancers sont d'origine génétique donc héréditaires, le reste découlant de facteurs externes par exemple : la consommation d'alcool, l'obésité, un régime alimentaire malsain, les infections virales et bactériennes et le tabagisme qui est le facteur de risque le plus important selon l'OMS (3).

Plusieurs moyens sont utilisés pour pallier à ce fléau, dont certains restent incurables, notamment la Chirurgie, la Chimiothérapie et la Radiothérapie qui même étant anciens, ont servi à sauver des vies et sont toujours d'actualité. D'autres méthodes un peu plus récentes sont également adoptées : les Thérapies Ciblées et l'Hormonothérapie qui permettent de mieux viser la cause de la cancérogenèse, mais aussi les Immunothérapies qui favorisent la stimulation du système immunitaire et ainsi la destruction des cellules tumorales.

Malgré tous ces instruments, le cancer reste une des maladies les plus difficile à soigner et laisse des séquelles tant sur le plan physique que psychologique sur le patient et son entourage.

L'importante toxicité de la plupart des agents anticancéreux, ont incité la recherche dans le développement de nouvelles thérapeutiques. En effet, ces deux dernières décennies sont animées d'importantes avancées dans le traitement du cancer. On assiste au développement de nouvelles molécules qui sont de plus en plus spécifiques, permettant un pronostic favorable pour les patients, mais également, des méthodes de diagnostic permettant de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique à adopter.

En premier lieu dans ce travail, nous ferons le point sur les notions de base sur le cancer et des différents traitements des néoplasmes. Dans la deuxième partie nous passerons en revue l'actualité sur les différentes approches thérapeutiques du cancer.

L'objectif de notre thèse est de passer en revue les progrès dans le traitement du cancer des maladies cancéreuses de 2017 à 2022. Nous nous focaliserons sur les nouvelles indications de certaines molécules ou techniques thérapeutiques, les perspectives futures du traitement du cancer à savoir la phytothérapie, les traitements complémentaires, les techniques récentes de diagnostic, et l'impact qu'a la COVID-19 sur la prise en charge des maladies cancéreuses.

*PREMIERE PARTIE :
GENERALITES
SUR LE CANCER*

A. CANCER

I. Définition

Un cancer (ou tumeur maligne) est un terme général appliqué à un groupe de maladies, caractérisées par une prolifération rapide de cellules anormales au sein d'un organe.

Ces cellules qui forment désormais une tumeur cancéreuse ou néoplasme, sont le fruit d'une évolution somatique des lignées cellulaires qui ont échappé aux contrôles sur la réplication (4). Celles-ci se font concurrence et coopèrent entre elles et avec d'autres cellules dans leur microenvironnement, ce qui a des implications importantes sur la progression et la thérapie des néoplasmes (5).

Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules migrent dans d'autres organes par le biais des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques formant ainsi des métastases.

II. Facteurs de risques

Les causes du cancer sont assez nombreuses et varient en fonction du niveau d'éducation, de la race, mais également du sexe, pour les facteurs de risques de cancer modifiables (6).

Il faut cependant noter que les facteurs de risques peuvent être internes, c'est-à-dire propres au sujet (génome, mutation, âge, etc.), ou externes liés à nos comportements (obésité, manque d'activité physique, etc.), ou à l'environnement. Ces agents extérieurs sont classés en trois catégories (7,3) :

- **Les cancérogènes chimiques** comme les composants du tabac, les contaminants des denrées alimentaires (aflatoxine), les polluants de l'eau et boisson (arsenic) ;
- **Les cancérogènes biologiques** comme les infections dues à certains virus (papillomavirus, le virus de l'hépatite B et C, etc.), bactéries (*Helicobacter pylori*, etc.), et parasites ;
- **Les cancérogènes physiques** comme le rayonnement ultraviolet et les radiations ionisantes.

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un processus long et complexe. Il existe un lien étroit entre le nombre de multiplication des cellules d'un tissu pour maintenir l'homéostasie, et le risque de cancer. Seul un tiers de la variation du risque de cancer entre les tissus, est attribuable à des facteurs environnementaux, ou à des prédispositions génétiques héréditaires, la grande majorité serait juste le fruit de mutations aléatoires survenues au cours de la réplication de l'ADN des cellules souches normales (8). Cependant, une influence environnementale peut créer une modification de l'ADN qui, si elle est présente au moment de la copie de l'ADN, est ensuite fixée dans le génome comme une modification permanente (9). L'accumulation des mutations ne peut donc pas à elle seule être incriminée dans les risques de développer un cancer. Le développement d'un cancer est fortement influencé par des facteurs extrinsèques (10).

Des facteurs environnementaux, endogènes et exogènes, ainsi qu'une prédisposition génétique, contribuent fortement au développement d'un cancer (11). Seul 5 à 10% des cancers sont d'origine génétique, le reste est attribué aux facteurs environnementaux et au mode de vie, dont le tabagisme (25-30% des décès), le régime alimentaire (aliments frits, alcool, viande rouge), les infections, le manque d'activité physique, l'obésité, l'exposition au soleil, les polluants environnementaux, etc (12). L'OMS décrète que le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer (3).

Selon des recherches de l'OMS 35% des décès causés par le cancer sont dus à des facteurs de risques modifiables, notamment le tabagisme, la consommation d'alcool, les infections, parasites, le bronzage, etc (11). La prévention primaire est donc une stratégie de contrôle essentielle pour réduire l'incidence du cancer (13). Certains comportements sont à adopter pour diminuer le risque de cancer, à savoir : réduire la consommation de tabac et d'alcool, augmenter l'activité physique, contrôler le poids, améliorer l'alimentation (éviter la viande rouge) (14), éviter une exposition excessive au soleil, obtenir des tests de dépistage (15).

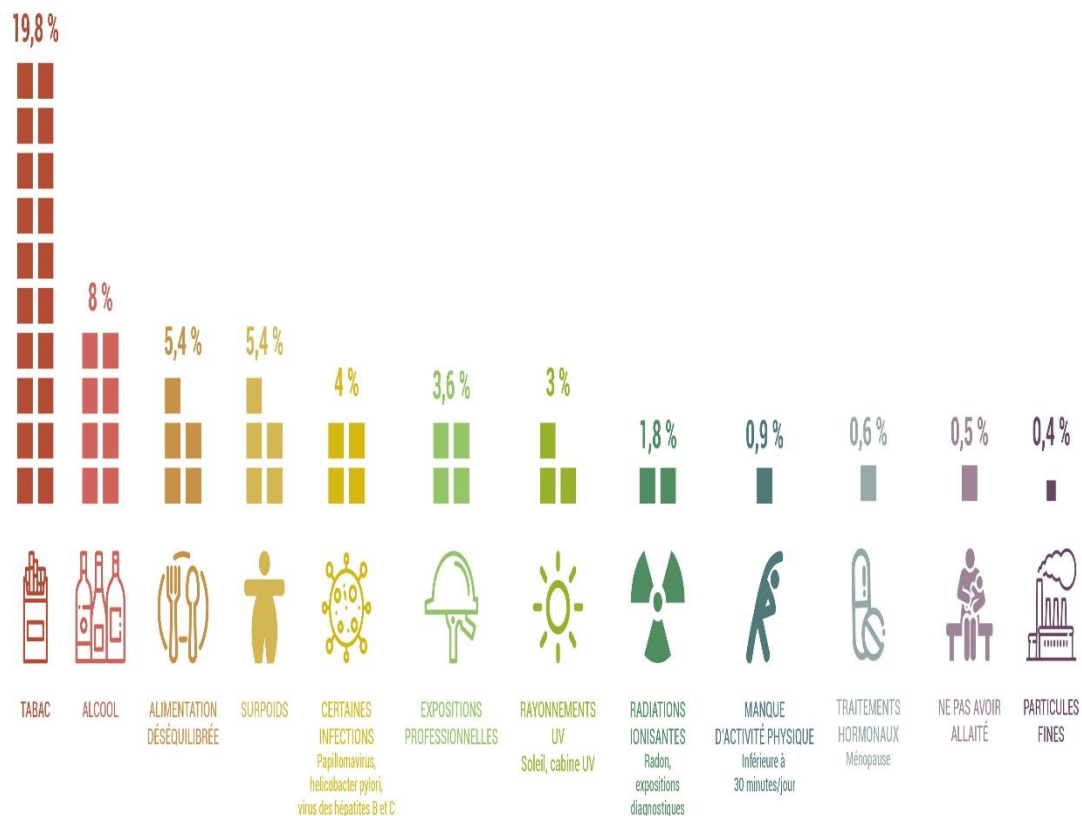


Figure 1: Principaux Facteurs de Risque du Cancer (7)

III. Caractéristiques et Processus de Cancérisation

1. Caractéristiques du cancer

La recherche sur le cancer a conduit à une expansion massive des connaissances au niveau génétique. Le cancer est défini comme étant une réplication cellulaire non contrôlée, due à une sélection naturelle. Cette réplication est renforcée par une ou plusieurs mutations génétiques. Celles-ci peuvent soit favoriser la croissance de la cellule cancéreuse elle-même (activation des oncogènes), soit supprimer les obstacles à la croissance (inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs) (16).

Le processus de transformation de la cellule souche en cellule tumorale, est long et peut durer des dizaines d'années. Malgré ses diverses localisations, les différents types de cancer sont constitués de cellules cancéreuses ayant pour la plupart les mêmes caractéristiques (17).

La capacité des cellules cancéreuses à se développer, leur incapacité à répondre aux contrôles habituels, mais également leur capacité d'échapper à la mort cellulaire, sont des caractéristiques évidentes (18).

Après de nombreuses années de progrès, il est supposé que le génotype des cellules cancéreuses est le résultat de six altérations physiologiques qui dictent ensemble la croissance maligne. Ces caractéristiques sont : l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance (anti croissance), l'échappement à la mort cellulaire programmée (apoptose), une réplication illimitée, l'induction d'une angiogenèse (croissance de nouveaux vaisseaux sanguins), une invasion et métastase tissulaire (que l'on retrouve uniquement dans les tumeurs malignes) (17) **Figure 2**. Quelques années plus tard, de nouvelles observations ont permis la découverte de nouvelles caractéristiques. En effet, l'acquisition des attributs cités ci-dessus sont le résultat de plusieurs mécanismes lors de la tumorigenèse qui sont : l'instabilité et la mutation génomique (réarrangements chromosomiques); et une inflammation favorisant les tumeurs. Deux nouveaux signes distinctifs s'ajoutent aux six précédents notamment : la reprogrammation du métabolisme énergétique (acquisition des nutriments nécessaires dans un environnement pauvre en nutriments) (19) ; et la capacité de contourner le système immunitaire (20,21) **Figure 3**.

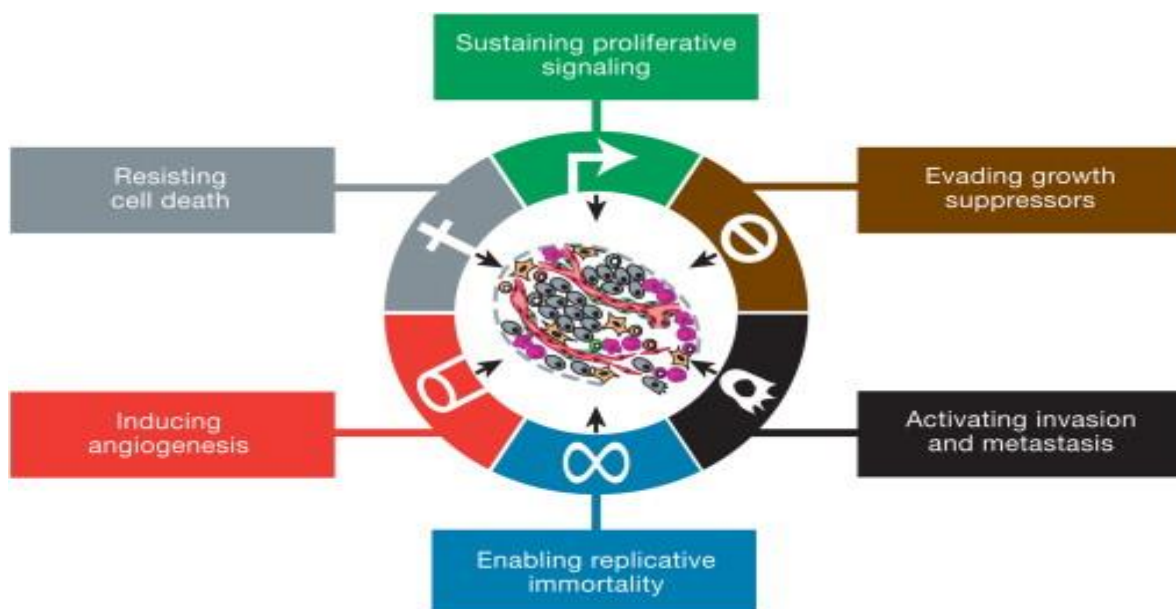


Figure 2: Les Six Principales Caractéristiques de la Cellule Cancéreuse Proposées Initialement (20) .

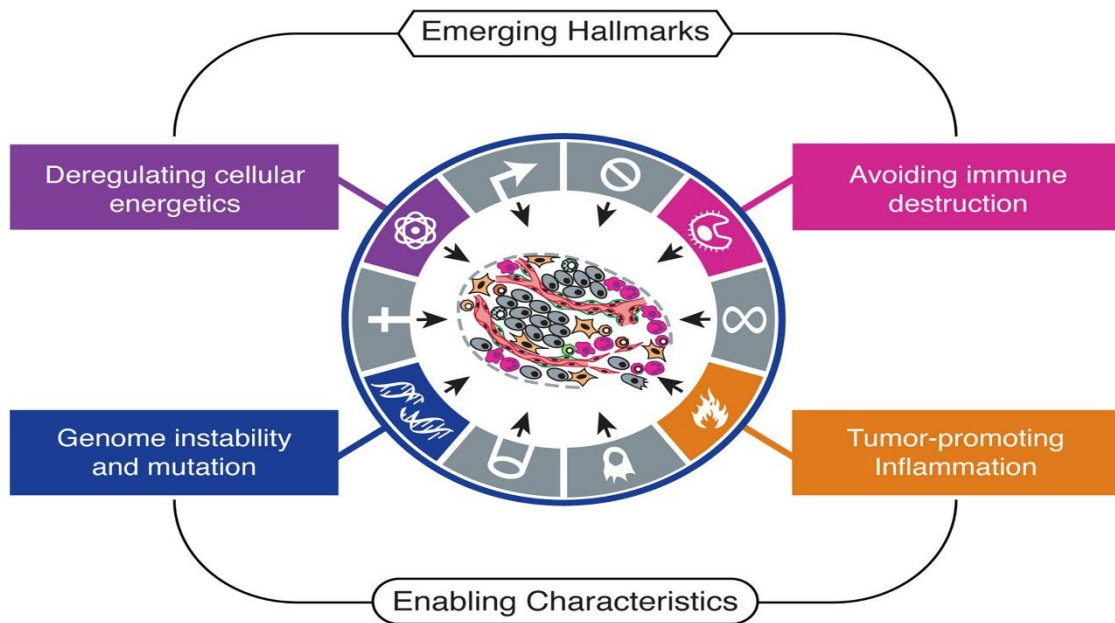


Figure 3: Nouvelles Caractéristiques des Cellules Cancéreuses (20).

Les cellules cancéreuses souches mutantes, sont le moteur du développement et de la progression des tumeurs. Pourtant, ces cellules ne peuvent pas le faire à elles seules. En effet, il existe une interaction entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement tumoral (MET), qui dérive d'un assemblage de tissus apparemment normaux, et de cellules provenant de la moelle osseuse (cellules stromales). Les cellules cancéreuses enrôlent et corrompent les différents types de cellules normales résidentes dans le cancer ou à proximité.

On distingue trois classes de cellules stromales constituant le MET : Les cellules vasculaires angiogéniques, les cellules immunitaires infiltrantes et les cellules fibroblastiques associées au cancer. L'importance de chaque classe varie selon : le type de tumeur et de l'organe, gouverné par des paramètres des MET distinctifs et des altérations sous-jacentes des cellules cancéreuses, et de leur colonisation invasive et métastatique. Sur les huit caractéristiques acquises, sept impliquent manifestement des contributions des cellules stromales comme le démontre la **Figure 4** (22,23). Les multiples cellules stromales créent une succession de MET qui changent au fur et à mesure que les tumeurs envahissent les tissus normaux, puis ensemencent et colonisent les tissus éloignés (20).

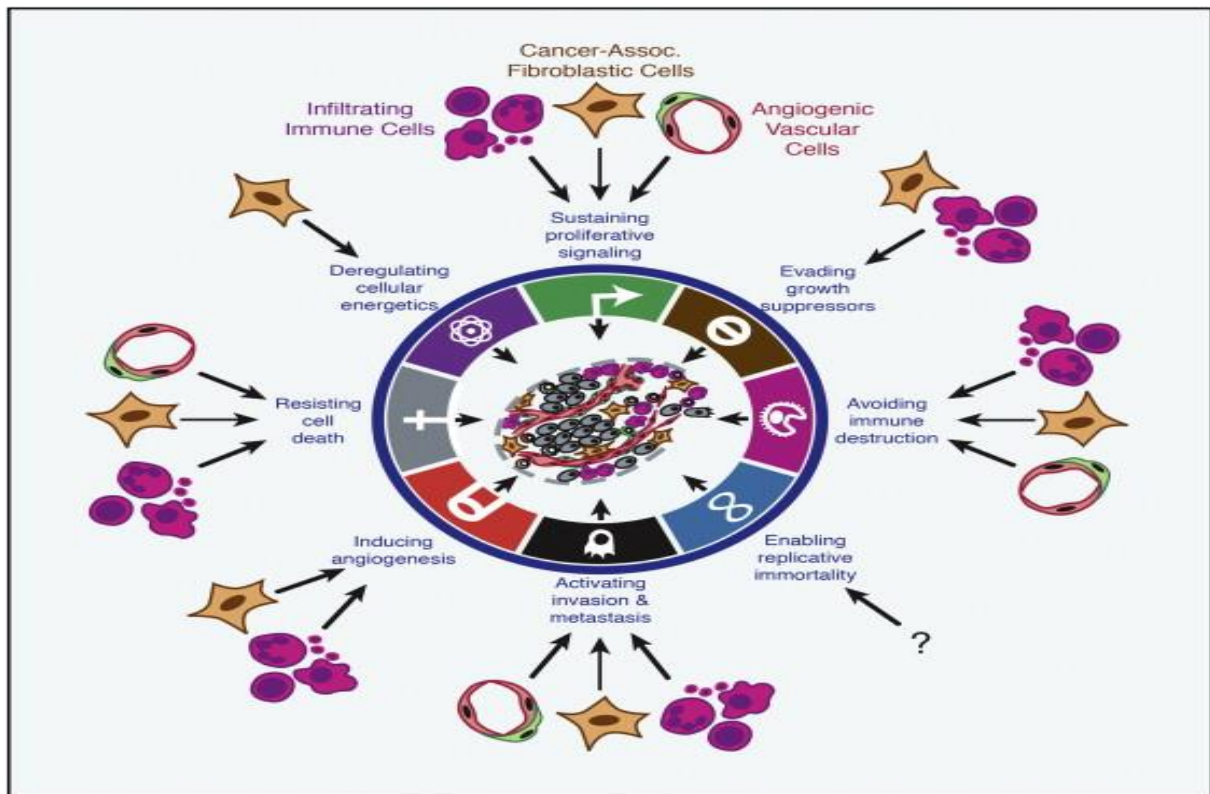


Figure 4: Contribution des Cellules Stromales aux Caractéristiques de la Cellule Cancéreuse (22).

2. Processus biologique du cancer

L'organisme humain est constitué de milliers de milliards de cellules, qui se regroupent pour former des tissus, puis des organes fonctionnels. Chaque jour, ces cellules subissent une division dans le but de former de nouvelles cellules qui remplaceront par la suite les anciennes cellules ou les cellules détruites. Cependant, certains types de cellules se divisent plus rapidement que d'autres en fonction de leur temps de vie et des besoins de l'organisme. La division et la maturation des cellules sont contrôlées par de nombreux gènes et permettent un maintien de l'homéostasie des tissus et organes (24).

Il peut arriver que lors d'une division cellulaire (mitose), l'ADN soit modifié ou endommagé : cela entraîne une mutation. Cette cellule avec des gènes mutés, perd ses capacités de régulation de la mitose. Ces mutations génétiques créent une cellule cancéreuse qui se réplique de façon illimitée et désordonnée, et annulent les mécanismes normaux contrôlant la prolifération cellulaire (25).

Le développement de la cellule cancéreuse diffère de celui de la cellule normale. L'une des différences est que la cellule normale provient d'un processus de la lignée germinale, tandis que la cellule cancéreuse découle d'une cellule somatique. Lorsqu'une cellule cancéreuse se divise, le génome des cellules filles est complètement différent de celui de la cellule mère. Ce processus est continu et il y a formation de nouveaux variants. Cette hétérogénéité rend le traitement plus difficile (26).

2.1. Etapes de la Cancérogenèse

Même si le cancer dérive d'une seule cellule, cela n'implique pas que les premières cellules mutées auront forcément toutes les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. En effet, le développement de la tumeur se fait en une série d'étapes qui sont : l'initiation, la promotion et la progression (24).

- **L'Initiation** : Première étape de la cancérogenèse, l'initiation est le résultat d'une altération génétique conduisant à une prolifération anormale d'une cellule. Cette altération ou mutation est causée par des agents initiateurs génotoxiques, qui agissent directement sur l'ADN et à de très faibles doses quelque soit le niveau d'exposition. Cependant, il existe un bon nombre de carcinogènes le plus souvent chimiques qui agissent à de fortes doses sur une longue période, mais n'induisent pas de modifications directement sur l'ADN.

La carcinogenèse est le produit de l'action d'un ou plusieurs carcinogènes qui peuvent être d'origine chimique, physique (les UV ou radiations ionisantes), biologique (papillomavirus, EBV) mais aussi génétique. Cette action est le plus souvent spontanée. Il en résulte différents types de mutations notamment : les substitutions, inversions, délétions, ou insertions et les réarrangements chromosomiques (27,28). Ces mutations qui sont assez simples, touchent en général les gènes prédisposant au cancer qui sont classés en trois catégories : les oncogènes stimulant les divisions cellulaires ; les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs qui bloquent la division cellulaire ; et les gènes anti apoptiques qui bloquent la mort cellulaire programmée. On observe le plus souvent une mutation sur les anti-oncogènes ou les gènes réparateurs de l'ADN ce qui les empêche de fonctionner correctement. Cela entraîne une anomalie dans l'ADN puis une succession de mutations somatiques (29).

La majeure partie des cellules mutées ou cellules initiées ne passent pas par les étapes suivantes mais plutôt reste dans l'organisme au repos durant toute une vie. En effet, étant donné que les altérations sont simples, il n'est pas rare que des organismes adultes possèdent de nombreuses cellules mutées dans la plupart des organes : ces cellules sont permanentes et irréversibles. Toutefois, l'efficacité de l'initiation est étroitement liée à la réplication de l'ADN et la division cellulaire. La synthèse de l'ADN est sans doute nécessaire pour la fixation et donc l'irréversibilité de l'état initié (27,28). En effet, l'apparition d'un oncogène ou la disparition d'un gène suppresseur ne suffisent pas à transformer une cellule saine en une cellule maligne : d'autres altérations génétiques et épigenétiques sont nécessaires (30).

- **La Promotion :** La promotion désigne la formation accélérée de tumeurs induites par des cancérigènes non génotoxiques (promoteurs), éventuellement par le biais d'une multiplication des cellules initiées. Cette multiplication augmente le risque de progression vers une tumeur maligne dans certaines situations (31). Les cancérigènes (alcool, amiante, déséquilibre hormonaux, etc) (30) qui interviennent dans cette étape n'ont pas d'action directe sur l'ADN, mais plutôt engendrent des changements dans l'expression du génome. Ceux-ci stimulent soit la prolifération cellulaire, soit causent une désorganisation tissulaire. La majorité des agents promoteurs exercent leurs effets par le biais de molécules réceptrices. Ces dernières, associées à l'agent promoteur en tant que ligands, interagissent ou se lient de manière non covalente (raison pour laquelle la promotion est réversible surtout aux premiers stades de la promotion) à des régions spécifiques de l'ADN (généralement en amont de ces gènes spécifiques). Ce complexe récepteur-promoteur modifie à son tour l'expression des gènes en aval. Dans la mesure où la régulation finale de cette expression implique cette simple interaction mais également la concentration du récepteur et de toutes les molécules qui interagissent dans le noyau de la cellule, on peut déduire que les multiples altérations génétiques qui résultent de l'action d'un agent initiateur, entraînent une modification de l'expression des gènes sous l'influence de l'agent promoteur.

Certains agents promoteurs ne sont capables de promouvoir la réplication et le développement que de certaines cellules initiées spécifiques, probablement celles dont les altérations génétiques induites au cours de l'initiation permettent une interaction optimale avec l'agent promoteur.

Il faut souligner que les agents promoteurs présentent un seuil sans effet ainsi qu'une réponse maximale. Ce dernier effet résulte du fait qu'une dose donnée d'agent initiateur donnera naissance à un nombre fini de cellules initiées, et qu'aucune ne peut être promue si l'agent promoteur lui-même ne possède pas d'activité initiatrice. Ainsi, en l'absence d'une initiation, les agents promoteurs amplifient le risque de développement d'un cancer en augmentant le taux de prolifération de cellules normales, ce qui accroît la probabilité de propagation d'une erreur génétique. Etant donné que l'action de ces agents présente un seuil et est réversible, des doses d'un promoteur trop faible ou de fréquence d'exposition faible, rendent le promoteur moins efficace et donc un risque relativement bas d'induction de cancers humains (la promotion peut s'interrompre après l'arrêt de la présence des promoteurs) (30).

En réalité, l'étape de promotion ne se produit pas toujours au cours du processus de cancérogenèse. En effet, lorsque les carcinogènes complets (qui sont à la fois initiateurs et promoteurs ; par exemple le tabac, les rayons UV ou X) sont à des doses suffisamment élevées ou avec l'intervention d'autres facteurs, l'étape de la promotion et parfois même l'étape de l'initiation, peut être contournée. La promotion est souvent considérée comme une étape unique, mais elle nécessite une période prolongée et comprend probablement plus d'un processus (27,28,32).

Le risque de développement du cancer ne dépend pas uniquement des mutations à l'origine de la cancérogenèse (initiation), mais aussi des mutations ultérieures (33). Ainsi plusieurs facteurs favorisent cette accumulation de mutations : les divisions cellulaires (qui sont assez importantes car chacune d'elle peut introduire une erreur ; la prolifération peut être causée par une irritation, ou par l'intervention d'un agent non génotoxiques tuant ainsi des cellules d'où la prolifération

compensatrice, mais également par des agents qui stimulent la prolifération (comme certaines hormones); l'inflammation ou infection; l'instabilité génétique; l'amplification clonale (après exposition des cellules par certains promoteurs, des cellules avec défaut de l'apoptose peuvent survivre, puis se multiplient pour remplacer les cellules saines éliminées lors de l'agression par le cancérigène : cela entraîne une amplification clonale de lignées avec une défaillance); perturbation des communications intercellulaires. La promotion est rapidement observée si la dose génotoxique tue un nombre important de cellules, car les survivantes se divisent pour compenser les vides. Au vu de tout cela, les agents de la promotion doivent occuper une place importante sur le plan de la recherche et de la prévention (30).

- **La Progression :** Cette étape est caractérisée par encore plus de mutations au sein de la population en prolifération (promotion). Certaines de ces mutations peuvent avoir un effet nuisible sur les cellules, mais l'une d'entre elles finira par entraîner une croissance cellulaire plus rapide. En effet, au cours de la progression d'une tumeur, des mutations apparaissent et donc des sous-clones entre lesquels il existe une compétition néo-darwinienne. Cette compétition est basée sur le potentiel de croissance le plus élevé. Ainsi, les descendants d'une cellule portant une telle mutation bénéficient d'un avantage sélectif et dépassent les autres cellules de la tumeur : ce processus est appelé sélection clonale, car un nouveau clone de cellules cancéreuses ayant une capacité proliférative plus importante a pris le dessus sur la population de cellules tumorales. La sélection clonale est répétée à plusieurs reprises au cours de la progression tumorale. Ce qui fait que l'on assiste à l'émergence de cellules cancéreuses avec une vitesse de croissance de plus en plus élevée, avec également un potentiel métastatique (24,30).

Le point de vue classique suppose que les cellules transformées ont en quelque sorte acquis la capacité de réagir face à la sélection naturelle indépendamment du reste de l'organisme. Pourtant il n'a jamais été expliqué comment une cellule peut se démarquer du reste de l'organisme et répondre à la sélection naturelle et

devient une entité indépendante. L'évolution des tumeurs est un processus aléatoire, non adaptatif, qui ne repose sur aucun principe biologique fondamental. Ainsi, les mutations au niveau par exemple des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, sont la conséquence d'une instabilité génétique agissant sur les fonctions des gènes qui deviennent non pertinentes pour l'individu ou l'espèce (34).

La sélection des sous populations est donc le résultat de cette instabilité génétique. A la différence des cellules normales, les populations néoplasiques présentent une fréquence plus élevée d'erreur mitotiques et d'autres modifications génétiques. L'activité mitotique n'explique que faiblement cette différence. En effet, chaque division cellulaire comporte un risque accru de variation génétique (on observe souvent un large éventail de variantes mitotiques à chaque génération cellulaire). Aussi, cette instabilité génétique peut se renforcer au fur et à mesure de l'évolution du néoplasme. Dans les tumeurs en évolution, on peut observer des altérations de l'ordre de simples mutations ponctuelles à des aberrations chromosomiques majeures. En outre, la non disjonction et la translocation chromosomique jouent certainement un rôle important dans ces mécanismes. Par conséquent, ces aberrations chromosomiques génèrent un nombre élevé de gains et de pertes en matériel génétique. Cela est la caractéristique de l'aneuploïdie observée dans la plus part des cancers épithéliaux (90% des cancers). Il existe une bonne corrélation entre cette aneuploïdie et une plus grande malignité que ce soit sur le plan morphologique ou d'autres caractéristiques comme la perte de la dépendance hormonale, l'augmentation du taux de croissance mais également la capacité d'envahir et de métastaser.

Aussi, dans les cellules humaines, une diminution de la longueur moyenne des télomères (structures qui coiffent les extrémités des chromosomes) est observée après des divisions cellulaires répétées en culture ainsi qu'un vieillissement normal. Cette réduction continue due à des cycles répétés de dommages et de régénération des tissus est source d'instabilité à l'échelle du génome et

d'activation ou de la suppression des fonctions des gènes nécessaires au contrôle approprié de la prolifération des cellules somatiques. Une étude portée sur des souris expérimentales suppose que l'instabilité génétique associée au dysfonctionnement des télomères, facilite la transformation oncogène in vivo (35,34).

On peut retenir que le stade de la progression peut être caractérisé par l'apparition de néoplasmes malins accompagnés d'altérations génétiques majeures qui impliquent des modifications structurels dans le caryotype des cellules, qui sont également aneuploïdes irréversibles, ce qui différencie la progression de l'initiation ou de la promotion (le stade de la progression se développe le plus souvent à partir des cellules du stade de la promotion). L'évolution continue des anomalies chromosomiques dans la cellule conduit à des changements, notamment la capacité d'invasion, la croissance métastatique, l'anaplasie et le taux de croissance ; mais également est la cause de la plupart des résistances aux médicaments qui se développent dans les néoplasmes malins, la capacité des néoplasmes à échapper au mécanisme immunitaire et l'expression anormale des gènes comme ceux qui sont normalement exprimés que pendant la vie fœtale et les gènes exprimés ectopiquement dans les tissus qui ne les exprime pas chez l'adulte (par exemple, la production d'hormone adrénocorticotrophique par les tumeurs pulmonaires). Ces changements sont le reflet des altérations caryotypiques et continuent à évoluer au cours de la phase de progression dans une variété de néoplasmes différents. L'instabilité génétique est donc le principal facteur entraînant la genèse et le maintien de la progression car les changements caryotypiques induisent l'activation transcriptionnelle et mutationnelle des proto-oncogènes, des facteurs de croissance et des protéines de liaison de l'ADN nucléaire (27,28).

De plus, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs joue un rôle important dans la genèse et la progression des cancers, car des altérations fréquentes de ces gènes ont été découvertes dans une variété de cancers humains. Mais un seul

défaut dans le gène n'est pas suffisant pour que les cellules obtiennent un avantage de croissance et commencent une expansion clonale. En effet, les résultats de l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP : méthode de biologie moléculaire permettant dans ce cas d'identifier les loci des TSGs dans différents types de cancers), indiquent que les cellules cancéreuses humaines possèdent un certain nombre de loci présentant des pertes alléliques, suggérant ainsi que l'inactivation de plusieurs TSGs est impliquée dans le développement des cancers. Le nombre d'altérations génétiques nécessaire pour la tumorigenèse varie en fonction d'un type de tumeurs. Cependant, des altérations sur les TSGs p53 (locus 17p) et RB (locus 13q) sont nécessaires pour que plusieurs types de cellules acquièrent un avantage de croissance. Ainsi, une anomalie sur le gène RB seul ou le p53 seul n'est pas suffisant pour que les cellules développent la capacité de commencer une croissance clonale non régulée. Dans la plupart des cellules, il faut au moins une inactivation simultanée du RB et p53 pour qu'il y ait tumorigenèse même si cette inactivation simultanée n'est observée que dans quelques populations de tumeurs humaines à l'exception du cancer du poumon à petites cellules. C'est pourquoi dans les cellules tumorales sans anomalies des gènes RB et p53, plusieurs autres mécanismes doivent intervenir pour inactiver les fonctions de RB (inhibe l'entrée en phase de la mitose des cellules sénescents) et p53 (médiateur de l'apoptose) (36).

En somme, les cellules des lésions pré malignes (cellules initiées : peuvent ne pas être reconnu cliniquement), subissent une expansion clonale en raison de l'acquisition d'un avantage de croissance sélective par une ou plusieurs altérations génétiques. Ces cellules initiées sont moins réactives aux régulateurs de croissance et aux inducteurs de différenciations cellulaires. Ainsi, ces cellules se transforment en cellules malignes par des altérations génétiques supplémentaires et produisent des tumeurs primaires. Ces cellules converties, peuvent ne répondre à aucun des régulateurs de croissance négatifs, elles continuent à se développer en repoussant les tissus sains. Cela fait que de nouveaux clones au phénotype plus malins apparaissent grâce à une nouvelle accumulation d'altération génétique dans certaines des cellules converties. Les nouveaux clones (cellules évoluées : étape de la

progression), peuvent être plus invasifs et hautement métastatiques. Ces clones portent toutes les altérations génétiques nécessaires au maintien des phénotypes malins acquis au cours de l'évolution (36). Les **Figures 5** et **6** illustrent les différentes étapes de la cancérogenèse. En fin de compte, le stade de la progression est celui où le médecin doit traiter la maladie dans l'espoir d'une guérison, et le stade de la promotion a le plus grand potentiel pour prévenir le développement ultérieur du processus néoplasique (27).

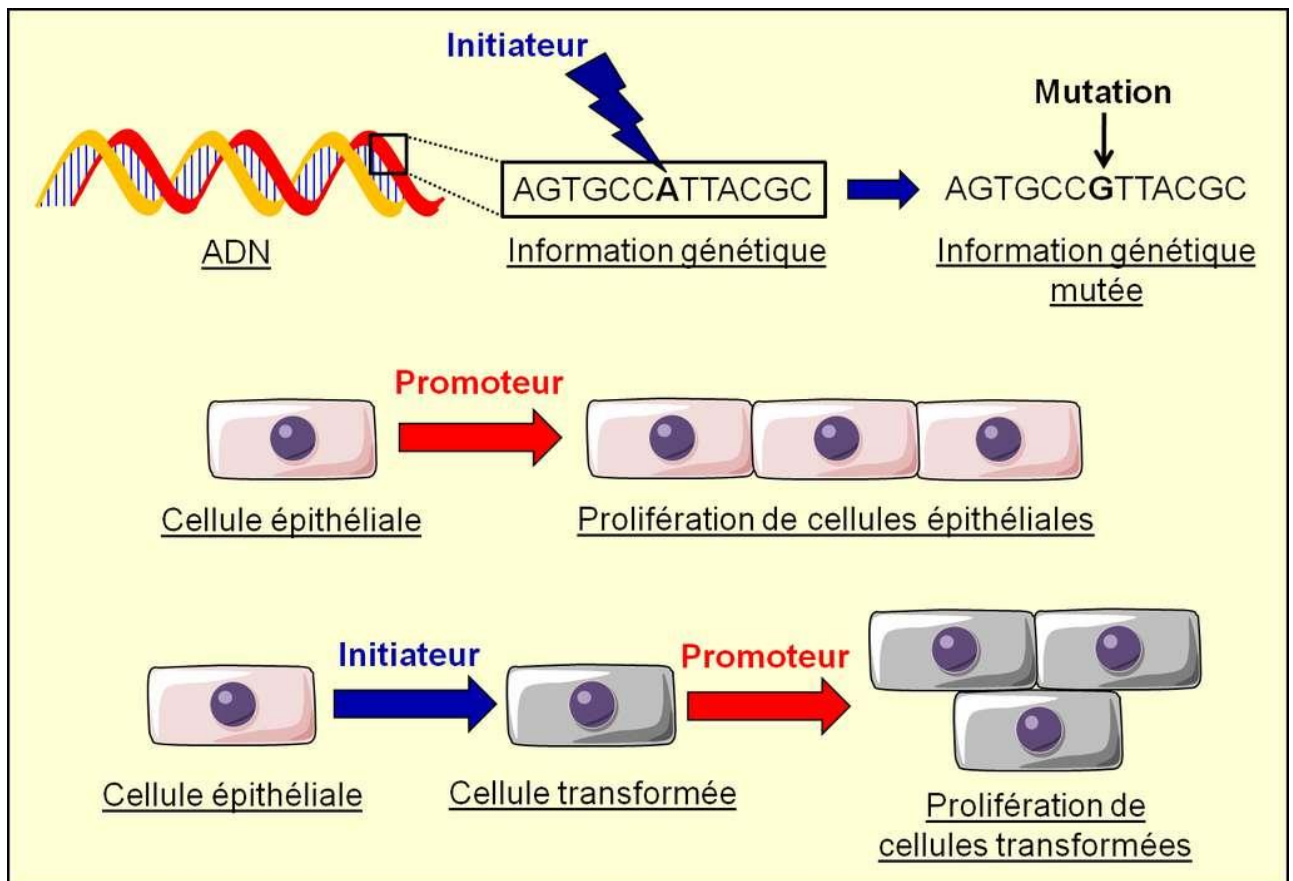


Figure 5: Mode d'Action de l'Initiateur (transforme la cellule) et du Promoteur (ne transforme pas la cellule) (37).

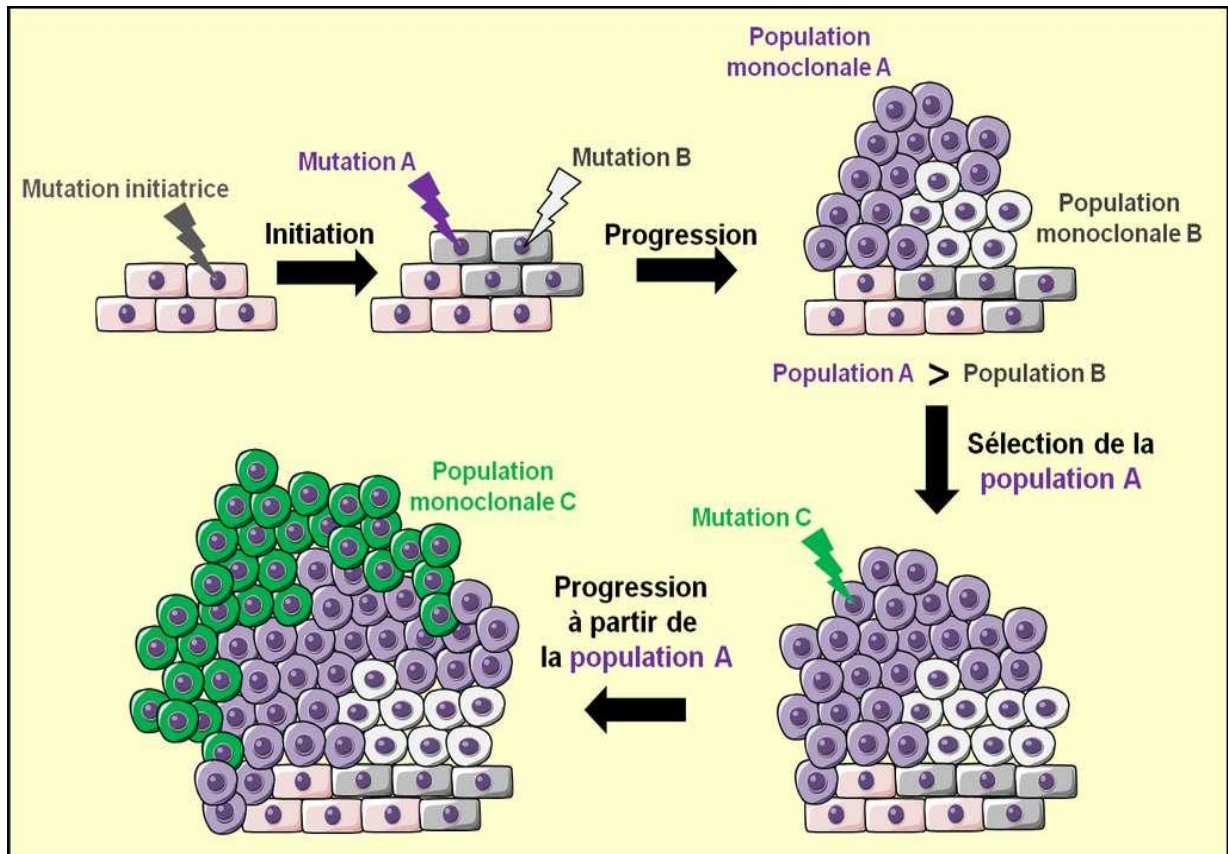


Figure 6: De l'Initiation à la Progression: Sélection Clonale (37).

2.2. Tumorigenèse et Métastase

Au vue des trois étapes vues ci-dessus, une tumeur primitive est formée. Celle-ci continue de se développer. Les cellules cancéreuses composant cette tumeur ont les mêmes besoins que les cellules normales. Elles nécessitent un apport sanguin pour leur fournir les éléments nutritifs dont elles ont besoin pour se développer et survivre. Cependant, plus la tumeur grossit, plus elle a besoin de cet apport. Cela pousse les cellules cancéreuses à fixer leur microenvironnement en développant de nouveaux vaisseaux sanguins par le recrutement de cellules endothéliales (angiogenèse), ou en formant des édifices semblables à des canaux (mimétisme vasculaire). Par conséquent on assiste à une redistribution spatiale des éléments nutritifs (glucose, oxygène, etc.) et des déchets dans la tumeur, car les zones les plus éloignées des vaisseaux sanguins subissent des perturbations du fait que peu d'oxygène et de métabolites y diffusent. Cela favorise l'adaptation locale sous forme de sous-clones qui

tolèrent les acides et ont une croissance ralentie. Même si les concentrations locales d'oxygène et de nutriments sont plus élevées dans les zones plus près des vaisseaux sanguins, on peut assister à une variation de ces concentrations dans le temps. On peut donc supposer que les cellules cancéreuses entourant les vaisseaux sanguins soit plus susceptibles de se disperser (38). En effet, quand les cellules cancéreuses abusent des ressources de leur environnement, elles privent les cellules voisines de ces ressources, mais peuvent également créer des conditions favorisant la mobilité des cellules et donc les métastases (cet environnement devenu pauvre devient inhabitable pour les cellules cancéreuses). Les cellules acquièrent la capacité de se déplacer non seulement dans la tumeur primaire où elles évoluent initialement, mais également deviennent aptes à se disperser sur de longues distances dans l'organisme conduisant ainsi à une invasion et aux métastases. Les cellules cancéreuses qui consomment les ressources à un rythme plus rapide présentent une motilité cellulaire plus élevée (39). En effet, des recherches ont démontré que les cellules ayant un métabolisme plus élevé évoluent pour avoir un taux de migration plus élevé. L'augmentation du métabolisme est donc accompagnée d'une augmentation de la mobilité. Les résultats de ces recherches supposent que des taux élevés de métabolisme cellulaire entraînent une sélection des cellules mobiles dans les néoplasmes pré malins, ce qui peut pré adapter les cellules à l'invasion et aux métastases futures (40).

La dissémination métastatique constitue la véritable cause de la malignité des néoplasmes et est la cause de la plupart des décès par le cancer. En effet, les néoplasmes bénins n'ayant pas encore envahis les tissus adjacents peuvent être pris en charge localement par chirurgie ce qui rend le ciblage du traitement plus facile. En prenant comme exemple les carcinomes, la première étape de l'évolution d'un carcinome in situ à un carcinome métastatique est l'invasion par les cellules tumorales dans la membrane basale. Les cellules cancéreuses continuent de proliférer dans les tissus entourant la tumeur primitive. Dans certains cas les cellules cancéreuses peuvent directement envahir les organes adjacents mais dans la plupart des cas ces cellules empruntent deux voies principales de dissémination :

- **La voie lymphatique**, conduisant à l'invasion des ganglions lymphatiques qui drainent la région où évolue la tumeur. Les lymphocytes présents dans ces

ganglions peuvent éliminer quelques cellules et constituent ainsi un mécanisme de défense naturelle contre l'évolution du cancer. Du fait que la métastase par le biais du système lymphatique, entraîne un dépôt de cellules cancéreuses au niveau des ganglions lymphatiques, on peut estimer l'étendue de la propagation de la tumeur en examinant ces ganglions à la recherche de cellules tumorales. Ces dernières passent d'un ganglion à l'autre via les capillaires lymphatique. En effet, la présence de ces cellules dans les ganglions témoignent d'une maladie encore circonscrite au niveau locorégionale (les cellules n'ont pas encore atteint le système sanguin) et donc possède un pronostic plus favorable car ces ganglions sont chirurgicalement accessibles.

- **La voie sanguine**, qui conduit à l'invasion d'organes à distance car une fois dans la circulation sanguine, les cellules cancéreuses peuvent être transportées dans n'importe quel site de l'organisme via les capillaires sanguins. La plupart des tumeurs métastasent le plus souvent dans le premier organe où atterrissent ces cellules par le biais du système sanguin (c'est le cas par exemple du cancer du côlon qui peut métastaser au niveau du foie via la veine porte). Cette règle ne s'applique pas forcément à tous les cancers (par exemple les cellules du cancer de la prostate ont une affinité pour l'os). Les métastases par extension sanguine sont toujours de pronostic sombre.

Il est à noter que les carcinomes se propagent par les deux voies lymphatiques et sanguines alors que les sarcomes se propagent surtout par la voie sanguine. Le passage de la cellule cancéreuse dans le système lymphatique ou sanguin ne constitue que la première étape du processus de métastase. En effet, avant d'arriver à destination, les cellules cancéreuses doivent d'abord survivre à un voyage tumultueux dans le système circulatoire et échapper au système immunitaire. Elles doivent ensuite s'attacher et pénétrer la paroi des vaisseaux pour initier une nouvelle prolifération métastatique. C'est pour cela que la propagation métastatique exige l'acquisition par les cellules tumorales (elles peuvent circuler soit sous forme de cellule tumorale unique, soit sous forme d'amas multicellulaire) (41), de certains attributs car elles doivent :

- Perdre les propriétés d'adhérence sur le support original ou avec les cellules voisines ;

- Franchir les barrières conjonctives qui structurent les tissus en digérant à l'aide de protéases les protéines qui les constituent ;
- Se mouvoir pour franchir des barrières vasculaires (la morphologie épithéliale initiale des cellules tumorales des carcinomes prennent une morphologie fibroblastique pour pouvoir se déplacer : c'est la transition épithélio-mésenchymateuse) ;
- Echapper aux cellules circulantes chargées de la surveillance immunitaire;
- Quitter la circulation lymphatique ou sanguine pour gagner l'organe où elles s'implanteront ;
- Retrouver des propriétés d'adhérence sur un support afin de permettre l'ancrage d'une nouvelle tumeur dans le site secondaire,
- Disposer afin des capacités de prolifération afin de reconstituer une tumeur.

Tous ces facteurs constituent une barrière au processus de métastase, et la majorité des cellules tumorales en circulation est éliminée (soit par les cellules NK ou par fragmentation des cellules due aux contraintes physiques rencontrées lors de la circulation) (41). Toutefois, étant donné que les tumeurs à croissance rapide peuvent libérer des millions de cellules quotidiennement dans la circulation, les métastases sont le résultat incontournable de la progression des néoplasmes malins(24,42).

Aussi, quelque temps après l'intravasation des cellules tumorales, celles-ci se trouvent recouvertes par les plaquettes et par conséquent protégées physiquement et immunologiquement. Une fois installées dans un capillaire, les plaquettes activées et les cellules tumorales circulantes (CTC), sécrètent des facteurs bioactifs qui agissent sur les monocytes, les cellules épithéliales et les cellules cancéreuses elle-même : Ces interactions favorisent la migration transendothéliale (MTE ou TEM en anglais) de ces cellules (ou extravasation) **Figure 7**. Cette MTE peut ne pas avoir lieu dans certains cas, car les cellules carcinomateuses, arrêtées prolifèrent dans la lumière des vaisseaux sanguins : cela entraîne la croissance de grandes colonies tumorales intraluminales qui finiront par rompre la paroi endothéliales voisines permettant ainsi un accès direct au parenchyme tissulaire.

La phase finale de la métastase (après extravasation) est caractérisée par la croissance d'une colonie métastatique et est la plus mortelle de la progression maligne d'une tumeur. Les cellules carcinomateuses une fois arrivées à cette phase, semblent être condamnées à être éliminées du parenchyme ou à entrer dans un état de dormance soit sous forme de cellules tumorales disséminées (CTD) ou de petits agrégats micrométastatique. Cet état de latence peut durer des semaines, des mois voire même des années. Cela est dû au fait que les CTD se retrouvent dans un nouveau microenvironnement complètement différent de celui de la tumeur primitive d'où elles viennent et donc ont besoin d'un temps d'adaptation phénotypique pour proliférer. Ainsi, en fonction de la nature de leur microenvironnement ces CTD acquièrent de nouvelles propriétés pour s'adapter à leur milieu (41) **Figure 8.**

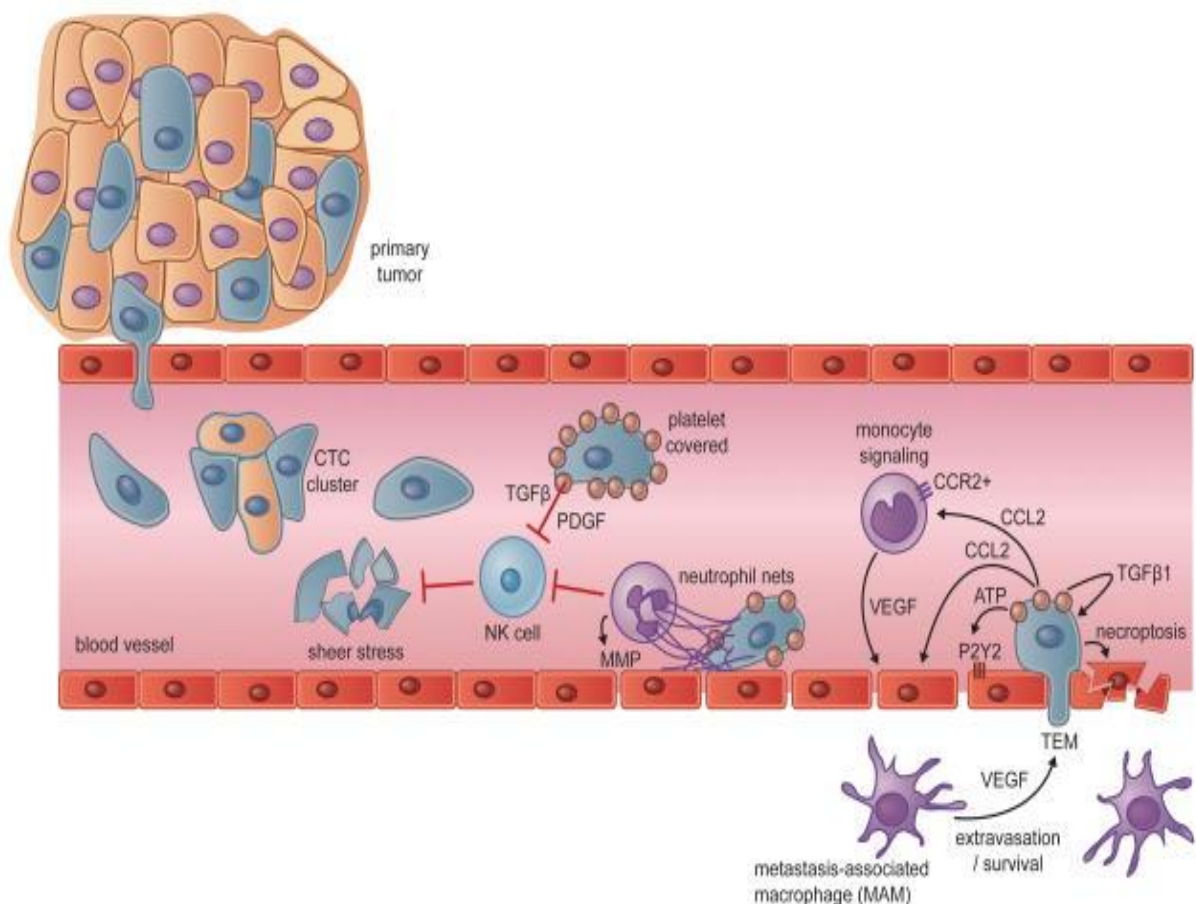


Figure 7: Interactions lors du Transit: De l'Intravasation à l'Extravasation (41).

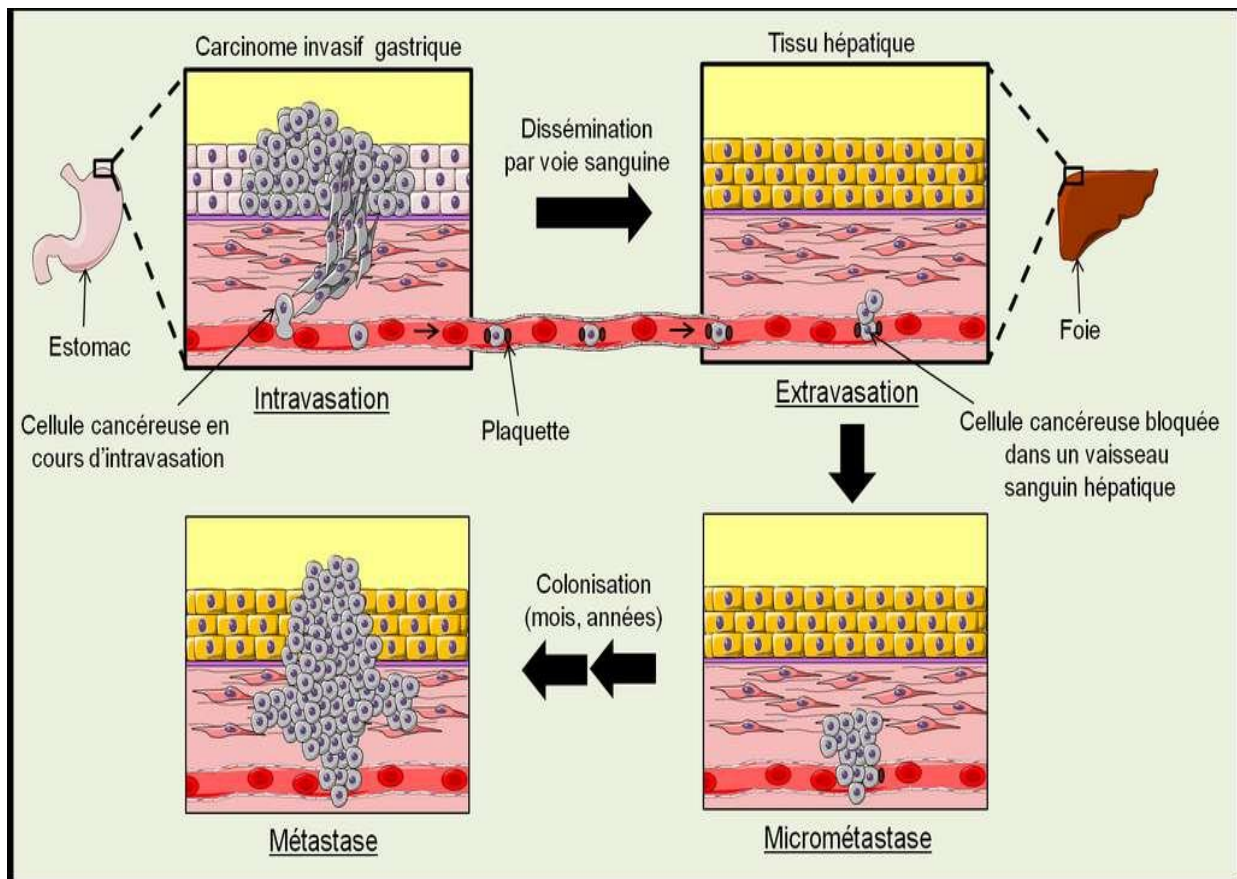


Figure 8: Processus Métastatique (43).

IV. Les Types de Cancer et Classification Tumorale

1. Les Stades du Cancer

Les néoplasmes ou tumeurs peuvent être soit bénins ou malins. Le néoplasme bénin est une masse qui est restreinte à son emplacement d'origine, parfois enfermée dans une capsule fibreuse. Cette tumeur n'envahit pas les tissus normaux environnants et ne se propage pas à d'autres sites dans l'organisme. Cela facilite leur élimination presque toujours complète par la chirurgie à l'exception de certaines tumeurs cérébrales. On distingue dans les tumeurs bénignes trois stades précancéreux qui sont l'hyperplasie, la dysplasie et en fin le carcinome in situ ou polype ou adénome.

L'hyperplasie correspond à un état tissulaire résultant de la prolifération exagérée de la cellule initiée, qui aboutit à un nombre anormalement élevé de cellule de morphologie normale. Il en résulte une augmentation de la taille du tissu. Ce tissu ressemble au tissu sain d'origine.

La dysplasie est caractérisée par une prolifération encore plus poussée des cellules. Ces dernières perdent les caractéristiques et les fonctions d'une cellule saine, leur morphologie est changée et les cellules prolifèrent d'avantage.

Le dernier stade précancéreux correspond à la formation d'une masse ou polypes qui sont des tumeurs de taille plus importante qu'aux stades d'hyperplasie ou de dysplasie. Le risque d'aboutir à un cancer est encore plus élevé à ce stade d'où l'importance de l'ablation prophylactique à ce stade, aussi parce que la barrière épithéliale n'est pas encore franchi.

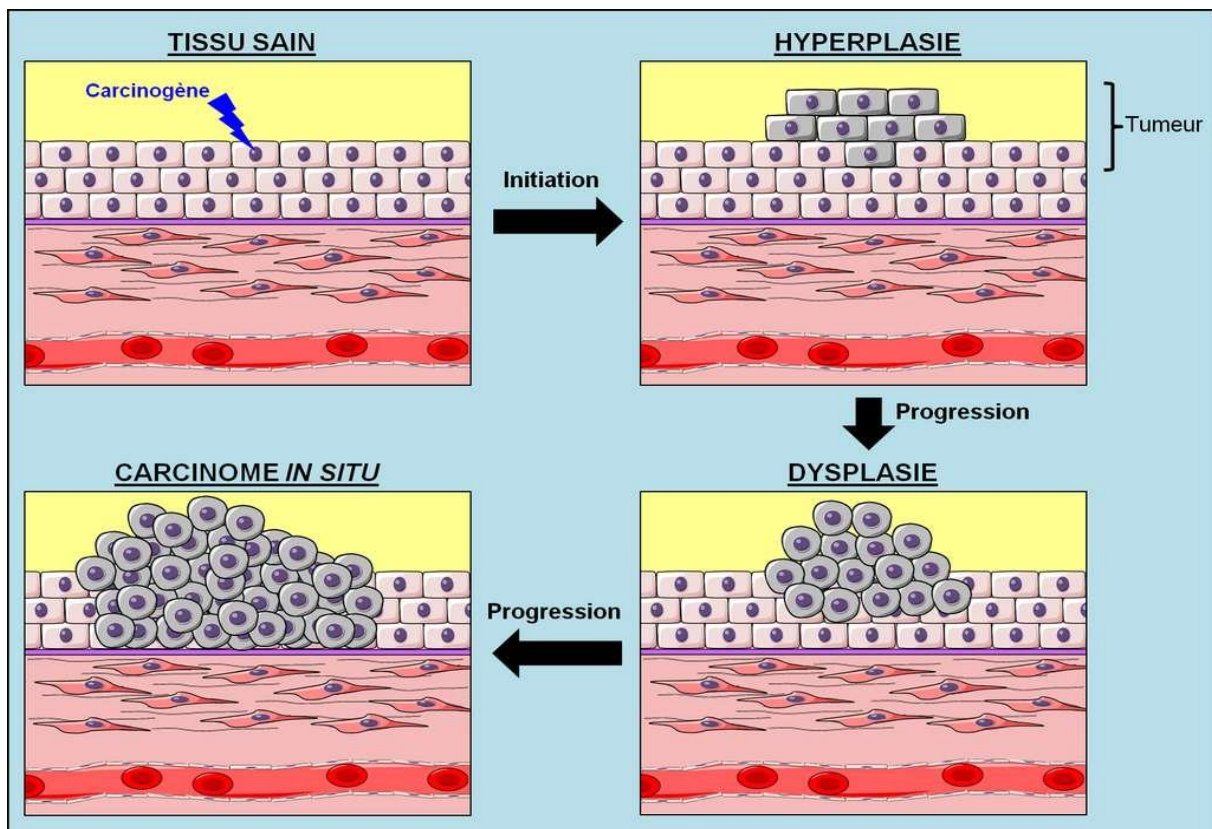


Figure 9: Les Stades Précancéreux de l'Oncogenèse: De la cellule initiée au carcinome (44).

Le néoplasme malin correspond à la rupture de cette barrière épithéliale. La tumeur devient ainsi invasive et correspond au premier stade de cancer proprement dit. Lorsque les cellules acquièrent la capacité de se propager dans le reste de l'organisme par les systèmes circulatoires, on arrive au dernier stade cancéreux ou cancer métastatique qui est le stade le plus dangereux et le plus difficile à traiter (24,44).

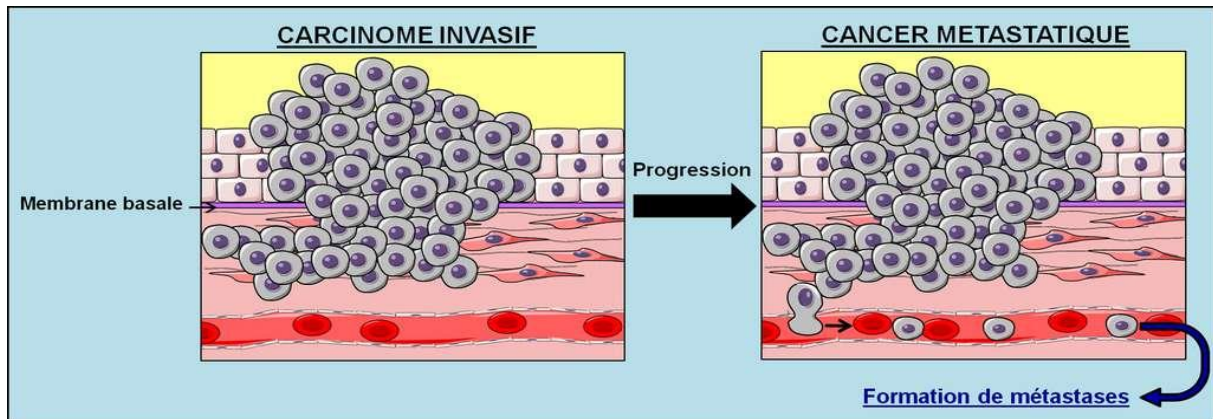


Figure 10: Les Stades Cancéreux de l'Oncogénèse: Du carcinome in situ à la métastase (44).

2. Les Types de Cancer

Les tumeurs bénignes et malignes peuvent être classées en fonction de l'origine embryologique du tissu duquel elles découlent. On distingue aux stades précoces du développement embryonnaire l'ectoderme (qui forme plus tard la peau et le système nerveux), le mésoderme (tissus de support à savoir les os, le muscle et le sang), l'endoderme (organes internes comme par exemple le foie, l'estomac, les poumons, etc.). On peut ainsi trier les tumeurs malignes comme étant des (24,45):

- **Carcinomes :** sont des tumeurs solides qui se forment dans les tissus d'origine ectodermique et endodermique (tissus épithéliaux recouvrant le corps ou les organes internes). Ils représentent 90% de tous les cancers humains. Les carcinomes sont subdivisés en sous types à savoir les adénocarcinomes (dans les épithéliums glandulaires), les carcinomes squameux (se développent dans les tissus épithéliaux à cellules plates comme la peau, l'œsophage), les carcinomes basocellulaires (cellules basales de l'épiderme).

- **Sarcomes** : se forment dans les tissus d'origine mésodermique. Ils sont assez rares chez l'Homme. Ce sont des tumeurs solides qui se forment dans les tissus conjonctifs ou de support comme les os (sarcomes osseux), et les sarcomes des tissus mous c'est à dire le cartilage (les chondrosarcomes), ou les muscles (rhabdomyosarcome ou léiomyosarcome).
- **Leucémies** : peuvent être considérés comme sous types des sarcomes car prennent place dans le sang (lignée blanche) qui est d'origine mésodermique. Ce sont des cancers liquides qui prennent place dans la moelle osseuse qui produit un nombre anormalement élevé de leucocytes anormaux. Elles représentent 3% de tous les cancers.
- **Lymphomes** : sont également des sous types des sarcomes se développent dans le système lymphatique. Les lymphomes (cancer liquide) sont dus à une multiplication anormale des lymphocytes immatures. Ces dernières s'accumulent dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse ou la rate où elles formeront plus tard des tumeurs.
- **Myélomes** : ou cancers plasmocytaires dérivent d'une multiplication anormale des plasmocytes (sous-type des lymphocytes B qui produisent des anticorps) ce qui entraîne la production d'anticorps non fonctionnel. Ils représentent 1% des cancers.

3. Classification Tumorale

La gravité ou le stade du cancer au moment du diagnostic est un facteur clé qui définit le pronostic, et constitue un élément important pour le choix du traitement en se basant sur l'expérience et les résultats de groupes de patient précédents, qui présentaient un stade similaire. Le degré de progression du cancer est généralement décrit par la stadification clinique en utilisant différents systèmes.

Le système de stadification le plus utilisé par les cliniciens est le système **TNM**, géré par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et l'Union Internationale de lutte contre le Cancer (UICC). Le TNM est mis à jour périodiquement en fonction des progrès sur la compréhension du pronostic du cancer afin de demeurer à jour pour une pratique clinique pertinente. Ce système est applicable à une grande majorité des différents types de cancer et le

degré de la maladie est déterminé par : **T**, l'étendue de la tumeur primitive ; **N**, la portée de l'envahissement des ganglions (Nodes en anglais) lymphatiques régionaux ; et **M**, la présence des métastases à distance (24,46,47).

La catégorie **T** est subdivisée en **T_x** : qui signifie que la tumeur primitive ne peut être classée ; **T₀** : aucun signe de tumeur primitive ; **T_{is}** : carcinome in situ donc non invasif ; de **T₁** à **T₄** : on a une taille croissante et/ou invasion du tissu environnant. Pour la catégorie **N**, le **N_x** : signifie que les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués ; **N₀** : absence de cellules cancéreuses dans ces ganglions lymphatiques ; de **N₁** à **N₃** : augmentation de la présence des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques régionaux. Quant à la catégorie **M**, le **M_x** indique que la présence d'une métastase ne peut être évaluée ; **M₀** : absence de métastase détectable ; **M₁** : présence de métastase dans d'autres organes (24,48).

En plus du TNM traditionnel, l'un des facteurs prédictifs les plus forts de l'issue de la maladie concerne le concept de cancer résiduel après le traitement. En effet, La quantité de cancer restant après le traitement, influe sur les procédures thérapeutiques ultérieures et constitue en soi un facteur pronostique important. C'est ainsi qu'est instaurée la classification du cancer résiduel (désignée par le symbole **R**) : **R₀**, absence de tumeur résiduelle ; **R₁**, présence d'une tumeur résiduelle microscopique ; **R₂**, présence d'une tumeur résiduelle macroscopique. D'autres facteurs de pronostiques non anatomique peuvent être pris en considération pour la classification. Ces facteurs sont en relation avec la tumeur, le patient ou l'environnement. L'idéal serait d'avoir un système qui puisse exprimer à la fois des facteurs pronostiques anatomiques et non anatomiques tout en conservant l'étendue purement anatomique des données relatives à la maladie (49).

Il existe **5 stades** qui s'appuient sur le TNM et varient selon le type de cancer : Le stade 0 qui correspond à une tumeur in situ ; le stade 1 à une tumeur unique de petite taille (ex : T1N0M0) ; au stade 2 la tumeur a un volume local plus important (ex : T2N0M0) ; stade 3 on a un envahissement des ganglions lymphatiques ou tissus avoisinants (ex : T1N1M0 ou T3N0M0) ; stade 4 correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases (ex : T2N1M1) (50,51).

La classification TNM aide le clinicien à planifier le traitement, à donner des indications sur le pronostic et à évaluer les résultats du traitement(52). Elle peut également servir dans les études épidémiologiques et la collecte de données par les registres du cancer du monde entier (53).

B. APPROCHE THERAPEUTIQUE DU CANCER

I. Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par une prolifération incontrôlée ainsi que par l'échappement à l'apoptose des cellules malignes. Actuellement, plusieurs types de traitements sont utilisés, seuls ou en combinaison pour éradiquer complètement ces cellules soit par leur ablation, par inhibition de leur prolifération ou en induisant leur mort. Les principaux traitements utilisés sont la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux parmi lesquels on retrouve la chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. On peut ajouter à ces traitements la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La chirurgie et la radiothérapie agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe ou dans les ganglions, contrairement aux traitements médicamenteux qui sont systémiques et donc ont une action sur les cellules malignes dans l'ensemble du corps.

Le choix et le succès du traitement dépend du type de cancer, ou du stade auquel il a été détecté. Il est donc adapté en fonction de chaque situation. En effet selon les cas, ces traitements auront pour objectifs de supprimer ou de ralentir la tumeur ou les métastases, de réduire le risque de récurrence, de prévenir et traiter les symptômes et complications causés par la maladie ou les traitements (54,55).

II. La Chirurgie

1. Principes de la chirurgie

La chirurgie oncologique est le traitement principal des tumeurs cancéreuses de type solide. En effet, l'exérèse ou ablation chirurgicale reste la méthode la plus simple et sûre de guérir les tumeurs solides, lorsque la prolifération est anatomiquement localisée. Le choix du traitement local dépend du type de cancer et de sa localisation d'autant plus que certains cancers ne peuvent être éradiqués que par la chirurgie. Dans de nombreux cas, une résection qui circonscrit la tumeur avec une marge assez importante de tissu sain est un traitement local suffisant (ex : mélanome). L'acquisition progressive des connaissances sur l'histoire naturelle

et la biologie tumorale de certains cancers (ex : cancer du sein), et les résultats d'essais cliniques fondés sur cette connaissance, a démontré que la guérison ne pouvait être obtenue que par l'ablation large de la tumeur elle-même et de ses sites de drainage lymphatique. C'est ainsi qu'est instaurée la technique de la recherche du ganglion sentinelle qui est le premier relais de drainage lymphatique du site primitif tumorale. Ce ganglion est identifié au cours de l'intervention chirurgicale grâce à une injection d'un traceur radioactif ou coloré dans la tumeur et son voisinage. Le ganglion est de ce fait coloré ou radioactif et pourra ainsi être réséquer électivement pour en faire l'examen histologique. Un ganglion sentinelle histologiquement positif, témoigne d'une diffusion ganglionnaire et par conséquent entraîne la nécessité de réaliser un curage ganglionnaire ou lymphadénectomie régionale (ablation des ganglions régionaux), et faire l'objet de traitement adjuvants (chimio et ou radiothérapie) (56).

L'apport de l'imagerie moderne, l'identification des biomarqueurs et des mutations génomiques à partir des tumorothèques (utilisés dans le diagnostic anatomo-pathologique), ont fait modifier les prises en charge oncologiques et les indications des gestes d'exérèse chirurgicale, autrefois seules solutions envisageables. Le chirurgien spécialiste d'organe se voit donc soumis à un travail multidisciplinaire dans la gestion de qualité des soins. En pratique, les grands principes de la chirurgie oncologique sont (57):

- La chirurgie d'une tumeur solide n'est indiquée qu'avec la certitude de l'absence d'une maladie métastatique ;
- La résection d'une tumeur maligne se doit d'être complète et de concerner tout le tissu néoplasique, tumoral et ganglionnaire ;
- Un équilibre judicieux doit être trouvé entre le délabrement prévisible entraîné par la chirurgie et les chances de guérison, en considérant les alternatives thérapeutiques et leur résultat potentiel ;
- Une résection complète n'est considérée comme telle que si toutes les marges de résection sont exemptes de tissu tumoral à l'examen histopathologique définitif ;
- L'examen histologique extemporané fait partie intégrante de toute intervention oncologique pour affirmer un diagnostic de malignité, vérifier les marges et faire le bilan de l'extension lymphatique régionale ;

- La protection du champ opératoire en cours d'intervention doit faire l'objet de précautions minutieuses pour éviter toute contamination directe tumorale en particulier pariétale. Ceci concernant autant les instruments et trocars utilisés que les mains du chirurgien et de ses aides. Le champ opératoire doit être abondamment lavé à l'eau stérile en fin d'intervention ;
- Le compte rendu opératoire d'une intervention oncologique doit être particulièrement détaillé, comportant entre autre une description macroscopique systématique des lésions observées, le site et le résultat des examens extemporanés et la justification des gestes effectués, leur description, en particulier celle du curage ganglionnaire et de son étendue ;
- La perspective envisagée d'une radiothérapie post-opératoire sera facilitée par la pose de repères métalliques (clips titanium afin de préserver les possibilités de résonance magnétique nucléaire).

Il est connu que toute tumeur solide qui a atteint la sous muqueuse essaime par voie sanguine, lymphatique ou par contiguïté (la diffusion tumorale dans le champ opératoire peut se produire même si le chirurgien passe à distance de la tumeur du fait de l'ouverture des veines et des vaisseaux lymphatiques péri-tumoraux ; d'où l'importance de réaliser une chirurgie exsangue et sans écoulement lymphatique). En effet, la manipulation tumorale s'accompagne d'une augmentation importante de l'essaimage des cellules cancéreuses, et la période postopératoire est marquée par une chute des défenses immunitaires. Cette immunosuppression passagère facilite l'implantation des cellules tumorales et leur croissance. Cette dernière est accentuée par la production des facteurs de croissance qui est déclenchée par les phénomènes physiologiques de cicatrisation. Par conséquent, l'exérèse chirurgicale qui doit être complète et minutieuse n'est qu'un acte de réduction tumorale car elle ne supprime pas toujours la totalité des cellules tumorales notamment les cellules cancéreuses circulantes, les cellules dormantes dans la moelle et les micrométastases qui sont déjà implantés ; d'où l'importance d'un traitement systémique adjuvant (ex : chimiothérapie).

Malgré son caractère incomplet, la chirurgie reste efficace car elle permet de : réaliser une réduction tumorale massive (facilite l'action des traitements adjuvants) ; tarir la source

principales de l'essaimage permanent des cellules tumorales ; faire l'exérèse des sanctuaires vasculaires qui représentent le centre de toute masse tumorale importante ; être une force de frappe très ponctuelle dans le temps et l'espace (la tumeur n'a pas le temps de s'adapter à l'agression thérapeutique). C'est pour cela que le chirurgien doit s'efforcer à réaliser une chirurgie macroscopiquement et microscopiquement complète. Aussi, l'exérèse chirurgicale reste primordiale en cas de tumeurs solides pour lesquelles il n'y a toujours pas de chimiothérapie réellement efficace comme les mélanomes, les sarcomes, les adénocarcinomes du pancréas ou les tumeurs du rein (58).

2. Les Techniques Opératoires

Actuellement, plusieurs techniques chirurgicales sont utilisées. Le choix de la technique dépend d'un certain nombre de critères à savoir : le type de cancer et son stade ; l'emplacement de la tumeur ; la taille de la tumeur ; le but de la chirurgie et l'état général de santé du patient et son souhait. La voie d'abord de la tumeur diffère en fonction de la technique utilisée. Les méthodes chirurgicales les plus utilisées sont (59,60):

- La **Chirurgie conventionnelle** par voie ouverte : il s'agit de la technique chirurgicale traditionnelle. Elle implique une incision large (plusieurs dizaines de centimètres) pour accéder à un organe interne. On parle de laparotomie pour une ouverture de l'abdomen et de thoracotomie pour une ouverture du thorax.
- La **Chirurgie dite «mini-invasive»** ou chirurgie endoscopique : Cette technique utilise un endoscope. Pour accéder à l'organe cible, l'endoscope est introduit dans la cavité à travers une incision (un ou deux centimètres), ou par les voies naturelles (ex : bouche ou anus pour le tube digestif). C'est par ces incisions que les instruments chirurgicaux vont être introduits pour atteindre la zone à opérer. Cette technique est principalement utilisée à des fins diagnostiques (biopsie), et rarement pour le retrait d'une tumeur.
- La **Chirurgie au laser** : C'est une forme de chirurgie mini-invasive qui détruit les cellules cancéreuses par réaction photochimique induite par l'action d'une lumière de haute énergie délivrée par un laser. Elle est utilisée pour : traiter les états précancéreux de la peau, certains types de cancer de la peau (basocellulaires), du

col de l'utérus, du vagin ou de la vulve ; soulager des symptômes causés par la tumeur, comme des saignements, la douleur, un essoufflement ou une obstruction des voies aériennes (cancers bronchiques avancés). Elle est également utilisée pour certains cancers du larynx, de l'œsophage et du rectum. L'intervention se déroule en quelques minutes sous anesthésie locale.

- La **Cryochirurgie** : C'est une technique de destruction tumorale in situ par congélation grâce à une sonde appelée cryosonde qui délivre un froid intense (neige carbonique ou azote liquide) sur une zone donnée. A partir de -40°C , de la glace se forme dans les cellules, ce qui provoque leur gonflement et leur rétraction puis finissent par éclater. Aussi, le sang contenu dans les vaisseaux qui irriguent la tumeur se coagule. L'intervention est effectuée sous anesthésie générale et nécessite l'utilisation de l'imagerie médicale (échographie, scanner, IRM). Cette technique est utilisée pour traiter les petites tumeurs de peau, du foie, de l'utérus et le rétinoblastome mais également certains états précancéreux.
- La **Radiofréquence** : Contrairement à la cryochirurgie, la radiofréquence détruit les tissus grâce à une chaleur (70 à 90°C) produite par des microondes, générés par une électrode. Cette destruction tissulaire (due à un phénomène de friction entre les particules qui entraîne l'échauffement tissulaire), atteint 4 à 5cm de diamètre en un seul impact (61). Ces destructions sont réalisées sous le guidage de l'imagerie médicale et démontrent une efficacité supérieure à 90% pour le traitement local des tumeurs dans le foie et le rein (échographie) ; et dans les poumons et les lésions osseuses (scanner). Cette opération se fait sous anesthésie générale.
- La **Radiochirurgie Stéréotaxique** : C'est un traitement neurochirurgical utilisé pour traiter les lésions (ne doivent pas dépasser 3cm) bénignes ou malignes situées dans le cerveau ou au niveau des vertèbres. Il peut être utilisé en traitement unique, en complément ou en alternatif à la chirurgie lorsque la tumeur est inaccessible ou que le patient n'est pas en état de supporter une intervention chirurgicale. Le repérage de la zone à atteindre se fait grâce à la combinaison d'examens d'imagerie : le scanner, l'IRM et selon le type de lésion, l'angiographie. L'intervention se fait sous anesthésie locale et nécessite la pose

d'un cadre (armature en métal) dit de stéréotaxie sur la tête du patient et fixé à la table de traitement pour pouvoir concorder de façon exacte la lésion et le volume d'irradiation délivré par la machine en évitant les tissus sains avoisinants. Cette technique peut être utilisée également pour traiter certains cancer de poumon et endocriniens.

- La **Chirurgie assistée par ordinateur** ou chirurgie robotique : elle peut être réalisée dans le cadre d'une chirurgie thoracoscopique ou laparoscopique. Lors de l'intervention, le chirurgien est assis à un poste situé près du patient qui est couché sur la table d'opération. Il utilise un ordinateur pour déplacer les bras robotiques fixés à des instruments chirurgicaux qui se trouvent dans le corps de la personne (par endoscopie) qui sont liés à un écran sur lequel sont diffusées les images de l'intervention. Le robot permet de produire des gestes très précis.

3. Les Différents Types de Chirurgie

En fonction des situations, la chirurgie peut être utilisée pour différents buts. On distingue (62) :

- La **Chirurgie Diagnostique** : Le geste chirurgical employé est la biopsie qui consiste à prélever des fragments de tissus pour effectuer une analyse anatomopathologique au microscope. Elle permet de déterminer la présence ou non de cellules cancéreuse ainsi que du type de tumeur. Lors de ce geste chirurgical on peut apprécier l'étendue de la maladie dans les tissus (stadification chirurgicale), mais cette approche est de plus en plus remplacée par le recours aux examens d'imagerie médicale (scanner et IRM).
- La **Chirurgie à visée Curative** : Elle a pour but de retirer la tumeur en respectant une marge de périphérie de sécurité ainsi que selon les cas, les ganglions lymphatiques régionaux. Cette chirurgie peut être : radicale lorsque l'organe qui contient la tumeur est retiré dans son entier ; ou conservatrice lorsqu'on effectue une ablation partielle de l'organe pour pouvoir conserver la fonction de celui-ci et/ou l'image corporelle (mais il faut compléter l'acte chirurgical par d'autres traitements).

- La **Chirurgie d'exérèse ganglionnaire** ou curage ganglionnaire : Elle consiste à enlever les ganglions lymphatiques situés sur la circulation lymphatique qui draine l'organe touché par la tumeur. Cette chirurgie peut avoir une visée thérapeutique quand les examens diagnostiques ont révélé la présence d'adénopathie, ou prophylactique quand aucun ganglion n'est palpable et les examens d'imagerie ne détectent rien au moment du diagnostic.
- La **Chirurgie de Réduction Tumorale** : Elle vise à réduire le volume de la masse tumorale dans le but d'optimiser l'action des traitements par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Le tissu malade n'est pas totalement retiré.
- La **Chirurgie des Métastases** : Elle consiste en l'ablation des métastases ou tumeurs secondaires. Ces métastases peuvent être découvertes avant la tumeur primitive, pendant le diagnostic de la tumeur primitive ou après la prise en charge de la tumeur primitive dans un délai plus ou moins long. Cette intervention est réalisée si les métastases sont en nombre limité, et que l'intervention apporte un gain significatif en terme de survie pour le patient, ou à visée curative lorsqu'il n'y a pas de récurrence d'extension locale.
- La **Chirurgie Prophylactique** : Elle consiste à intervenir sur un organe avant qu'un cancer ne s'y développe. Elle est pratiquée chez les personnes : atteintes d'une pathologie qui est connue pour augmenter le risque de développement d'un cancer (ex : polypose adénomateuse familiale engendre la formation d'un cancer au niveau du colon) ; porteuses de mutations génétiques augmentant fortement le risque de cancer (ex : mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 qui prédisposent au cancer du sein et de l'ovaire) ; atteintes de lésions précancéreuses (ex : néoplasie intra épithéliales du col utérin).
- La **Chirurgie réparatrice et reconstructrice** : C'est un moyen de remédier aux effets secondaires à long terme impactant sur la qualité de vie notamment les séquelles laissées par une chirurgie antérieure. Elle permet de rétablir la fonction d'un organe ou une fonction physiologique mais également l'aspect physique du patient, et d'atténuer les effets secondaires indésirables d'autres traitements (après une radiothérapie par exemple).

- La **Chirurgie Palliative** : Elle consiste à préserver une fonction vitale qui est affectée par le cancer (mise en place d'une dérivation au niveau des voies respiratoires, du tube digestif ou urinaires) ; à soulager les douleurs notamment osseuses (mais également consolide les os fragilisés par une métastase) ; à prolonger la vie et maintenir un confort de vie satisfaisant pour le patient.

III. La Radiothérapie

Entre le 4 et le 23 juillet 1896, Victor Despeignes a effectué la première radiothérapie anticancéreuse validée par des publications et des faits pratiques incontestables. En effet, la conjonction des idées pasteurienues, de la découverte des rayons X et de l'aide technique probable des Frères Lumière, l'amena logiquement à irradier une tumeur cancéreuse (63).

La radiothérapie, traitement plus que centenaire, occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique en oncologie. En effet, on estime qu'environ 70% des patients atteints d'un cancer bénéficieront d'une radiothérapie dans le décours de leur maladie (64).

La radiothérapie est une discipline médicale clinique utilisant les radiations ionisantes pour le traitement des cancers. Elle consiste à délivrer par rayonnements ionisants dans un volume cible anatomoclinique, d'une dose absorbée capable d'entraîner la mort des cellules cancéreuses qui s'y trouvent et donc de permettre la disparition ou de ralentir l'évolution tumorale (65). C'est un traitement locorégional qui a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Les rayonnements abiment les cellules essentiellement au niveau de leur ADN, ce qui les empêche de se multiplier et finissent par mourir (66).

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. En effet, elle est utilisée soit à visée curative (destruction de la totalité des cellules cancéreuses), soit à visée palliatif (freine l'évolution de la tumeur en traitant les symptômes). Elle peut être utilisée seule (on parle de radiothérapie exclusive), ou en association avec une chirurgie (radiothérapie néo-adjuvante, peropératoire, ou adjuvante) ou un traitement médicamenteux (67).

1. Les Différents Types de Radiothérapie

Il existe deux principales voies d'irradiation par la radiothérapie. En effet, l'irradiation peut être délivrée soit par radiothérapie externe (nécessite un plateau technique spécifique) ou par radiothérapie interne ou curiethérapie (65).

- **Radiothérapie Externe** : Les rayons sont émis par une machine appelée accélérateur linéaire de particules (source externe), située à proximité du patient et dirigée vers la région du corps à traiter afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Les rayons traversent la peau pour atteindre la zone à traiter d'où son appellation de radiothérapie transcutanée. Les rayonnements les plus couramment utilisés actuellement les photons ou rayons X (utilisés dans 90% des cas) et les électrons **Figure 11**. On peut également utiliser des protons (66,68).

La radiothérapie externe peut être à visée curative ou palliative et comporte quatre étapes majeures pour être menée à bien (68):

- Il faut repérer la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés mais également les organes à protéger (organes à risque) ;
 - Puis il faut calculer les doses de radiothérapie à administrer en fonction du type et du stade du cancer, de l'organe à traiter, et de l'âge. Cette étape de dosimétrie consiste à déterminer, par une méthode informatisée, la répartition des doses de rayons à appliquer à la zone à traiter tout en épargnant les tissus sains voisins.
 - Puis vient les séances d'irradiation qui peuvent être plus ou moins nombreuses.
 - Enfin, il faut suivre la réponse au traitement pour contrôler l'efficacité de la radiothérapie et la prise en charge d'éventuels effets indésirables.
- La **Curiethérapie** : Elle comprend l'ensemble des techniques d'irradiation utilisant la mise en place de radioéléments artificiels au contact ou dans la zone à traiter à l'intérieure du corps, afin d'épargner les tissus sains environnants, en raison de la décroissance rapide de la dose en périphérie de la source radioactive.

Cela permet d'éviter les effets indésirables. Elle a une visée curative et peut être utilisée seule ou en complément d'une chirurgie ou d'une radiothérapie externe. Les éléments radioactifs le plus souvent utilisés sont l'iridium, le césium ou l'iode. Ces sources (soient temporaires ou permanentes), peuvent se présenter sous forme de grains, de fil ou de micro-sources en fonction de la nature du radioélément. Selon le débit de la dose on définit la curiethérapie à haut débit (une forte dose est appliquée sur la zone pendant une durée très courte) et à bas débit (la source radioactive est appliquée sur la zone concernée pendant deux à cinq jours). Le déroulement d'une curiethérapie varie en fonction du cancer traité, du type d'implants utilisés (temporaire ou permanent) et de la dose utilisée (65,69).

La curiethérapie est un traitement des cancers localisés avec des indications spécifiques, et peut permettre pour certains cancers de conserver l'organe atteint. Les organes accessibles par curiethérapie sont limités, mais elle est le plus souvent utilisée dans les cancers gynécologiques et de la prostate. En effet, la curiethérapie évite la chirurgie mutilante des cancers du vagin, mais également permet d'éviter les récurrences vaginales des cancers de l'endomètre. Du fait de son action très localisée, la curiethérapie est un traitement de référence proposé aux patients atteints d'un cancer de la prostate localisé de pronostic favorable (70)

Figure 12.

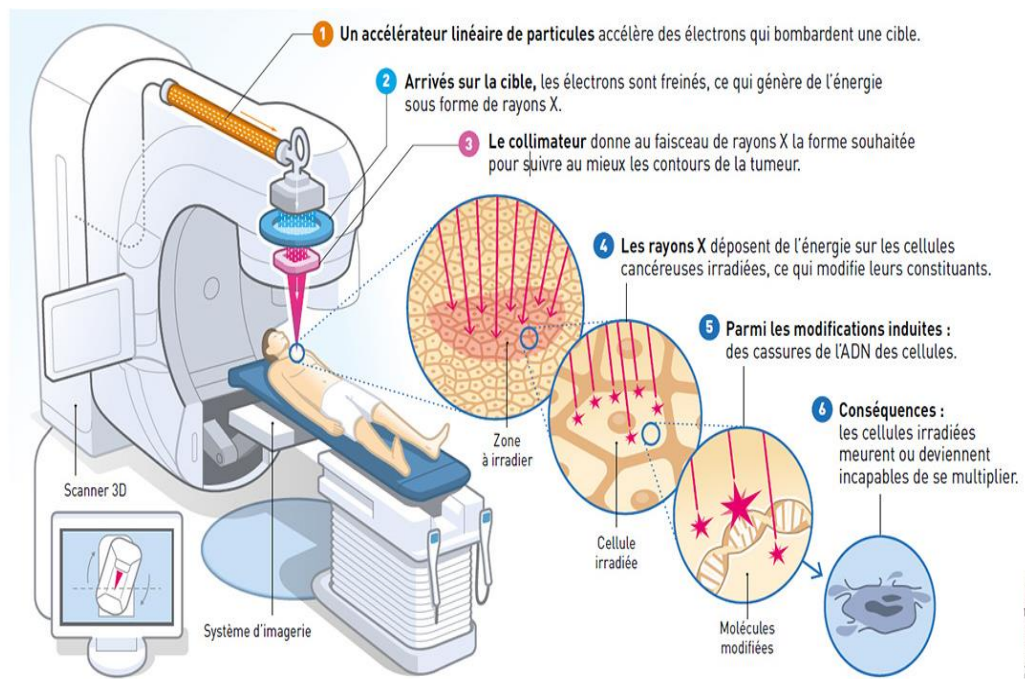


Figure 11: Principe de la Radiothérapie Externe (71).

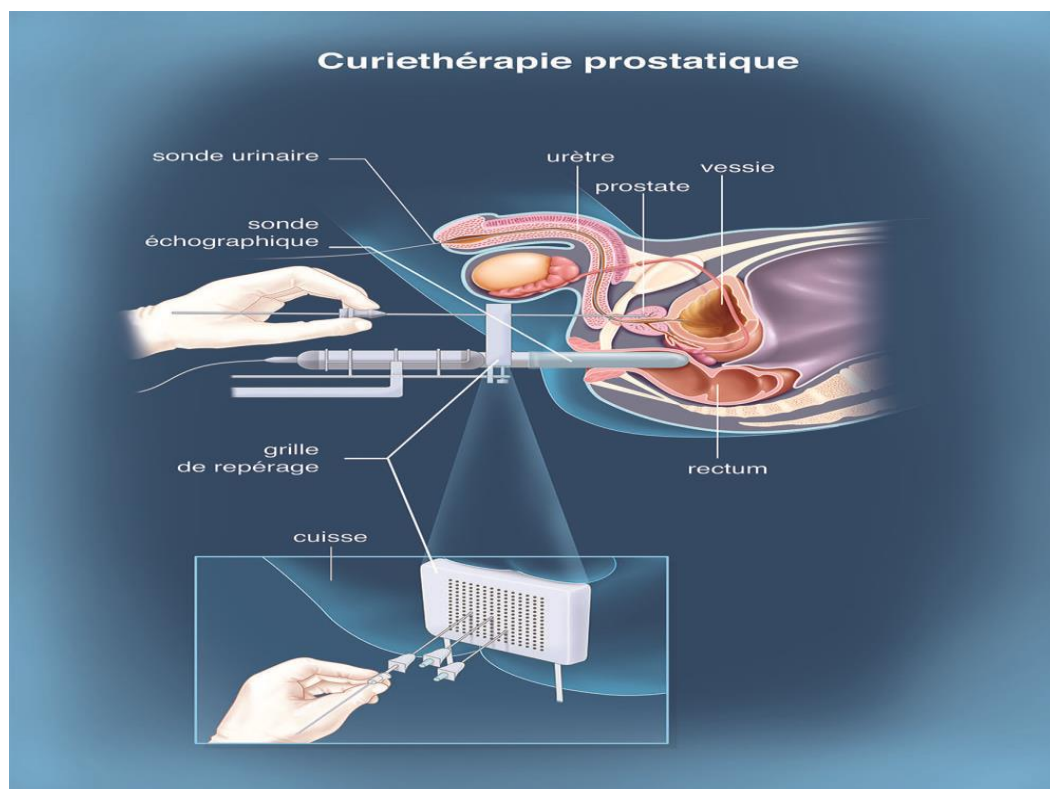


Figure 12: Principe de la Curiethérapie: Exemple de la Curiethérapie Prostatique (72).

2. Les Techniques de la Radiothérapie

L'optimisation en radiothérapie est l'ensemble des actions médicales et techniques qui permettent d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire permettent de délivrer dans un temps adapté une dose optimale à la tumeur, et la dose la plus faible possible dans les organes à risque et les tissus sains. Pour aboutir à cette optimisation, plusieurs techniques sont utilisés en fonction du type de radiothérapie effectué (73).

2.1. Les Techniques de la Curiethérapie

Dans la zone à traiter, un matériel adapté (on parle aussi de matériel vecteur ou de cathéter) sous la forme d'aiguille, tube en plastique ou applicateur, est mis en place et servira de support aux sources radioactives (ou implants). Selon la zone traitée, la mise en place du cathéter est faite sous anesthésie générale ou locorégionale. L'implant est par la suite introduit à travers le cathéter et permet ainsi la réalisation du traitement (74). En général, les sources sont implantées dans l'organisme de façon temporaire (ces sources sont laissées en place quelques minutes à quelques jours puis sont retirées) : on peut utiliser des fils d'iridium-192, micro source d'iridium-192 ou source de césium-137. Les sources peuvent être laissées en place de façon permanente : c'est le cas par exemple des grains d'iode-125 dans le traitement du cancer de la prostate. En fonction du mode d'implantation des sources radioactives dans le corps, on distingue (65,75):

- La **Curiethérapie de Contact** ou Plesiocuriethérapie : Elle englobe la curiethérapie endocavitaire et endoluminale. Les implants sont insérés dans un applicateur spécial qui est ensuite introduit dans une cavité du corps comme par exemple le vagin ou le col de l'utérus.
- La **Curiethérapie Interstitielle** : Les sources sont placées dans des aiguilles ou tubes en plastique et sont implantées à l'intérieur même de la tumeur (ex : peau, lèvre, sein, prostate, etc.).
- La **Curiethérapie Métabolique** : Elle consiste à administrer les sources radioactives par voie orale (boisson ou capsule), ou par injection intraveineuse. Ces sources se fixent ensuite sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

2.2. Les Techniques de la Radiothérapie Externe

La radiothérapie externe connaît aujourd'hui un véritable essor, du fait du développement des nouvelles techniques d'irradiation, rendu possible par les progrès de l'imagerie et de l'informatique. Ces techniques ont en commun l'amélioration de la répartition de la dose délivrée afin de conformer celle-ci autour du volume tumoral, tout en épargnant les tissus sains voisins. Comme technique de radiothérapie externe, on distingue (64) :

- La **Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)** : C'est une radiothérapie tridimensionnelle dans laquelle on module la « fluence » (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de séance. Cette technique est bien adaptée pour créer des distributions de dose de formes concaves qui sont ajustées au plus près du volume cible, et qui évitent en grande partie les tissus sains. Elle permet l'intensification des traitements en radiothérapie mais également entraîne une diminution de la toxicité liée à la radiothérapie. Cette approche est indiquée lorsque le volume cible de forme concave entoure partiellement un organe à risque (c'est le cas par exemple des tumeurs de la sphère tête et cou qui ont tendance à s'enrouler autour de la moelle épinière). La RCMI implique souvent une augmentation des volumes tissus sains irradiés à faible dose, ce qui pourrait théoriquement majorer le risque de survenue de cancer radio-induits. La RCMI peut être couplée à la tomothérapie hélicoïdale (accélérateur linéaire et scanner hélicoïdal) pour permettre de faire des traitements en hélice.
- La **Radiothérapie guidée par l'image ou « Image guided-radiation therapy » (IGRT)** (76): La RCMI ne peut être effectuée sans une immobilisation (les mouvements physiologique des organes) parfaite du patient d'où la nécessité des techniques d'imagerie de haute qualité pour vérifier le positionnement. En effet, la localisation exacte de la cible thérapeutique et des organes sains avoisinants, dépend du positionnement du patient sur la table de traitement, des moyens de contention utilisés, du mouvement respiratoire, du remplissage des organes creux

et enfin de la masse tumorale au décours de cette thérapie. L'IGRT permet de localiser la tumeur au moment de la séance d'irradiation, par visualisation directe ou indirecte (marqueur radio-opaques). La comparaison du positionnement des structures osseuses entre l'image portale (permet de visualiser les structures osseuses voisines ou incluses dans le champ d'irradiation) et l'image de référence (images obtenues par le système de planification de dose), permet d'effectuer une éventuelle correction du positionnement. Lorsque la position de la tumeur sous l'accélérateur ne correspond pas à sa position théorique définie lors de la planification, le patient est déplacé, voire même une nouvelle planification est faite. L'IGRT associée à la RCMI, permet ainsi de vérifier et corriger non seulement les erreurs de positionnement du patient, mais aussi les déplacements de la cible liés aux mouvements des organes. Les dispositifs utilisés pour réaliser l'IGRT sont principalement : la tomographie conique (le plus souvent), la tomothérapie hélicoïdale, le Cyberknife et le système d'imagerie stéréoscopique de basse énergie.

- **L'Asservissement Respiratoire :** Les tumeurs situées dans la région thoracique et abdominale supérieure, posent un problème aux radio-oncologues, à cause du déplacement de la tumeur en raison des mouvements respiratoires. Cette technique prend en compte les mouvements de la tumeur, autorisant ainsi la réduction des marges de sécurité et donc des faisceaux, ce qui diminue les effets indésirables. La respiration du patient est soit bloquée pendant l'irradiation (dure quelques secondes, le plus souvent en inspiration : le blocage peut être effectué par le patient lui-même ou il est effectué à l'aide d'un spiromètre) ; soit le patient respire librement et le déclenchement de l'irradiation s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné.
- **La Radiothérapie en condition Stéréotaxiques (SRT) :** Cette technique consiste à déterminer par imagerie (scanner, IRM, PET et technique de fusion d'image), les coordonnées cartésiennes de la cible vis-à-vis du cadre stéréotaxique fixé sur la tête du patient (dans le cas d'un cancer cérébral). Ce cadre est fixé à la table de traitement et il faudra faire coïncider l'isocentre de la cible avec l'axe de rotation

de l'appareil. Les appareils utilisés sont : le Gamma Knife, l'accélérateur linéaire partiellement ou complètement dédié (Cyberknife,...), et le cyclotron (accélérateur circulaire de particules lourdes chargées). Le principe de la SRT est applicable aussi à des lésions localisées en dehors de cranes grâce au développement de l'IGRT et de l'asservissement respiratoire ; on parle de radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxique (SBRT). Elle consiste à délivrer dans la zone concernée, une dose élevée de radiation dans une cible, en utilisant soit une dose unique, soit un petit nombre de fractions.

- **La Hadronthérapie** (protons et ions carbonés) : Les caractéristiques physiques et biologiques des protons et des ions carbonés, peuvent être utilisées pour traiter des tumeurs demandant une dose totale élevée et situées à proximité d'organes à risque ne pouvant recevoir cette dose. En effet, la protonthérapie exploite deux propriétés liées à l'interaction des faisceaux de protons avec la matière à savoir : une faible dispersion latérale, conséquence de la diffusion limitée des protons au cours de leur trajectoire ; et un dépôt d'énergie sous forme de pic à une profondeur déterminée par le choix de l'énergie du faisceau. Ce qui fait qu'au-delà de cette profondeur, on observe une chute importante de la dose. Par conséquent la dose intégrale dans les tissus sains environnants est limitée surtout aussi si l'utilisation des protons est associée à la RCMI. La protonthérapie est souvent utilisée dans les tumeurs de la base du crâne, les mélanomes oculaires et les tumeurs cérébrales de l'enfant. Les ions carbonés présentent également une plus grande efficacité radiobiologique surtout en hypoxie.

IV. Chimiothérapie Cytotoxique

La chimiothérapie cytotoxique dite aussi « conventionnelle » ou « à large spectre », constitue la médication phare dans le traitement du cancer (77).

Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit et leurs effets indésirables sont le plus souvent la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales, car les altérations cellulaires qu'ils induisent ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses (54). En effet, la plupart des cytotoxiques n'affectent que la propriété

proliférative des cellules cancéreuses. C'est pourquoi ces traitements peuvent affecter de la même façon les cellules normales et plus particulièrement les tissus présentant un taux de renouvellement important (moelle osseuse, muqueuse digestive, les follicules pileux, les cellules germinales) (78).

Les cures de chimiothérapie sont réalisées sous forme de cycles, alliant période de traitement (un à plusieurs jours) et de repos, variables selon la prescription, la tolérance du sujet et l'efficacité du traitement. Cela a pour but de laisser aux cellules saines le temps de se régénérer. Ces cures sont le plus souvent administrées par voie intraveineuse soit en hospitalisation complète soit en ambulatoire. On distingue diverses applications concrètes à la chimiothérapie (54,77) :

- La **Chimiothérapie Combinée** ou Polychimiothérapie : Elle se caractérise par une association entre différentes molécules dans le but d'anticiper les résistances au traitement. Elle permet d'obtenir un effet additif, parfois synergique et d'améliorer leur tolérance en choisissant des molécules dont le profil de toxicité n'est pas totalement superposable ;
- La **Chimiothérapie Néoadjuvante** ou Préopératoire : Elle se pratique avant la chirurgie ou la radiothérapie (traitement locorégional) afin de réduire le volume tumoral initial (facilite le geste opératoire) ;
- La **Chimiothérapie Adjuvante** ou Postopératoire : Elle intervient après la chirurgie ou la radiothérapie (chimiothérapie radiosensibilisante) pour atteindre les cellules indétectables ou ayant migré hors de la tumeur initiale ;
- La **Chimiothérapie Palliative** : Elle permet la stabilisation de la maladie chronique (lorsque la maladie est considérée incurable) et vise à améliorer la qualité de vie du malade.

Les lignées cellulaires ont un comportement différent selon que les cellules sont en phase proliférative ou non. Dans le premier cas, les médicaments cytotoxiques (qui agissent surtout lors de la mitose), sont très actifs. Dans le second cas, seuls certains médicaments paraissent actifs. C'est pourquoi les tumeurs les plus proliférantes (lymphome, leucémie, cancer

des testicules) sont les plus sensibles à la chimiothérapie, et les tumeurs à prolifération lente (la plupart des tumeurs solides) sont moins sensibles (54). Aussi, il faut noter que les cellules qui sont au repos sont difficiles d'accès au traitement et peuvent entrer en prolifération à n'importe quel moment (78).

En fonction de leur cible cellulaire et mécanisme d'action, les agents cytotoxiques peuvent être classés en médicaments agissant sur l'ADN, ou agissant au niveau des microtubules (54).

1. Classification des Agents Cytotoxiques

1.1. Action sur l'ADN

Les agents cytotoxiques inhibent ou favorisent la mort des cellules cancéreuses par divers mécanismes. Les molécules qui interagissent sur l'ADN ont une toxicité encore plus élevée sur les cellules à renouvellement rapide (79). Ces médicaments bloquent la réplication ou la transcription.

1.1.1. Les Agents Alkylants

Les agents alkylants agissent en établissant des liaisons covalentes avec les acides nucléiques, après métabolisation et formation d'ions carbonium ce qui leur confère ainsi un caractère électrophile. Ils prennent action lors de la phase S de la réplication, et interagissent avec les bases azotées, surtout la guanine (en position 7), l'adénine (en position 1 ou 3) et la cytosine (en position 3). Cette interaction a lieu grâce aux radicaux alkyles. En effet, lorsque l'alkylant possède deux groupes alkyles, il est dit bifonctionnel (ou bi-alkylants), et donc peut réagir avec deux nucléotides pour former des ponts intra ou inter-caténaires. Cela rend impossible la transcription et la réplication de l'ADN, par conséquent, la mort cellulaire (78).

Cependant, les alkylants ne ciblent pas uniquement les cellules tumorales. En effet, ils agissent également sur les cellules saines, ce qui entraîne des effets indésirables agressifs comme la myélosuppression (77). Les substances les plus couramment utilisées dans cette classe pharmacologique sont (77,78):

- Les **Moutardes Azotées** : Leur formule de base est R-N-bis-(2chloroethyl) qui, dans l'organisme, se cyclise et produit le dérivé éthylène-ammonium qui est très

réactif. C'est ce dérivé qui interagit avec l'ADN. L'exemple phare des moutardes azotés est le **Cyclophosphamide**. Il est d'abord inactif, puis est métabolisé par le cytochrome P450 pour former un métabolite actif (la moutarde phosphoramide qui est bifonctionnel), et un autre qui est inactif (acroléine). Ce dernier entraîne des cystites hémorragiques. Le Cyclophosphamide est un immunosuppresseur car il présente une myélotoxicité vis-à-vis de la fonction lymphocytaire. Il cause également des troubles gastro-intestinaux (nausées vomissements).

Parmi les moutardes azotés on cite également : le **Melphalan**, le **Chlorambucil**, l'**Ifosfamide**, la **Chlorméthine**.

- Les **Nitroso-urées** : Une fois dans l'organisme, les nitroso-urées (agissent surtout sur les cellules qui ne sont pas en division) sont métabolisés de manière non-enzymatique pour produire des dérivés alkylants (peuvent agir sur l'ADN ou ARN). Parmi ces derniers, il y a les isocyanates organiques qui interagissent avec les protéines et entraînent une inactivation des enzymes de réparation de l'ADN.

Ils sont utilisés dans différents types de cancer. Une des propriétés des nitroso-urées est qu'ils sont très liposolubles, ce qui leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'agir sur les tumeurs cérébrales et méningées (ex : **Lomustine**). On cite parmi cette sous classe : la **Carmustine**, la **Fotémustine**, la **Streptozocine** (utilisé dans les adénocarcinomes des îlots de Langerhans et les tumeurs carcinoïdes métastasées). Ces substances, administrées par voie orale, entraînent une importante myélotoxicité cumulative et retardée.

- Les **Dérivés de la Platine** ou les **Organoplatinés** : Leur mécanisme d'action est sensiblement égal à celle des moutardes azotés. Ils forment des ponts intra et inter-brins dans l'ADN en agissant sur les bases azotés (surtout la guanine). Ils sont administrés par voie intraveineuse lente.

Contrairement aux autres alkylants, les organoplatinés présentent une faible myélosuppression, mais entraînent une sévère néphrotoxicité et sont sévèrement émétisant. Parmi les molécules de ce groupe on distingue : la **Cisplatine** (efficace

surtout sur les tumeurs germinales, elle peut provoquer des neuropathies périphériques, une ototoxicité, des réactions anaphylactiques et une hyperuricémie) ; la **Carboplatine**, L'**Oxaliplatine**.

Certaines molécules peuvent être classées comme étant des agents alkylants, même si leur mécanisme d'action peut être différent. Les molécules qui se démarquent le plus sont la **Mitomycine** (Antibiotique), et l'**Estramutsine** (est aussi utilisé en hormonothérapie). On cite également le **Busulfan**, le **Dacarbazine**, l'**Atrétamine**, le **Trabectédine**, etc (77).

1.1.2. Les Antimétabolites

Les antimétabolites agissent en inhibant la synthèse de l'ADN ou de l'ARN, en bloquant leur voie de synthèse. Cette inhibition se fait soit en bloquant les enzymes nécessaires à leur synthèse, soit en se substituant aux bases azotées. Les cellules tumorales ayant une prolifération accélérée, sont de ce fait plus sensibles. Les antimétabolites sont classés en antifoliques, en antipuriques et antipyrimidiques, qui sont des analogues structuraux des bases azotées (77,78).

- Les **Antifoliques** : Les folates sont importants pour la synthèse des purines (adénine, guanine) et de la thymidine. Ces derniers interviennent dans la synthèse de l'ADN et donc dans la division cellulaire. En effet, lors du cycle de leur synthèse, les folates sont constamment réduits en acide tétrahydrofolique grâce à l'enzyme dihydrofolate-reductase pour pouvoir agir comme coenzyme. Les antifoliques agissent en bloquant cette voie, ce qui provoque des perturbations dans la réplication cellulaire. On distingue comme molécules le **Méthotrexate**, le **Pémétrexed** et le **Raltitrexed**.

Le Méthotrexate est le chef de file de cette classe. C'est un analogue des folates et possède une plus grande affinité pour la dihydrofolate-reductase que les folates d'où le blocage de la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-reductase par compétition non spécifique. Il est le plus souvent utilisé dans le traitement des leucémies par voie orale. Ses principaux effets indésirables sont la myélosuppression, une néphrotoxicité, une toxicité de l'épithélium gastro-intestinal et des muscles.

- Les **Analogues des Bases Azotés** (80): Ils sont actifs en phase S de la réplication et agissent en interférant avec la synthèse des acides nucléiques. Ils bloquent les voies enzymatiques intervenant dans la synthèse de novo des bases puriques (adénosine et guanine) ou pyrimidiques (cytosine, thymidine et uracile) ou en s'incorporant dans l'ADN. Parmi les **antipuriques** on distingue : la **Fludarabine**, la **Cladribine**, la **6-mercaptopurine**, la **Nelarabine**, la **Pentostatine**, la **6-thioguanine**, etc. Les **antipyrimidiques** sont composés de : **Capécitabine**, **Cytarabine**, **5-Flurouracile**, **Gemcitabine**, etc.

Par exemple le 5-fluorouracile agit en bloquant la thymidilate synthétase qui est nécessaire à la synthèse des pyrimidines. Il peut aussi être triphosphorilé et être incorporé dans l'ADN.

Les antipuriques entraînent le plus souvent une myélotoxicité et une immunosuppression, et les antipyrimidiques présentent une toxicité hématologiques et digestives.

L'**Hydroxycarbamide** (ou hydroxyurée) peut être utilisé comme antimétabolite également car inhibe la ribonucléoside diphosphate réductase et bloque ainsi la transformation des nucléotides en desoxynucléotides (ne possède pas une action sur l'ARN). L'hydroxyurée présente une hématotoxicité car elle agit sur moelle osseuse(80).

1.1.3. Les Inhibiteurs des Topoisomérases ou Intercalants

Les ADN topoisomérases (types I et II), sont des enzymes qui permettent de contrôler la structure topologique de l'ADN, et donc régulent son enroulement. Ils agissent en hydrolysant un brin de l'ADN et en le reconstituant après avoir fait le tour de l'autre brin : ce mécanisme est important à la réplication (81). La topoisomérase type I est capable d'agir sur un seul brin de la double hélice, alors que le type II a la possibilité d'agir sur les deux brins d'ADN (77).

Les inhibiteurs de la topoisomérase I et II s'opposent à la reconstitution de l'ADN après les cassures qui sont monocaténares (type I) ou bi-caténares (type II) : ils stabilisent ces coupures dans l'ADN, ce qui stoppe la réplication et entraîne la mort cellulaire(77).

- Les **Anti-Topoisomérases I** (82): Ce sont des dérivés de la **Camptothécine** : l'**Irinotécan** et le **Topotécan**. Ils stoppent l'élongation et la réplication de l'ADN,

en arrêtant l'action de l'enzyme, ce qui entraîne un relâchement de l'ADN par des coupures.

- Les **Anti-Topoisomérases II** : Ils sont également appelés agents intercalants car ils s'incluent entre deux bases adjacentes, ce qui déroule la double hélice et entraîne des modifications de la structure de l'ADN, d'où l'arrêt de la transcription et la réplication de l'ADN (82). On distingue (77):
 - Les **Anthracyclines et apparentés** : Ce sont des antibiotiques cytotoxiques et constituent la majorité des agents intercalants. Ils entraînent la despiralisation de l'ADN par arrêt de la progression des ADN et ARN polymérases. On cite : la **Doxorubicine** (principal représentant de la classe, elle est administrée par voie intraveineuse stricte et présente une cardiotoxicité avec une alopecie sévère) (78); la **Daunorubicine** ; l'**Epirubicine** ; l'**Idarubicine** et la **Mitoxantrone**.
 - Les **Dérivés de la Podophyllotoxine** (82): Ils sont représentés par l'**Etoposide**. Ils engendrent un blocage des cellules en phase S tardive ou G2 initiale, ce qui empêche les cellules d'entrer en prophase lors de la réplication. Ces molécules forment des métabolites nucléophiles et des radicaux libres, ce qui génère leur cytotoxicité.
 - L'**Amsacrine** : Inhibe la synthèse de l'ADN et est le plus souvent utilisé dans les leucémies aigue lymphoblastique ou myéloblastiques.

1.1.4. Les Inhibiteurs des ADN Méthyl-transférases

Ils sont constitués par des molécules qui inhibent les enzymes modifiant l'ADN. En effet un dérèglement des méthyl-transférases peut entraîner une hyperméthylation locale des promoteurs des TSGs qui sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. Cela entraîne une instabilité génétique et donc un mal fonctionnement de ces gènes suppresseurs de tumeur. L'inhibition des méthyl-transférases empêche la méthylation de ces gènes et peut aboutir à une réexpression des TSG et une restauration de leurs fonctions.

Ces substances sont essentiellement utilisées en hématologie. On cite dans cette classe : la **Décitabine** utilisée dans les leucémies aiguës myéloïdes et l'**Azacitidine** utilisé dans les leucémies et les syndromes myélodysplasiques (82,83).

1.2. Les Agents du Fuseau ou Anti-fusoriaux Mitotiques

Les microtubules (ou cytosquelette cellulaire) sont des petites protéines qui forment le fuseau mitotique et sont indispensable à la division cellulaire. En effets, ils prennent action lors de la métaphase de la mitose, où ils déplacent les chromosomes vers les pôles de la cellule. Ces microtubules sont formés par une polymérisation de tubulines. Outre la division cellulaire, les microtubules interviennent également dans le transport axonal intra-neuronal, la phagocytose et le chimiotactisme leucocytaire.

Les agents du fuseau (ils sont tubulo-affins) agissent sur les cellules en division soit en inhibant la polymérisation de la tubuline cytoplasmique (donc la formation des microtubules), soit en empêchant la déconstruction ou dépolymérisation des microtubules (77,78).

- Les **Poisons du fuseau** : Ils inhibent la construction des fuseaux de microtubule en bloquant la polymérisation de la tubuline (par une cristallisation irréversible de la tubuline), ce qui provoque une désorganisation du réseau tubulaire lors de la mitose. Ce sont les dérivés des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar (*Vinca rosea*), appelés aussi **vinca-alcaloïdes**. Ce sont des antimitotiques vrais.

Les molécules constituant cette classe sont peu toxiques et n'engendrent pas de myélosuppression, mais plutôt sont neurotoxiques (neuropathie sensitivomotrice). Ce sont entre autre : la **Vincristine**, la **Vinblastine**, la **Vindésine**, la **Vinflunine**, la **Vinorelbine** et l'**Eribuline** (a une action proche des vinca-alcaloïdes : elle inhibe la dynamique des microtubules).

- Les **Stabilisants du Fuseau** : Ils empêchent la déconstruction des fuseaux de microtubules, ce qui fait qu'ils restent rigides et polymérisés. Ce sont les **taxanes** dérivés de l'If européen (*Taxus atlanticus*).

Ils présentent une toxicité hématologique et parfois entraînent des chocs anaphylactiques. Ce sont : la **Paclitaxel**, le **Docétaxel**, la **Cabazitaxel**, et l'**Ixabepilone** (action similaire avec les taxanes).

1.3. Les Inhibiteurs du Protéasome

Les protéines cellulaires sont majoritairement détruites par un système protéique complexe appelé le protéasome 26S. Ce dernier joue un rôle important dans le métabolisme des protéines spécifiques, notamment celles qui régulent le cycle cellulaire : cycline E, p53 ou encore p27. Ces protéines se fixent à l'ubiquitine pour être reconnu par le protéasome et sont par la suite lysées pour maintenir l'homéostasie.

Le **Bortézomib** est l'un des principaux représentants actuels sur le marché. Il inhibe l'activité protéolytique de ce complexe, ce qui diminue la dégradation des protéines spécifiques et donc ralentit la multiplication cellulaire tumorale et induit la mort de la cellule. Cette molécule est utilisée en monothérapie dans la prise en charge du myélome multiple (54,77).

1.4. Autres Agents Cytotoxiques

Mis à part les molécules citées antérieurement, il existe d'autres molécules ayant une activité cytotoxique sur les cellules tumorales. Entre autre on distingue (77,78):

- La **Bléomycine** : C'est un glycopeptide de la famille des antibiotiques, produit par le *Streptomyces verticillus* dont le mécanisme d'action est encore vague. On suppose qu'elle agit sur l'ADN par libération de radicaux libres du à la chélation de l'ion ferreux puis son oxydation ultérieure. L'ADN est dégradé et fragmenté entraînant la libération des bases : d'où le nom d'agent scindant.

Elle est administrée par voie intraveineuse et est dépourvue de myélotoxicité. L'administration de cette molécule augmente considérablement le risque de développement d'une fibrose pulmonaire d'où la nécessité d'une surveillance régulière. Elle peut engendrer aussi une toxicité cutanéomuqueuse ou une mélanodermie.

- La **Dactinomycine** : C'est un antibiotique issu du mélange des actinomycines produites par *Streptomyces parvullus*. C'est un agent intercalant qui agit (sur les cellules tumorales ayant une vitesse de division rapide) aussi via la topoisomérase II. Elle est administrée par voie intraveineuse.

Elle est utilisée comme traitement curatif (rhabdomyosarcome ou tumeur de Wilms) ou palliatif du fait de sa toxicité (sarcome botryoïde ou tumeur d'Ewing).

- L'**Asparaginase** : Elle a une action sur les cellules n'ayant pas la capacité de produire l'asparagine par elles-mêmes et entraîne ainsi leur mort. Ce sont généralement les cellules leucémiques. Malheureusement, elle inhibe aussi la synthèse de l'albumine, de l'insuline et les facteurs de coagulation dans les cellules saines.
- Le **Mitotane** : Il a une action sur les surrénaux. On suppose qu'il bloque la sécrétion du cortex surrénalien en modifiant le métabolisme périphérique des stéroïdes. Il est utilisé à visée symptomatique dans le carcinome corticosurrénalien évolué, non opérable, métastatique ou récidivant.
- L'**Anagrélide** : Elle est indiquée chez les patients à risque atteints de thrombocythémies essentielles. Elle permet la réduction du nombre élevé de plaquettes chez ces patients. La posologie est adaptée en fonction de la situation.

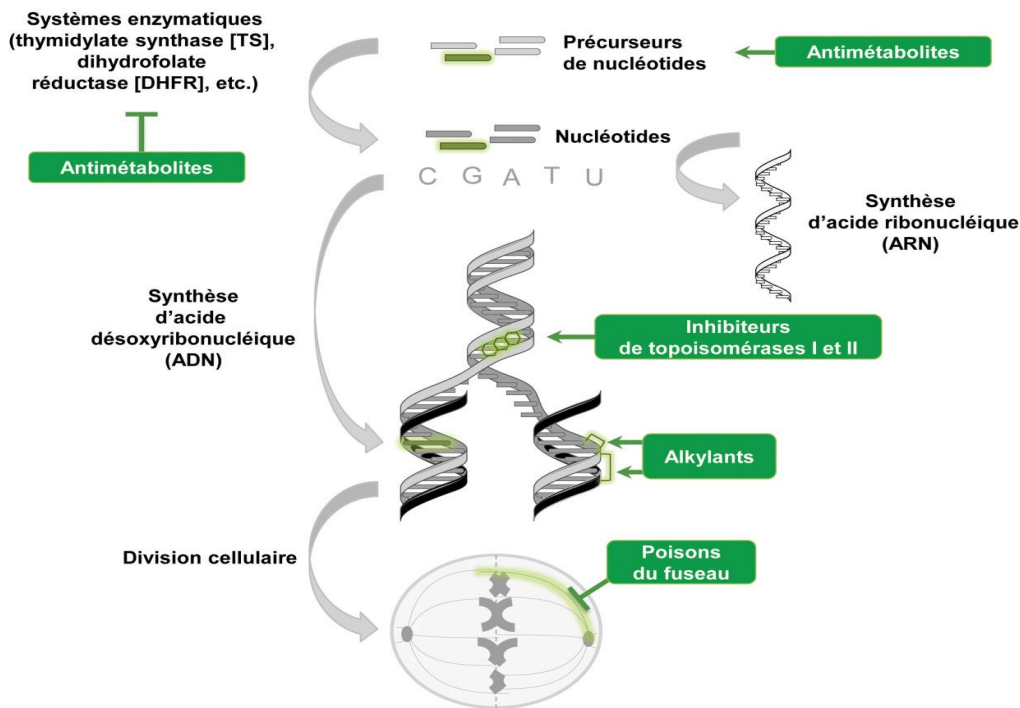


Figure 13: Cibles des Principaux Anticancéreux Cytotoxiques (84).

V. Hormonothérapie

Certains types cellulaires prolifèrent sous la dépendance d'hormones stéroïdiennes. Cela entraîne dans certains tissus une accélération de la prolifération et de la survie cellulaire, aboutissant ainsi à une hyperplasie puis une néoplasie. En effet, certaines tumeurs deviennent hormonodépendantes pour se développer. C'est le cas par exemple des cancers gynécologiques et prostatiques. L'analyse des hormones stéroïdiennes suppose qu'une altération de la synthèse et du métabolisme hormonal favorise l'évolution tumorale des cancers hormonodépendants (85).

L'hormonothérapie permet de traiter les cancers hormonodépendants tout en diminuant les risques de récives. Ces cancers réagissent soit par une régression partielle ou complète, soit par une stabilisation de la maladie. Elle est prescrite en tant que thérapeutique adjuvante après une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie, en cas de cancer infiltrant ou non métastatique avec risque de récives. Elle est dite hormonothérapie néoadjuvante lorsqu'elle est suivie par une prise en charge locale chirurgicale ou radiothérapeutique (quand le volume de la tumeur est important). Lorsque le cancer est métastaté et est incurable, l'hormonothérapie est utilisée à titre palliatif pour stabiliser l'évolution de la métastase (86,87).

L'hormonothérapie bloque l'action d'hormones qui ont la capacité de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Ses indications principales sont le cancer de la prostate et le cancer du sein. Les hormones visées sont les **hormones sexuelles stéroïdiennes** : les œstrogènes ; les progestatifs et les androgènes. Pour bloquer ces dernières, l'hormonothérapie se base sur une triple stratégie par (87):

- **Blocage de l'Axe Hypothalamo-hypophysaire** : Ce blocage se fait soit par un rétrocontrôle négatif au niveau des cellules hypophysaire (empêche la sécrétion de l'hormone lutéinisante ou LH) suite à l'administration de la molécule, ce qui entraîne une baisse de l'hormone sexuelle ; soit par une suppression physiologique hypothalamique de la GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) appelé aussi LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone*), suite à l'administration de son analogue, ce qui résulte en une baisse de la sécrétion des gonadotrophines (hormone folliculo-stimulante FSH et LH) par l'hypophyse et par conséquent une baisse de l'hormone sexuelle.

- **Inhibition de la Synthèse Hormonale** : Cette stratégie permet l'inhibition de la synthèse résiduelle d'estrogènes par les ovaires après un traitement antihormonal ou de réduire les concentrations circulantes en androgènes par les testicules sans avoir une action sur les glandes surrénales et la tumeur elle-même.

Sont utilisés pour cela les Antiaromatases (l'aromatase est une enzyme qui convertie les androgènes en œstrogènes (88)) de type I (nature stéroïdienne) et de type II (structure non stéroïdienne) pour les cancers du sein ; et l'acétate d'abiratéron dans le cancer de la prostate.

- **Inhibition de l'Action des Hormones** : Ils agissent par antagonismes avec les récepteurs hormonaux nucléaires. Ce sont les antiestrogènes comme le Tamoxifene ou les antiandrogènes.

1. Traitement du Cancer de la Prostate

Troisième cause de décès par cancer chez l'homme, le cancer de la prostate se présente le plus souvent sous forme d'adénocarcinome et est très dépendant des androgènes (88). Plusieurs molécules sont utilisées (86):

- Les **Estrogènes** : Ils agissent en bloquant la sécrétion par l'hypophyse de la LH par un rétrocontrôle négatif. Cela inhibe la production des androgènes testiculaires dont la testostérone. Ils sont de moins en moins utilisés à cause de leurs effets indésirables au niveau cardiovasculaire. Cette classe est représentée par le **Diéthylstilbestrol** et l'**Estramustine**. Ces molécules ont également une propriété alkylante.
- Les **Analogues de la LH-RH ou GnRH** : L'administration des molécules de cette classe entraîne une augmentation du taux des gonadotrophines (FSH et LH) au début du traitement. Le principe est de sensibiliser les récepteurs hypophysaires par une hyperstimulation. Après quelques semaines de traitement, on assiste à une chute des taux de FSH et LH, et donc par conséquent une quasi disparition des hormones sexuelles : c'est la technique de « **castration médicale** ». Cette dernière est réversible à l'arrêt du traitement. L'association avec les antiandrogènes permet de pallier aux signes cliniques augmentés au début du traitement. Les molécules

de cette classe sont : la **Buséréline**, la **Goséréline**, l'**Histréline**, **Leuproréline**, la **Triptoréline**.

- Les **Antagonistes de la LH-RH ou GnRH** : Cette classe est représentée par le **Dégarélix**. Contrairement aux analogues de la LH-RH, le Dégarélix entraîne une inhibition immédiate de la sécrétion de la testostérone (la castration médicale est atteinte en seulement trois jours, et est maintenue même après une année de traitement). C'est pour cela qu'il est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé. Cette molécule présente un risque cardiovasculaire élevé.
- Les **Antiandrogènes** : Ils agissent par antagonisme compétitif avec le 5-dihydrotestostérone au niveau de son récepteur nucléaire. On distingue :
 - Les **Antiandrogènes Stéroïdiens** :
 - L'**Acétate de Cyprotérone** : ou progestatif de synthèse, il bloque les récepteurs aux androgènes empêchant ainsi toute réaction par les cellules, mais également a la capacité d'inhiber la libération de LH-RH par un rétrocontrôle sur la sécrétion des androgènes par le testicule et les corticosurrénales.
 - L'**Abiratérone** : Elle inhibe la synthèse des androgènes, ce qui réduit le taux sériques de testostérone et des autres androgènes. Cette réduction est le résultat d'une inhibition sélective de l'enzyme 17-alpha-hydroxylase ou CYP17 (enzyme nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tumeurs prostatiques) (87). Cette molécule est utilisée dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et qui a la possibilité de synthétiser lui-même les hormones.
 - Les **Antiandrogènes non Stéroïdiens** : Ils sont utilisés chez les patients dont le blocage androgénique complet est recherché soit en complément de la castration chirurgicale, ou d'un agoniste de la LH-RH. On distingue :

- Le **Flutamide** : C'est un antiandrogène pur qui bloque les récepteurs androgéniques prostatiques. Il présente de nombreux effets indésirables.
- Le **Nilutamide** : Dépourvu d'activité hormonale ou anti hormonale, il se fixe sur les récepteurs des androgènes, et entraîne une activité androgénique périphérique complète. Il présente des effets indésirables de type respiratoire.
- Le **Bicalutamide** : Il est dépourvu de toute activité endocrinienne.
- L'**Enzalutamide** : Il est utilisé dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, après une chimiothérapie par le Docétaxel.

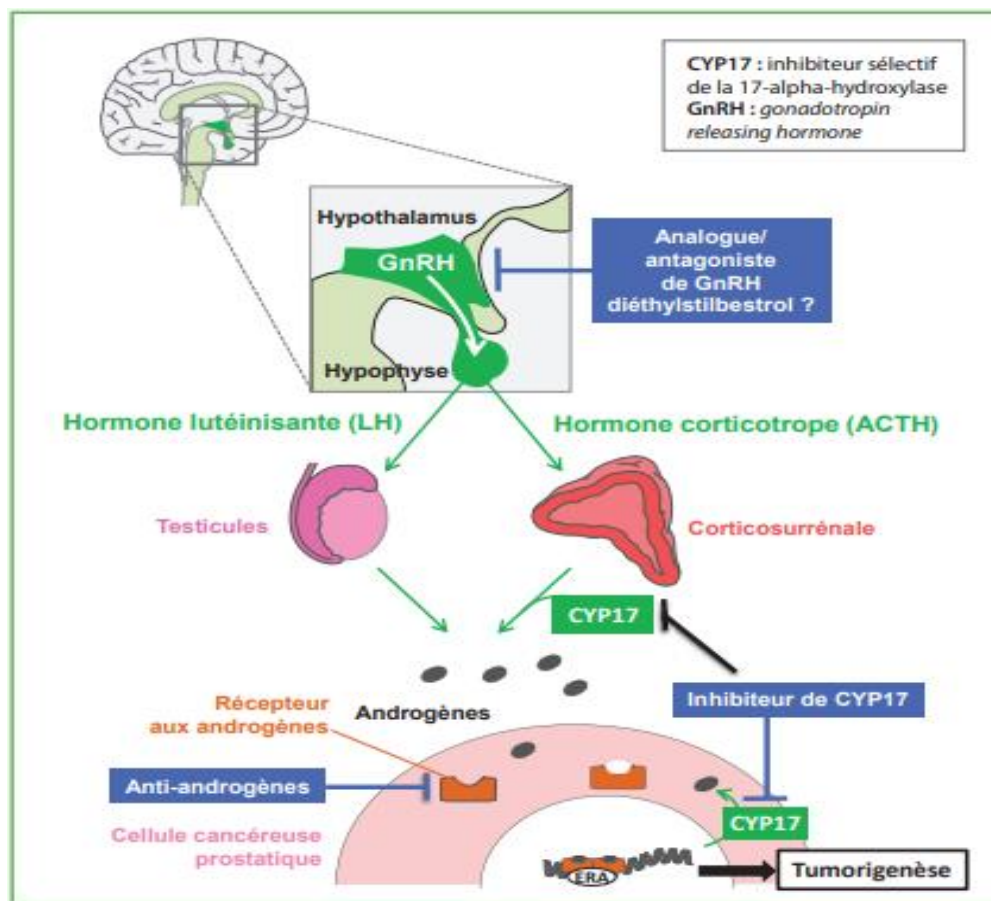


Figure 14: Cibles Thérapeutiques dans l'Hormonothérapie de la Prostate (87).

2. Traitement du Cancer du Sein

Première cause de décès par le cancer chez la femme, le cancer du sein est caractérisé par une surexpression des récepteurs aux œstrogènes, ce qui est un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie (88). On distingue (86):

- Les **Antioestrogènes** : Comme les antiandrogènes, les antioestrogènes agissent par antagonisme compétitif. La stimulation de la sécrétion des estrogènes dans les tissus tumoraux est éliminée lorsque la prolifération du tissu tumoral dépend des oestrogènes.
 - Le **Tamoxifène** : C'est le représentant principal de cette classe et est indiqué dans le carcinome mammaire. C'est un antiestrogène modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (*selective estrogen receptor modulator* ou SERM) (87). Il agit par compétition sur les récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone qui sont présents dans cette tumeur. Il faut noter qu'il n'a pas de spécificité pour le tissu mammaire uniquement, ce qui fait qu'un effet estrogenique peut être observé dans certains organes (endomètre, os, lipides sanguins).
 - Le **Torémifène** : Il est indiqué en première intention dans le cancer métastatique du sein de la femme ménopausée.
 - Le **Fulvestrant** : C'est un antagoniste pure du récepteur des estrogènes. Il est indiqué en cas de récurrence ou de progression de la maladie pendant ou après un traitement par antiestrogènes.
- Les **Agonistes de la LH-RH** : Seuls la **Goséréline** et la **Leuproréline** ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du cancer du sein. Comme dans le cancer de la prostate, c'est la technique de castration médicale qui est employée pour supprimer directement la production d'estrogène d'origine ovarienne. Le taux d'estradiol gonadique est donc significativement diminué.
- Les **Inhibiteurs de l'Aromatase** : Ils agissent par une suppression de la biosynthèse des estrogènes à partir des androgènes, au niveau des tissus périphériques (les surrénales) et du tissu tumoral. On distingue (87):

- Les **Antiaromatases de type I** : Ils sont de nature stéroïdienne et se lient irréversiblement à l'enzyme. L'**Exémestane** est le seul représentant.
 - Les **Antiaromatases de type II** : Ce sont l'**Anastrozole** et le **Létrozole**. Ils bloquent temporairement la réductase du cytochrome P450 qui constitue le coenzyme du complexe enzymatique porteur de l'activité aromatasase.
- Les **Progestatifs** : Ils prennent action par blocage de l'axe hypophyso-gonadique grâce à un rétrocontrôle négatif ce qui crée un effet antiestrogénique. Ils présentent également un mécanisme cytotoxique sur les cellules tumorales. Ce sont : le **Médroxyprogestérone** et le **Mesgestrol**.

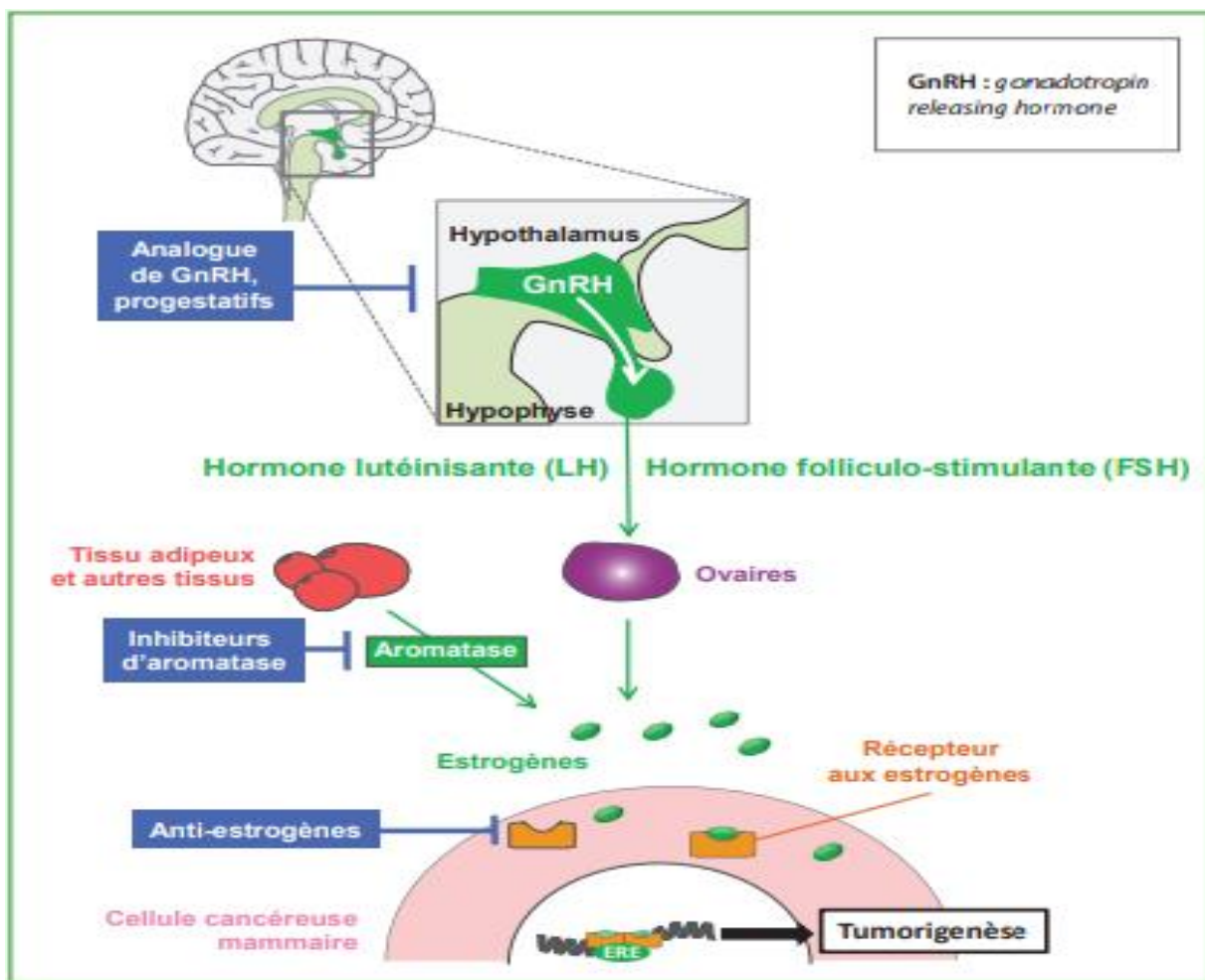


Figure 15: Cibles Thérapeutiques dans l'Hormonothérapie du Cancer du Sein (87).

VI. Les Thérapies Ciblées

Elles désignent des thérapeutiques orientées contre les cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse (89). Cette thérapie est de plus en plus utilisée du fait du manque de sélectivité des chimiothérapies classiques, car altèrent en plus des cellules tumorales, les cellules saines (90).

Il est important d'identifier les cibles idéales pour réussir le développement de ces thérapies. Sachant que les altérations génétiques observées dans les cellules cancéreuses les distingue des cellules saines, cette propriété peut être utilisée comme cible thérapeutique (91).

Le principe de la thérapie ciblée consiste en l'utilisation des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales (92). En effet, le développement de la biologie moléculaire au XX^e siècle, a permis une amélioration des connaissances du processus tumoral et par conséquent, une identification des cibles thérapeutiques nouvelles comme les oncogènes, les antigènes de surface et des facteurs de croissance pro-angiogénique ou de régulation de l'immunité antitumorale (90). Ces cibles jouent un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la mort cellulaire, dans la métastase et de l'angiogenèse(91).

Les molécules agissent sur ces cibles en inhibant les récepteurs membranaires ou les kinases intracytoplasmique (92). Il faut noter qu'il existe deux types de molécules (90,91,93) :

- Les **Petites Molécules** : Leur poids moléculaire est faible, ce qui leur permet de pénétrer dans la cellule pour cibler des protéines spécifiques (en générale les kinases : jouent un rôle important dans les voies de signalisation cellulaire qui régulent la croissance cellulaire, la prolifération, la migration et l'angiogenèse) et ainsi interférer avec les voies de signalisation intracellulaire. Ce ciblage permet d'activer le point de contrôle du cycle cellulaire, de déclencher l'apoptose et de coordonner la réparation de l'ADN. Leur dénomination commune internationale se termine par « **-ib** ». Elles sont administrées par voie orale.

L'action de ces molécules se fait par un blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate ATP-dépendant. Mis à part les protéines à activité tyrosine kinase, d'autres protéines sont également ciblées notamment celles à activité sérine-thréonine kinase comme **Raf** (*rearrangement activated fibrosarcoma*) ou **mTOR** (*mamalian target of rapamycin*).

L'activité kinase peut être portée par un récepteur membranaire (**EGFR** ou **VEGF**), ou par une protéine intracellulaire (**BCR-ABL**, **B-Raf**, **mTOR**).

- Les **Anticorps Monoclonaux** : Ils sont relativement trop gros pour pénétrer la cellule, ce qui fait qu'ils sont utilisés pour des cibles situées à l'extérieur de la cellule notamment les récepteurs membranaires ou par reconnaissance d'un antigène de surface. Ils interrompent ainsi les interactions entre les récepteurs et les ligands. Après s'être liés aux cellules, les anticorps agissent par un mécanisme direct (la relation anticorps-antigène, ou avec un récepteur cellulaire, ou à une protéine liée à la membrane, induit la mort des cellules) ; ou indirecte (la liaison des anticorps aux antigènes spécifiques entraîne une stimulation des défenses de l'organisme, par recrutement de cellules effectrices ou la phagocytose). Leur dénomination se termine par « **-mab** » pour *Monoclonal anti-body*. Ils sont administrés par voie parentérale.

La nature du fragment Fc (c'est-à-dire cristallisable, est une protéine transmembranaire) des anticorps fait que leur fonctionnalité varie : ils peuvent être cytolytique (ex : **Rituximab**), antagoniste (ex : **Cétuximab**), neutralisant (ex : **Bévacizumab**) ou utilisé comme vecteur (ex : **Ibritunomab**).

Quel que soit le type de molécule, on distingue deux mécanismes d'action principaux : Les produits qui agissent sur les récepteurs **HER** (type 1, 2,3 ou 4) et/ou leur ligand, ont pour but une action directe sur la cellule tumorale ; ceux qui agissent sur la vascularisation tumorale (qui est la voie du *vasculor endothelial growth factor* ou **VEGF**) ou de son récepteur **VEGF-R**, pour limiter la néoangiogenèse tumorale. Il faut noter que les récepteurs HER (dont HER-1 est également appelé *epidermal growth factor receptor* ou EGFR) sont constitués d'un domaine extracellulaire qui fixe le ligand, un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire qui permet une activité tyrosine kinase. Pour l'**EGFR** par exemple, la fixation du ligand (en général un anticorps monoclonal), entraîne une homodimérisation et une autophosphorylation du résidu de tyrosine kinase dans le domaine intracellulaire (93).

1. Les Molécules Utilisées en Fonction de la Cible

Les thérapeutiques ciblées anticancéreuses sont classées en fonction de leur cible, sachant que certaines sont exprimées par les cellules tumorales elles-mêmes. On distingue les récepteurs membranaires, les kinases intracellulaires et les antigènes de surfaces. De nombreuses molécules agissent également sur le microenvironnement tumoral (vascularisation angiogénique) en particulier les cellules épithéliales pour arrêter la prolifération tumorale. D'autres permettent une réactivation du système immunitaire, ce qui permet à l'organisme de se défendre lui-même (90).

- **Inhibiteurs de BCR-ABL** : l'**Imatinib** est le chef de file de cette classe et représente la première molécule découverte pour les thérapies ciblées. Il mime la fixation de l'ATP à la tyrosine kinase soluble **BCR-ABL**, qui est souvent retrouvée dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et les leucémies aigues lymphoblastiques (LAL). Ce sont des inhibiteurs compétitifs puissants mais non sélectifs, raison pour laquelle on observe parfois des résistances à l'Imatinib. Le **Nilotinib** et le **Dasatinib** sont utilisés pour pallier à cette résistance à cause de leur plus grande affinité et spécificité.
- **Inhibiteurs d'EGFR** : Ce récepteur (du facteur de croissance épidermique EGF) possède une activité kinase et est impliqué dans l'oncogenèse de nombreux types de cancer d'origine épithéliale (ex : sein, colon, poumon, etc.). Deux cibles sont utilisées :
 - **Inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase** à action intracellulaire entraînant une suspension de la transduction du signal et par conséquent un arrêt de la prolifération cellulaire. Ce sont l'**Erlotinib** et le **Gefitinib** (récepteur EGF dans 10% des cancers de poumons) ; le **Lapatinib** (bloque le récepteur HER-2) ; l'**Afatinib** (inhibe à la fois EGFR, HER-2 et HER-4).
 - Les **Anticorps monoclonaux** à action extracellulaire représentés par le **Cétuximab** et le **Panitumumab** (cancer colorectal métastatique sans mutation des gènes RAS), ils se fixent de façon compétitive au niveau du site de liaison de l'EGF. Le **Trastuzumab** et le **Pertuzumab** ont une activité anti-HER2 (cancer de l'estomac, du sein, etc.).

- **Antiangiogéniques** : L'angiogenèse joue un rôle important dans la croissance et le processus métastatique des tumeurs malignes. Elle est régulée par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou **VEGF** qui peut se fixer à trois récepteurs (R1, R2, R3). L'interaction du **VEGF-A** avec le **VEGF-R2** constitue la principale cible, sachant que deux stratégies d'inhibition sont adoptées :
 - **Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase des VEGF-Rs** : Ils présentent un blocage compétitif (par phosphorylation des tyrosines kinases) du site de l'ATP sur le R2 dans la majorité des cas et dans certains cas sur R1 et R3 du VEGF. Ils permettent d'avoir un effet antiprolifératif indirect en affamant la tumeur (cibles endothéliales et du stroma tumoral), ou un effet antiprolifératif direct (réduction de l'activité protéique des oncogènes). On distingue le **Sunitinib** (tumeurs stromales gastro-intestinales), l'**Axitinib** et le **Pazopanib** (cancer du rein), le **Sorafénib** (carcinome hépatocellulaire), le **Régorafénib** (cancer colorectal), le **Vandétanib** (cancer de la thyroïde) (94).
 - **Neutralisation Extracellulaire du VEGF** : L'exemple phare est le **Bévacizumab** (cancer du rein, cancer colorectal, cancer de l'ovaire, etc.), qui se lie au VEGF, ce qui bloque la liaison avec ses récepteurs (R1 et R2) à la surface des cellules endothéliales. On assiste à une régression des vaisseaux tumoraux et la freination de la croissance de nouveaux vaisseaux. Il y a aussi l'**Aflibercept** (protéine de fusion comprenant les domaines extracellulaires de VEGF-R1 et R2) qui peut être utilisé en seconde intention.
- **Inhibiteurs de Raf** : Le **B-Raf** est une sérine/thréonine kinase qui joue un rôle dans la voie de signalisation des *Mitogen activated proteins* (MAP) kinase. En effet, une mutation dans les gènes codant cette protéine, entraîne son activation et une prolifération incontrôlée. Les molécules utilisées sont le **Vémurafénib** et le **Dabrafénib**. Elles sont indiquées dans le mélanome métastique avec une mutation sur le BRAF.
- **Inhibiteurs de mTOR** : La **mTOR** est aussi une sérine/thréonine kinase et permet l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase comme l'**EGFR**, mais

également joue un rôle dans l'induction de l'angiogenèse. Le **Temsirolimus** est un inhibiteur sélectif mais indirect du mTOR, et engendre un effet antiprolifératif et une inhibition de la synthèse du VEGF (effet antiangiogénique). Les autres molécules, l'**Everolimus**, le **Sirolimus**, le **Tacrolimus**, sont en général indiquées dans le cancer du rein, du sein, les lymphomes, etc.

- **Autres Inhibiteurs de Kinases** : Le **Ruxolitinib** (inhibe l'activité des *janus associated kinase* ou JAK 1 et 2), indiqué dans la myélofibrose avec une mutation du JAK2 ; le **Crizotinib** (inhibe l'ALK, la HGFR et ROS1 qui sont des récepteurs à l'insuline), indiqué dans le traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules positif pour ALK ; l'**Ibrutinib** (inhibe la tyrosine kinase de Bruton ou BTK).
- **Autres Thérapies Ciblées per os** :
 - Le **Thalidomide** et le **Lénalidomide** : Mis à part leurs propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires, elles présentent également des propriétés antiangiogéniques par inhibition des signaux dépendants du **VEGF**. Elles sont indiquées dans le myélome multiple et le syndrome myélodysplasique.
 - Les **Rétinoïdes** : Ils induisent la différenciation cellulaire des cellules cancéreuses, ce qui diminue le caractère hyperplasique et invasif des cellules tumorales. La **Trétinoïne** est indiquée dans la leucémie aigue promyelocytaire et le **Bexarotène** dans les manifestations des lymphomes cutanés T épidermotropes.
- **Anti-CD20** : Le **Rituximab** et l'**Ofatumumab** ciblent le CD20 qui se trouve à la surface des cellules B lymphomateuses.
- **Immunothérapie** : L'**Ipilimumab** bloque de façon spécifique le signal inhibiteur du **CTLA-4** (antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques), qui entraîne l'activation des lymphocytes T, puis leur infiltration dans la tumeur et par conséquent la mort des cellules tumorales. C'est un mécanisme d'action indirect.

Il est indiqué dans le mélanome métastatique.

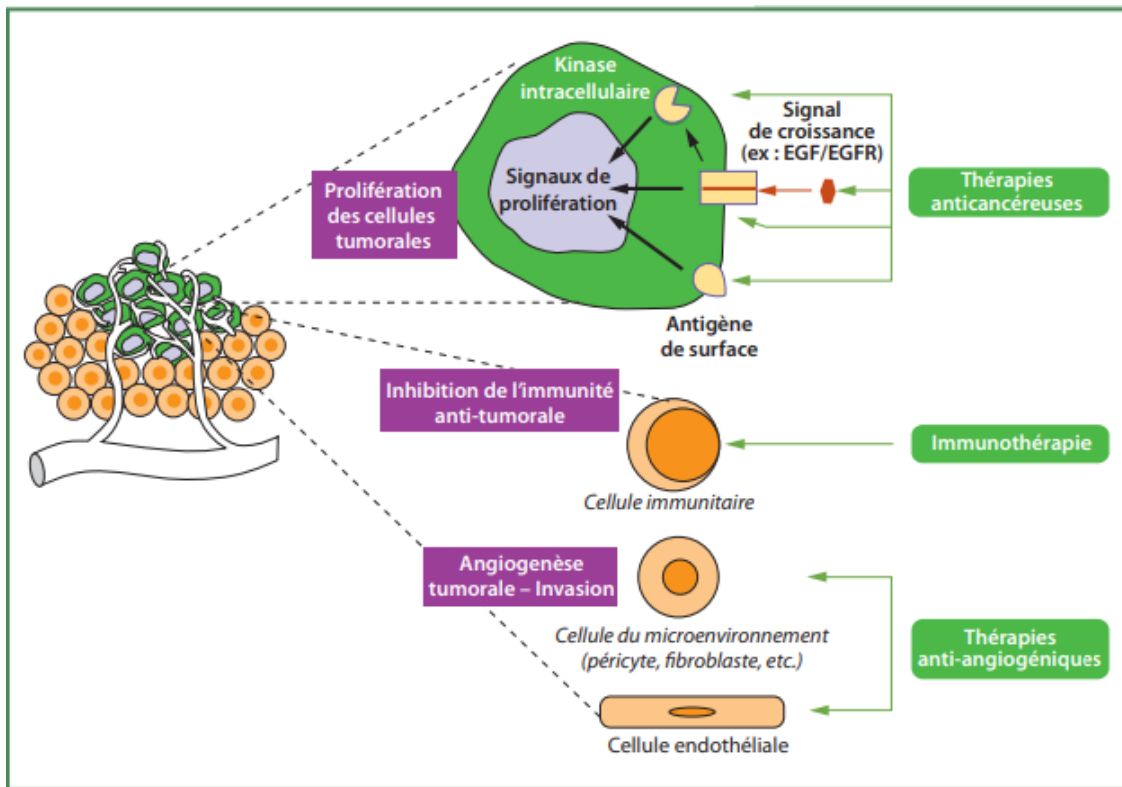


Figure 16: Cibles Intra et Extracellulaire des Thérapies Ciblées (90).

VII. Immunothérapie

Le système immunitaire joue un rôle important dans le contrôle de la prolifération des cancers. En effet l'immunothérapie des cancers a pour but d'activer le système immunitaire contre les cellules tumorales, mais également tient compte du microenvironnement immunosuppresseur induit par la tumeur.

Le système immunitaire est composé de cellules responsables de la **réponse immédiate** contre les pathogènes (macrophage, cellules NK, neutrophiles), et de cellules qui font partie du **système adaptatif** (lymphocytes B (LB) et T (LT)). Toutes ces cellules possèdent une activité antitumorale, mais l'immunothérapie se base surtout sur les anticorps qui sont produits par les LB et LT. Les anticorps agissent soit en bloquant les facteurs de croissance tumorale, soit en bloquant les facteurs pro-angiogénique.

Les LT sont subdivisés en **LT-CD8** dit cytotoxique qui vont reconnaître et lyser les cellules tumorales, et les **LT-CD4** ou « helper » qui présentent une action cytotoxique directe ou indirecte (production d'anticorps de haute affinité type IgG) sur les cellules tumorales. Les LT-CD4 sont divisés en sous population en fonction de leur sécrétion de cytokines (95).

Les **cytokines** sont des facteurs solubles qui sont sécrétées aux différents stades de la cascade de la réponse immunitaire. Elles ont pour rôle d'initier et/ou réguler la coopération cellulaire et entraîne une stimulation de la prolifération, maturation, ou activation/inhibition des cellules immunitaires grâce à leur propriété de facteur de croissance **Tableau 1** (78).

Ainsi, on distingue les LT-CD4 Th1 qui sécrètent l'interféron gamma ($\text{IFN}\gamma$) et l'interleukine 2 (IL-2) ; les LT-CD4 Th2 produisent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-6 ; et les LT-CD4 Th17 produisent l'IL-17 et l'IL-22. L'existence des LT-CD4 dans le microenvironnement de la tumeur, représente un bon pronostic clinique (95).

Cependant, malgré tout cet arsenal de défense, on assiste à un échappement ou une résistance des cellules tumorales vis-à-vis du système immunitaire. Ce dernier a perdu le contrôle sur la croissance de la tumeur. Les cellules cancéreuses esquivent le système immunitaire en (95):

- Perdant l'expression des molécules qui interviennent dans la présentation de l'antigène, ou en perdant l'antigène qui est reconnu par les LT ;
- Mobilisant les cellules qui interviennent dans la suppression de l'immunité, comme les LT régulateurs, les macrophages, etc ;
- Sécrétant des molécules immunosuppressives comme IL-10, $\text{TGF}\beta$, les récepteurs à IL-2 ou à IL-15, etc.
- Paralysant les LT présents dans le microenvironnement tumoral, par modification de leur phénotype, ce qui fait qu'ils ne jouent plus leur rôle cytotoxique.

Les **molécules de costimulation inhibitrices** jouent un rôle important dans cette anergie des LT, ce qui fait d'elles l'une des principales cibles de l'immunothérapie. En effet, le LT ne s'active que lorsque le complexe HLA-peptide est reconnu et qu'il y a une

interaction entre une molécule de costimulation positive (**CD28**) avec ses ligands **CD80** et **CD86** (exprimés par les cellules présentatrices d'antigène). La régulation de cette activation se base sur une expression de molécules de costimulation inhibitrices à savoir le **CTLA-4** (*Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*), le **PD-1** (*Programmed cell death protein 1*), etc. Le **CTLA-4** se lie aux mêmes ligands que le CD28 mais avec une plus grande affinité. Lorsqu'il y a une stimulation antigénique chronique comme dans le cas des tumeurs, les LT s'activent de façon continue, ce qui entraîne l'expression des CTLA-4 pour inhiber cette activation **Figure 17** (95).

Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées en immunothérapie à savoir :

- Les Immunostimulants qui sont les cytokines ;
- Les Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ;
- Les Vaccins Antitumoraux ;
- Thérapie adoptive par transfert de LT (nouvelle thérapie en essor).

Tableau 1: Les Différentes Cytokines intervenant dans la Réponse Immune (78).

Cytokines	Effets
Interleukine-1 (IL-1)	Stimule la production de cellules souches & précurseurs lymphocytaires
Interleukine-2 (IL-2)	Stimule la prolifération T & la génération de T-killer
Interleukine-3 (IL-3)	Stimule la prolifération lignée myéloïde & Lymphocytes B & T
Interleukine-4 (IL-4)	Activation B & T + macrophages
Interleukine-5 (IL-5)	Génération d'éosinophiles par la moelle osseuse
Interleukine-6 (IL-6)	Stimule prolifération médullaire et plasmocytes
Interleukine-7 (IL-7)	Stimule prolifération B & T en synergie avec IL-2
Interleukine-8 (IL-8)	Facteur chemotactique pour les neutrophiles et lymphocytes B & T
Interleukine-9 (IL-9)	Stimule la prolifération des mastocytes
Interleukine-10 (IL-10)	Inhibition des lymphocytes T
Interleukine-11 (IL-11)	Action synergique avec IL-3
Interleukine-12 (IL-12)	Action synergique avec IL-2
Interféron alpha (INF- α)	Activation macrophages, lymphocytes T et natural killer
Interféron gamma (INF- γ)	Activation des macrophages et lymphocytes T ; augmente expression MHC
Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)	Stimule la prolifération médullaire et l'activation des cellules présentatrice d'antigène
Tumor necrosis factor (TNF- α , β)	Effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales ; stimulant de l'inflammation

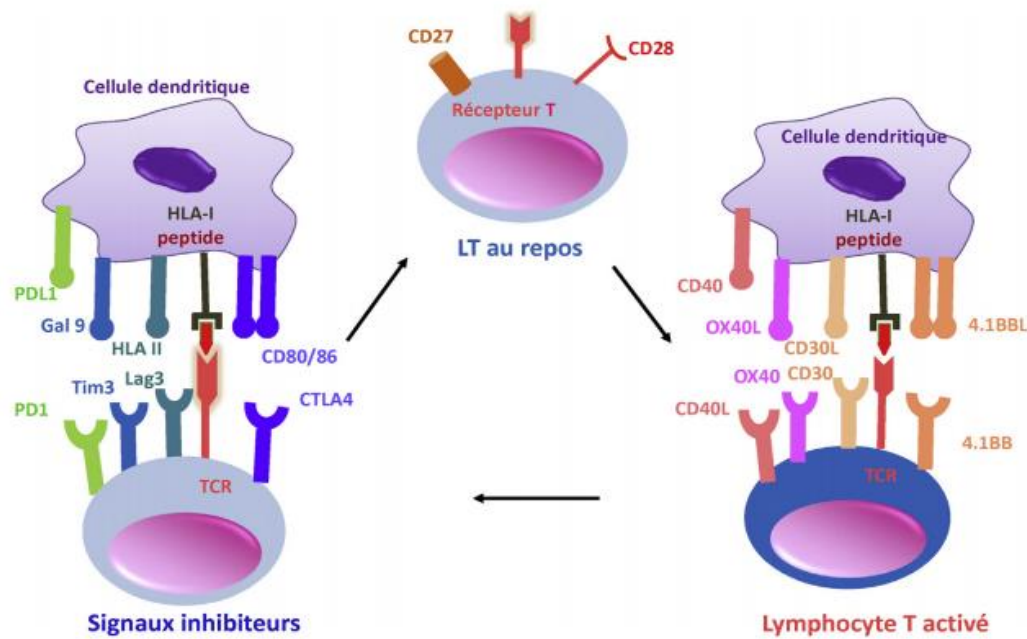


Figure 17: Molécules de Costimulation Activatrice et Inhibitrice qui interviennent lors de l'Activation des Lymphocytes T (95).

1. Les Immunostimulants

Les cytokines exercent un rôle essentiel dans le développement, la maturation et la localisation des cellules du système immunitaire, mais également, permettent de déclencher de réaliser et de supprimer l'immunité innée et adaptative contre les agents extérieurs ainsi que les cellules malignes (96).

Des cytokines recombinantes sont utilisées en monothérapie ou en association avec d'autres immunothérapies pour activer ou renforcer les réponses immunitaires anticancéreuses (96). En effet, l'immunothérapie fait appel à certaines cytokines (issues des biotechnologies de l'ADN recombinant) qui sont : le **G-CSF** (*granulocyte colony stimulating factor*) ; le **GM-CSF** (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), l'**IL-2** et les **INF α , β , et γ** (78).

Toutefois, la **FDA** (*US Food and Drug Administration*) et l'**EMA** (*European Medicines Agency*), valident seulement trois principaux agents pour traiter les tumeurs malignes. Ce sont (78,96):

- **L'Interleukine IL-2 Recombinée** ou Proleukine: Elle agit comme son homologue naturel en stimulant par induction de la prolifération et la

différenciation des LT en LT helper et LT cytotoxique. Elle peut également engendrer la prolifération des LB, l'activation des macrophages et l'augmentation de la toxicité des NK. L'IL-2 est administrée par voie intraveineuse et est indiquée (à forte dose) dans le traitement de certaines formes de mélanome métastatique et de carcinome rénal.

➤ **L'Interféron alpha 2 Recombiné (INF- α 2)** : Les INF- α ont une activité antiproliférative (antimitotique) et immunomodulatrice, ce qui leur permet d'augmenter la cytotoxicité des lymphocytes activés. Ils sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Deux variants de l'INF- α 2 sont utilisés en thérapie :

- **L'INF- α 2a** : indiqué dans les leucémies à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique (LMC) porteuse du chromosome Philadelphie ;
- **L'INF- α 2b** : indiqué dans le sarcome de Kaposi lié au SIDA, le mélanome, le lymphome folliculaire, le myélome multiple, les verrues génitales (*Condyloma acuminata*), et les néoplasmes cervicaux intraépithéliaux.

A part l'IL-2, l'INF- α 2a et l'INF- α 2b, la FDA et l'EMA approuvent également d'autres cytokines recombinants : le **TNF** recombinant (*Tumor necrosis factor*) comme agent oncolytique ; et le **G-CSF** et **GM-CSF** comme médicament reconstituant l'immunité.

Il faut noter que l'IL-2, l'INF- α 2a et b, sont de moins en moins utilisés en clinique du fait leur pléiotropisme (stimulation généralisée du système immunitaire donc un manque de spécificité) ; leur effet thérapeutique relativement faible ; et aussi à cause du développement de thérapeutiques comme entre autre, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (78,96).

2. Les Inhibiteurs des Points de Contrôle Immunitaire

Les points de contrôle immunitaire (ou *immune checkpoints*) correspondent à une série de voies inhibitrices dans le système immunitaire, qui sont importantes dans le maintien de l'autotolérance et permettent de moduler la durée et l'amplitude des réponses immunitaires.

Les récepteurs et ligands qui interviennent dans la régulation des LT, sont très peu exprimés dans la tumeur, alors que ceux qui interviennent dans l'inhibition des fonctions des LT sont surexprimés dans le microenvironnement tumoral.

La majorité de ces points de contrôle sont déclenchés par les liaisons ligand-récepteur, ce qui fait qu'ils sont facilement bloqués par des anticorps ou par administration des formes recombinantes de ligands ou de récepteurs (97).

En effet, les fonctions des LT sont rétablies par l'administration d'anticorps monoclonaux ou des ligands, qui vont interagir avec les molécules de costimulation inhibitrice (CTLA-4, PD-1, PD-L1) (95). Ces anticorps n'agissent donc pas directement sur les cellules cancéreuses, mais plutôt agissent sur les récepteurs et ligands des LT pour booster l'activité antitumorale intrinsèque (97).

- Les **Anti-CTLA-4** : Le CTLA-4 correspond à la première cible des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. En 2011, la FDA approuve l'**Ipilimumab** comme première molécule anti-CTLA-4, indiqué dans le traitement du mélanome métastatique (98).

Une autre molécule anti-CTLA-4 est également utilisée : c'est le **Trémélimumab**, seule molécule indiquée pour le traitement du mésothéliome et ne présente pas une activité sur les mélanomes. Cette différence d'activité avec l'Ipilimumab est due à une différence dans leur isotype (IgG2 vs IgG1) (95).

D'autres anticorps en cours de développement, pourraient éliminer les LT régulateurs.

- Blocage de la voie **PD-1/PD-L1** : Le PD-1 est exprimé lorsque le LT est activé : il se lie à l'un de ses ligands (**L1** ou **L2**) pour inhiber les kinases qui interviennent dans l'activation des LT. Il est également exprimé sur d'autres cellules immunes à savoir les LB et les cellules NK, ce qui fait qu'il augmente l'activité des NK et la production d'anticorps par les LB (97).

De nombreux cancers régulent le PD-L1, par conséquent le blocage de l'interaction PD-L1/PD-1 par des anticorps, permet une régression tumorale des tumeurs solides au stade avancé (98).

3. Vaccins Antitumoraux

Les vaccins antitumoraux thérapeutiques, ont une action sur la réponse antitumorale à médiation immunitaire. Cette réponse se divise en deux types :

- **la réponse est spécifique au patient** : Dans ce cas les vaccins vont être produits à partir des cellules tumorales du patient ;
- **la réponse est non spécifique au patient** : Les vaccins sont obtenus en provoquant une réponse immunitaire généralisée d'où l'activité antitumoral.

Les vaccins visent les antigènes spécifiques associés à la tumeur (*tumor-associated antigens* TAAs) par stimulation des LT, ce qui provoque la réponse immunitaire antitumorale. L'efficacité de ces vaccins dépend donc du niveau d'expression du TAA dans le cancer, et sa spécificité pour la tumeur par opposition au tissu normal (91).

Lorsque les vaccins sont administrés au stade de cancers métastatiques avancés, ils font face à l'immunosuppression présente dans la tumeur, ce qui diminue leur efficacité, d'où l'intérêt de leur administration dans les lésions tumorales peu évoluées.

Bon nombres de vaccins sont en cours d'étude, mais le **Sipuleucel**, premier vaccin antitumoral a été approuvé par la FDA depuis 2010. Il est indiqué dans les cancers de prostate résistants à l'hormonothérapie. Il est composé de l'*antigen phosphatase acid prostatic* (PAP) associé à un immunostimulant (GM-CSF), qui ont été mis au contact des cellules du sang des patients. Les tumeurs de ces patients vaccinés, vont être infiltrées par le LT-CD8 cytotoxiques (95).

4. Thérapie Adoptive par Transfert de Lymphocytes T

Cette thérapie se base sur les récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor* ou **CAR**), où les LT sont transduits (ces LT sont génétiquement modifiés avec un CAR) avec un ADNc (gènes chimérique) codant la partie variable d'un anticorps antitumoral (ces anticorps sont liés à une région transmembranaire et à un domaine intracellulaire codant pour l'adaptateur de signalisation du récepteur des LT). Les parties variables de ces anticorps sont appariées avec des domaines des molécules de costimulation positive comme le CD28. Cela permet au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de reconnaître spécifiquement la tumeur.

La thérapie par les **CAR-LT** permet une redirection vers les cellules qui exprime l'antigène correspondant de l'anticorps. La preuve du concept (mécanisme illustré sur la **Figure 18**) de cette thérapie, a été effectuée en utilisant la molécule **CD19** qui est exprimée dans de nombreux cancers hématopoïétiques. En effet, les LT (qui ont été changés génétiquement) réinjectés par des **CAR CD19** ont permis d'éradiquer des lymphomes (95,98).

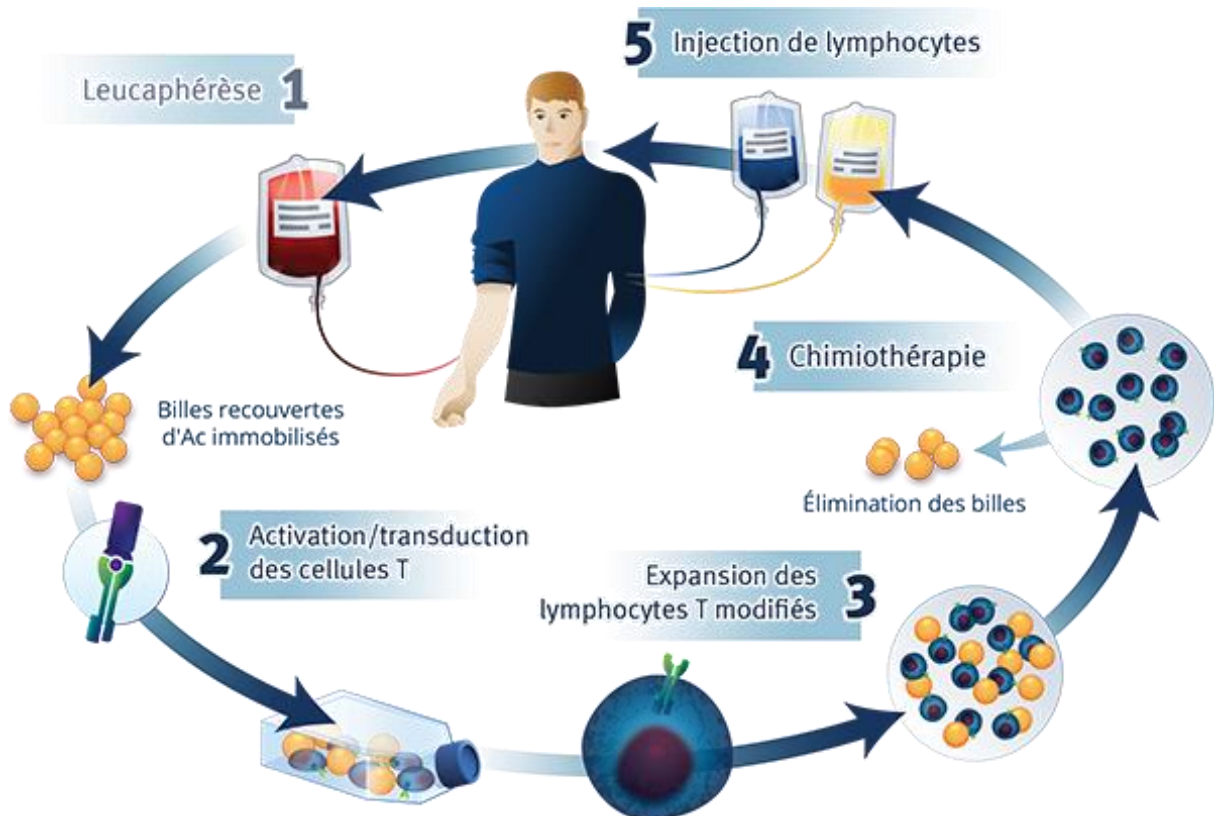


Figure 18: Mécanisme du Transfert des lymphocytes T: Les LT sont récupérés par leucaphérèse, puis après leur multiplication au laboratoire par ajout d'immunostimulant, ils sont réinjectés chez le patient (99).

*DEUXIEME PARTIE :
ACTUALITE SUR LE
TRAITEMENT DU CANCER*

I. Introduction

La prise en charge thérapeutique du cancer n'est pas toujours efficace ou spécifique pour certains cancers. En effet, on assiste à des apparitions de nouvelles mutations et variantes, ce qui entraîne une résistance aux traitements classiques. Pour y remédier, les chercheurs se basent sur l'élaboration de molécules plus spécifiques et ne ciblant que les cellules cancéreuses, ou par association entre différents agents thérapeutiques pour potentialiser la réponse tumorale.

Ainsi, des nouvelles techniques ou stratégies thérapeutiques sont élaborées en chirurgie oncologique, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie.

II. Chirurgie

La chirurgie oncologique consiste en l'exérèse des tumeurs solides primaires. La tendance chirurgicale s'oriente vers des procédures moins invasives et plus précises. En effet, la chirurgie assistée par ordinateur ou chirurgie robotique par laparoscopie, est de plus en plus utilisée.

La laparoscopie seule peut diminuer la dextérité du chirurgien, limiter sa visualisation par rapport à la chirurgie invasive. L'introduction du système robotisé permet de s'attaquer à ces limites. Ainsi les nouvelles technologies se focalisent sur le développement de systèmes de chirurgie robotique mini-invasive. De même, la chirurgie endoscopique transluminale par les orifices naturels est de plus en plus populaire, car est désormais attachée à des plates-formes robotiques. Cela améliore la maniabilité du chirurgien, le retour sensoriel des instruments, et la triangulation de l'emplacement de la tumeur.

La première chirurgie robotique à être développée est le **da Vinci®**, qui est globalement utilisée en chirurgie cardiaque, colorectale, gynécologique, thoracique, etc. Ce système est composé d'une console principale et d'une plateforme mobile avec quatre bras robotisés avec un certain degré de mobilité autonome. La console est équipée de caméra permettant une visualisation en 3D. Les principales limites du **da Vinci®** sont : le coût élevé, et l'absence du retour haptique (qui donne à l'utilisateur une sensation), la taille du système, et la difficulté de changer un instrument au cours de la procédure (100).

Des nouvelles technologies sont développées pour renforcer les systèmes déjà établis. Une évaluation des avantages et inconvénients de ces nouveaux dispositifs est nécessaire. Les nouvelles plateformes récemment approuvées par la FDA sont :

- Le **Senhance** : Il est similaire au da Vinci, mais contrairement à ce dernier, le Senhance fournit retour haptique tactile réelle. Cela permet au chirurgien de détecter les forces générées à l'extrémité distale des instruments lors de la procédure chirurgicale. Aussi, le Senhance permet un centrage de la caméra sur le point que le chirurgien regarde, par une nouvelle technique de suivi de l'œil.
- Le **Flex®** : C'est un endoscope flexible à port unique utilisé dans la chirurgie laparoendoscopique à orifice unique. Le Flex suit une trajectoire non linéaire (contrairement au da Vinci), orientée vers les sites chirurgicaux, grâce à l'endoscope flexible à travers lequel les instruments sont déployés. Cela permet un accès facile dans les zones difficiles d'accès par le da Vinci (comme le pharynx et le larynx).
- L'**Invendoscopie E200** : C'est une technique de chirurgie robotique de colonoscopie assistée par ordinateur. Il est composé d'un contrôleur manuel réutilisable, d'une unité de traitement et d'un coloscope stérile à usage unique. Il permet de visualiser, diagnostiquer mais également d'effectuer la chirurgie thérapeutique.
- Le **Système Robotique d'endoscopie Auris (ou ARES)** : c'est un système qui utilise un bronchoscope pour visualiser les voies respiratoires lors de la bronchoscopie.

D'autres plateformes sont en cours de développement. Ce sont : le **MiroSurge™**, le **Surgibot™**, le système chirurgical **SPORT™** (chirurgie endoscopique transluminale par les orifices naturelles), le système robotique **Versius™** (laparoscopie gynécologique, colorectal), le **Robot Miniature in vivo** (les robots miniaturisés sont manipulés directement à l'intérieur de la cavité péritonéale), etc.

Pour la grande majorité des patients atteints d'un cancer du poumon à un stade précoce, la résection chirurgicale reste le seul traitement efficace. Elle peut être réalisée par des

méthodes ouvertes classiques (en particulier la thoracotomie) ou des méthodes mini-invasives. Des preuves cliniques étendues et évolutives confirment que la résection du cancer du poumon par chirurgie thoracique assistée par vidéo offre une sécurité et une faisabilité éprouvées, de meilleurs résultats postopératoires rapportés par les patients, moins de traumatismes chirurgicaux quantifiés par des mesures de résultats objectives et des taux de survie comparables ou meilleurs. Cela a établi cette technique comme la chirurgie de choix pour le cancer du poumon à un stade précoce aujourd'hui. Bien que de nouvelles approches non chirurgicales impressionnantes du cancer du poumon aient émergé ces dernières années, grâce au développement de la technologie de "nouvelle génération", à l'amélioration de la résection sous-lobaire pour certains patients, à l'utilisation d'une synthèse postopératoire personnalisée de la planification du rétablissement et de la chirurgie thoracique assistée par vidéo dans traitement multimodal du cancer du poumon, il ne fait aucun doute que la chirurgie thoracique assistée par vidéo restera la référence en matière de chirurgie du cancer du poumon dans un avenir prévisible. En effet, une étude comparative a été réalisée pour mettre en balance le pronostic de la chirurgie thoracique robotique le Da Vinci et la chirurgie thoracique assistée par vidéo pour le cancer du poumon non à petites cellules. Après inclusion de quatorze études de cohortes retrospectives, il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de ganglions lymphatiques convertis en incision et dissection, le séjour postopératoire à l'hôpital, la durée de l'opération, le volume de drainage postopératoire, le temps de fuite d'air et l'incidence des complications entre les deux groupes. La lobectomie par le Da Vinci a une efficacité chirurgicale équivalente à celle assistée par vidéo, mais ne présente pas un grand avantage par rapport à ce dernier (101,102).

L'émergence de nouvelles techniques chirurgicales à savoir la chirurgie du ganglion sentinelle, la chimiothérapie et de la radiothérapie ont entraînés la réduction de certaines indication chirurgicales. On parle de « désescalade chirurgicale ». La morbidité de la prise en charge chirurgicale est diminuer sans toucher au pronostic des patients et la qualité de vie des patients est améliorée. La désescalade chirurgicale est proportionnelle à la fois par une meilleure connaissance de la biologie tumorale et par la prise en compte des progrès des autres disciplines. En effet, La chirurgie oncologique laisse place à la procédure du ganglion sentinelle pour traiter les cancers gynécologique (cancer de l'endomètre, du col et des ovaires). Ainsi l'hystérectomie n'est pas idéale à un stade précoce, de même que la stadification nodale

aortique lombaire dans le cancer du col de l'utérus. Les indications de la lymphadénectomie dans le cancer des ovaires est également en baisse. De même, la chirurgie conservatrice dans le cancer du sein évolue grâce à l'association avec la radiothérapie d'une part et les traitements adjuvant et néo-adjuvants d'autre part. Des techniques comme la radiofréquence et la cryochirurgie sont également testées. Des essais sont en cours pour la prise en charge de certains carcinomes canalaire in situ. Les recommandations internationales ne recommandent pas un curage complémentaire en cas de métastases dans les ganglions sentinelles. La question est maintenant de l'intérêt de la biopsie des ganglions axillaires suspects lors du bilan initial et de l'utilité de la technique du ganglion sentinelle dans le cadre d'un bilan initial négatif (103–105).

La **radiofréquence** est une technique d'ablation en pleine émergence. Une revue de littérature conclut que l'ablation par radiofréquence est une alternative efficace et sûre comparée à la chirurgie chez les patients à hauts risques atteints de cancer de la thyroïde ou ceux qui refusent de subir une intervention chirurgicale répétée et pour certains nodules thyroïdiens lorsque les symptômes se développent. La chirurgie est toujours le traitement de première intention pour les cancers différenciés de la thyroïde. L'utilisation de la radiofréquence permet de remédier aux complications liées à la chirurgie telles que l'hypothyroïdie, le changement de voix, l'hypocalcémie et cicatrice. Les complications sont moins graves avec la radiofréquence et le besoin de remplacement d'hormones thyroïdiennes après ablation est faible. Cependant, peu d'essais contrôlés ont évalué son efficacité. Chez les patients ayant des nodules thyroïdiens à fonctionnement autonome et sont des candidats chirurgicaux à haut risque ou qui ont des contre-indications à l'iode radioactif, l'ablation par radiofréquence est une option sûre. Des essais avec un suivi supérieur ou égal à 5 ans sont justifiés pour pouvoir formuler un protocole de surveillance standardisé et généraliser l'utilisation de l'ablation par radiofréquence (106,107).

Pour le traitement des tumeurs hépatiques primaires et des métastases hépatiques, l'ablation par radiofréquence est utilisée. Cependant, une étude comparative avec l'ablation par micro-onde s'est avérée être prometteuse. L'ablation par micro-onde présente plusieurs avantages par rapport à la procédure par radiofréquence, ce qui peut la rendre plus attrayante pour traiter les tumeurs hépatiques. Selon les rapports de la littérature, la survie globale, le taux de récurrence locale, le taux de complications, le taux de survie sans maladie et le taux de

mortalité des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par radiofréquence étaient compris entre 53,2 ± 3,0 mois et 66 mois, 59,8 % et 63,1 %, 2 % et 10,5 %, entre 22,0 ± 2,6 mois et 39 mois, et entre 0 % et 1,2 %, respectivement. Selon la littérature, la survie globale, le taux de récurrence locale, le taux de complications, la survie sans maladie et la mortalité des patients atteints de CHC traités par micro-onde (par rapport à la radiofréquence) dans les lésions focales supérieures à 3 cm étaient de 22 mois (5 % (vs 46,6 %) et 17,8% (vs 18,2%), 2,2% (vs 0%) et 61,5% (vs 45,4%), 14 mois (vs 10,5 mois) et 22 mois (vs aucune donnée rapportée), entre 0% (vs 0 %) et 15 % (vs 36 %). Selon la littérature, la survie globale, le taux de récurrence locale, le taux de complications et la mortalité chez les patients atteints de métastases hépatiques traités par radiofréquence (vs micro-onde) n'étaient pas statistiquement différents en termes de temps de survie après diagnostic de tumeur primaire et de temps de survie après ablation, entre 10% (vs 6%) et 35,7% (vs 39,6), 1,1% (vs 3,1%) et 24% (vs 27%), et 0% (vs 0%) et 2% (vs 0,3%). L'ablation par micro-onde est une technique de choix lorsque la tumeur a un diamètre supérieur ou égale à 3cm ou est proche de gros vaisseaux. En pratique, l'ablation par micro-onde présente plus d'avantages notamment un meilleur profil de convection, des températures intratumorales constantes plus élevées, des temps d'ablation plus rapides et la possibilité d'utiliser plusieurs sondes pour traiter plusieurs lésions simultanément. L'ablation par micro-onde a démontré de meilleurs résultats oncologiques en terme de progression tumorale locale par rapport à la radiofréquence chez les patients atteints de CHC, ce qui fait de cette technique une méthode d'ablation de choix (108,109).

La **cryochirurgie** est également indiquée pour traiter le CHC très précoce. En effet, une étude comparative avec et l'ablation par radiofréquence et micro-onde montre son efficacité. Cependant il n'a pas une grande différence dans la survie globale et la récurrence (1an à 3ans) après ablation du carcinome. Il n'y a eu aucun effet de la taille de la tumeur sur l'efficacité du traitement (110).

La **cryoablation** peut être indiquée dans le traitement du cancer de la prostate localisé. L'ablation peut être entière ou hémiglandulaire. En comparant les résultats oncologiques, fonctionnels et postopératoires de ces dernières comme traitement du cancer de la prostate localisé montre que l'hémi-cryoablation fournit des résultats oncologiques similaires et moins de complications précoces par rapport à la cryoablation entière (111).

L'administration du cyclophosphamide métronomique associée à une cryoablation cytoréductive dans le traitement du cancer de la prostate homonosensible s'avère être une thérapie combinée efficace et sûre. Tous les patients ont tolérés la polythérapie avec une médiane de survie de 62,5 mois sans cancer de la prostate métastatique. La dysurie, l'hématurie et l'incontinence urinaire ont également disparu après cyochirurgie (112).

Parmi les thérapies contre le cancer, la cryoablation est bien placée pour la chirurgie de précision guidée par l'image, qui a montré qu'elle réduisait les complications, les coûts et le temps de récupération. Diverses thérapies combinées basées sur la cryoablation avec une imagerie médicale de pointe ont été largement testées pour faire progresser le schéma d'ablation actuel dans les essais précliniques et cliniques. Des rapports récents sur la réponse immunitaire anti-tumorale systémique induite par la cryoablation ouvrent de nouvelles opportunités pour l'immuno-cryothérapie. En effet, l'application de la cryoablation laisse la tumeur ablatée in situ, ce qui permet à de multiples antigènes tumoraux d'être disponibles pour le système immunitaire de l'hôte. Cela engendre l'activation de l'immunité innée et adaptative contre les antigènes tumoraux (**Figure 19**). La cryoablation est comme un outil de vaccination in vivo pour renforcer l'impact des immunothérapies (inhibiteurs de points de contrôle, agonistes des récepteurs type péage, thérapies cellulaires adoptive et les modulateurs épigénétiques) (**Figure 20**). Il est important de noter que le développement récent de nanopORTEURS multifonctionnels peut jouer un rôle clé dans l'expansion de la cryoablation dans le traitement du cancer. Le cours du traitement pour la thérapie locale du cancer implique une délimitation guidée par l'image des régions tumorales et l'ensemencement de nanoparticules à divers endroits pour augmenter (dans la tumeur) ou réduire (autour des tissus sains) la formation de glace. La thérapie adjuvante combinée et la cryoablation peuvent être dirigées avec l'imagerie pour visualiser les zones d'ablation pendant et après l'opération. Grâce à ces avantages, la cryothérapie combinée à base de nanoparticules peut surmonter les obstacles présents dans la chimiothérapie traditionnelle ou la monothérapie par cryoablation, tels que la résistance aux médicaments (chimiothérapie), toxicité systémique et destruction hétérogène des cellules cancéreuses (113,114).

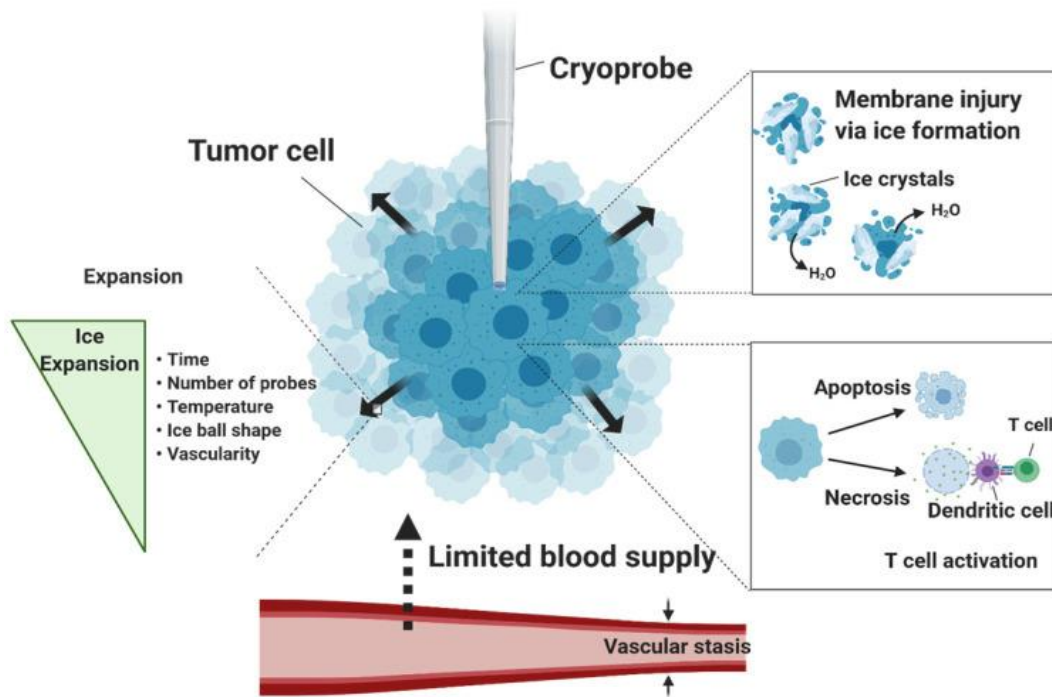


Figure 19: Mécanisme de la cryoablation (114)

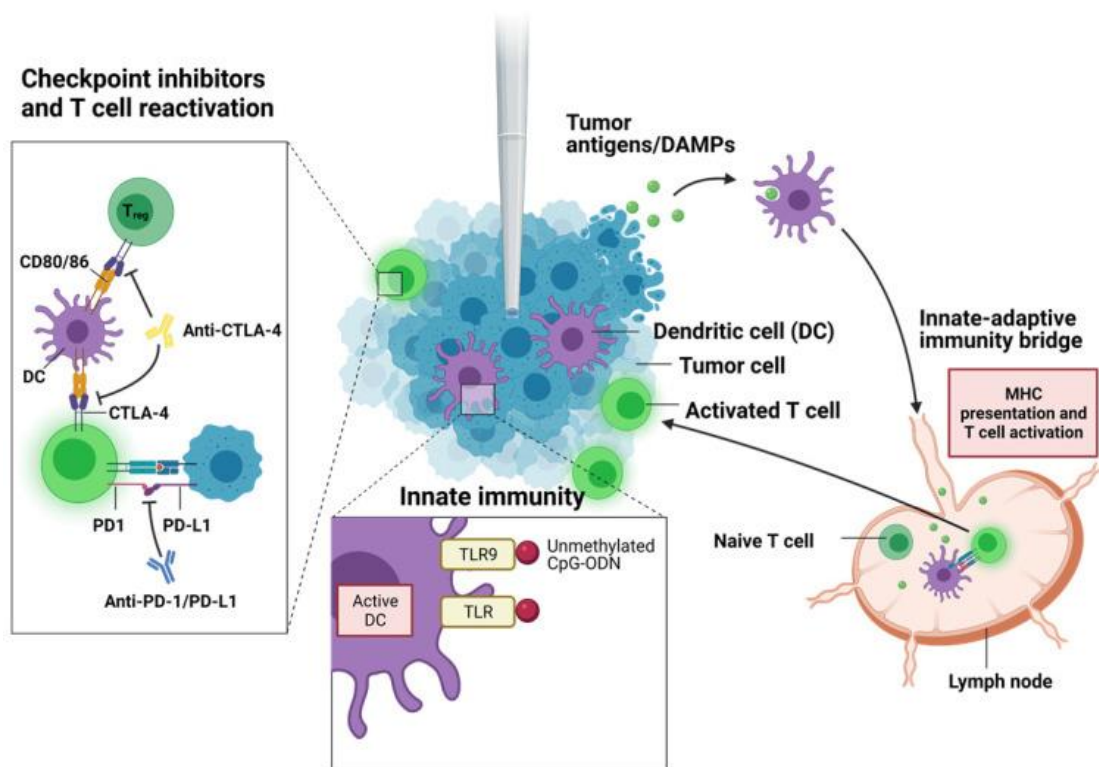


Figure 20: Cibles Immunothérapeutiques associées à la cryoablation (114).

III. Radiothérapie

1. La Curiethérapie

La Curiethérapie consiste à placer des sources radioactives, à l'intérieur ou près de la cible tissulaire (tumeur avant ou après une opération chirurgicale), tout en évitant les tissus sains (contrairement à la radiothérapie externe). Les radio-isotopes utilisés (**Radium-226**, **Cobalt-60**, **Cesium-131**, **Cesium-137**, **Iodine-125**, **Iridium-192**, **Strontium-90/Yttrium-90**, **Ruthenium-106**) émettent des radiations de types α , β , ou γ , et entraînent une altération de l'ADN des cellules, causant ainsi leur mort. Ces radio-isotopes sont délivrés à haut débit de dose (>12 Gray/h), à faible débit de dose (0.4-2 Gy/h), ou à très faible débit de dose (<0.4 Gy/h). Le choix de la dose dépend du type de cancer et du radio-isotope utilisé.

La Curiethérapie est souvent utilisée pour traiter le cancer de l'utérus, du col de l'utérus, de la prostate, des seins, de l'anus et du rectum. Elle peut également être utilisée pour traiter le sarcome, les cancers de la tête et du cou, de la peau, de la vessie, du poumon, de l'œsophage, du foie, et oculaires.

La Curiethérapie peut être utilisée en monothérapie, ou en association avec une radiothérapie externe (par exemple le cancer de la prostate à haut risque), ou après une chirurgie (par exemple le cancer du sein), ou une chimiothérapie (115,116).

➤ La Curiethérapie du cancer de la **prostate**

Elle se fait soit en monothérapie chez les patients avec un risque faible à intermédiaire, soit en association avec la radiothérapie externe comme stimulant chez les patients avec un haut risque. Les radio-isotopes utilisés sont l'**Iodine-125** à très faible dose ; le **Palladium-103** et le **Césium-131** à faible dose ; ou l'**Iridium-192** à très forte dose. En monothérapie, les radio-isotopes sont utilisés à très faible dose chez les patients à faible risque ; à forte dose chez les patients à risque intermédiaire et à haut risque après une thérapie de privation androgénique.

L'utilisation de la curiethérapie permet une diminution des effets à long terme causée par la chirurgie ou la radiothérapie externe comme : l'incontinence, la dysérection, et la proctite. Comme boost, la Curiethérapie est utilisée à faibles dose chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque en association avec une radiothérapie externe.

La Curiethérapie est un outil essentiel dans tous les stades du cancer de la prostate localisé ou il a été démontré que l'augmentation de la dose améliore les résultats. Une étude comparative sortie en 2018 entre la curiethérapie à haut débit de dose (CT-HDD) exclusive et la curiethérapie à faible débit de dose (CT-FDD) associée ou non à une radiothérapie externe, est réalisée sur des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. Cette étude démontre que malgré une similitude des taux de survie sans échec biochimique (92,3% pour la CT-HDD et 95,6% pour la CT-FDD), la CT-HDD présente plus d'avantages que la CT-FDD. En effet, la CT-HDD permet un contrôle précis de l'administration de la dose tout en adaptant la dose aux organes critiques afin de maintenir une excellente tolérance et permet une radioprotection tant chez le patient que chez le personnel soignant. La CT-HDD entraîne moins d'effets indésirables génitourinaires de grade 2 (12,3%) que la CT-FDD (43%), compte tenu de la différence dans la durée de traitement de ces thérapies. Ces effets indésirables sont amplifiés dans le groupe traité la CT-FDD associé à une radiothérapie externe. La CT-HDD a évolué au fil des années pour être administrée en une ou deux fractions. La CT-HDD exclusive par monofractionnement est actuellement en cours d'étude, et pourrait bien devenir le traitement de choix pour de nombreux hommes atteints d'un cancer de la prostate localisée (117).

Chez les hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate, il a été démontré que l'ajout d'une thérapie de privation d'androgènes ou d'un boost de curiethérapie à la radiothérapie externe, améliore divers paramètres oncologiques. Une méta-analyse comparative entre la radiothérapie externe couplée à une privation d'androgènes et la radiothérapie externe plus la curiethérapie a démontré que le modèle radiothérapie plus curiethérapie peut entraîner une survie globale inférieure par rapport à la radiothérapie plus la privation d'androgènes. Cette dernière reste donc un élément essentiel du traitement, quelle que soit la méthode d'administration de la radiothérapie (118).

Une étude comparative a également été réalisée chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate à haut risque, entre une association de la radiothérapie externe + curiethérapie et la radiothérapie externe + SBRT. Les résultats étaient favorables à la combinaison de la radiothérapie externe et la curiethérapie (haut débit de dose ou faible débit de dose) avec une

meilleure survie globale. Ces découvertes récentes démontrent la supériorité de la radiothérapie externe + curiethérapie + privation d'androgènes par rapport à une radiothérapie externe et une privation d'androgènes pour le traitement du cancer de la prostate à haut risque. Cette combinaison pourrait désormais être considérée comme traitement de référence pour le cancer de la prostate à haut risque (119).

➤ Le traitement du cancer du **col de l'utérus** consiste en une irradiation de l'**Iridium-192**

à très forte dose (65 à 100 Gy), en association avec la radiothérapie externe. La curiethérapie est utilisée vers la fin de la radiothérapie externe pour booster l'élimination du tissu résiduel. La Curiethérapie est utilisée lorsque les cellules tumorales pénètrent les tissus voisins. Lorsque la tumeur est précoce, la chirurgie est utilisée. La Curiethérapie gynécologique inclut également l'irradiation vaginale adjuvante, l'irradiation après une chirurgie du cancer de l'endomètre, et le traitement définitif du cancer du vagin et de l'endomètre, ainsi que les récurrences.

➤ Cancer du **sein**

La curiethérapie mammaire représente une technique de radiothérapie qui peut être utilisée à la fois comme monothérapie et comme renforcement du lit tumoral après une chirurgie conservatrice du sein. En tant que monothérapie, la justification de la curiethérapie est que la majorité des maladies résiduelles et donc des récurrences surviennent à proximité immédiate de la cavité de la tumorectomie ; pour le traitement de rappel, la curiethérapie représente une technique qui a fourni une approche plus conforme avant la planification du traitement 3D, et plus récemment peut être utilisée en association avec la chirurgie oncoplastique. Plusieurs lignes directrices sont disponibles pour aider les cliniciens à sélectionner les patientes pour une irradiation partielle accélérée du sein, et des lignes directrices récentes soutiennent la curiethérapie comme technique appropriée pour administrer cette irradiation. La curiethérapie mammaire moderne peut être réalisée avec une curiethérapie interstitielle ou basée sur un applicateur avec des dispositifs à plusieurs lumières offrant la capacité de fournir une peau, une paroi thoracique et une poitrine normale plus épargnées que les dispositifs précédents. De nouvelles stratégies sont en cours d'évaluation,

notamment la radiothérapie périopératoire/peropératoire à haut débit de dose, les implants mammaires permanents et la curiethérapie mammaire non invasive (120).

➤ **Tumeurs bronchiques**

Pour les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade précoce qui ne sont pas adaptés à la chirurgie ou à la radiothérapie externe, la curiethérapie endocavitaire peut être utilisée comme traitement alternatif, et des résultats curatifs pourraient être obtenus chez certains patients atteints d'un cancer confiné à la lumière de la trachée. Pour les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé/métastatique, la curiethérapie pourrait être appliquée de manière sélective seule ou comme un coup de pouce à la radiothérapie externe, ce qui pourrait améliorer le contrôle local de la tumeur et la survie du patient. En outre, la curiethérapie est également utile comme traitement de sauvetage chez certains patients atteints d'un cancer du poumon localement récurrent/résiduel qui a échoué à d'autres traitements (par exemple, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie externe). Cependant, les résultats cliniques sont principalement obtenus à partir d'études rétrospectives. Les études prospectives sont limitées et nécessaires. Au cours des dernières années, l'introduction d'un guidage d'image moderne, de nouvelles semences radioactives, de systèmes de planification de traitement, d'une technique de post-chargement et d'une assistance de modèle d'impression tridimensionnelle, entre autres, ont potentiellement amélioré les résultats cliniques de la curiethérapie (121).

➤ **Cancer rectal**

La curiethérapie est employée dans le à titre palliatif ou radical. Le traitement radical par la curiethérapie n'est pas encore pratique courante. La curiethérapie du cancer rectal est une curiethérapie de contact et est effectuée en monothérapie à forte dose, ou comme boost en association avec une radiothérapie externe.

- La Curiethérapie est utilisée dans les cancers de la **peau** à l'exception du mélanome, comme le carcinome de la cellule basale et le carcinome squameux (116).

Les nouveaux concepts de la Curiethérapie ont pour but l'amélioration de la précision de la définition de la cible, et de l'identification des organes à risque. Cela permet une

couverture de la maladie et l'absence de forte exposition des organes à risques. Les innovations dans l'imagerie multimodale et l'imagerie avec applicateur, permettent une précision de la cible basée sur l'image 3D, le choix de la dose adaptée, et le développement de nouveaux applicateurs (115).

2. Les Radiothérapies Externes

2.1. La Radiothérapie en Condition Stéréotaxiques

La Radiothérapie en condition stéréotaxique (**SRT**), est une technique d'irradiation récente de haute précision. Elle permet de délivrer une dose tumoricide au tissu cible, sans toucher les tissus sains voisins. Le traitement se fait par des **photons** ou **protons**, et peut être non-fractionné (radiochirurgie), hypofractionné ou normofractionné.

La SRT est réalisée par un hypofractionnement extrême, à une dose donnée, en utilisant des équipements dédiés qui réalisent un traitement de haute précision, grâce à de multiples mini-faisceaux, dans un petit volume, en utilisant de fortes doses par fraction. L'imagerie permet une délimitation des volumes de façon précise. Les mouvements du patient peuvent interférer avec la radiothérapie d'où la contention.

La SRT avait comme indication primaire les tumeurs cérébrales. Ses indications se sont élargies vers d'autres types de cancers : On parle de radiothérapie extracrânienne (**SBRT**). Le défi consistait à traduire une technologie conçue pour des cibles fixes de petit volume traitées avec de très fortes doses en un seul traitement, en une technologie capable de traiter un grand nombre de cibles mobiles avec des traitements répétés épargnant autant que possible les tissus sains environnants. Des dispositifs robotiques qui combinent la surveillance avec le traitement en temps réel de cibles mobiles sont disponibles et permettent une plus grande précision (122–124). Les principaux appareils spécifiquement conçus pour l'irradiation sont (122,125):

- Le **Gamma Knife® (Elekta)** : Le Gamma Knife® est un appareil permettant une irradiation des faisceaux vers un foyer unique. Ces faisceaux proviennent de 192 sources ou isocentres de **Cobalt-60** de forte activité, contre les tumeurs complexes. Il est utilisé en radiothérapie intracrânienne. La version la plus récente de cet

appareil le **Gamma Knife® Icon™**, facilite le traitement par une absence du cadre invasif. Cet appareil intègre un système d'imagerie 3D qui est la tomographie par ordinateur à faisceau conique (*cone-beam computed tomography* ou **CBCT**), qui est un outil de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). Le **CBCT 3D** permet de détecter les décalages rotationnels, qui sont ensuite corrigés par un calcul des doses résultantes, plutôt que de repositionner le patient.

Le **Gamma Knife®** peut être couplé à un système de repositionnement de la cible par **IRM**. Avec l'IRM la visualisation des certaines tumeurs (prostate, œsophage ou le pancréas) est optimisée, comparé à la CBCT. L'IRM est active en continu durant toute la séance, ce qui permet de réaliser de nouvelles dosimétrie en cas de visualisation de modifications anatomiques de la cibles ou des organes sains avoisinants (126).

- Le **Cyberknife® (Accuray)** : Le Cyberknife® est utilisé en radiothérapie en condition stéréotaxique intra- ou extracrânienne. Il est constitué d'un système de génération de **rayons X** monté sur un bras robotisé, associé à un système d'imagerie en temps réel. Cela permet d'éviter les conséquences liées aux mouvements du patient. L'appareil est constitué d'une paire de tubes à rayons X stéréoscopique dans la salle de traitement, et des détecteurs à écran plat associé. Cela permet une détection précise des mouvements de la cible et un suivi des faisceaux de rayonnements. La fréquence et le moment d'émission des rayons X dépendent du site de la maladie et des facteurs spécifiques liés aux patients. Le suivi en temps réel chez les patients atteints du cancer du poumon par exemple, est réalisé par un modèle appelé **Synchrony™**, qui permet de développer un mode de respiration. Le modèle de respiration étant établi, le bras robotique se déplace pour délivrer les faisceaux de rayonnements.

L'irradiation est précise et se fait à l'aide de multiples faisceaux. Les systèmes de collimation les plus utilisés sont au nombre de trois : les cônes circulaires, le collimateur **Iris™** qui est automatisé, et le minicollimateur multilames (**MLC**).

Auparavant, le CyberKnife® s'appuie sur l'Iris™ pour orienter un faisceau de

rayonnement. Cependant pour les tumeurs irrégulières et de grande taille l'efficacité de la délivrance n'est pas optimale. Un nouveau modèle M6™ du Cyberknife® permet de surmonter ce problème. Le **CyberKnife® M6™** est associé à un système MLC de haute définition (**InCise™**), et est utilisé en SBRT à grand champ (c'est-à-dire lorsque la tumeur est grosse). L'adaptation du MLC a permis une réduction de la durée du traitement et une diminution de la quantité de la radiation. Le CyberKnife est donc passé d'un appareil SBRT à petit champ, à un appareil SBRT avec modulation de l'intensité dédié à un grand champ.

La robotisation de la SBRT a apporté des gains de précision et de suivi des cibles mobiles, élargissant potentiellement le champ des indications aux tumeurs complexes (foie, prostate) et aux nouvelles indications de retraitement (ORL, prostate) (124). Cependant, malgré les nombreuses possibilités offertes théoriquement, la radiothérapie en condition stéréotaxique reste une technique de pointe avec peu d'indications réellement prouvées. Il est donc parfois difficile d'apprécier son index thérapeutique, son statut et sa place dans le répertoire thérapeutique (126).

La Haute Autorité de Santé (HAS) en France a validé l'indication de la SRT dans trois principales situations : le **cancer bronchique non à petites cellules** non opérables pour raison médicale ou refus du patient, les **métastases pulmonaires en croissance lente**, et avec une tumeur primitive contrôlée, les **tumeurs para-rachidiennes**, intra- ou extra-médullaire ou extra-durale.

- **Cancer Bronchique non à petite cellule (CBNPC)** classé T1-T2 non opérable pour raison médicale ou refus du patient : Les résultats de deux études de phase 3 comparant la radiothérapie stéréotaxique à la chirurgie (STARS et ROSEL) sont compilés en 2015. Un total de 58 patients atteints d'un cancer T1-T2a (moins de quatre centimètres) N0 M0 sont inclus. Après trois ans, il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale (95 % Groupe stéréotaxique, groupe chirurgie 79%, $p = 0,14$) entre les deux techniques. Les données La toxicité étaient rassurantes, avec moins de 10 % de complications de grade 3 (pneumonie radique, douleur du lobe pariétal, fractures de côtes, rares : fistule trachéo-

œsophagienne, hémorragie majeure, pleurésie). Ces résultats disparates ont ainsi permis de confirmer l'indication de la radiothérapie stéréotaxique comme alternative à la chirurgie en cas de contre-indication ou de refus des patients. Ces données ont été récemment confirmées par une étude australienne multicentrique randomisée de phase 3 sur les tumeurs T1-T2.

Après deux ans et demi de suivi, le contrôle local était significativement plus élevé chez les patients traités par SRT par rapport au fractionnement conventionnel (14% vs 20% de progrès locaux) (126).

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est ainsi reconnue comme un traitement de référence pour les patients inopérables d'un cancer du poumon de stade précoce. Les excellents résultats observés pour les tumeurs inopérables amènent à s'interroger sur cette approche thérapeutique pour les patients opérables. Cependant, beaucoup d'études prennent fin avant leur phase finale. Par exemple on note : L'étude VALOR (*Veterans Affairs Lung Cancer Surgery Or Stereotactic Radiotherapy* - NCT02984761) a été mise en place en 2017. Elle visait à comparer, chez 670 patients la lobectomie ou segmentectomie à la SRT avec comme objectif principal la survie globale. L'étude RAXSIA (*Surgery Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage up to IA2 (T1a or T1b) Non-small Cell Lung Cancer* - NCT03431415) mise en place en 2018 était une phase II qui visait à comparer chez 160 patients, une lobectomie ou segmentectomie à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec comme objectif principal la probabilité de survie sans récurrence à cinq ans ; elle est notée comme suspendue aux inclusions à la dernière mise à jour de 2021. En conséquence il n'existe pas d'étude comparatives concrètes entre la SRT par rapport à la chirurgie chez les patients opérables atteints d'une tumeur pulmonaire précoce. Les recommandations sont donc basées sur des niveaux de preuves inférieurs. La méta-analyse la plus récente publiée sur cette question a inclus 29,511 patients (chirurgie, $n = 17,146$; radiothérapie en conditions stéréotaxiques, $n = 12,365$) au travers de 30 études. Après 3 ans, il y avait une

différence significative en faveur de la chirurgie par rapport à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en termes de survie globale mais pas en terme de contrôle local. Dans l'analyse en sous-groupe des tumeurs de stade T1 N0 M0, il n'y avait pas de différence significative entre chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques. La chirurgie a généralement entraîné une meilleure probabilité de survie à 3 ans que la SRT. Toutefois, de nombreux biais de publication et l'hétérogénéité des données peuvent avoir influencé ces résultats. En revanche, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques donne des taux de contrôle local similaires à ceux de la chirurgie, quelle que soit l'étendue de la résection chirurgicale. Le risque d'extension ganglionnaire doit être évalué avec attention, car la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ne vise a priori qu'à traiter la lésion parenchymateuse, à la différence de la chirurgie radicale qui peut s'accompagner d'un curage ganglionnaire.

Ces résultats ont des implications cliniques importantes pour les personnes souffrant de comorbidités, d'un âge avancé, d'une faible réserve pulmonaire et d'autres facteurs pouvant contre-indiquer la chirurgie. En effet, si la lobectomie reste le standard de prise en charge des cancers au stade opérable, la SRT est désormais proposée comme une option particulière pour les patients âgés atteints d'affections associées, notamment cardiovasculaires. Le pronostic sombre des séries de patients non traités doit faire proposer à tout patient âgé pouvant le recevoir un traitement par SRT en adaptant le fractionnement pour limiter le risque de toxicité en cas de tumeurs centrales (127,128).

Des nouvelles perspectives se présentent pour la SRT dans le traitement des tumeurs pulmonaires primitives. En effet il est important de savoir si la SRT peut être réalisé en cas d'apparition de nouvelles lésions ou en cas de récurrence d'une lésion traitée. Une étude a été réalisée par l'équipe du MD Anderson Center. Elle consistait en une réirradiation par SRT après radiothérapie classique. Après un suivi médian de 15 mois, le taux de contrôle local était de 92% avec une survie globale de 59%, et une probabilité de survie sans récurrence de 26% (intrathoracique). La toxicité avec une dégradation de la fonction respiratoire a été

observée chez 50% des patients. Le taux de contrôle local était de 73,9% après 1an et de 63,3% après 2ans sans toxicité de grade 4-5, lors d'une étude sur 20 patients réalisée en Corée du sud. En fonction de si la récurrence est locale ou régionale, différentes modalités thérapeutiques sont appliquées. La réirradiation stéréotaxique est à privilégier chez les patients inopérables et celles chez les patients opérables au chirurgien.

Un grand nombre des récurrences sont régionales ou à distance. Un traitement systémique adjuvant notamment avec les immunothérapies devient alors intéressant. En effet, la SRT et les inhibiteurs de point de contrôle ont une action synergique due à la mort cellulaire immunogène induite par la SRT et au mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle (stimulation de la réponse adaptative antitumorale). Les essais en cours sont avec : le durvalumab (PACIFIC-4, NCT03833154), le nivolumab (NCT03110978) ou le pembrolizumab (KEYNOTE-867, NCT03924869). Les patients présentant une mutation sur l'EGFR recevra l'osimertinib après la SRT dans l'étude PACIFIC-4. Ces essais permettraient l'amélioration des résultats de la SRT (127,128).

La fraction unique est le stade ultime de l'évolution du fractionnement de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Deux revues récentes publiées sur le sujet donnent les points clefs de cette approche : fraction unique de l'ordre de 30-34 Gy pour des lésions ≤ 2 cm, situées à plus de 1 cm de la paroi thoracique, et en dehors de la zone centrale. L'essor de la SRT en fraction unique initié par les restrictions liées à la pandémie de *coronavirus disease 2019* (covid-19), se poursuivra compte tenu des résultats observés. En effet, la plupart des études rapportent des taux de contrôle local > 90 %, avec des profils de toxicité acceptables pour peu que la lésion ne soit pas en zone centrale (127).

La SRT est en cours d'investigation dans de nombreuses situations notamment : les métastases cérébrales, le carcinome hépatocellulaire, les métastases hépatiques, l'adénocarcinome du pancréas, les métastases surrenaliennes, le cancer du sein, et les maladies oligométastiques (126).

- **Cancer du Pancréas** : Les indications de la SRT dans le cancer du pancréas fait débat. Le potentiel métastatique élevé de cette tumeur fait perdre de son sens le traitement local intensif par la SRT. En effet, même après chirurgie en marges saines, la survie à cinq ans de patients présentant un envahissement ganglionnaire n'excède pas 5 %. Le voisinage du duodénum impose de limiter la dose totale et la dose par fraction. Les indications dans la littérature sont les tumeurs localement évoluées, après chimiothérapie, les tumeurs *borderline*, les lésions réséquables après une stéréotaxie néoadjuvante, et les récidives après chirurgie ou radiochimiothérapie (126).

La SRT du cancer du pancréas localement évolué est option de traitement émergente. Le traitement se basait sur une chimiothérapie par le FOLFIRINOX (5 fluoro-uracile, irinotecan et oxaliplatine) avec ou sans la gemcitabine, suivi d'une chirurgie. Une revue de littérature a été réalisée sur les essais prospectifs et retrospectifs, évaluant la SRT dans le cancer du pancréas localement évolué, associée ou non à de la chimiothérapie.

La SRT est intéressante chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué, chez qui on ne met pas en évidence la progression métastatique de la maladie après traitement systémique.

Un bon taux de contrôle local (supérieur à 70%) est observé dans la plupart des études, sans effet sur la survie globale. La SRT comparée à la radiothérapie classique présente un taux de survie globale à 2ans supérieur (26,9% vs 13,7%). Le taux de contrôle local apres chimioradiothérapie était supérieur au taux apres chimiothérapie exclusive. Le contrôle local est un objectif important pour le traitement des cancers du pancréas localement évolués car il pourrait se traduire par une amélioration de la qualité de vie en diminuant la douleur et en retardant la survenue d'ictère ou d'occlusion par sténose duodénale. Il devient donc important de déterminer le contrôle local et les outils et critères d'évaluation de celui-ci. Cependant, le contrôle local est prédictif de la douleur et non de la survie. On observe un taux de survie globale supérieure lorsque la radiothérapie est précédée

et/ou suivie d'une thérapie systémique. La dose standard pour optimiser le taux de contrôle local et minimiser la toxicité n'existe toujours pas. La distance entre le volume cible et les organes à risque est un facteur important. La dose fixée à 25Gy a montré un taux de contrôle de 100% mais avec un haut risque de toxicité, par conséquent n'est plus appliquée. Des règles de prescriptions précises restent à être définies.

La toxicité digestive (vomissement, ulcération, saignement gastro-intestinal), surtout duodénale est assez importante et dépend de la dose. Les toxicités aiguës de grade 3 ou plus varient de 0 à 22%, les toxicités tardives de grade 3 et plus entre 0 et 44%. Un fractionnement de la dose permet de réduire la toxicité.

Chez les patients inopérables, la SRT pourrait améliorer la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule. Des bons résultats en termes de survie globale s'observent lorsque la SRT est intégrée au traitement systémique. Un résultat optimal est observé lorsque la SRT est réalisée après chimiothérapie d'induction de 3-4mois, puis suivie d'une reprise de la chimiothérapie. Il n'existe donc pas de pause thérapeutique grâce à la SRT. Il existe par conséquent un bénéfice locorégional de la radiothérapie à forte dose et un bénéfice systémique de la chimiothérapie sans interruption de traitement systémique.

Une approche néoadjuvante avant une chirurgie est intéressante. Une étude comparative entre trois groupes ayant reçu une chimiothérapie exclusive, une chimioradiothérapie classique et une chimiothérapie avec une SRT. Les groupes ayant reçu la SRT présente une augmentation importante de la survie globale après chirurgie par rapport à la chimio seule (30mois contre 21mois) et par rapport à la radiothérapie classique (29mois contre 16mois). La réponse pathologique complète était également plus importante dans le groupe avec la SRT. Les complications postopératoires n'étaient pas augmentées par rapport à la radiothérapie classique.

La position du pancréas peut varier et atteindre jusqu'à 20mm dans toutes les directions. L'adaptation dosimétrique quotidienne pour environ la moitié des

fractions permet une amélioration du traitement de la cible en épargnant les organes à risque. La radiothérapie guidée par l'IRM pourrait faciliter cette adaptation en permettant la délinéation précise des tissus mous et une imagerie en temps réel. Actuellement, un essai est en cours pour évaluer le bénéfice de la radiothérapie adaptative guidée par l'IRM Linac dans la stéréotaxie du cancer du pancréas localement évolué (NCT04115254).

La SRT est prometteuse dans le traitement du cancer du pancréas localement évolués, mais nécessite des essais prospectifs. L'association de la SRT avec la FOLFIRINOX devrait également être étudiée d'avantage. Un essai est en cours pour évaluer l'escalade de la dose dans la SRT, après chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou gemcitabine/abraxane (NCT02873598). Le NBTXR3 est un type de nanoparticules fonctionnant tel un « *radioenhancer* », c'est à dire, pour potentialise l'effet des rayonnements ionisants. Un essai de phase I autorisé par la FDA est en cours pour évaluer le NBTXR3 activé par la radiothérapie dans le cancer du pancréas localement évolué (NCT04484909) (129).

- **Carcinomes Hépatocellulaires :** Les traitements standards des tumeurs hépatiques par transplantation hépatique ou résection chirurgicale et la radiothérapie sont de plus en plus surpassée par la fréquence des tumeurs hépatiques. La SRT est parfois la seule option de traitement local et trouve progressivement sa place pour ces tumeurs, même si la reconnaissance des indications mériterait une meilleure uniformisation des recommandations internationales. En effet, de nombreuses sociétés savantes recommandent l'utilisation de la SRT. Celle-ci est considérée comme étant une alternative à la radiofréquence hépatique pour les patients atteints de carcinomes hépatocellulaires localisés non résécables. L'American society for Radiation Oncology recommande fortement la radiothérapie chez les patients non-candidats aux autres options curatives, de réponse incomplète ou rechute locale après ablation par radiofréquence, chimioembolisation transartérielle ou chirurgie. Les premières données des nouvelles techniques de radiothérapie adaptative et de

radiothérapie guidée par IRM, dont les objectifs sont d'améliorer le ciblage et de diminuer la toxicité hépatique ou gastro-intestinale, confirment les excellents résultats de la radiothérapie stéréotaxique hépatique et permettent d'étendre les indications potentielles à des localisations jusqu'alors difficiles à traiter. Cependant, il y a un manque d'étude de phase 3 prospectif et peu de données comparatives pour placer la SRT comme thérapie curative au même titre que la radiofréquence ou la chirurgie (130).

La stéréotaxie et l'immunomodulation est une stratégie en plein essor. Elle se base sur l'effet abscopal (effet provoqué par l'irradiation sur les tissus éloignés du site irradié) observé lors de l'association de la radiothérapie avec l'Ipilimumab. Cette association entraîne une synergie immunomodulatrice permet une stimulation de la réponse adaptative antitumorale. Ce concept thérapeutique est en cours d'investigation avec les anti-PD1/PDL1, les anti-CTLA4 et le GM-CSF (126).

2.2. La Hadronthérapie par les Ions Carbones

Les **ions carbonés** présentent une meilleure efficacité radiobiologique que les **protons**. La distribution de la dose est meilleure et permet de mieux cibler les tumeurs tout en épargnant les organes voisins.

La capacité des ions carbonés à délivrer une énergie plus importante aux tumeurs profondes en contournant les structures saines, est due à leurs propriétés physiques. Les ions carbonés ont une charge, une masse et une énergie initiale supérieure à celle des protons ou des photons. L'efficacité de la radiothérapie par les ions carbonés (RTIC), est associée à la capacité des ions carbonés à induire des dommages plus complexes à l'ADN. Ces dommages sont indépendants du cycle cellulaire (contrairement aux protons ou photons), et entraînent une augmentation de la mortalité tumorale. Dans la RTIC, les altérations de l'ADN se font sans l'aide des radicaux libres d'oxygène contrairement à la protonthérapie. En effet, l'un des principaux mécanismes de résistances à la protonthérapie est l'hypoxie. La RTIC peut donc être employée pour pallier à ces résistances, mais également pour traiter certaines tumeurs (64,131).

La RTIC a pour indication les tumeurs malignes radiorésistantes ou non, nécessitant des fortes doses et qui sont proches de structures radiosensibles saines. La RTIC est toujours considérée comme traitement expérimentale pour certaines tumeurs, et des études cliniques comparatives avec d'autres thérapies ne sont pas encore réalisées. Les indications acceptées de la RTIC dans les pays et centres où disposant de cette thérapie sont (131):

- Le **Cancer du pancréas** : C'est une tumeur hypoxique et radiorésistante à la protonthérapie. Une combinaison entre la RTIC et la Gemcitabine ou la radiothérapie par modulation d'intensité sont en cours d'évaluation pour traiter cette tumeur. La RTIC peut être utilisée comme thérapie néoadjuvante avant une chirurgie.
- Le **Carcinome Hépatocellulaire** : La RTIC permet une meilleure radiosensibilisation comparée à la SBRT ou la protonthérapie en théorie.
- Le **Cancer Rectal récidivant** : La RTIC donne des résultats prometteurs chez les patients atteints de cette tumeur comme traitement curatif ou adjuvant après une chirurgie.
- Le **cancer de l'œsophage** : La RTIC est utilisée comme traitement néoadjuvant.
- Les **Cancer de la tête et du cou** : Ce sont des cancers hypoxiques et radiorésistants. Quelques cancers sont sensibles à la RTIC notamment : le carcinome adénoïde kystique (en monothérapie ou en association avec la radiothérapie par modulation d'intensité), le neuroblastome, le mélanome de l'uvée, le mélanome muqueux, le gliome, etc.
- Les tumeurs extracrâniennes des os et le sarcome du tissu mou.
- Le **Cancer du poumon non à petites cellules** : La thérapie par les ions carbone donne des résultats satisfaisant comparée à la SBRT. La RTIC a un faible risque d'engendrer une pneumonie, que les autres radiothérapies.
- Le **Cancer de la Prostate** : La RTIC a une efficacité élevée dans le traitement de la prostate. Le cancer de la prostate est le plus traité par la RTIC.

- Le **Cancer du Col de l'Utérus** : C'est un cancer profond entouré par des organes radiosensibles, hypoxiques et radiorésistants, ce qui fait de cette tumeur un candidat propice pour évaluer la RTIC.

2.3. Radiothérapie FLASH

Les effets biologiques de la dose de rayonnement sur les organes à risque autour des volumes cibles tumoraux constituent une contrainte majeure de limitation de dose en radiothérapie. Cela peut signifier que la tumeur ne peut pas être complètement détruite et que l'efficacité de la radiothérapie sera diminuée. Ainsi, les moyens de réduire les dommages aux tissus sains ont toujours été un sujet d'intérêt particulier dans la recherche en radiothérapie. Les technologies de radiothérapie modernes telles que la tomothérapie hélicoïdale, la radiothérapie à modulation d'intensité et la radiothérapie par protons peuvent réduire les dommages causés par les rayonnements aux tissus sains. Les résultats récents d'expérimentations animales montrent que la radiothérapie FLASH (RT-FLASH) peut réduire les dommages radio-induits dans les tissus sains sans diminuer l'efficacité antitumorale. La radiothérapie FLASH est la délivrance d'un rayonnement à très haut débit de dose supérieur de plusieurs ordres de grandeur à ce qui est actuellement utilisé en radiothérapie clinique conventionnelle, et a le potentiel de révolutionner l'avenir du traitement du cancer. La radiothérapie FLASH induit un phénomène connu sous le nom d'effet FLASH, par lequel le rayonnement à ultra-haut débit de dose (≥ 40 Gy/s) réduit les toxicités tissulaires normales couramment associées à la radiothérapie conventionnelle, tout en maintenant le contrôle local de la tumeur. Le ou les mécanismes sous-jacents responsables de l'effet FLASH ne sont pas encore complètement élucidés, mais un rôle prédominant pour la tension en oxygène et la production d'espèces réactives de l'oxygène est l'hypothèse valide la plus récente. En effet la RT-FLASH entraîne une consommation locale d'oxygène beaucoup plus rapide que l'oxygénation des tissus, ce qui entraîne une hypoxie induite par les radiations transitoires. Cependant, le mécanisme derrière les réponses différentielles des tissus sains et tumoraux reste incertain et les différentes hypothèses explicatives nécessitent une vérification plus expérimentale (132,133).

La RT-FLASH pourrait potentiellement changer les théories de la radiobiologie. Le **premier changement** peut concerner les cinq R de la radiobiologie : réparation de l'ADN, réoxygénation, repeuplement, redistribution et radiosensibilité intrinsèque. Le délai d'administration de RT-FLASH est trop court pour que la réoxygénation, le repeuplement et la redistribution se produisent, ou la réoxygénation, le repeuplement et la redistribution peuvent se produire mais ne peuvent pas influencer l'effet de la radiothérapie car la RT-FLASH n'est effectuée qu'une seule fois. Par conséquent, la RT-FLASH peut être liée à deux R : la réparation de l'ADN et la radiosensibilité intrinsèque. Le **deuxième changement** peut être la dose limite de tissu sain, car des études précliniques ont confirmé que, par rapport à une irradiation à débit de dose conventionnelle, RT-FLASH a besoin d'une dose plus élevée pour provoquer le même degré de toxicité (fibrose pulmonaire, toxicité cutanée). Cependant, des expériences animales supplémentaires sont nécessaires pour prouver que la RT-FLASH peut fournir une meilleure protection aux tissus sains. Le **troisième changement** potentiel est la stratégie globale de traitement. En effet, étant donné que la RT-FLASH n'est effectuée qu'une seule fois pendant une très courte période, une chimioradiothérapie simultanée n'est pas possible ; seules les chimiothérapies néoadjuvante et adjuvante peuvent être administrées. Le **quatrième changement** pourrait être la fraction de radiothérapie. Si la technologie RT-FLASH est utilisée dans la pratique clinique et se développe progressivement, la radiothérapie à fraction unique sera largement utilisée pour remplacer les fractions multiples actuelles de la radiothérapie (133).

Pour que la RT-FLASH devienne la principale technologie de radiothérapie en application clinique, davantage d'expérimentations animales sont nécessaires. Aussi, la plupart des études sur la radiothérapie FLASH ont utilisé des faisceaux d'électrons à faible pénétration tissulaire, ce qui présente une limitation pour la traduction en pratique clinique. Une autre méthode d'administration FLASH prometteuse est la protonthérapie, car la dose peut être déposée plus profondément dans les tissus. Cependant, les études sur les protons FLASH sont actuellement rares (133).

Le premier patient humain présentant un lymphome cutané a reçu la RT-FLASH en Suisse en 2018. La réponse tumorale a été rapide, complète et durable avec un recul court de 5 mois avec une faible atteinte aux tissus sains. Ces observations prometteuses conduisent à une évaluation clinique plus approfondie de la RT-FLASH (134).

3. Les Médicaments Radiopharmaceutiques

La classe des médicaments radiopharmaceutiques est en plein essor dans le traitement de plusieurs types de cancers. Les atomes radioactifs ou **radionucléides** sont délivrés directement aux cellules tumorales, ou le microenvironnement tumoral. Contrairement à la radiothérapie externe, la radiation est délivrée de façon systémique ou loco régionale, comme la chimiothérapie ou la thérapie ciblée. La radiation est cytotoxique et se base sur l'expression des marqueurs spécifiques à la tumeur, à la différence de la chimiothérapie qui entraîne un arrêt de la prolifération. La thérapie par des radiopharmaceutiques nécessite un maximum de cinq injections et présente une toxicité relativement faible.

Les Radionucléides délivrent la radiation sous forme de **photons** (rayons **X** et γ), **électrons (particules- β)**, ou de **particules- α** . Il y a possibilité de visualiser les radionucléides par des techniques d'imagerie. Les photons sont plus utilisés pour l'imagerie que comme radiation cytotoxique.

Les **particules- β** émises à partir du noyau atomique, sont les plus utilisées en radiopharmacie du fait de leur disponibilité mais également parce que ces particules émettent aussi des photons. Les particules- β couramment utilisés sont le **Samarinium-153**, le **Luténium-177**, l'**Yttrium-90**, et l'**Iodine-131** qui est le plus connu et indiqué dans le traitement du cancer de la thyroïde.

Les **particules- α** sont émises par le noyau d'un atome radioactif. Elles causent des dommages plus importants sur l'ADN des cellules cancéreuses, que les électrons. Les particules- α possèdent une courte portée ce qui réduit la toxicité pour les organes normaux. Ce sont : l'**Astatine-211**, le **Bismuth-212 et 213**, l'**Actinium-225**, le **Radium-223** et le **Thorium-227**.

La radiation est délivrée soit directement, soit par le biais de vecteurs (les anticorps, les peptides, les petites molécules, les nanoparticules et les microsphères) **Figure 21**. Ces vecteurs se lient sur des cibles spécifiques des cellules tumorales. Les peptides et anticorps radiomarqués sont en cours d'étude clinique, et le concept des nanoparticules et des liposomes sont en études préclinique. Les microsphères de résine et de verre sont déjà autorisées à être utilisées notamment avec l'**Yttrium-90** dans le traitement du carcinome hépatocellulaire ou les métastases hépatiques (135,136).

Les agents radiopharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché sont :

- Le **Radium-223 (XOFIGO™)** : Le radium est un analogue du calcium. Le XOFIGO™ est indiqué dans les métastases osseuses du cancer de la prostate. Il est en cours d'évaluation en association avec le Docétaxel, le Paclitaxel, l'Olaparib, l'Enzalutamide, l'Abiratérone, le Pembrolizumab et la radiothérapie externe.
- **L'Yttrium-90** : les microsphères de résine (**SIR-Spheres™**) et les microsphères de verre (**TheraSphere™**), chargées en Yttrium, sont indiqués dans le carcinome hépatocellulaire.
- Le **Samarium-153 (QUADRAMET™)** : Il est indiqué comme traitement palliatif chez les patients présentant des métastases osseuses des cancers de la prostate, du sein, etc. Il est en cours d'évaluation dans le traitement de l'ostéosarcome.
- **L'Iobenguane I-131 (AZEDRA™)** : le méta-iodobenzylguanidine ou iobenguane (petite molécule analogue de la noradrénaline), marqué par l'Iodine-131, est indiqué chez les patients de plus de 12ans atteints du phéochromocytome (tumeur surrénalienne) ou le paragangliome métastatique non opérable.
- Le **Luténium-177 (LUTATHERA™)** : Le Lu-177 cible les récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrine gastroenteropancréatiques. Le luténium est en cours d'investigation pour cibler l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA).

Les stratégies en cours de développement consistent en l'élaboration de vecteurs pour un meilleur ciblage notamment :

- les anticorps anti-CD20, -CD33, -CD45, -CD37 avec l'Iodine-131, l'Yttrium-90, l'Astatine-211 ;
- Les peptides comme l'octréotide avec le Luténium-177 et l'Yttrium-90 ;

- Les petites molécules comme le PSMA avec le luténium-177
- Les nanoparticules et microsphères avec l'Iodine-131.

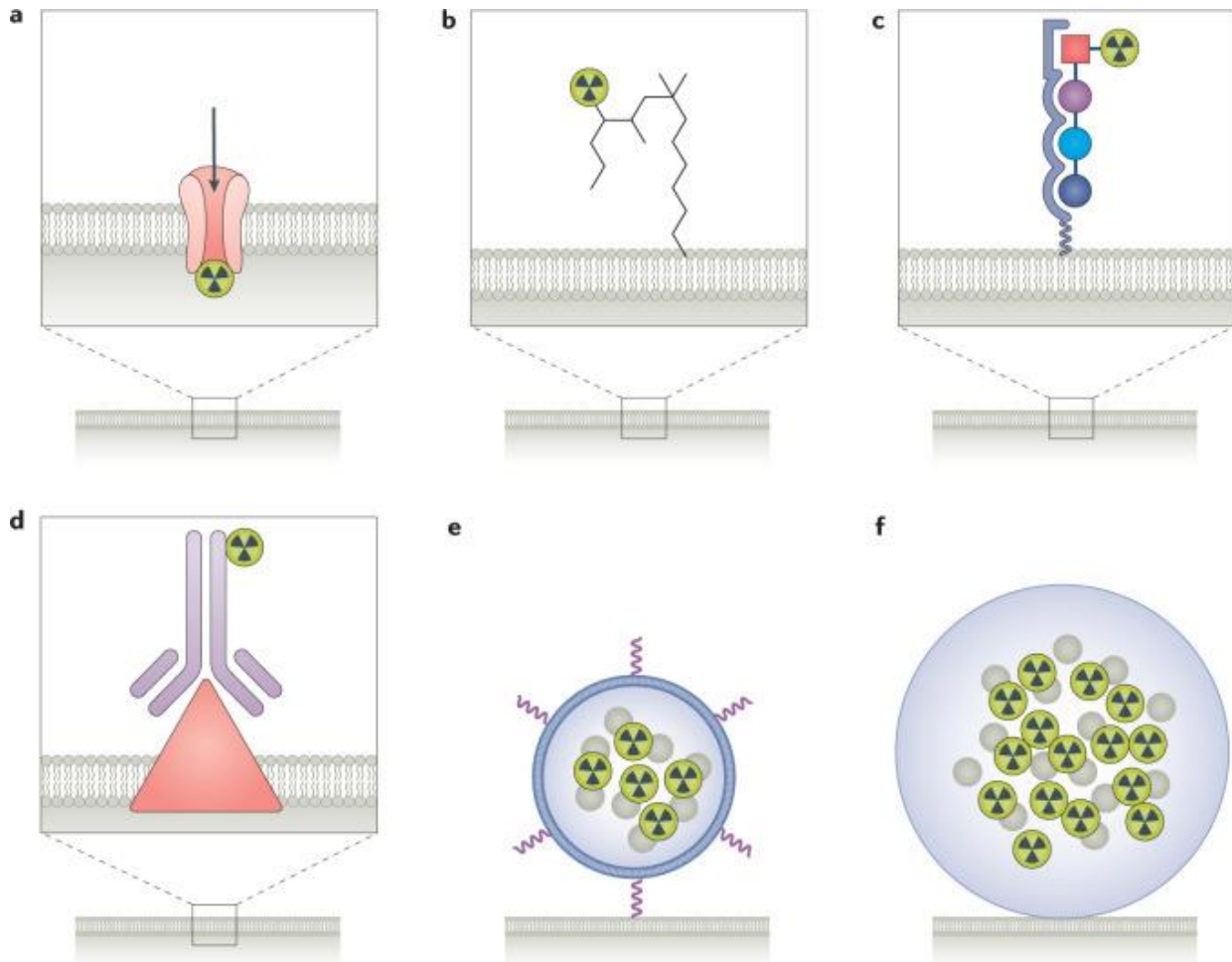


Figure 21: Modes de Distribution des Radiations (136). Distribution directe du radioélément (a) ; Distribution par une petite molécule (b) ; Distribution par un Peptide (c) ; Distribution par un anticorps (d) ; Distribution par une nanoparticule (e) ; Distribution par une microsphère (f).

Les radiopharmaceutiques peuvent être utilisés en imagerie. L'imagerie permet une évaluation de l'accumulation du radiopharmaceutique dans la tumeur, un suivi de la réponse au traitement et permet également de planifier le traitement du patient. L'imagerie en 3D de la tomographie par émissions de positons (PET) couplé à un ordinateur (PET/CT) est utilisée.

- Le **Gallium-68** ciblant le PSMA est récemment autorisé dans l'imagerie par PET/CT chez les patients atteints du cancer de la prostate métastaté ou non (137).
- La **18F-Fludarabine** (18F-FDB) est une nouvelle alternative utilisé dans la TEP. La Fludarabine est un analogue nucléoside utilisé dans le traitement de certaines hémopathies malignes. Lorsqu'elle est marquée au fluor 18, elle permet une détection de ces maladies. Le 18F-FDB permet un meilleur ciblage de la tumeur, une diminution du processus inflammatoire, par rapport à la 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG). La 18F-FDB a une affinité pour les tissus lymphomateux comme dans le myélome multiple, le lymphome folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome diffus à grandes cellules B. La 18F-FDB permet également une détection du glioblastome avec une efficacité supérieure à celle du 18F-FDG (138).

IV. Chimiothérapie Cytotoxique

1. Les Agents Alkylants

➤ Le Melphalan :

Le Melphalan (**EVOMELA™**), est indiqué sous forme injectable à forte dose, comme traitement avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de **myélome multiple** ; ou comme traitement palliatif chez les patients ne pouvant pas recevoir une thérapie par voie orale (139).

Le **Melphalan Flufenamide (PEPAXTO™)**, en association avec la Dexaméthasone, a récemment été approuvé pour traiter les patients adultes atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire, après un traitement par un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur, et un anticorps monoclonal anti-CD38 (140).

➤ La Mitomycine :

Le **JELMYTO™** a récemment obtenu comme indication, le traitement des patients atteints du **cancer urothélial** du tractus supérieur de faible grade. C'est une nouvelle formulation de la Mitomycine sous forme de gel (ce qui permet un contact plus long de la Mitomycine avec le tissu des voies urinaires), et représente le premier traitement non chirurgical chez les patients atteints de cette pathologie (141,142).

2. Les Antimétabolites

➤ Le Pémétréxed :

Le Pémétréxed a longtemps été utilisé pour traiter les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules et le mésothéliome pleural. Il est en cours d'évaluation en association avec d'autres agents anticancéreux notamment le **Pembrolizumab** (anti-PD-L1), l'**Osimertinib** (inhibiteur de l'EGFR), ou le **Bévacizumab** (inhibiteur du VEGFR), dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (143–145).

➤ **Le Raltitrexed :**

Le Raltitrexed est déjà indiqué dans la prise en charge des cancers colorectaux. Il augmenterait les effets antitumoraux de l'**Apatinib** (inhibiteur du VEGFR) dans le traitement du carcinome de l'œsophage non squameux (146). Il augmente également la sensibilité des cellules du carcinome de l'œsophage à la radiothérapie (147).

➤ **La Gemcitabine :**

La Gemcitabine est utilisée dans la prise en charge d'un certain nombre de cancers, notamment le cancer de l'ovaire, du sein, du poumon non à petites cellules et du cancer du pancréas. Cette molécule est en cours d'investigation dans la prise en charge du glioblastome et des carcinomes des voies biliaires (148,149).

3.Les Inhibiteurs des Topoisomérases

➤ **L'Irinotécan :**

La nouvelle formulation de l'Irinotécan sous forme de liposome (**ONIVYDE™**), est indiquée en association avec le fluoro-uracile et leucovorin (Acide folinique), chez les patients atteints de l'adénocarcinome métastatique de la prostate, après un traitement par la Gemcitabine (150). Cette nouvelle formulation a permis de résoudre le manque de biodisponibilité de l'Irinotécan, et contourner la formation de son métabolite SN-38 qui est plus actif que l'Irinotécan.

L'Irinotécan est utilisé en association avec plusieurs autres thérapies. L'association entre l'Irinotécan, le fluoro-uracile et le leucovorin, est appelé protocole **FOLFIRI**. Le FOLFIRI a démontré son efficacité dans le traitement du cancer colorectal. Cette association est en cours d'évaluation dans la prise en charge du cancer des voies biliaires et le cancer gastrique métastatique. L'ajout de l'Oxaliplatine au FOLFIRI (**FOLFOXIRI**), permet une augmentation de l'efficacité du traitement du cancer colorectal, et du cancer du pancréas avancé (après augmentation de la dose en Irinotécan). Le FOLFOXIRI est testé avec certains anticorps monoclonaux comme le Bévacicumab, le Cétuximab et le Panitumumab.

D'autres stratégies consistent en une association de l'Irinotécan avec des dérivé de la platine (cancers broncho-pulmonaires), des inhibiteurs de la tyrosine kinase (Apatinib, Dasatinib, Lapatinib, etc.), et des inhibiteurs du mTOR (cancer colorectal) (151).

➤ Le **Topotécan** :

Le Topotécan (**HYCAMTIN™**) est longtemps utilisé dans la prise en charge du cancer de l'ovaire et du poumon à petites cellules. Il est en cours d'étude dans certaines pathologies comme le rétinoblastome, le neuroblastome (sous forme de liposome) et le cancer du poumon à petites cellules (en association avec un inhibiteur de l'ATR, le M6620) (152–154).

➤ La **Daunorubicine** et la **Cytarabine** :

Le **VYXEOS™** est une formulation liposomale de la Daunorubicine (inhibiteur de la topoisomérase II) avec la Cytarabine (Antimétabolite). Cette association est indiquée chez les patients (adultes et pédiatrique de plus d'un an) nouvellement diagnostiqués, atteints de leucémie aigüe myéloïde, ou de leucémie aigüe myéloïde associée à une myélodysplasie (155).

➤ La **Doxorubicine** :

C'est un antibiotique à propriété antitumorale, utilisé dans le traitement de nombreux cancers. La Doxorubicine a un effet toxique pour les cellules saines, notamment les cellules rénales. Une association de la Doxorubicine avec l'**Apigénine** (est un flavonoïde possédant une activité antioxydant, antiinflammatoire et antitumorale légère), a permis une protection par l'Apigénine contre la néphrotoxicité induite par la Doxorubicine, sans pour autant diminuer son activité cytotoxique (156).

➤ L'**Etoposide** :

L'Etoposide est en cours d'investigation dans la prise en charge du cancer du poumon à petites cellules métastasé, en association avec une platine et le Pembrolizumab, ou une platine et l'Atezolizumab. Ces deux associations se sont avérées être efficaces (157,158).

4. Les Anti-fusoriaux Mitotiques

➤ Le **Docétaxel** :

L'indication du Docétaxel était limitée au cancer de la prostate résistant à la castration. Des études récentes démontrent l'efficacité de la chimiothérapie par le Docétaxel, dans le traitement du cancer de la prostate sensible aux hormones ou hormonodépendant à un stade avancé ou précoce. Le Docétaxel est un agent cytotoxique qui agit bien dans tous les stades du cancer de la prostate (159,160).

Une injection intraveineuse du Docétaxel contient de l'éthanol, ce qui peut causer chez certains patients une intoxication alcoolique pendant ou après le traitement. Cet effet doit être pris en compte avant d'engager le traitement (161).

5. Les Inhibiteurs du Protéasome

➤ L'**Ixazomib**

Le **NINLARO™** est un inhibiteur réversible du protéasome, indiqué en association avec la Dexaméthasone et le Lénalidomide, dans la prise en charge des patients atteints du myélome multiple, et ayant reçu un traitement antérieur (162).

➤ Le **Carfilzomib**

Le **KYPROLIS™** était indiqué en monothérapie chez les patients atteints du myélome multiple récidivant ou réfractaire après une ou plusieurs thérapies. Le Carfilzomib est utilisé en association avec la Dexaméthasone et le Lénalidomide, dans le traitement du myélome multiple après une à trois thérapies. Il est également utilisé avec le Daratumumab et la Dexaméthasone pour les mêmes indications (163,164).

6. Les Inhibiteurs des ADN Méthyl-transférases

➤ La **Décitabine** et la **Cédazuridine** :

Cette association (**INQOVI™**) était en évaluation dans le traitement de certaines hémopathies malignes comme les syndromes myélodysplasique, la LMC à monocytes, la leucémie aigue myéloblastique, le gliome et les tumeurs solides. L'INQOVI™ obtient plus

tard une autorisation d'utilisation chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques, après ou sans traitement antérieur. La Décitabine est un antimétabolite inhibiteur des ADN méthyl-transférases. Elle est dégradée par une enzyme appelée la cytidine désaminase au niveau gastro-intestinal et du foie. La Cédazuridine intervient pour inhiber cette enzyme, ce qui permet une augmentation de la biodisponibilité de la Décitabine (165,166).

➤ **L'Azacitidine :**

L'Azacitidine (**VIDAZA™**) était indiqué dans le traitement des syndromes myélodysplasiques. La nouvelle indication de l'Azacitidine par voie orale (**ONUREG™**), est la poursuite du traitement des patients adultes, atteints de leucémie aigüe myéloïde après une rémission complète, après une chimiothérapie intense (167)]

➤ **La Guadécitabine :**

Cette molécule était en cours d'étude clinique phase 3 pour le traitement des syndromes myélodysplasiques et de la leucémie aigüe myéloïde. Les résultats ce sont avérés non satisfaisant. La Guadécitabine est en cours d'évaluation dans d'autres pathologies cancéreuses (168).

7.Les Inhibiteurs d'Histone Désacétylases

La condensation de la chromatine est contrôlée par des changements des extrémités N-terminales des histones. Ces modifications catalysées par des enzymes, sont à type de phosphorylation, d'acétylation ou de méthylation.

L'acétylation des histones se fait par ajout d'un groupement acétyl sur les extrémités N-terminale, grâce aux histones-acétylases. Les **histones désacétylases** (HDAC) s'opposent aux histones acétylases, ce qui entraîne une fermeture de la chromatine. Les histones désacétylases (au nombre de dix-huit) permettent un passage de la chromatine d'un état ouvert (permet la formation des protéines), à un état condensé (blocage de la synthèse protéique).

Certaines cellules tumorales surexpriment certaines HDAC. Cela permet une répression de la transcription des gènes suppresseurs de tumeur. Une inhibition des HDAC, permettrait une réexpression de ces gènes.

Les inhibiteurs des HDAC permettent l'induction de l'apoptose cellulaire, et la répression de l'angiogenèse. Les inhibiteurs des HDAC utilisés ou en cours de développement sont le plus souvent indiqués en oncohématologie (169).

- Le **Vorinostat (ZOLINZA™)** et la **Romidepsine (ISTODAX™)**, sont les premières molécules de cette classe à être mise sur le marché pour le traitement du lymphome T cutané (170).
- Le **Belinostat (BELEODAQ™)** est utilisé chez les patient atteints du lymphome périphérique T (171).
- Le **Panobinostat (FARYDAK™)**, est indiqué par voie orale pour le traitement du myélome multiple, après deux thérapies comme le Bortézomib et un agent immunomodulateur (172).
- L'**Entinostat** est en cours de développement pour le traitement du cancer du sein hormonorésistant (173).
- D'autres molécules sont en cours d'investigation notamment : le **Mocetinostat** (hémopathies malignes), le **Domatinostat** (hémopathies malignes, carcinome à cellules de Merkel), le **Givinostat**, l'**Abexinostat**, le **Resminostat**, le **Fimepinostat**, le **Ricolinostat**, la **Citarinostat**, etc.

8. Les Inhibiteurs des Histones déméthylases

La régulation de la transcription se fait par des modifications des extrémités N-terminale des histones. L'une de ces modifications est la méthylation des histones.

La méthylation se déroule sur les résidus de lysine et d'arginine des queues des histones. La méthylation effectuée par les histones méthyl transférase, contrairement à l'acétylation peut soit aboutir à une activation de la transcription, soit à sa répression. La méthylation joue un rôle dans l'expression génétique, la réplication, et le maintien de la stabilité du génome.

La déméthylation est effectuée par les **histones déméthylases (HDM)**. L'expression des HDM sont dérégulées dans les cellules cancéreuses (174,175). Les HDM sont divisés en deux sous-groupe qui sont : les déméthylases spécifiques de la lysine 1 et 2 (LSD1/2) qui sont

dépendants de la flavine adénine dinucléotide, et la famille JMJD.

Une surexpression du **LSD1** est retrouvée dans de nombreux cancers. Cette surexpression est liée la prolifération, la différenciation cellulaire, la biologie de cellules souche, et la transformation maligne. Une inactivation du LSD1 dans les cellules cancéreuses, permet une potentialisation de l'immunité antitumorale et des points de contrôle.

L'inhibition du LSD1 permet un arrêt de la prolifération, de la différenciation, de l'invasion et de la migration. Le dysfonctionnement de cette enzyme est retrouvé dans certains cancers comme la leucémie aigüe myéloïde et lymphoïde, et l'adénocarcinome du poumon, le carcinome squameux de l'œsophage, le cancer de la prostate résistant à la castration.

Les inhibiteurs du LSD1 sont en cours d'évaluation. La **Tranylcypromine** est un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), possédant également un effet inhibiteur su la LSD1 (la MAO et la LSD1 sont homologues). Elle possèderait une activité chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloïde et le neuroblastome. A partir de cette molécule, des nouvelles ont été développées : l'**Iadademstat** (leucémie aiguë myéloïde et les tumeurs solides), le **GSK2879552** (cancer du poumon à petites cellules, leucémie aigüe myéloïde et les syndromes myélodysplasiques en association en l'Azacitidine), l'**INCB059872** (sarcome d'Ewing, hémopathies malignes, la myélofibrose, etc), le **Bomedemstat** (myélofibrose, leucémies aiguës myéloïdes et syndromes myélodysplasiques), le **CC-90011** (lymphome non Hodgkinien), etc (176).

Certaines molécules sont inhibitrices des **histones méthyltransférases** (HMT). La plupart ont pour cible l'**EZH2** (*enhancer of zeste homologue 2*) qui est un domaine de l'HMT. L'EZH2 est surexprimé dans certains cancers. Le **Tazemetostat** (**TAZVERIK™**) est la seule molécule possédant une autorisation d'utilisation temporaire chez les patients atteints du lymphome folliculaire récidivant, EZH2-positif. Le **Valemetostat** (leucémie à lymphocytes T) et le **Liramostat** (cancer de la prostate) sont en cours de développement (177).

V. Hormonothérapie

1. Traitement du Cancer de la Prostate

➤ Les Antagonistes de la LH-RH ou GnRH :

Les antagonistes de la LH-RH sont le plus souvent indiqués dans le **cancer de la prostate** au stade avancé, et permettent une **castration médicale**. Ce sont des thérapies de privation androgénique. Ils causent des effets indésirables mais moindre par rapport aux agonistes de la GnRH (178).

- **Relugolix (ORGOVYX™)** (179): C'est la deuxième molécule après le Dégarélix ayant obtenu une autorisation d'utilisation dans le cancer avancé de la prostate. Le Relugolix a une action rapide dans la suppression du taux de testostérone (180).
- Le **Relugolix**, l'**Elagolix**, le **Linzagolix**, l'**Opigolix** et le **Sufugolix**, ont démontré leur effet dans des pathologies non cancéreuses à savoir l'endométriose et les fibromes utérins.

➤ Les Antiandrogènes :

- Les **Antiandrogènes Stéroïdiens** :
 - **Abiratérone (ZYTIGA™)**: L'Abiratérone est indiqué dans le cancer de la prostate à un stade avancé métastatique résistant à la castration. L'Abiratérone a récemment obtenu une autorisation d'utilisation dans le cancer métastatique de la prostate à un stade précoce en association avec la Prednisone (181). L'Abiratérone est en cours d'évaluation en association avec plusieurs thérapies :
 - +**Cabozantinib**, le **Nivolumab** et la **Prednisone** dans le cancer de la prostate sensible aux hormones (182) ;
 - +**Olaparib**, potentialise l'activité antitumorale dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, comparé à l'abiratérone seul (183).

L'Abiratérone serait plus efficace que d'autres molécules chez les hommes de couleur. En effet le cancer de la prostate dans cette population présente des caractéristiques moléculaires spécifiques, notamment le récepteur d'androgène et les enzymes liés au métabolisme de l'androgène (184).

- Les **Antiandrogènes non Stéroïdiens** :
 - **Enzalutamide (XTANDI™)** (185): l'Enzalutamide a reçu sa première indication pour traiter le cancer de la prostate à un stade avancé métastatique. L'Enzalutamide est actuellement approuvé pour traiter le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, et le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration.
 - **Apalutamide (ERLEADA™)** (186): L'Apalutamide est une nouvelle molécule récemment approuvé pour traiter le cancer métastatique de la prostate sensible à la castration, et le cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration.

2.Traitement du Cancer du Sein

Les maladies cancéreuses du sein sont le plus souvent dépendantes de l'estrogène car possèdent ses récepteurs. L'hormonothérapie ou thérapie endocrinienne, s'est longtemps basée sur l'administration des antiestrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase.

Certaines patientes peuvent présenter une résistance endocrinienne qui peut être primaire (c'est-à-dire que la tumeur ne répond pas à une thérapie endocrinienne initiale), ou acquise (lorsque la résistance apparaît après une hormonothérapie). Ces résistances sont dues à une perte du récepteur d'estrogène, l'altération de son activité, ou des mutations survenant dans le domaine où se lie le ligand.

La résistance aux endocrines peut également être liée à la communication bidirectionnelle entre certaines voies de signalisation dans les cellules cancéreuses du sein lors d'un traitement à long terme. Ces voies de signalisation sont activées par des facteurs de croissance tyrosine kinase comme l'EGFR, HER2 et 3, le FGFR, la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), le mTOR. Une association entre les inhibiteurs du mTOR et une thérapie endocrinienne, a permis une synergie d'action pour pallier aux résistances.

Des altérations dans les points de contrôle du cycle cellulaire et les mécanismes apoptiques jouent également un rôle dans cette résistance. En effet, le récepteur des estrogènes permet une transcription de la cycline D1 en se liant à son promoteur. Cela active les kinases cycline-dépendant (**CDK 4 et 6**) et forment un complexe. Ce complexe entraîne la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, réduisant l'initiation de la phase S du cycle cellulaire, provoquant ainsi un arrêt du cycle cellulaire. Les inhibiteurs de CDK (nouvelle classe de thérapie ciblée) permettent de potentialiser l'efficacité de l'hormonothérapie (187).

L'hormonothérapie de première intention se base sur l'administration des Antiaromatases non stéroïdiens (**Anastrozole, Létrozole**) et le **Fulvestrant** comme alternatif (inhibiteurs sélectifs du récepteurs de l'estrogène), chez les patientes ménopausées atteintes du cancer du sein avancé. En deuxième intention, l'**Exémestane** est utilisé (antiaromatase stéroïdien).

Les stratégies thérapeutiques utilisées pour contourner les résistances aux antiaromatases se basent sur l'association des inhibiteurs des facteurs de croissance ou des inhibiteurs de CDK avec une hormonothérapie.

Une association du **Trastuzumab** ou le **Lapatinib** (anti-HER2), avec une hormonothérapie pourrait permettre de pallier à la résistance primaire dans le cancer du sein HER-positif et non celui qui est HER-négatif. Il est largement reconnu après plusieurs études qu'une association entre une hormonothérapie dans un cancer du sein hormonodépendant, et des inhibiteurs de facteurs de croissance est inefficace pour retarder la résistance endocrinienne (187).

L'inhibition du cycle cellulaire par les **inhibiteurs de CDK4/6** dans le cancer du sein hormonodépendant, s'est avérée être une bonne stratégie thérapeutique. Les inhibiteurs de CDK permettent un arrêt de la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses devenues résistantes, car restent toujours dépendantes du CDK4/6 pour se diviser. Une association entre ces inhibiteurs et l'hormonothérapie d'une part d'augmenter la réponse endocrinienne initiale, et d'autre part retarde l'émergence d'une résistance endocrinienne secondaire. Les inhibiteurs kinases de CDK sont utilisés en association avec le Fulvestrant ou des inhibiteurs de l'aromatase (187). Ce sont :

- Le **Palbociclib (IBRANCE™)** utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique présentant le récepteur de l'estrogène et **HER2-négatif**, en première intention en association avec un inhibiteur de l'aromatase (le **Létrozole**) chez les patientes ménopausées ou les hommes, ou en association avec le **Fulvestrant** lorsque le cancer progresse malgré une hormonothérapie antérieure (188).
- Le **Ribociclib (KISQALI™)** est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique exprimant le récepteur de l'estrogène, et **HER2-négatif** chez les patientes en ménopause ou non, en association avec un inhibiteur de l'aromatase. Associé au **Fulvestrant**, il est indiqué lorsque la femme est en ménopause et après avoir reçu une hormonothérapie (189).
- L'**Abemaciclib (VERZENIO™)** est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique **HER2-négatif** et exprimant le récepteur de l'estrogène, soit en monothérapie (après une hormonothérapie ou une chimiothérapie), soit en association avec le Fulvestrant, ou un inhibiteur de l'aromatase (190).

Une association entre un **inhibiteur de mTOR** permet un rétablissement de la sensibilité des cellules cancéreuses à l'hormonothérapie. L'association entre l'**Évérolimus** et le **Létrozole** a donné des résultats satisfaisant lors des études cliniques chez les patientes atteintes du cancer de sein **HER2-négatif** et exprimant le récepteur d'estrogène. Cette association n'a pas encore reçu d'autorisation d'utilisation en première intention.

La combinaison entre l'**Évérolimus** et l'**Exémestane** est autorisé comme traitement de deuxième intention dans le cancer du sein résistant (187).

La voie du **PI3K** est prometteuse pour remédier aux résistances endocriniennes. Récemment l'**Alpelisib** a reçu une autorisation d'utilisation en association avec le **Fulvestrant**, chez les femmes en ménopause et les hommes atteints du cancer du sein hormonodépendant et présentant une mutation sur le PI3K (187,191).

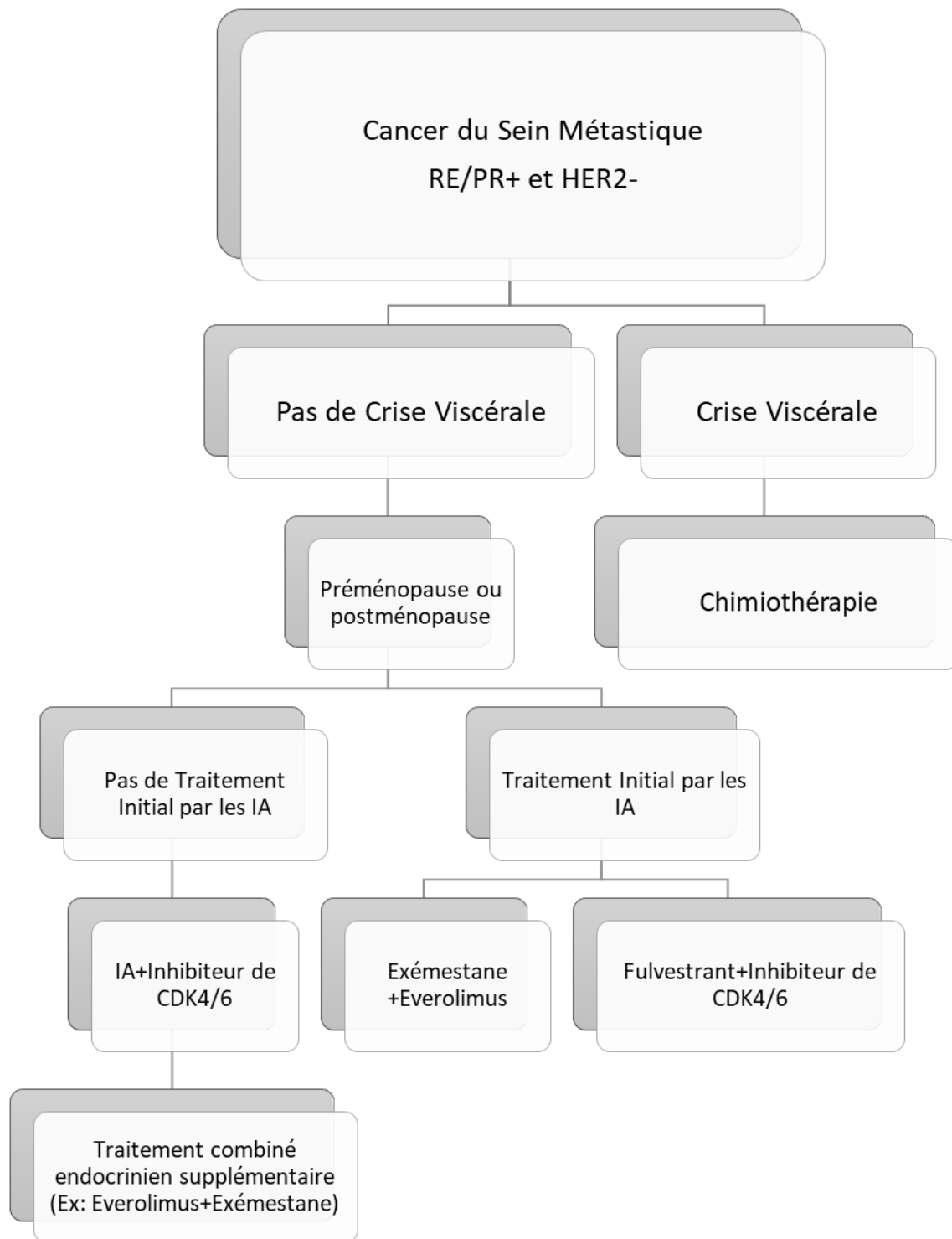


Figure 22: Schéma Thérapeutique de la Prise en Charge du Cancer du Sein Métastatique Hormonodépendant (187). RE : récepteur de l'estrogène ; PR : Récepteur de la Progestérone ; IA : Inhibiteurs de l'Aromatase.

VI. Thérapies Ciblées

1. Les Inhibiteurs des PARP

Les **Poly (ADP-Ribose) Polymérase**s ou PARP sont des protéines modificatrices post-traductionnelles des histones et d'autres protéines nucléaires, intervenant dans la stabilité chromosomiques. Ces protéines synthétisent le poly (ADP-ribose) ou PAR, par une réaction appelée poly ADP-ribosylation ou PARylation. Cette dernière consiste en une hydrolyse du NAD⁺ et une polymérisation des résidus ADP-ribose pour former un long polymère.

La famille des PARP est constituée de 17 membres dont le PARP-1 qui est le chef de file et est le plus actifs. Le PARP-2 et 3 ont également la possibilité de détecter les interruptions dans l'ADN.

Les PARP sont impliquées dans l'organisation spatiotemporelle de la réparation des cassures simple brin ou double brin de l'ADN. Elles sont activées dès la reconnaissance d'une cassure dans l'ADN. Elles permettent le contrôle de la progression du cycle cellulaire en ouvrant localement la chromatine par PARylation des histones (cela entraîne un état transcriptionnel inactif, le temps que la lésion soit réparée) et en recrutant les facteurs de réparation au niveau du site endommagé. Dans la situation où les PARP sont incapables à réparer les cassures, les protéines de la voie de réparation incluant les protéines **BRCA-1**, **BRCA-2** et **PALB-2**, peuvent remplacer les PARP et permettent ainsi une relation des cassures. Par conséquent, lorsqu'une mutation apparaît dans les gènes de ces protéines, les chromosomes seront altérés ce qui entraîne un dysfonctionnement de la prolifération cellulaire et parfois de cellules cancéreuses.

En situation de génotoxicité, la PARP-1 favorise la réparation et la survie des cellules, ce qui fait d'elle un facteur important de survie dans les cellules prolifératives (peuvent être des cellules cancéreuses). La régulation de la synthèse du PAR devient essentielle d'où l'émergence de la stratégie thérapeutique consistant à son inhibition. De ce fait, en limitant la réparation des lésions, l'action cytotoxique et antiprolifératif des agents génotoxiques anticancéreux est potentialisée.

L'utilisation des inhibiteurs de PARP comme adjuvant en chimiothérapie (**Témozolomide, Cisplatine, Camptothécine**) et en radiothérapie (rayonnements ionisants), a permis l'augmentation de leur effet cytotoxique. Les cellules mutées ou déficientes en **BRCA-1** ou **BRCA-2** (gènes retrouvés dans les formes héréditaires de cancer de sein et de l'ovaire) se sont avérées être sensibles aux inhibiteurs de PARP. Ces derniers entraînent une instabilité chromosomique et une mort par apoptose, d'où la notion de létalité synthétique.

La létalité synthétique se caractérise par un manque de réparation des cassures simple brin, ce qui induit la transformation des cassures simple brin en cassures double brin au cours de la réplication. Ces dernières provoquent la mort des cellules mutées pour BRCA1/2 (seules ces cellules sont sensibles aux inhibiteurs de PARP) (192,193).

Plusieurs inhibiteurs de PARP sont proposés et font l'objet de recherches soit en monothérapie ou en association avec des agents cytotoxiques. Ils sont indiqués dans les tumeurs avec des cellules mutées de BRCA. Ces cellules sont retrouvées le plus souvent dans les cancers du sein et de l'ovaire. Des cellules mutées BRCA2 peuvent apparaître dans le cancer du pancréas héréditaire. Les cellules d'un cancer de prostate ne présentent pas de mutation sur le BRCA mais plutôt présentent une perte de l'expression de l'homologue du suppresseur de tumeur phosphatase et tensine (PTEN). Un déficit de PTEN peut donc entraîner un défaut de réparation par recombinaison homologe (HR). Celui-ci accroît l'action des inhibiteurs de PARP, ce qui fait qu'ils sont testés sur les cancers qui ont un déficit en PTEN comme le cancer de la prostate, de l'endomètre et du poumon (192).

Il faut souligner qu'une résistance aux inhibiteurs de PARP peut survenir lors du traitement soit par apparition d'une mutation secondaire des BRCA, ce qui restaure leur fonction ; soit par une augmentation de l'expression de la p-glycoprotéine (protéine de la pompe à efflux), responsable de la résistance multidrogue (193).

➤ **L'Olaparib (LYNPARZA™) :**

C'est le premier inhibiteur de PARP à être étudié. L'Olaparib est active par voie orale et inhibe la PARP 1, 2 et 3 et induit une létalité synthétique dans les cellules ayant un déficit en BRCA (194). Elle est d'abord approuvée dans le traitement d'entretien en première intention du cancer de l'ovaire avec mutation BRCA au stade avancé, puis récemment dans le

traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé positive à la HR déficiente en association avec le Bévacicumab (195). L'Olaparib est également utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire après une chimiothérapie (196). Elle est utilisée pour traiter le cancer du sein métastatique triple négatif avec BRCA-positif et HER2-négatif après une chimiothérapie (194). Cette molécule est utilisée pour le traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec une mutation germinale BRCA (197). L'Olaparib présente une meilleure activité dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration avec une mutation du gène de la réparation par recombinaison homologue, comparée à l'Enzalutamide et l'Abiratérone (198).

➤ La **Rucaparib (RUBRACA™)** :

Elle obtient sa première autorisation en 2017 en monothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire avancé avec une mutation BRCA après traitement par deux ou plusieurs chimiothérapies, et le traitement d'entretien du cancer épithélial récidivant de l'ovaire, des trompes de Fallope en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine (199,200). La Rucaparib a récemment obtenu une autorisation temporaire d'utilisation dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration associé à une mutation germinale de BRCA, précédemment traité par un antiandrogène et une taxane (201,202). Elle actuellement en cours d'étude pour le traitement en monothérapie du cancer du sein métastatique (192).

➤ Le **Niraparib (ZEJULA™)** :

Il est utilisé en monothérapie dans le traitement d'entretien en première ligne dans le cancer de l'ovaire au stade avancé et récidivant après une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine avec ou sans mutation BRCA (203–205). Il est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire associé à une déficience de la recombinaison homologue (HRD) après une chimiothérapie (206). L'association de la **Niraparib** avec le **Pembrolizumab** est en cours d'évaluation chez les patientes présentant une résistance aux platines dans le cancer de l'ovaire. Les résultats des deux premières phases sont prometteurs (207).

➤ Le **Talazoparib (TALZENNA™)**:

Le Talazoparib a pour unique approbation actuelle le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique avec une mutation germinale de BRCA HER2-négatif. Il est en cours de développement pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, le cancer du sein triple négatif précoce et diverses tumeurs solides (208,209). Il est également en cours d'évaluation en association avec des agents cytotoxiques, des inhibiteurs de points de contrôle (Avelumab) (210).

➤ Le **Veliparib** :

Cette molécule ne possède pas encore d'autorisation d'utilisation, mais présente des résultats prometteurs dans les phases préclinique et cliniques précoces dans le traitement du cancer de l'ovaire (211). Il présente des résultats satisfaisants en association avec la **Carboplatine** et le **Paclitaxel** dans le cancer du sein avec une mutation BRCA (212) ; et avec le **Témozolomide** dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules (213).

2. Les Inhibiteurs du MET

Le **MET** (*Mesenchymal-epithelial transition*) est un proto-oncogène qui code le récepteur d'une tyrosine kinase **c-MET** pour le facteur de croissance des hépatocytes (**HGF**). Une fixation du c-MET sur l'HGF résulte en une dimérisation et autophosphorylation du c-MET, ce qui entraîne une succession de réactions cellulaires par le biais des voies de signalisation. L'activation du c-MET permet entre autre la prolifération et la protection cellulaire contre l'apoptose. L'altération de l'expression du MET est observée dans les tumeurs malignes notamment dans le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastro-intestinal et le carcinome hépatocellulaire. De ce fait plusieurs agents ciblant le MET ont été étudiés lors d'essais clinique. Ces agents sont soit des anticorps neutralisant la liaison entre le c-MET et le HGF, soit des inhibiteurs de la phosphorylation de la tyrosine kinase (214).

Les premières molécules ayant reçu une autorisation sont le **Cabozantinib** et le **Crizotinib**. Plus tard d'autres inhibiteurs de MET ont été développés.

➤ **Cabozantinib :**

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui agit sur plusieurs récepteurs à savoir le c-MET, VEGFR 1, 2 et 3. Ces récepteurs entrent dans la promotion de la croissance tumorale, la métastase et l'angiogenèse (215). Lors des essais préclinique et clinique le Cabozantinib présente une action sur bon nombre de cancers parmi lesquels on cite le cancer de la thyroïde, le carcinome des cellules rénales, le cancer de la prostate, le cancer du poumon non à petites cellules. Actuellement le Cabozantinib a trois indications principales (215–217):

- Le **CABOMETYX™** (forme galénique : comprimé) est indiqué chez les patients avec un carcinome des cellules rénales à un stade avancé précédemment traité par un anti-VEGF (antiangiogénique), et chez les patients avec un carcinome hépatocellulaire précédemment traité par le Sorafénib.
- Le **COMETRIQ™** (forme galénique : capsule) est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde.

Le Cabozantinib est en cours d'évaluation pour le traitement du sarcome des tissus mous, les tumeurs stromales gastro-intestinales, l'ostéosarcome ou sarcome d'Ewing (218).

➤ **Capmatinib (TABRECTA™) :**

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui se fixe sur le MET y compris la variante mutante produite par le saut de l'exon 14. La croissance cellulaire induite par cette variante est de ce fait inhibée. Le Capmatinib est indiqué dans le traitement du cancer du poumon métastatique non à petites cellules, présentant une mutation qui conduit au saut de l'exon 14 (219,220). Cette propriété fait que des essais cliniques sont portés sur l'association du Capmatinib avec des inhibiteurs de l'EGFR dans les adénocarcinomes du poumon avec EGFR muté (221).

➤ **Tepotinib (TEPMETKO™) :**

C'est un inhibiteur de la MET tyrosine kinase indiqué chez les patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules métastatique et qui possède une altération par saut de l'exon 14 de la c-MET (222,223). Chez les patients présentant une mutation au niveau de l'EGFR, l'association du Tepotinib avec le Gefitinib pourrait améliorer le pronostic vital de ceux-ci (224).

➤ **Tivantinib :**

C'est une molécule expérimentale pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé mais qui est par la suite rejetée à la phase 3 de l'essai clinique du fait de son manque d'efficacité optimale en monothérapie. Elle pourrait cependant servir de biomarqueurs tissulaires chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (225). Le Tivantinib pourrait empêcher la prolifération des cellules du glioblastome (226).

➤ **Emibetuzumab :**

C'est un anticorps monoclonal anti-MET qui bloque les voies de signalisation du MET. Il est en cours d'évaluation dans traitement du carcinome des cellules rénales, du carcinome hépatocellulaire, de l'adénocarcinome gastrique et du cancer du poumon à non à petites cellules (227). L'association de l'**Emibetuzumab** avec l'**Erlotinib** dans le traitement du cancer du poumon non à petite cellules avec EGFR muté, pourrait apporter un avantage pertinent cliniquement car la forte expression du MET chez les patients traités par l'Erlotinib seul est un mauvais pronostic (228). L'association de l'Emibetuzumab avec le Ramucirumab est également prometteuse (229).

➤ **Merestinib :**

C'est un inhibiteur multiple de la tyrosine kinase qui possède une activité anticancéreuse. Elle est en cours d'évaluation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules présentant une mutation au niveau de l'exon 14 du MET. Une association avec l'Emibetuzumab est en cours d'évaluation pour optimiser le traitement du cancer du poumon (230–232).

- Le **Rilotumumab** et le **Ficlatuzumab** sont actuellement en cours d'investigation dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (216).

3. Les Inhibiteurs de l'ALK

L'**ALK** ou lymphome kinase anaplasique (*Anaplastic lymphoma kinase*) est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire, appartenant à la famille des récepteurs de l'insuline. Le gène ALK subi des réarrangements dans certaines hémopathies malignes et les

tumeurs solides malignes notamment le lymphome anaplasique à grandes cellules, les tumeurs myofibrotyques et le cancer du poumon non à petites cellules. Les voies de signalisation de l'ALK jouent un rôle important dans la progression de ces tumeurs.

Un réarrangement génétique entraîne la fusion entre l'ALK et la protéine associée aux microtubules de l'échinoderme 4 (**EML4**). Cette fusion est présente dans le cancer du poumon non à petites cellules et présente une activité oncogène in vitro. Les réarrangements du gène ALK sont détectés par la technique de FISH (233).

La découverte des réarrangements d'ALK dans le cancer du poumon non à petites cellules a débouché sur de nouvelles possibilités d'intervention thérapeutiques par une inhibition de l'ALK (234).

➤ **Crizotinib (XALKORI™) :**

C'est le chef de file des inhibiteurs de l'ALK et est initialement (en 2011) indiqué dans chez les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules **ALK-positif**. Son activité sur un sous-groupe de patients présentant un réarrangement chromosomique du récepteur tyrosine kinase **ROS1** dans les cancers du poumon à petites cellules, entraîne son autorisation d'utilisation chez ces patients en 2016 (233,235). Le Crizotinib est récemment approuvé pour le traitement des patients (en pédiatrie et jeunes adultes) atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (forme rare du lymphome non hodgkinien), récidivant et ALK-positif (236). Le Crizotinib inhibe plusieurs récepteurs de la tyrosine kinase à savoir l'**ALK**, le **ROS1** et le **MET**. Il est actuellement en cours d'évaluation pour le traitement du cancer du sein, de la prostate, le glioblastome et l'adénocarcinome gastrique amplifié par le MET (216).

➤ **Alectinib (ALECENSA™) :**

L'Alectinib est indiqué dans le cancer du poumon métastatique non à petites cellules ALK-positif (237). Cette molécule est utilisée en première ligne ou en deuxième après échec d'une thérapie par le Crizotinib. Elle présente une activité supérieure à celle du Crizotinib et une toxicité plutôt faible comparée au Crizotinib et une chimiothérapie avec les platines (238–240).

➤ **Céritinib (ZYKADIA™) :**

Le Céritinib est indiqué chez les patients atteints du cancer du poumon métastatique non à petites cellules ALK-positif en première ligne ou lorsque le cancer est devenu résistant au Crizotinib ou les patients ne tolèrent plus le Crizotinib (241,242).

➤ **Brigatinib (ALUNBRIG™) :**

Tout comme l'Alectinib, le Brigatinib est indiqué (autorisation temporaire) chez les patients ayant le cancer du poumon métastatique non à petites cellules ALK-positif intolérant au Crizotinib. Le Brigatinib possède une activité dans les cancers du poumon avec ALK muté (243,244). Le Brigatinib peut également être utilisé chez les patient résistant à l'Alectinib avec ou sans traitement antérieur par le Crizotinib (245). Il est en cours d'évaluation dans le cancer colorectal (246).

➤ **Lorlatinib (LORBRENA™) :**

Il est récemment approuvé pour le traitement du cancer du poumon métastatique non à petites cellules ALK-positif en deuxième ou troisième ligne (247). Comparée aux autres inhibiteurs d'ALK, le Lorlatinib présente moins de résistance. Il a une activité sur l'**ALK** mais également le **ROS1**. Le Lorlatinib a un effet sur les métastase cérébrale car il traverse la barrière hématoencéphalique (248).

4.Les inhibiteurs de FGFR

Les facteurs de croissance des fibroblastes (**FGF**) sont au nombre de 22 dont quatre de leur récepteur transmembranaire (**FGFR1-4**) possèdent une activité de protéine tyrosine kinase. Le FGF et FGFR entrent dans la régulation de l'angiogenèse et la régénération tissulaire. Une altération de l'expression de FGFR entraine une tumorigenèse, une progression tumorale et une résistance au traitement de nombreux cancers à savoir le cancer de la vessie, du sein, de l'ovaire, de la prostate, de l'endomètre, du poumon, et de l'estomac. Les inhibiteurs de FGFR peuvent être utilisé en monothérapie ou en association avec des inhibiteurs de VEGFR, de EGFR, etc (249,250).

Les altérations du FGFR sont le plus souvent rencontrées dans le cholangiocarcinome et le cancer de la vessie. Dans ce sens, plusieurs molécules sont étudiées, mais présentent un effet secondaire majeure sur la peau (251).

➤ **Erdafitinib (BALVERSA™) :**

L'Erdafitinib est la première thérapie ciblée approuvée pour le traitement du cancer de la vessie (**carcinome urothélial**) local ou métastaté, ayant une altération sur le FGFR3 ou le FGFR2, et précédemment traité par une chimiothérapie à base de platine. Comparé aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, l'Erdafitinib présente une meilleure réponse chez les patients avec des métastases viscérales. Il est en cours d'évaluation pour le traitement du cholangiocarcinome, du cancer du foie, de la prostate, de l'estomac, du lymphome, du cancer du poumon non à petites cellules (252–254).

➤ **Pémigatinib (PEMAZYRE™) :**

Le Pémigatinib est un inhibiteur de l'EGFR 1, 2 et 3. C'est la première thérapie ciblée à être indiquée dans le traitement du cholangiocarcinome local ou métastatique et présentant une altération du FGFR2 ou d'autres réarrangement, précédemment traité (255,256).

➤ **Infigratinib (TRUSELTIQ™) :**

L'Infigratinib est récemment approuvé pour le traitement du cholangiocarcinome local ou métastatique avec FGFR2 muté (257).

Le FGF augmente l'action du VEGFR dans le processus d'angiogenèse dans le cancer hépatocellulaire, ce qui pourrait entraîner une résistance aux inhibiteurs du VEGFR. Un inhibiteur de FGFR pourrait de ce fait remédier à cette résistance. En effet, l'association du **Bévacizumab** et de l'**Infigratinib** exerce une action synergétique sur la croissance tumorale. Cette association est toujours en cours d'évaluation dans le traitement des sous-groupe du cancer hépatocellulaire FGFR dépendant (258).

➤ **Futibatinib :**

C'est une molécule en cours d'investigation pour le traitement du cholangiocarcinome avec un réarrangement du FGFR2. Elle se lie de façon irréversible sur les FGFR1-4 ce qui

permet une réduction dose-dépendante considérable de la tumeur. Elle agit également sur les FGFR2 muté qui résiste aux autres molécules. Le Futibatinib est de ce fait un inhibiteur de FGFR1-4 irréversible et selective, ce qui fait d'elle une molécule prometteuse (259,260).

- **Déranzatinib** : Le Déranzatinib inhibe la croissance cellulaire dans le cholangiocarcinome en fonction de la dose. Il est actuellement en cours de développement pour cette indication (261).
- **Fisogatinib** : C'est un inhibiteur du FGFR4 en cours d'essais clinique chez les patient ayant un carcinome hépatocellulaire avec une surexpression du FGF19 (262).

Plusieurs molécules sont en cours d'investigation à savoir le **Dovitinib** (cancer du sein), le **Lucitinib** (inhibiteur du VEGFR, du FGFR et du PDGFR : cancer du sein), le **Roblitinib** (inhibiteur du FGFR4), le **Rogaratinib**, etc.

5. Les Inhibiteurs de PDGFR

Les facteurs de croissance dérivés des plaquettes ou **PDGF** sont codés par quatre gènes : PDGF-A, B, C, et D. Ces gènes forment cinq PDGF isoformes dimériques qui sont : PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC, PDGF-DD et l'hétérodimère PDGF-AB. Leurs récepteurs sont le PDGFR α (PDGF-A, B et C) et le PDGFR β (PDGF-B et D).

Les PDGF permettent la prolifération cellulaire et la survie le plus souvent des cellules d'origine mésenchymateuse. Leur altération (surexpression ou amplification des PDGFR) est souvent détectée dans les cancers, les fibroses, les maladies neurologiques et l'athérosclérose. Les cancers qui présentent ces altérations sont les tumeurs stromales gastro-intestinales, les leucémies, les gliomes (tumeurs cérébrales) et les protubérants de dermatofibrosarcome.

Trois principales stratégies sont utilisées par les inhibiteurs de PDGFR. Ces derniers agissent en empêchant la liaison entre le ligand et son récepteur par séquestration du ligand (ce sont des anticorps ou des aptamères de l'ADN/ARN) ; en déstabilisant l'interaction entre le ligand et son récepteur (anticorps) ; en bloquant la fonction enzymatique de la tyrosine kinase (inhibiteurs de la tyrosine kinase) (263,264).

- Les **Anticorps anti-PDGFR** (263): Leur représentant est l'**Oralatumab (LARTRUVO™)**. C'est un anti-PDGFR α indiqué dans le traitement du **sarcome du tissu mou**. Il ne présente pas d'efficacité notable pour le traitement des tumeurs solides. Son utilisation en association avec la Doxorubicine n'est plus recommandée car ne présente aucun intérêt clinique. Il est en cours d'investigation chez les patients atteints du cancer métastatique du pancréas en association avec le Paclitaxel et la Gemcitabine.
- Les **Aptamères** (263): Les aptamères sont molécules d'ARN et d'ADN simple brin ayant une grande affinité et sélectivité pour leur cible. Ils ont la possibilité d'augmenter la sensibilité à la chimiothérapie mais ne possèdent pas d'essais cliniques à ce jour.
- Les **Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase** : Plusieurs de ces molécules sont utilisées parmi lesquelles on cite : l'**Imatinib** (LMC, les protubérants du dermatofibrosarcome, les tumeurs stromales gastro-intestinales, syndrome hyperéosinophilique, les syndromes myélodysplasiques, etc.); le **Nilotinib** (actuellement en essai pour le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique, le mélanome multiple et la leucémie aigüe myéloïde); le **Dasatinib** (en cours d'évaluation dans le cancer du sein, le cholangiocarcinome, la leucémie chronique lymphoblastique, etc.), le **Ponatinib** (leucémie); le **Sunitinib** (c'est un antiangiogénique utilisé dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, le cancer du pancréas et le carcinome des cellules rénales); le **Sorafénib** (cancer du rein); le **Régorafénib** (tumeur stromales gastro-intestinales); et le **Masitinib** (mastocyte) (263).

Deux nouvelles molécules ont récemment reçu une autorisation :

- l'**Avapritinib (AYVAKIT™)** utilisé chez les patients adultes ayant une tumeur stromale gastro-intestinale métastatique présentant une mutation sur l'exon 18 du PDGFR α ; et chez les patients adultes avec une mastocytose systémique avancée associée avec un néoplasme hématologique et une leucémie à mastocytes (265,266).

- Le **Ripretinib (QINLOCK™)** indiqué chez les patients adultes avec une tumeur stromales avancées précédemment traité par plus de trois inhibiteurs de la tyrosine kinase dont l'Imatinib (267).

6. Les Inhibiteurs de MEK

Les protéines kinase activée par le mitogène (**MAPK** ou **MEK 1/2**) constituent une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire. Une activation de la voie MAPK, potentialise la prolifération cellulaire. Cette activation est souvent due à une mutation des gènes **BRAF** ou **NRAS**. Ces mutations constituent une cible thérapeutique pour traiter le mélanome et d'autres cancers. L'association d'un inhibiteur de MEK et d'un inhibiteur de BRAF constitue une bonne stratégie thérapeutique pour traiter le **mélanome** avec le **BRAF muté**. L'ajout d'un anti-PD1/PD-L1 à cette association est en cours d'évaluation (268). Les inhibiteurs de MEK ont également un effet sur la neurofibromatose type 1 (269).

➤ **Trametinib (MEKINIST™) :**

C'est le premier inhibiteur de MEK à recevoir une indication dans le traitement du mélanome avec une mutation du BRAF, en association avec le **Dabrafénib (TAFINLAR™)** qui est un inhibiteur du BRAF (270).

➤ **Le Cobimétinib (COTELLIC™) :**

C'est également indiqué dans le traitement du mélanome métastatique avec une mutation du BRAF, en association avec le **Vémurafénib (ZELBORAF™)** qui est un inhibiteur de BRAF (268).

➤ **Binimétinib (MEKTOVI™) :**

Il est utilisé en association avec l'**Encorafénib (BRAFTOVI™)**, un inhibiteur du BRAF, chez les patients présentant un mélanome métastatique avec une mutation sur le BRAF (271). Le Binimetinib est prometteur pour le traitement du mélanome avancé avec une mutation du **NRAS** après échec d'une immunothérapie. Il est en cours d'évaluation (272).

➤ **Sélumétinib (KOSELUGO™) :**

C'est la première molécule autorisée pour le traitement de la neurofibromatose type 1 présentant des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables, chez les patients âgés de deux ans et plus. Il est également utilisé comme traitement adjuvant pour le cancer de la thyroïde. L'association du Sélumétinib avec une chimiothérapie ou une autre thérapie ciblée est prometteuse pour remédier au mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules et le gliome (273–275).

7. Les Inhibiteurs de TRK

Les récepteurs kinases à tropomyosine ou **TRK** sont au nombre de trois (TRKA, TRKB et TRKC). Ils sont codés respectivement par les gènes NTRK1, NTRK2 et NTRK3. Le ligand principal de ces récepteurs est la **neurotrophine**. Des modifications dans la voie du TRK comme le gène de fusion NTRK, la surexpression protéique et l'altération des nucléotides, interviennent dans plusieurs types de cancers. Le gène de fusion NTRK est le plus couramment rencontrée (276).

➤ **Larotrectinib (VITRAKVI™) :**

Le Larotrectinib a reçu une autorisation d'utilisation chez les patients adultes et en pédiatrie atteints d'une tumeur solide avec une fusion du gène de la tyrosine kinase du récepteur neurotrophique (NTRK). Cette tumeur ne devrait posséder aucune mutation de résistance, et est métastatique ou susceptible d'engendrer une morbidité grave en cas de résection chirurgicale (277).

➤ **Entrectinib (ROZLYTREK™) :**

L'Entrectinib a la même indication que le Larotrectinib. Il est également indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules **ROS1-positif** (278).

8. Les Inhibiteurs de l'EGFR

Les inhibiteurs de l'EGFR ou HER1 sont le plus souvent indiqué dans les cancers d'origine épithéliale.

- **L'Osimertinib (TAGRISSO™)** : L'Osimertinib est la première molécule de la troisième génération des inhibiteurs de l'EGFR, et est indiqué dans le cancer du poumon métastatique non à petites cellules présentant une mutation de **l'EGFR T790M** ; ou de l'EGFR avec des délétions dans **l'exon 19** ou une mutation sur **l'exon 21 L858R**, en première intention ou comme traitement adjuvant après résection de la tumeur (279–281). Une association avec le Sélumétinib s'avère prometteuse (282). L'Osimertinib est souvent sujette aux résistances si utilisée en première ligne. Le MET joue un rôle important dans ces résistances par amplification et hyperactivation des protéines. Par conséquent, une association entre l'Osimertinib et un inhibiteur de MET ou de MEK peut être considérée pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules présentant une amplification par le MET (283).
- **Dacomitinib (VIZIMPRO™)** : C'est un inhibiteur de l'EGFR1, 2, et 4 irréversible de seconde génération, indiqué dans le traitement en première intention du cancer métastatique du poumon non à petites cellules inopérable ou récidivant présentant une délétion sur l'exon 19 de l'EGFR ou une substitution sur l'exon 21 L858R (284).

9. Les Inhibiteurs de HER2

Ils ont le plus souvent indiqués dans le cancer métastatique du sein HER2-positif.

- **Trastuzumab** : C'est un anticorps monoclonal anti-HER2 associé avec plusieurs thérapies :
 - **ENHERTU™** : Le Trastuzumab est associé au **Déruxtecane** (inhibiteur de la topoisomérase I) et indiqué dans le traitement des tumeurs solides HER2-positif notamment le cancer du sein, le cancer gastrique, le cancer colorectal et le cancer du poumon (285).
 - **PHESGO™** : Association du Trastuzumab avec le **Pertuzumab** (anti HER2) et l'**Hyaluronidase** en injection sous-cutanée. Le PHESGO™ associé à la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce

HER2-positif et comme traitement adjuvant du cancer du sein HER2-positif avec un risque élevé de récurrence. Avec le Docétaxel, le PHESGO™ est utilisé pour traiter le cancer du sein métastatique HER2-positif sans traitement antérieur par un anti-HER2 (286).

- L'association du **Tucatinib (TUKYSA™)** un anti-HER2 avec le Trastuzumab et la **Capécitabine**, est indiquée chez les patientes présentant une forme de cancer de sein HER2-positif inopérable ou qui a métastasé vers le cerveau (287).
- **Margetuximab (MARGENZA™)** : Il est indiqué dans le cancer du sein métastatique HER2-positif en association avec une chimiothérapie et précédemment traité par des anti-HER2 (288).

10. Les Inhibiteurs de VEGFR

Ce sont des antiangiogéniques.

➤ **Ramucirumab (CYRAMZA™)** :

C'est un anticorps monoclonal anti-VEGFR2 utilisé auparavant dans l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne. Il est récemment approuvé pour le traitement en monothérapie du carcinome hépatocellulaire précédemment traité par le Sorafénib.

En association avec l'**Erlotinib** (inhibiteur de l'EGFR), il est utilisé en première intention dans le traitement du cancer du poumon métastatique non à petites cellules, présentant une mutation sur l'exon 19 ou 21 de l'EGFR.

Avec le Docétaxel le Ramucirumab est indiqué dans le traitement du cancer du poumon métastatique non à petites cellules, précédemment traité par une platine (289).

Il est en cours d'évaluation en association avec le **Merestinib** dans le traitement du cancer colorectal métastatique précédemment traité par l'Oxaliplatine et/ou l'Irinotécan (290).

➤ **Tivozanib (FOTIVDA™)** :

Le Tivozanib est un anri-VEGFR1, 2, et 3, indiqué dans le traitement du carcinome rénal métastatique récidivant après deux ou plusieurs thérapies (291).

➤ **Lenvatinib (LENVIMA™) :**

Le Lenvatinib est premièrement approuvé pour traiter le cancer de la thyroïde métastatique et récidivant. Elle est récemment approuvée dans le traitement en première intention des patients avec un carcinome hépatocellulaire inopérable (292).

11. Autres Thérapies Ciblées

➤ **Brentuximab Vedotin (ADCETRIS™)** est approuvé pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques, ou d'autres lymphomes à cellules T périphériques exprimant le CD30 comme le lymphome à cellules T angio-immunoblastiques, en association avec le **cyclophosphamide**, la **Doxorubicine** et la **Prednisone**. Il est également indiqué dans le stade III ou IV du lymphome hodgkinien non traité antérieurement en association avec une chimiothérapie (293,294). Cette indication permet une diminution de l'usage de la radiothérapie sur le lymphome hodgkinien chez les patients en pédiatrie (295).

➤ **Berzosertib** est un inhibiteur de l'ATR kinase (*Ataxia Telangiectasia et Rad3*) en cours de développement. L'instabilité génomique présente dans les cellules cancéreuses est liée aux aberrations qui interviennent lors de la réplication de l'ADN (on parle de stress de réplication). Ce stress de réplication est en général induit par des oncogènes. L'ATR détecte ces lésions de l'ADN, s'active et permet de maintenir l'instabilité génomique. Une inhibition de l'ATR génère un stress de réplication avec arrêt de la mitose et donc la mort cellulaire (296).

Le **Berzosertib** est en cours d'évaluation pour le traitement du cancer de l'ovaire en association avec le **Gemcitabine**, et pour traiter le cancer du poumon à petites cellules en association avec le **Topotécan** (297,298).

➤ **Encorafenib (BRAFTOVI™)** : C'est un inhibiteur du **BRAF** récemment approuvé pour traiter le cancer colorectal métastatique en association avec le **Cétuximab**, chez les patients présentant la mutation **V600E** sur le **BRAF** (299).

➤ Le **RET** est un proto-oncogène qui intervient dans les réarrangements chromosomiques. Il est présent dans de nombreux types de cancers : le cancer du

poumon non à petites cellules et le cancer de la thyroïde. Deux molécules inhibitrices de RET, ont récemment reçu une autorisation d'utilisation dans le cancer du poumon et de la thyroïde avec une mutation du gène RET : le **Pralsetinib (GAVRETO™)** et le **Selpercatinib (RETEVMO™)** (300,301).

- Le traitement de la **LMC** par les **inhibiteurs de la tyrosine kinase** (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib ou Bosutinib) était à vie malgré les nombreux effets indésirables de ceux-ci. Des études récentes ont démontré que ces traitements peuvent être arrêtés chez les patients en rémission pendant au moins trois ans mais en étant sous surveillance (302).
- **Sacituzumab govitecan (TRODELVY™)** (303,304): C'est un médicament formé par une conjugaison entre le **SN-38** (métabolite de l'Irinotécan) et un anticorps ciblant l'antigène 2 à la surface des trophoblastes (**TROP-2**). Il a une autorisation d'utilisation temporaire dans le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique. Le Sacituzumab est en cours d'évaluation pour le traitement du carcinome urothélial, des cancers épithéliaux, du glioblastome et du cancer du poumon.
- **Sotorasib (LUMAKRAS™)** : C'est la seule molécule ciblant les protéines **KRAS**. Une mutation appelée **G12C** sur le gène de ces protéines entraîne une prolifération des cellules cancéreuses. Le Sotorasib est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules présentant la mutation KRAS G12C (305).

VII. Immunothérapie

1. Les Immunostimulants

Les cytokines jouent un rôle important dans le système immunitaire, car permettent la prolifération, la différenciation et le fonctionnement des leucocytes. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour remédier à la non sélectivité des cytokines recombinantes déjà sur le marché (IL-2, INF- α 2). Ces essais se font sur des associations avec des inhibiteurs de points de contrôle immuns, des anticorps monoclonaux car les cytokines en monothérapie sont souvent associées à une toxicité. Dans ce sens, les chercheurs se tournent vers les IL-12, IL-15 et IL-21 qui sont plus spécifiques, et le GM-CSF en association avec d'autres thérapies (96,306).

De nombreux essais cliniques sont en cours d'investigation (96).

- **L'IL-2 recombiné** (96): L'association entre le **NKTR-214** (un agoniste de la voie de l'IL-2 ciblant le CD122 sur les cellules immunitaires) avec le **Nivolumab** (anti-PD1), dans le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules, du carcinome des reins et de la vessie et du cancer du sein triple négatif, est favorable car on enregistre moins de toxicité et d'effets indésirables.
- Les **INF- α 2 recombinés** (96):
 - **L'INF- α 2a** : Peut être utilisé sans encombrement en association avec le **Bévacizumab** (antiangiogénique) et les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement du carcinome des cellules rénales métastatique ; avec le **Rituximab** (anti-CD20) pour traiter le lymphome ; avec une chimiothérapie et un anticorps monoclonal (qui inhibe l'activité de l'IL-6) pour remédier au carcinome de l'épithélium des ovaires. L'association avec le Pembrolizumab ne donne pas des résultats satisfaisants.

L'INF- α 2a est en cours d'investigation pour le traitement du carcinome hépatique lié au virus de l'hépatite B.

- **L'INF- α 2b** : Une association avec **l'Ipilimumab** résulte en une consistance des effets indésirables notamment le suicide, l'hémorragie et les infections pulmonaires.

L'efficacité de l'INF- α 2b est en cours d'évaluation dans une panoplie de cancers notamment : le cancer du cancer (en association avec le Cyclophosphamide) ; la LMC comme traitement d'entretien ; le cholangiocarcinome (traité par le Pembrolizumab) ; le carcinome hépatique (traité par la Capécitabine) ; le sarcome du tissu mou en association avec d'autres agents thérapeutiques.

- Le **GM-CSF (96)**: Dans certains contextes cliniques (le mélanome par exemple), l'administration du GM-CSF comme traitement adjuvant entraîne la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre le GM-CSF, ce qui limite son efficacité thérapeutique. Une association avec le **GLIOVAC™** ou **l'IMA950** (ce sont des vaccins antitumoraux) dans le traitement du glioblastome multiforme est lié à une toxicité limitée et une bonne réponse. Cela permet de conclure que le GM-CSF peut être utilisé comme immunostimulant sans problème pour traiter le glioblastome multiforme et certaines tumeurs ayant reçu des agents immunothérapeutiques additionnels (96).

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont évaluées (307).

- En monothérapie dans le traitement du mélanome, le GM-CSF ne donne pas des résultats satisfaisants (même lorsqu'il est injecté directement dans la tumeur). Cependant, une injection intra-tumoral d'un virus oncolytique codant le GM-CSF (**T-VEC**), donne un résultat encourageant. Le T-VEC permet une production locale du GM-CSF, ce qui permet le recrutement des cellules présentatrice d'antigène qui activent les LT et entraînent une réponse antitumorale.
- L'association avec l'Ipilimumab pour traiter le mélanome métastatique, le cancer de la prostate et du pancréas, diminue les effets toxiques de l'Ipilimumab et

augmente la réponse antitumorale. Le GM-CSF recrute les cellules dendritiques pour une meilleure présentation de l'antigène et le blocage du CTLA-4 permet la tolérance des LT dans le microenvironnement tumoral.

- La radiothérapie locale entraîne une réduction de la masse tumorale même dans les sites métastatique, ce qui implique qu'elle peut induire une immunité antitumorale systémique : ce phénomène est appelé réponse abscopale. Le GM-CSF permet d'augmenter cette réponse abscopale de la radiothérapie locale chez les patients atteints d'une tumeur solide métastatique.
 - Le GM-CSF est en cours d'investigation dans le neuroblastome (traité par un anticorps anti-GD2) ; chez les patientes atteintes du cancer du sein et préalablement ayant reçu un vaccin à base de peptides ; le cancer colorectal, le myélome multiple, etc.
- **L'IL-12** : C'est une cytokine qui active l'immunité innée (**cellules NK**) et adaptative cytotoxique (**LT**), et inhibe angiogenèse. Elle stimule également la production d'INF- γ par les cellules dendritiques et les LT. L'IL-12 pourrait agir sur le lymphome hodgkinien et non hodgkinien, le lymphome cutané à lymphocyte T et le sarcome de Kaposi. Elle est administrée par voie intrapéritonéale sous forme de plasmide, par voie intratumorale par le biais d'un vecteur (adénovirus), en association avec un anticorps monoclonal et par des CAR T cell (306).

Une des limites principale de l'IL-12 est qu'elle stimule les LT régulateurs qui entraînent une suppression de l'immunité anticancéreuse. Sachant que les inhibiteurs de points de contrôle immuns (anti-CTLA-4 et anti-PD1) inhibe la stimulation des LT régulateurs, une association entre l'IL-12 et ces inhibiteurs constituent une bonne stratégie thérapeutique (308). Pour qu'il y ait une réponse antitumorale optimale des anti-PD1, il faut la présence dans la tumeur de cellules dendritiques qui produisent IL-12 (après stimulation par l'INF- γ produit par les LT environnants). L'IL-12 produite stimule à son tour les LT. L'activation totale des LT par les anti-PD1 se fait donc par le biais de l'IL-12 et l'INF- γ (309).

La thérapie par les cellules CAR T cell capable de produire l'IL-12 (qui produit par la suite l'INF- γ permettant une infiltration des LT), permet d'augmenter la fonction antitumorale des CAR T cell (310).

L'IL-12 est en cours d'investigation dans les lymphomes et les tumeurs solides avancées traitées par des inhibiteurs de points de contrôle immuns (96).

Le **NHS-IL12** est une nouvelle immunocytokine qui délivre l'IL-12 dans le microenvironnement tumoral des tumeurs solides métastatiques. Il est formé par la fusion de deux molécules d'IL-12 et d'un anticorps (NHS76 ou IgG1 ciblant le complexe ADN-histones) exprimé dans les portions nécrosées de la tumeur. L'ajout de l'IgG1 permet d'obtenir une demi-vie plasmatique plus longue que celle de l'IL-12 recombinée. La production de l'INF- γ est diminuée ce qui engendre une baisse de la toxicité et la réponse immunitaire est supérieure à celle de l'IL-12 recombinée. L'association du NHS-IL12 avec un vaccin antitumoral, une radiation ou une chimiothérapie, a permis de potentialiser l'action antitumorale de ces thérapies (311,312).

- **L'IL-15** : Les fonctions de l'IL-15 sont similaires avec celles de l'IL-2. L'IL-15 stimule la prolifération des LT induisant la production des lymphocytes cytotoxiques LT-CD8, et des cellules NK. Contrairement à l'IL-2, l'IL-15 est antiapoptique et ne stimule pas constamment les LT régulateurs. L'IL-15 est sécrétée localement et en petites quantités. L'IL-15 et son récepteur (IL-15R α), sont coexprimés par les monocytes et les cellules dendritiques et se trouvent associés aux surfaces cellulaires où l'IL-15 est présenté en configuration « trans » aux LT-CD8 et les cellules NK.

L'utilisation de l'IL-15 en monothérapie est décevante du fait de la non spécificité sur les cellules NK et de l'action des points de contrôle immuns. L'association de l'IL-15 et des inhibiteurs de points de contrôle est de bon pronostic.

Des essais cliniques ont été lancés en association avec le **Nivolumab** et l'**Ipilimumab** chez les patients avec des tumeurs malignes. L'association avec le **Rituximab** (anti-CD20) dans le traitement du lymphome, et l'**Alemtuzumab**

(anti-CD52) dans le traitement de la leucémie, démontre une augmentation de l'activité de ces anticorps par l'IL-15. La combinaison avec **l'Obinutuzumab** (anti-CD20) dans leucémie lymphocytaire chronique, et **l'Avelumab** dans le lymphome à LT et le cancer rénal, donne des résultats satisfaisant (313).

Du fait de la demi-vie plasmatique de l'IL-15 recombiné, une nouvelle stratégie thérapeutique est proposée. Elle consiste à former un complexe entre l'IL-15 et son récepteur IL-15R α (ce complexe est appelé superagoniste de l'IL-15) en solution avec lequel elle a une grande affinité, en se basant sur le mode de présentation en « trans » physiologique de l'IL-15 aux cellules NK et LT-CD8. Ce complexe augmente la stimulation de ces cellules immunitaires. Plusieurs essais sont en cours pour évaluer l'efficacité du superagoniste de l'IL-15 chez l'Homme (314,315).

- **L'IL-21** : C'est une cytokine produite par les LT-CD4 Th7 et permet la régulation de de l'immunité innée et adaptative. L'IL-21 régule la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, et augmente la cytotoxicité des LT-CD8 et des cellules NK. Cependant elle peut inhiber la présentation des antigènes par les cellules dendritiques et peut dans certains cas entraîner l'apoptose des lymphocytes B et des cellules NK.

L'IL-21 a un effet antitumoral sur différents types de cellules dans le microenvironnement tumoral, ce qui fait qu'elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres agents thérapeutiques. Dans une étude préclinique l'IL-21 a inhibé la croissance des mélanomes et des fibrosarcomes. Des études cliniques se basant sur l'utilisation monothérapie de l'IL-21 sont en cours pour traiter le mélanome, le cancer rénal, et le cancer métastatique colorectal. Une association avec le **Cétuximab** pour le traitement du cancer colorectal, a démontré que l'IL-21 joue un rôle dans le développement du cancer du côlon induit par l'inflammation.

Le récepteur de l'IL-21 (IL-21R), est présent dans plusieurs hémopathies malignes à savoir : la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, le

lymphome à grands lymphocytes B diffus, et le lymphome non hodgkinien à cellules B ; ce qui fait de l'IL-21 une bonne stratégie thérapeutique (en monothérapie) du fait de l'apoptose qu'elle induit sur les cellules B.

L'IL-21 peut entraîner la croissance du myélome multiple et des lymphomes hodgkiniens. Une nouvelle stratégie thérapeutique s'impose et consiste en une inhibition de la voie de signalisation de l'IL-21 par des anticorps ciblant l'IL-21R (306,316).

- **L'INF- γ** recombiné est en cours d'évaluation en association avec une chimiothérapie dans le cancer du sein ; et **l'INF- β** recombiné en association avec une radiothérapie, l'Avelumab et les cellules CAR T chez les patients atteints du carcinome à cellules de Merkel (cancer de la peau) (96).
- **NC410** : Le NC410 est une molécule expérimentale bloquant un récepteur de type immunoglobine associé aux leucocytes (*leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor* ou LAIR-1 et 2). Le ligand de ces récepteurs est le collagène présent dans la matrice extracellulaire. Une expression du collagène est reliée à un pronostic mauvais car il potentialise la croissance tumorale, ou permet aux cellules cancéreuses d'échapper au système de surveillance immunitaire (le collagène régule le seuil d'activation des LT par le biais du LAIR-1). Une interruption de la liaison LAIR-1-collagène est un concept attrayant, ciblant les tumeurs riches en collagènes (par exemple l'adénocarcinome du pancréas, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou).

Le NC410 est composé deux molécules de LAIR-2 (le LAIR-2 annule la suppression immunitaire médiée par le LAIR-1) fusionnées à la région fonctionnelle de l'IgG1. Le NC410 est efficace en monothérapie. Cette efficacité est augmentée par une association avec les inhibiteurs de points de contrôle immuns (317,318).

2. Les Inhibiteurs des Points de Contrôle Immunitaires

Les points de contrôle immunitaires (ce sont des antigènes de différenciation ou cluster de différenciation ou CD) **CTLA-4** et **PD-1** sont des récepteurs qui inhibent les LT, pour freiner la réponse immunitaire sur les tissus sains. Dans le cadre des tumeurs, une inhibition de ces points de contrôle permet une réponse immunitaire adéquate.

Malgré leur efficacité bien établie, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ont une toxicité auto-immune et sont souvent sujets à des résistances. Par conséquent cette thérapie est le plus souvent utilisée en association avec d'autres agents d'immunothérapie, la radiothérapie, la chimiothérapie, ou comme traitement adjuvant (319).

Des effets indésirables à court terme (rash cutané, thyroïdite, hypothyroïdie) sont fréquents dans les thérapies par les inhibiteurs de points de contrôle, et peuvent être traités par des stéroïdes. Des effets indésirables à long terme ou chronique (12 semaines après arrêt de traitement) sont observés avec surtout les anti-PD1. Les effets qui persistent le plus sont : la maladie d'Addison, arthrite, conjonctivite, inflammation de la glande pituitaire, hypothyroïdie. Le risque de développer une maladie chronique suite à l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle doit être pris en compte avant de commencer le traitement (320,321).

Des anticorps hypocholestérolémians (**Evolocumab** et **Alirocumab**) inhibant la Proprotéine Convertase Subtilisine/Kesine type 9 (**PCSK9** : entre dans la régulation du métabolisme du mauvais cholestérol), permettent d'augmenter la réponse antitumorale de la thérapie par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. En effet, une inhibition du PCSK9 par des anticorps ou par une mutation de son gène, permet une surexpression du CMH-I à la surface des cellules cancéreuses. Le CMH permet la reconnaissance par les LT cytotoxiques de l'anormalité des cellules cancéreuses. Cela permet une infiltration tumorale des LT. Une synergie d'action se forme entre les **anti-PCSK9** et les Inhibiteurs de points de contrôle notamment les **anti-PD1**. Cette association permet de ralentir considérablement la croissance tumorale de certains cancers notamment : le cancer du poumon, le mélanome, le carcinome rénal et le cancer du sein (322,323).

2.1. Les Anti-CTLA4

➤ Le Trémélimumab :

Le Trémélimumab n'est pas encore approuvé par la FDA, mais plutôt est désigné comme étant un médicament « orphelin » pour traiter le **mésothéliome** (c'est un type de cancer rare qui affecte la plèvre, le péritoine ou le péricarde). Cette désignation est réservée aux médicaments qui permettent de traiter les maladies rares.

Le Trémélimumab a une efficacité chez certaines personnes atteintes de mésothéliome. Cette efficacité sur le mésothéliome pourrait être augmentée par une association avec un autre agent immunothérapeutique, notamment le **Durvalumab** (anti-PD1). Cette association est également testée dans d'autres cancers comme celui du poumon non à petites cellules, du foie et de la tête et du cou.

Le Trémélimumab est en cours d'évaluation dans le traitement d'autres tumeurs à savoir : le mélanome, le cancer du foie, le cancer de la vessie, les cancers de la tête et du cou, le cancer du poumon non à petites cellules avec mutation sur l'EGFR (en association avec le Gefitinib) (324,325).

➤ Le Zalifrelimab :

Le Zalifrelimab reçoit une autorisation d'utilisation temporaire pour le traitement en deuxième intention de cancer du col de l'utérus métastatique, en association avec une nouvelle molécule le **Balstilimab** (anti-PD1). Cette association est testée dans d'autres tumeurs solides métastatiques (304,326).

2.2. Les Anti-PD1/PD-L1

Le **Nivolumab** (OPDIVO™) et le **Pembrolizumab** (KEYTRUDA™) sont les premiers anti-PD1 ayant reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du mélanome avancé, en 2014. Depuis, leur sphère d'utilisation s'est élargie en monothérapie ou en association, et des nouvelles molécules ont été mises sur le marché.

➤ **Le Nivolumab :**

l'OPDIVO™ est indiqué dans une panoplie de cancer en monothérapie et en association. Le Nivolumab est également en cours d'étude dans certains cancers (327,328).

- En **Monothérapie** il est indiqué dans : Cancer du poumon non à petites cellules sans mutation sur l'EGFR et ALK ; le Carcinome rénal après traitement par un antiangiogénique ; le Lymphome Hodgkinien ; le Cancer de la tête et du cou ; le Carcinome urothélial ; le Cancer colorectal (en association ou non avec l'Ipilimumab) après traitement par l'oxaliplatine, l'Irinotécan ou la fluoropyrimidine ; le Carcinome hépatocellulaire avec l'Ipilimumab ou pas ; le Carcinome épidermoïde de l'œsophage après traitement par la Fluoropyrimidine et une platine, et le cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne comme traitement adjuvant.
- En **Association** :
 - + **Ipilimumab (YERVOY™)** dans le Cancer du poumon non à petites cellules sans mutation sur l'EGFR et l'ALK, avec ou sans traitement préalable par des platines ; le Mésothéliome de la Plèvre en première intention ; Carcinome rénal en première intention ; et le carcinome hépatocellulaire précédemment traité par le Sorafénib.
 - + **Cabozantinib (CABOMETYX™)** dans le Carcinome rénal avancé en première intention. L'efficacité de cette association est en cours d'évaluation dans les cancers génito-urinaires et le cancer du sein triple négatif (216).
 - + **Chimiothérapie** dans le cancer métastatique gastrique, le cancer de la jonction gastro-œsophagienne et l'adénocarcinome œsophagien.
 - + **VB-111** : le VB-111 est une molécule expérimentale antiangiogénique. Une association avec le Nivolumab pourrait augmenter l'activité antitumorale du VB-111 dans le cancer colorectal (329).

- +**Céritinib** dans le cancer du poumon non à petites cellules est en cours d'évaluation (330).
- +**Crizotinib**, est en cours d'évaluation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif (216).

➤ Le **Pembrolizumab** (331–333):

Le **KEYTRUDA™** est utilisé dans le cancer du poumon non à petites cellules exprimant le PD-L1 sans mutation sur l'EGFR et l'ALK en monothérapie ou en association avec le **Pémétréxed** et une **platine**, ou avec la **Carboplatine** et le **Paclitaxel**; le cancer du poumon à petites cellules ; le cancer de la tête et du cou seul ou combiné à une platine et le fluoro-uracile ; le Lymphome Hodgkinien ; le carcinome urothélial ; le cancer colorectal ; le cancer gastrique ; le cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne en monothérapie ou associée à une chimiothérapie ; le cancer du col de l'utérus ; le carcinome hépatocellulaire ; le carcinome rénal ; le carcinome de l'endomètre ; le cancer du sein triple négatif en association avec une chimiothérapie ; le cancer gastrique ou l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER2-positif ; et le carcinome rénal en association avec l'Axitinib.

➤ L'**Atezolizumab** (**TECENTRIQ™**) (334,335):

La première indication de l'Atezolizumab (anti PD-L1) était pour le carcinome urothélial antérieurement traité par une platine. Le **TECENTRIQ™** reçoit ensuite l'autorisation pour être utilisé dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique exprimant le PD-L1. Il est indiqué en association avec le **Bévacizumab**, le **Paclitaxel** et la **Carboplatine** dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules EGFR et ALK négatif ; en association avec le **Paclitaxel** dans le cancer du sein triple négatif exprimant le PD-L1 ; avec le **Cobimetinib** (anti-MEK) et le **Vémurafénib** (anti-BRAF), l'**Atezolizumab** est indiqué dans le **mélanome** métastatique présentant la mutation **V600** sur le **BRAF** ; avec le Bévacizumab dans le carcinome hépatocellulaire ; et en association avec une chimiothérapie (Etoposide et Carboplatine) comme traitement de première intention dans le cancer du poumon à petites cellules métastaté.

➤ Le **Durvalumab (IMFINZI™)** :

C'est un anti-PD-L1 indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules après traitement par une platine et une radiothérapie ; et le cancer du poumon à petites cellules en association avec l'**Etoposide**, la **Carboplatine** ou la **Cisplatine**. Le Durvalumab avait une autorisation d'utilisation temporaire dans le cancer de la vessie mais cette autorisation a récemment été retirée (336,337). Une combinaison entre le Durvalumab et l'**Olaparib** est en cours d'évaluation pour traiter le cancer du poumon à petites cellules avec l'EGFR muté et résistant aux agents ciblant l'EGFR (338).

➤ L'**Avelumab (BAVENCIO™)** :

C'est un anti-PD-L1 indiqué chez les patients de plus de 12 ans atteints du carcinome métastatique à cellules de Merkel ; chez les patients atteints du carcinome urothélial avancé ou métastatique ; et en association avec l'**Axitinib** chez les patients atteints du carcinome rénal avancé (339,340).

Le **BAVENCIO™** est en cours d'évaluation en association avec l'**IL-15** dans le traitement du carcinome rénal métastatique ; et avec le **Crizotinib** dans le cancer du poumon non à petites cellules (216).

➤ Le **Dostarlimab (JEMPERLI™)** :

Le Dostarlimab est un anti-PD1 ayant reçu une autorisation accélérée pour le traitement des patientes atteintes du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, présentant une déficience du système de réparation des mésappariements (*mismatch repair deficiency* ou dMMR). Il est en cours d'étude en association avec une **platine** et le **Niraparib** pour traiter le cancer de l'ovaire (216,341).

➤ Le **Spartalizumab** :

C'est un anti-PD1 qui était en étude clinique en association avec le **Dabrafénib** (anti-BRAF) et le **Trametinib** (anti-MEK) chez les patients souffrant de mélanome à mutation **BRAF V600**. Cette étude a été suspendue en phase trois des essais clinique du fait de son manque d'efficacité optimale (216,342).

2.3. Les Anti-CD

Les cluster de différenciation (**CD**) sont des molécules situées sur la surface des cellules, et sont utiles pour l'identification et la caractérisation des leucocytes. Ces marqueurs de surface constituent une cible thérapeutique dans de nombreuses maladies notamment les cancers.

- Les **Anti-CD38** : Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire qui intervient dans la régulation, la transduction du signal et l'adhésion médiée par les récepteurs. Le CD38 est retrouvé à la surface de différents types de cellules cancéreuses notamment le **myélome multiple**. La thérapie anti-CD38 s'est avérée être efficace dans le traitement du myélome multiple récidivant. Les anticorps anti-CD38 peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec des agents Immunomodulateurs (Pomalidomide, Lénalidomide), ou des inhibiteurs du protéasome (Bortézomib, Carfilzomib), ce qui permet de potentialiser leur effet (343).
- Le **Daratumumab (DARZALEX™)** (344,345): Le **DARZALEX™** est indiqué en monothérapie chez les patients atteints de myélome multiple récidivant ou non après un traitement par un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur. Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple en association avec :
 - Le **Lénalidomide** et la **Dexaméthasone** ; ou le **Bortézomib**, le **Melphalan** et la **Prednisone** ; ou Le **Bortézomib**, la **Thalidomide** et la **Dexaméthasone** chez les patients ne pouvant pas recevoir une autogreffe de cellules souches ;
 - Le **Bortézomib** et la **Dexaméthasone** chez les patients ayant reçu auparavant un traitement ;
 - Le **pomalidomide** et la **Dexaméthasone** après un traitement antérieur par le Lénalidomide et un inhibiteur du protéasome ;

- L'**Hyaluronidase** chez les patients atteints de myélome multiple récidivant.
- **Isatuximab (SARCLISA™)** (346,347): Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple récidivant en association avec le **Carfilzomib** (Inhibiteur du protéasome) et la **Dexaméthasone** ; et dans le traitement du myélome multiple en association avec le **pomalidomide** et la **Dexaméthasone**.
- Les **Anti-CD19** : Le CD19 est une glycoprotéine retrouvée sur les cellules B cancéreuses comme le lymphome diffus à grandes cellules B et la leucémie lymphoïde chronique (304).
 - **Tafasitamab (MONJUVI™)** (348): Le Tafasitamab a reçu une approbation accélérée comme anticorps cytolytique, indiqué dans le lymphome diffus à grandes cellules B récidivant, en association avec le **Lénalidomide**.
 - **Loncastuximab tesinrine (ZYNLONTA™)** : L'approbation du Loncastuximab conjugué à un agent alkylant a été accélérée pour le traitement des patients atteints du lymphome à grandes cellules B récidivant après plusieurs traitements, et du lymphome diffus à grandes cellules B (349). Il est en cours d'étude chez les patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (350).
- **La voie CD70/CD27** (351): Le CD27 est une molécule Co-stimulatrice et appartient à la famille des récepteurs de TNF. Le CD27 a comme ligand le CD70, et permet la prolifération des cellules. La voie de signalisation CD70/CD27 est une cible intéressante dans le traitement des maladies cancéreuses car le CD70 est exprimée dans plusieurs néoplasies à savoir les hémopathies malignes et les tumeurs solides.

3. Les Vaccins Antitumoraux

La thérapie par les vaccins antitumoraux est en plein essor. Ces vaccins provoquent l'activation des LT cytotoxiques et à moindre mesure la stimulation de la production des anticorps. Ils permettent un renforcement des LT-CD8 et LT-CD4, pour reconnaître la tumeur grâce à des antigènes spécifiques de la tumeur présentés par le CMH.

Plusieurs vaccins sont en cours d'étude clinique, seuls ou en association avec une chimiothérapie, radiothérapie et une chirurgie. Ils sont classés en fonction du mode de délivrance des antigènes du vaccins : Les vaccins à base de cellules (cellules tumorales homologues ou allogéniques ; ou des cellules immunitaires comme les cellules dendritiques qui permettent la présentation de l'antigène) ; les vaccins à base de protéine ou peptide (ciblant les TAA) associé avec un immunostimulant ; les vaccins génétiques à base d'ADN (ayant pour vecteur les plasmides ou les virus), d'ARN et à base de virus (352–354).

La stratégie thérapeutique des vaccins antitumoraux se tournent de plus en plus vers l'élaboration de vaccins personnalisés. En effet, les mutations géniques dans le cancer font apparaître des nouveaux antigènes spécifiques à la tumeur, appelés néo-antigènes qui peuvent être reconnu par les LT. Chaque tumeur présente des néo-antigènes spécifiques qui peuvent varier chez des patients atteints de la même tumeur. Ces néo-antigènes constituent une stratégie thérapeutique idéale avec des vaccins à base d'ARN et de peptides. Ces vaccins à base de néo-antigènes doivent être capables d'induire la réponse antitumorale par les LT cytotoxiques. Cette stratégie est en cours d'évaluation dans le traitement des sarcomes, du mélanome, du cancer du sein, etc. Une association avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peut être possible (354–356).

- Le **PRGN-2012** (357,358): Une infection chronique par le Papillomavirus (**HPV**) peut causer la formation de néoplasie comme la **papillomatose respiratoire** récurrente (caractérisée par la formation de papillomes dans les voies aériennes supérieures et inférieures). Le PRGN-2012 a récemment obtenu la désignation de médicament orphelin pour traiter cette néoplasie. Le PRGN-2012 est un vaccin à base de l'adénovirus qui exprime une protéine stimulant les LT, pour agir contre les antigènes HPV6 et HPV11 (ce sont des antigènes du HPV retrouvé dans la papillomatose respiratoire).
- **ERC1671 (GLIOVAC™)** (359,360): Le GLIOVAC™ est un vaccin à base de cellules tumorales du glioblastome homologues et allogéniques. Il est indiqué dans le traitement du glioblastome. Le GLIOVAC™ permet une stimulation du système immunitaire du patient contre les cellules tumorales. Ce vaccin est en cours d'étude clinique phase III en association avec le GM-CSF et le cyclophosphamide pour le traitement du glioblastome multiforme.

- **IMA950** : C'est un vaccin à base d'une multitude de peptides, qui permet une stimulation des LT-CD8, dirigée contre les cellules tumorales de l'astrocytome malin (un type de gliome) (361). Ce vaccin est cours d'évaluation en association avec le **Pembrolizumab** dans le traitement du glioblastome réfractaire (362).
- **PDS0101** : C'est un vaccin expérimental qui permet une activation des LT-CD4 et LT-CD8, dirigés contre l'antigène **HPV16**. Le **PDS0101** est en cours de développement en association avec le **Pembrolizumab** dans le cancer du col de l'utérus causés par une infection au HPV (363).
- **Nelipepimut-S (NEUVAX™)** (364): C'est un vaccin à base de peptides dérivé de l'HER2 indiqué chez les patientes atteintes du cancer du sein en association avec le GM-CSF.

De nombreuses études cliniques sont en cours d'évaluation, basées sur une association de GM-CSF avec des vaccins à base de peptides (cancers de la tête et du cou causés par le HPV), des vaccins à base d'ADN (mélanome), et des vaccins à base de cellules sécrétant le GM-CSF (mélanome) (307).

4.La thérapie Adoptive par les CAR-LT

La thérapie car les cellules **CAR T** consiste à prélever les LT chez les patients et à les modifier génétiquement au laboratoire pour exprimer des récepteurs appelés CAR. Ces lymphocytes modifiés ciblent les glycoprotéines, présentent sur la surface des cellules cancéreuses comme par exemple le **CD19**, exprimé seulement sur les cellules B. Les cellules CAR T obtenues vont d'abord être multipliées avant d'être réinjectées chez le patient (365).

Les CAR T cell sont indiquées dans les hémopathies malignes liées aux cellules B. Quatre molécules sont actuellement approuvées :

- **Tisagenlecleucel (KYMRIA™)** (366): Le **Tisagenlecleucel** est indiqué chez les patients en pédiatrie et les jeunes adultes atteints de leucémie aigue lymphoblastique à cellules B récidivant ; et chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules B larges et le lymphome diffus à grandes cellules B.

- **Brexucabtagene autoleucel (TECARTUS™)** (367): C'est la première thérapie CAR T indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (un type de lymphome non Hodgkinien), en ciblant le **CD19**.
- **Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA™)** (368): Il est indiqué dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B.
- **Idecabtagene vicleucel (ABECMA™)** (369,370): C'est la première thérapie CAR T cell indiqué dans le traitement du **myélome multiple** réfractaire après plus de quatre thérapies à base d'un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38. Il est dirigé contre l'antigène de maturation des cellules B.

Des cellules CAR T sécrétant l'**IL-18**, augmentent la réponse antitumorale immunitaire. L'IL-18 augmente la sécrétion de l'INF- γ qui joue un rôle dans la prolifération des LT. Les cellules CAR T CD19-IL-18, permettent une augmentation de l'aplasie des cellules B, potentialisent la multiplication des cellules CAR T et montrent un effet antitumoral dans le mélanome. Cette stratégie thérapeutique est en cours d'investigation dans les tumeurs solides (371).

D'autres thérapies sont en cours de développement notamment celle avec les cellules NK modifiées. Les cellules NK ont une réponse cytotoxique rapide par production des cytokines pro-inflammatoires et n'attaque pas les cellules saines non hématopoïétique (contrairement aux LT) ce qui fait d'elle le moyen thérapeutique idéal (372).

L'un des avantages de l'utilisation cellules CAR NK, est qu'elles peuvent être utilisées de façon polyvalente sans qu'il soit nécessaire d'établir une correspondance avec l'antigène leucocytaire humain (HLA), ou une exposition préalable aux antigènes associés à la tumeur (TAA), contrairement aux CAR T. Plusieurs protéines exprimées par les cellules tumorales sont ciblées dans des études précliniques et cliniques. On peut citer : le CS1 dans le myélome multiple, le CD22 dans le lymphome à cellules B, le CD7 dans la leucémie aigue lymphoblastique, l'HER2 dans le cancer du sein, du colon et de l'ovaire, le GD2 dans le neuroblastome, l'EGFR dans le glioblastome, etc (373).

5. Les Anticorps Bispécifiques

Les anticorps bispécifiques (**AcBs**) allient les spécificités de deux anticorps et se lient aux antigènes ou épitopes cibles. Ils ont donc une double fonctionnalité (contrairement aux anticorps simples) et interagissent avec plusieurs récepteurs ou ligands présents sur les cellules cancéreuses. Les **AcBs** ont la capacité également de rapprocher les cibles pour favoriser la formation de complexe protéiques ou de provoquer des contacts entre les cellules

Figure 23.

Les AcBs sont formés chimiquement par une conjugaison de deux anticorps monoclonaux ou par fusion de deux hybridomes, formant ainsi des IgG bispécifiques. En fonction de la présence ou de l'absence de région Fc de l'IgG (région constante), les AcBs sont divisés en deux classes majeures : respectivement les anticorps **triple spécifique (AcTr)** et les **AcBs** engageant les cellules T (*bispecific T cell engager antibodies* ou **BiTE**).

- Le **Catumaxomab (REMOVAB™)** est un **AcTr** utilisé dans le traitement du cancer gastrique et de l'ovaire EpCam-positif (protéine d'adhésion à l'épithélium). Il est constitué d'un bras se fixant à l'EpCam des cellules cancéreuses, et d'un bras se fixant au CD3 des LT. La région Fc quant à elle permet un recrutement des cellules immunitaires comme les macrophages et les cellules NK. Le Catumaxomab n'est plus sur le marché Européen pour des raisons de logistiques chez le fabricant (374,375).
- Le **Blinatumomab (BLINCYTO™)** est un **BiTE** possédant un bras ciblant le CD19 des cellules B cancéreuses et un autre ciblant le CD3 des LT. Il est indiqué dans de la leucémie aigue lymphoblastique à précurseur de cellules B ne présentant pas le chromosome Philadelphie ; et la leucémie aigue lymphoblastique à précurseur de cellules B positive pour la maladie résiduelle minimale (375,376).

Plus de cinquante molécules sont en cours d'évaluation comme par exemple l'**Ertumaxomab** qui est un **AcTr**, dans le cancer métastatique du sein (374).

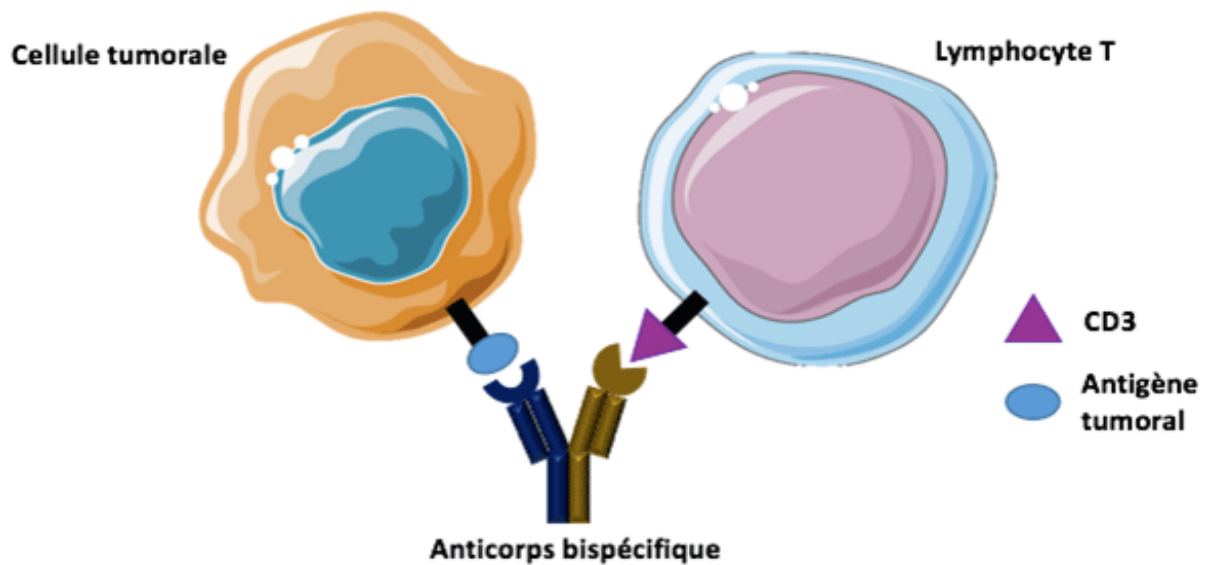


Figure 23: Mécanisme d'Action des Anticorps Bispécifiques (377).

Le **Bintrafusp alpha** est composée d'une fusion du domaine extracellulaire d'un récepteur du TGF- β (facteur de croissance possédant un rôle immunosuppresseur dans le microenvironnement tumoral) et d'un anticorps bloquant le PD-L1. Il est actuellement en cours d'évaluation dans de nombreux cancers en monothérapie ou en association notamment le cancer du poumon non à petites cellules (378), les cancers causés par le HPV (en association avec le PDS0101 et le NHS-IL12) (379), Le cancer du col de l'utérus après traitement par une platine (380), le glioblastome (381), le cancer génito-urinaire (en association avec le NHS-IL12) (382), etc.

Le **Tebentafusp** est composé d'un domaine ciblant le CD3 des lymphocytes, et les redirige vers l'antigène associé au **mélanome** (gp100 exprimé par majoritairement par les mélanocytes), qui est la cible de l'autre domaine du Tebentafusp. Une étude menée chez les patients atteints du mélanome uvéal (cancer de l'œil), donne des résultats satisfaisants (383).

Le **JNJ-63898081** est **AcB** expérimentale pour le traitement des tumeurs solides notamment le cancer de la prostate. Elle forme un pont entre les LT (en se fixant au CD3) et les cellules cancéreuses de la prostate (en ciblant une protéine **PSMA**) (384,385).

6. Autres Immunothérapies

Le **disialoganglioside** (glycolipide de surface) ou **GD2** est un antigène associé aux tumeurs. Il est retrouvé dans de nombreux cancers notamment le neuroblastome, le mélanome, le sarcome des os et du tissu mou, et le cancer poumon à petites cellules. Le GD2 est surexprimé dans le **neuroblastome**, ce qui fait de lui une bonne cible thérapeutique. Les anticorps anti-GD2 augmente la survie chez les patients en rémission, et sont utilisés dans le traitement du neuroblastome récidivant (304,386).

- **Dinutuximab (UNITUXIN™)** (387): Il est indiqué en association avec le GM-CSF, l'IL-2 et l'acide rétinoïque chez les patients pédiatriques atteints du neuroblastome, après une multithérapie.
- **Naxitamab (DANYELZA™)** (388): Le Naxitamab a une autorisation accélérée en association avec le GM-CSF, pour le traitement du neuroblastome des os ou de la moelle osseuse, récidivant après une thérapie antérieure, chez les enfants de plus d'un an et les adultes.

L'Enfortumab Vedotin (PADCEV™), est un anticorps dirigé contre la Nectin-4 (protéine d'adhésion cellulaire), et inhibe les microtubules. Il est indiqué chez les patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique, après échec par une thérapie par les anti-PD1/PDL1 ou une platine (389).

VIII. Les Techniques de Diagnostic du Cancer

1. La Biopsie Liquide

L'analyse des altérations génétiques qui prennent place dans les tumeurs, permet la prise en charge des patients et la décision thérapeutique. L'analyse se fait sur un prélèvement de la tumeur primaire ou des métastases. Cependant ces biopsies ne peuvent se faire que par intervention chirurgicale, ce qui cause problème dans le cas des tumeurs à accessibilité difficile. Aussi, l'hétérogénéité intratumorale conduit à des résultats peu fiables en matière de détection de biomarqueurs, lorsqu'une seule biopsie est testée. L'utilisation d'échantillons plus accessibles, impliquant des procédures non ou peu invasives, permettant un suivi des altérations moléculaires cancéreuses du patient, est donc nécessaire.

Les biopsies liquides représentent la procédure idéale pour le diagnostic de certains cancers non hématologiques. Les biopsies liquides se basent sur l'analyse des cellules tumorales circulantes, mais également des éléments libérés dans le sang (par apoptose, nécrose ou sécrétion), comme les acides nucléiques circulants acellulaire (ADN, ARNm, l'ARN non codant tels que les micro-ARN ou l'ARN non codant long), les plaquettes tumorales (les plaquettes sont capables d'ingérer l'ARN circulant libéré par les cellules cancéreuses, mais également de séquestrer les protéines solubilisées associées à la tumeur, ce qui fait qu'elles représentent un potentiel pour le diagnostic du cancer et le suivi de son évolution.), ou les vésicules comme les exosomes (jouent un rôle dans la progression de la tumeur, la suppression de la réponse immunitaire, l'angiogenèse et la métastase). Les microARN, dans certaines situations, sont des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur et jouent un rôle important dans la croissance tumorale mais également les résistances aux traitements. Ce sont des biomarqueurs retrouvés dans le sang et transportés par les exosomes, les plaquettes tumorales, ou par des protéines.

La biopsie liquide consiste en un prélèvement sanguin, suivi de l'analyse des biomarqueurs pour détecter les mutations indiquant la présence d'un cancer, ou témoignant de la résistance aux traitements (par des thérapies ciblées par exemple).

Les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant sont les plus analysés. Les cellules tumorales circulantes sont des cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur primaire et/ou métastatique, et qui circulent dans les vaisseaux sanguins pour rejoindre d'autres sites dans le corps. Des méthodes basées sur la présence ou l'absence de marqueurs spécifiques ou des propriétés biophysiques (taille, déformabilité, etc.), sont développées pour l'isolement de ces cellules.

La détection des CTC dans le sang périphérique est très prometteuse. Plusieurs essais cliniques qui incluent les CTC comme biomarqueurs sont en cours. Ces essais pourraient permettre d'évaluer les rechutes ou la progression métastatique, de stratifier et suivre en temps réel les thérapies, d'identifier les cibles thérapeutiques et les mécanismes de résistance aux médicaments, et de comprendre la cascade métastatique chez les patients atteints de cancer solide.

Les ADN circulants provenant directement de la tumeur, présentent une spécificité et sensibilité qui fait d'eux des biomarqueurs du cancer. En fonction du cancer, les ADN circulants sont retrouvés dans le sang, l'urine, la salive, le liquide pleural, et le liquide cébrospinal. Une quantité importante de ces ADN témoigne du stade avancé du cancer, mais également est associée à la présence de métastase au niveau du foie chez les patients atteints du cancer du poumon ou colorectal (390,391) **Figure 24.**

Il est à noter que la biopsie liquide n'est pas encore une pratique de routine sauf dans certains cas. La biologie tissulaire reste indispensable dans certaines situations notamment chez les patients atteints du CPNPC à un stade avancé. La biopsie liquide est réalisée lors de la progression tumorale des patients traités par les inhibiteurs de l'EGFR et de'ALK. Si celle-ci ne détecte pas les possibles mécanismes de résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase, une biopsie tissulaire est réalisée sur le site tumoral. La réalisation simultanée de ces deux biopsie avant tout traitement au lors de la progression du CPNPC à un stade avancé est toujours en cours d'évaluation. Cette pratique pourrait faciliter la prise en charge chez ce groupe de patients (392,393).

La détection des cellules tumorales circulantes se fait par de nombreuses technique dont le CellSearch®, le ClearCell®, l'OncoQuick®, l'ISSET®, etc. Les ADN tumoraux circulants quant à eux sont détectés par la PCR, le séquençage des gènes ou du génome entier (394).

Les biopsies liquides ont un caractère diagnostique au stade précoce et permettent une surveillance de la maladie résiduelle minimale. Elles permettent également d'évaluer l'hétérogénéité moléculaire de la maladie, d'identifier les déterminants génétiques pour une thérapie ciblée (par exemple les mutations du gène BRAF V600E), d'évaluer la réponse précoce au traitement, d'évaluer l'évolution de la résistance en temps réel et d'identifier le risque élevé de récurrence (395). Deux tests sanguins sont actuellement approuvés par la FDA : le **Guardant360 CDx** et la **FoundationOne Liquid CDx**.

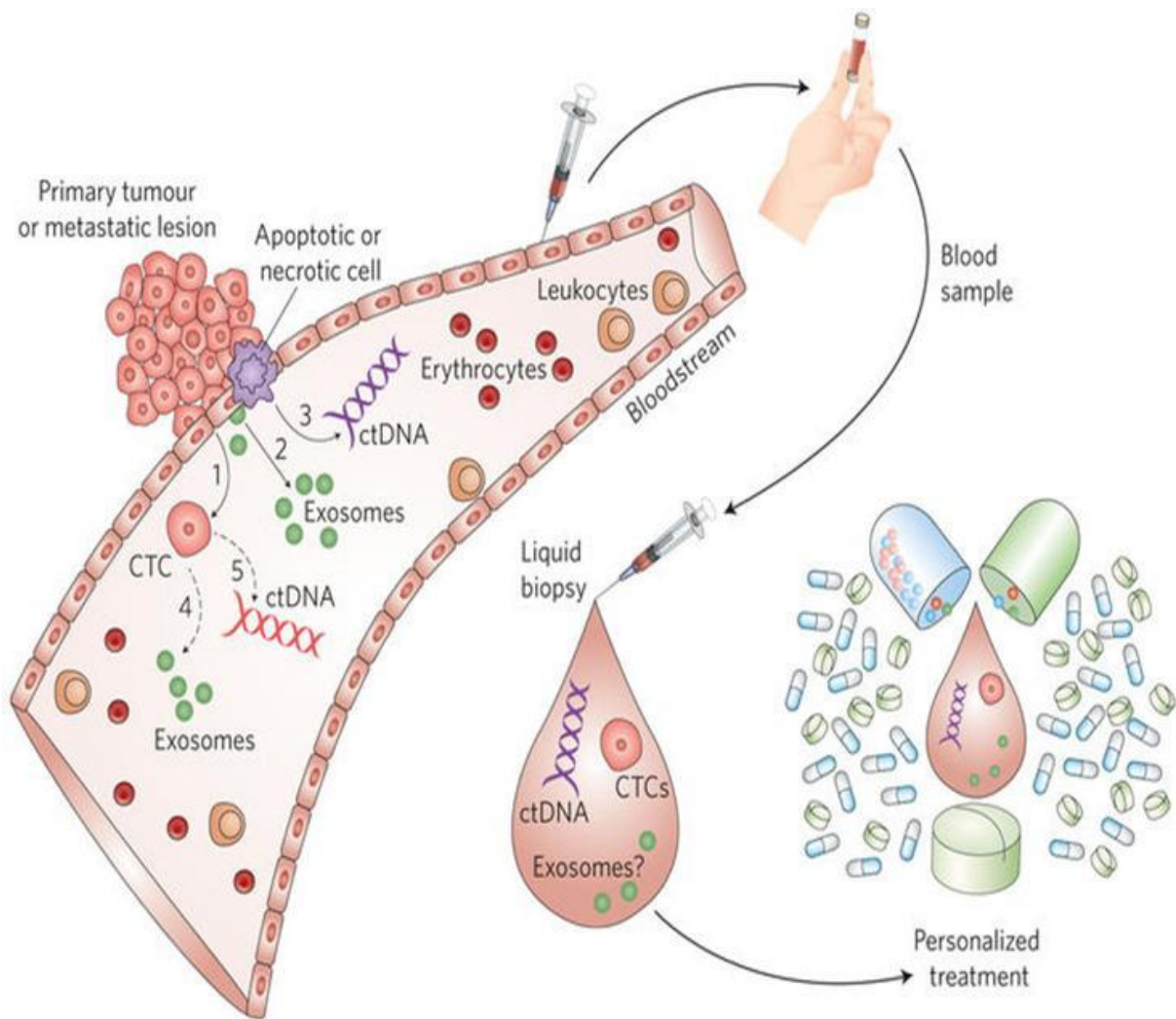


Figure 24: Principe de la Biopsie Liquide (396).

2. Le Test Decipher®

Le **Decipher®** est un test de biomarqueurs ARN, visant à prédire la survenue des métastases, après un traitement chirurgical du cancer de la prostate. La prédiction de ces métastases et la mortalité spécifique au cancer, se fait à partir de l'analyse d'une biopsie de tissu.

Le traitement des métastases se fait généralement par radiothérapie ou par hormonothérapie. La détermination du choix de traitement se fait en fonction du caractère agressif du cancer. Récemment le Decipher® a démontré son efficacité en tant que prédicteur de la récurrence métastatique chez les patients atteints du cancer de la prostate non métastatique à haut risque dans le contexte d'un suivi de 10 ans après chirurgie. Ainsi, les personnes ayant des scores Decipher plus élevés (>0.45), étaient plus susceptibles d'avoir un cancer qui se propage des années plus tard et d'en mourir. Le test Decipher® permet une orientation dans le choix du traitement. L'hormonothérapie malgré ses effets indésirables est une meilleure option lorsque le score Decipher® est très élevé.

D'autre part, ce test peut être appliqué à la biopsie du cancer de la prostate à faible ou à risque intermédiaire, pour prédire l'absence de pathologies défavorables. Les patients ne présentant pas ces pathologies, sont de bons candidats à la surveillance active (397–399).

3. Diagnostic du Cancer du Sein

Une nouvelle technique d'imagerie **TEP** (tomographie par émissions de positons), couplée à un ordinateur et utilisant un radiotracer appelé la fluoro furanyl norprogestérone (**FFNP**), pourrait permettre d'orienter la prise de décision dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant. En effet, même si les récepteurs des estrogènes sont présents dans la tumeur, ils peuvent ne pas être actifs et donc résistent à l'hormonothérapie.

Une fixation de l'estrogène sur ses récepteurs provoque une série de réponse cellulaire notamment une augmentation des récepteurs de la progestérone. Un taux élevé des récepteurs de la progestérone témoigne de l'activité des récepteurs de l'estrogène. La FFNP se lie sur les récepteurs de la progestérone. La quantité de FFNP absorbée par les cellules cancéreuses est importante lorsque les récepteurs de la progestérone sont nombreux, et le signal sur le scanner TEP est fort (400).

4. La Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman est un outil de diagnostic prometteur qui peut aider à découvrir la base moléculaire de la maladie et fournir des informations moléculaires objectives et quantifiables pour le diagnostic et l'évaluation du traitement. Cette technique sonde les vibrations/rotations moléculaires associées aux liaisons chimiques dans un échantillon pour obtenir des informations sur la structure moléculaire, la composition et les interactions intermoléculaires. La diffusion Raman se produit lorsque la lumière interagit avec une vibration/rotation moléculaire et qu'un changement de polarisabilité se produit pendant le mouvement moléculaire. Il en résulte que la lumière est diffusée à une fréquence optique décalée (vers le haut ou vers le bas) de la lumière incidente. En surveillant le profil d'intensité de la lumière diffusée de manière inélastique en fonction de la fréquence, l'empreinte spectroscopique unique d'un échantillon de tissu est obtenue. Étant donné que chaque échantillon a une composition unique, le profil spectroscopique résultant des groupes fonctionnels Raman actifs d'acides nucléiques, de protéines, de lipides et de glucides permettent l'évaluation, la caractérisation et la discrimination du type de tissu. Les changements moléculaires détectés sont soit la cause ou l'effet des maladies cancéreuses.

C'est une technique non invasive de diagnostic du cancer à un stade précoce. Cette technique était auparavant réputée comme une technique à faible signal. Des nouvelles stratégies ont été récemment conçues pour contourner ce problème. Une amélioration des signaux est observée en utilisant les effets optiques non linéaires et les nanoparticules métalliques. L'association avec d'autres techniques optiques permet d'augmenter la vitesse d'acquisition mais également la précision du diagnostic.

La spectroscopie de Raman permettrait de diagnostiquer certains cancers dont : le cancer de la prostate, du sein, de la peau, des poumons, gastrique, de la vessie, des reins, etc. Les prélèvements pour cette technique se font sur les biofluides comme le sang, l'urine ou la salive, car peuvent contenir de l'ADN, des hormones, des protéines et des métabolites (401–403).

IX. Les Traitements Complémentaires

Les traitements anticancéreux comme tout traitement, engendrent des effets indésirables qui peuvent diminuer la qualité de vie du patient. Les soins de supports permettent une prise en charge spécifique de ces effets indésirables, en prévention ou après apparition de l'effet indésirable, pour faciliter le quotidien du malade.

L'effet indésirable principal est la douleur qui peut être lié à la maladie ou au traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées, les procédures de diagnostic, etc.). D'autres effets peuvent apparaître notamment les vomissements, la fatigue, la mucite, l'anémie, etc.

La prise en charge des effets indésirables est souvent médicamenteuse. Des traitements comme l'acupuncture, l'hypnose, les massages thérapeutiques, l'activité physique, la kinésithérapie (la rétroaction biologique qui permet un contrôle de la douleur), peuvent également être utilisés comme traitement alternatif, pour diminuer la douleur. L'homéopathie et la phytothérapie sont également utilisée (404).

L'aromathérapie avec les huiles essentielles permet une amélioration de la qualité de vie des patients. Les huiles essentielles sont soit inhalées soit utilisées comme traitement topique lors des massages thérapeutiques ou l'acupuncture (405). L'acupuncture s'est avérée être bénéfique pour les survivants du cancer souffrant de douleur, de fatigue, d'insomnie, de nausées et de vomissements, d'une suppression de la moelle osseuse, d'arthralgie, dysphagie, de fonction gastro-intestinale et xérostomie. Pour la neuropathie, la dépression et l'anxiété, l'acupuncture doit être utilisée comme une option en fonction des conditions individuelles. L'acupuncture est relativement sûre sans effets indésirables graves. Des essais cliniques plus bien conçus sur l'acupuncture sont recommandés pour la dépression et l'anxiété liées au cancer, l'arthralgie, la xérostomie, le dysfonctionnement gastro-intestinal et la dysphagie. L'acupuncture, avec l'acupression ont significativement diminué la douleur cancéreuse lors d'études cliniques réalisées. Cela pourrait permettre une diminution de l'utilisation des analgésiques et des opioïdes (406,407).

X. Les Nouvelles Perspectives

La néoplasie est l'une des principales causes de décès dans le monde. Cette mortalité élevée est la conséquence d'une faible capacité de prévention, de diagnostic et d'efficacité des traitements actuels. En effet, les agents cancéreux existants sont insuffisants à cause de la fréquente apparition d'effets indésirables et de la multirésistance aux traitements, d'où les recherches sur des nouveaux agents anticancéreux ou de nouvelles stratégies thérapeutiques.

1.La Phytothérapie

➤ Les Dérivés de la Coumarine

La **coumarine** est une substance d'origine naturelle formée par une fusion entre un noyau α -pyrone et un noyau benzène. Elle a été initialement extraite des **fèves de Tonka** et est retrouvé dans d'autres plantes, fruits ou graines comme par exemple la cannelle, le céleri chinois, le thé vert, etc.

Les dérivés de la coumarine ont démontré leur activité pharmacologique et biologique comme étant des antiinflammatoires, des antibactériens, des antiviraux, des inhibiteurs de la cyclooxygénase, des antioxydants, des antithrombotiques, des inhibiteurs de la lipoxygénase, des inhibiteurs de la xanthine la monocarboxylate, l'anhydrase carbonique, ce qui leur permet d'avoir une activité anti cancéreuse même sur les cellules multirésistantes. La structure, la non toxicité et les propriétés biologiques de ces dérivés, font d'eux des agents anticancéreux potentiels. Ils agissent par différents mécanismes, comme étant : des agents alkylants, des inhibiteurs de la topoisomérase, des antagonistes d'hormones, des inhibiteurs de l'angiogenèse, des agents antimitotiques, des inducteurs d'apoptose (par arrêt de la mitose), des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (permettent un contrôle du pH du microenvironnement tumoral en diminuant son acidité), des inhibiteurs de la télomérase, ou des inhibiteurs des histones désacétylases.

Des dérivés de coumarine extraits de certaines plantes ou obtenus par hybridation et dimérisation possédant une bonne efficacité et un bon profil pharmacologique, sont en cours d'étude clinique comme nouveaux agents anticancéreux (408,409).

➤ **Les Chalcones ou Chalconoides**

Les Chalcones sont des composés polyphénolique appartenant à la famille des flavonoïdes. Ce sont des ènones constituées de deux cycles aromatiques reliés par un carbonyle α , β -insaturé à trois carbones. Les Chalcones sont des flavonoïdes jaunes souvent retrouvés dans les pétales des fleurs, mais également dans la peau d'orange (*Citrus sinensis*), et la peau de tomates (*Lycopersicon esculentum*).

Les Chalconoides possèdent de nombreuses propriétés pharmacologiques comme étant des antiinflammatoires, des antihypertenseurs, des antiarythmiques, des antidiabétiques, des anxiolytiques, des antiviraux, des antibactériens, des antioxydants, des Immunomodulateurs, mais également comme des agents anticancéreux.

Comme agent anticancéreux, ils agissent en inhibant la topoisomérase, les protéines kinases, en inhibant l'angiogenèse, en inhibant la dégradation du gène suppresseur de tumeur p53, en antagonisant les hormones sexuelles (410,411).

Récemment les dérivés des Chalcones ont démontré leur activité anticancéreuse dans le traitement des leucémies, en ciblant les déméthylases spécifiques de la Lysine 1 (LSD1) in vitro (412).

➤ **Allium sp**

Les plantes du genre Allium sont connues pour leur effet préventif du cancer. Ce sont par exemple l'ail, l'oignon, les poireaux, la ciboulette et les échalotes. L'analyse photochimique de 16 espèces de l'Allium, témoigne de leur activité anticancéreuse potentielle. Cette activité serait due à une accumulation de plusieurs composés organique ou sulfureux comme la S-allyle mercaptocystéine, la quercétine, les flavonoïdes, etc.

Les composés extraits de certaines espèces agissent en arrêtant le cycle cellulaire, en inhibant les voies de signalisation cellulaire, en induisant l'apoptose, en interférant avec la formation, la croissance, la différenciation, et la métastase des cellules cancéreuses grâce à leur activité antioxydante. Ces composés ont également des propriétés immunomodulatrices, antigénotoxiques, cytotoxiques et antiinflammatoires.

Parmi les espèces présentant une activité anticancéreuse, on cite : *Allium sativum* (l'Ail), *Allium cepa* L. (Oignon), *Allium hirtifolium*, *Allium tripedale*, *Allium jesdianum*, *Allium ascalonicum*, etc (413).

➤ **L'Apigénine**

L'apigénine est un polyphénol de la famille des flavonoïdes possédant des effets pharmacologiques sur de nombreuses pathologies incluant les maladies cancéreuses. L'apigénine est souvent retrouvé dans les légumes comme le persil, le céleri, l'oignon ; les fruits comme l'orange ; les herbes comme la camomille, le thym, l'origan, le basilic ; et les boissons à base de plantes comme le thé, la bière ou le vin.

L'apigénine a une activité inhibitrice sur le cycle cellulaire (en modulant l'expression des CDK), antioxydante, inductrice de l'apoptose, et stimulatrice du système immunitaire. L'apigénine inhibe la métastase et l'angiogenèse en interagissant avec la voie d'activation des protéines kinases.

Cette flavone possède une activité protectrice contre le cancer du poumon, du sein, et des récidives du cancer colorectal. Elle prouve également son activité dans les cancers causés par une infection à l'HPV en association avec un vaccin à base d'ADN ; dans le mélanome, le neuroblastome ; le cancer de la prostate (414).

➤ **Géranium Odorant**

L'huile essentielle tirée du *Pelargonium graveolens* contient majoritairement du citronellol s'est avérée posséder des propriétés anticancéreuses. Elle agit sur l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sur des essais réalisés in ovo et in vitro, sur différentes lignées cancéreuses métastatiques mammaire, gastrique et cutanée. Ce vaste réservoir végétal pourrait renfermer de nouvelles molécules, aux structures originales, qui pourraient devenir les chefs de file des médicaments anticancéreux futurs (415).

➤ **Les Champignons Médicinaux**

Les champignons médicinaux sont longtemps utilisés pour leur activité pharmacologique importante. Ce sont des antioxydants, des antiviraux, des antidiabétiques, des agents antitumoraux et Immunomodulateurs, etc. La majorité de ces activités est retrouvé

chez les Basidiomycètes. Les polysaccharides (bêta-glucans) produits par ces champignons potentialisent l'immunité innée (monocytes, cellules NK, cellules dendritiques), ce qui leur confèrent une activité antitumorale par immunostimulation (416).

Sur les centaines d'espèces de champignons possédant une médication, quatre sont étudiées cliniquement dans le traitement de nombreux cancers en Asie (Japon et Chine). Ce sont : le *Ganoderma lucidum*, le *Trametes versicolor*, le *Lentinus edodes* (shiitake) et le *Grifola frondosa* (417).

- Le *Trametes versicolor* ou *Coriolus versicolor* appelé « turkey tail » : les **polysaccharides Krestin** (PSK) extraits de ce champignon, agissent en stimulant les cellules NK et les LT, par une sécrétion de l'IL-2 et l'INF- γ . Cette activité est évaluée dans le cancer gastrique, le cancer colorectal, le cancer du poumon et le cancer du sein.
- Le *Ganoderma lucidum* (Reishi) : Ce champignon a une fonction de support de l'immunité chez les patients sous chimiothérapie ou radiothérapie. Les **triterpénoides** de ces champignons ont une activité cytotoxique, et ses polysaccharides stimulent les cellules dendritiques. Les propriétés du *Ganoderma lucidum* sont évaluées dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer du poumon et le cancer colorectal.

2. Les Nanoporteurs

Les tumeurs primaires sont le plus souvent traitées par une chirurgie oncologique ou par radiothérapie, et les métastases par une chimiothérapie, hormonothérapie et les thérapies biologiques (immunothérapie et thérapies ciblées). L'un des effets indésirables majeurs de la chimiothérapie est sa toxicité sur les cellules saines à prolifération accélérée. Cette toxicité de la chimiothérapie et le développement des résistances aux traitements, justifient la nécessité de développer de nouveaux traitements ciblant les mutations dans les cellules cancéreuses. L'utilisation des thérapies ciblées constitue une bonne alternative. La thérapie ciblée peut être directe lorsque le médicament (anticorps monoclonaux ou les petites molécules inhibitrices) bloque les voies de signalisation ou se fixe sur des protéines spécifiques des cellules

cancéreuses. La thérapie ciblée est dite indirecte lorsqu'elle consiste à délivrer les agents chimiothérapeutiques sur des cibles moléculaires surexprimées à la surface des cellules tumorales.

Les transporteurs des agents cytotoxiques permettent d'éviter la cytotoxicité sur les cellules normales. L'encapsulation de ces agents permet de protéger ces agents cytotoxiques contre la dégradation enzymatique, ce qui augmente leur temps de demi-vie et donc leur biodisponibilité. Aussi, les vaisseaux issus de l'angiogenèse tumorale ont une perméabilité élevée, ce qui facilite le passage des Nanoporteurs dans les tissus tumoraux pour ensuite larguer l'agent chimiothérapeutique. Pour éviter la liaison aux protéines plasmatiques et l'attaque par les macrophages, la surface des Nanoporteurs doit être hydrophile et neutre ou légèrement anionique. Pour se faire, la surface des Nanoporteurs est recouverte de certains polymères hydrophiles comme le polyéthylène glycol (PEG), ou des polymères amphiphiles comme les copolymères synthétiques du polyéthylène oxide (hydrophile) et du propylène oxide (hydrophobe). Un ciblage actif peut se faire par une conjugaison des anticorps monoclonaux, des fragments d'anticorps, des peptides et des facteurs de croissance, sur la surface des Nanoporteurs renfermant l'agent cytotoxique **Figure 25**.

Les Nanoporteurs sont en général des polymères thérapeutiques formés par une conjugaison entre un polymère et une protéine, ou un polymère et le médicament, par une liaison covalente. Il existe également les Nanoporteurs particuliers qui se caractérisent par une encapsulation physique du médicament à l'intérieur de structures composées de différents matériaux qui sont des polymères (micelles qui sont amphiphiles, dendrimère qui sont des macromolécules, nanoparticules), des lipides (liposomes), ou des composés organométalliques (nanotubes de carbone). Les liposomes et les protéines conjugués sont les premiers à être utilisés. Le passage des Nanoporteurs à travers les différentes barrières physiologique de l'organisme (muqueuse intestinale, ou l'épithélium), se fait par transcytose, car le passage par les transporteurs peut ne pas être spécifique pour certains matériaux.

Le ciblage passif des nanoparticules consiste à délivrer des agents cytotoxiques comme par exemple la Cisplatine, le Paclitaxel, la Doxorubicine, mais également des macromolécules comme les gènes, les protéines, et les antigènes des vaccins antitumoraux. Le ciblage actif

permet une reconnaissance spécifique des récepteurs sur les cellules tumorales, par leurs ligands fixés à la surface des nanoparticules. Cela permet une potentialisation de l'activité antitumorale, et de pallier aux résistances. Ces ligands peuvent être l'albumine qui se lie à la glycoprotéine 60 (l'une des molécules transportées par ces vecteurs est le Paclitaxel Abraxane™) ; l'acide hyaluronique qui se fixe sur le CD44 (la camptothécine) ; la biotine (méthotrexate) ; l'acide folique se fixant sur les récepteurs des cellules cancéreuses des glandes mammaires, de l'ovaire, ou du poumon (Doxorubicine) ; la transferrine ; les aptamères ; les anticorps monoclonaux et les peptides (418,419).

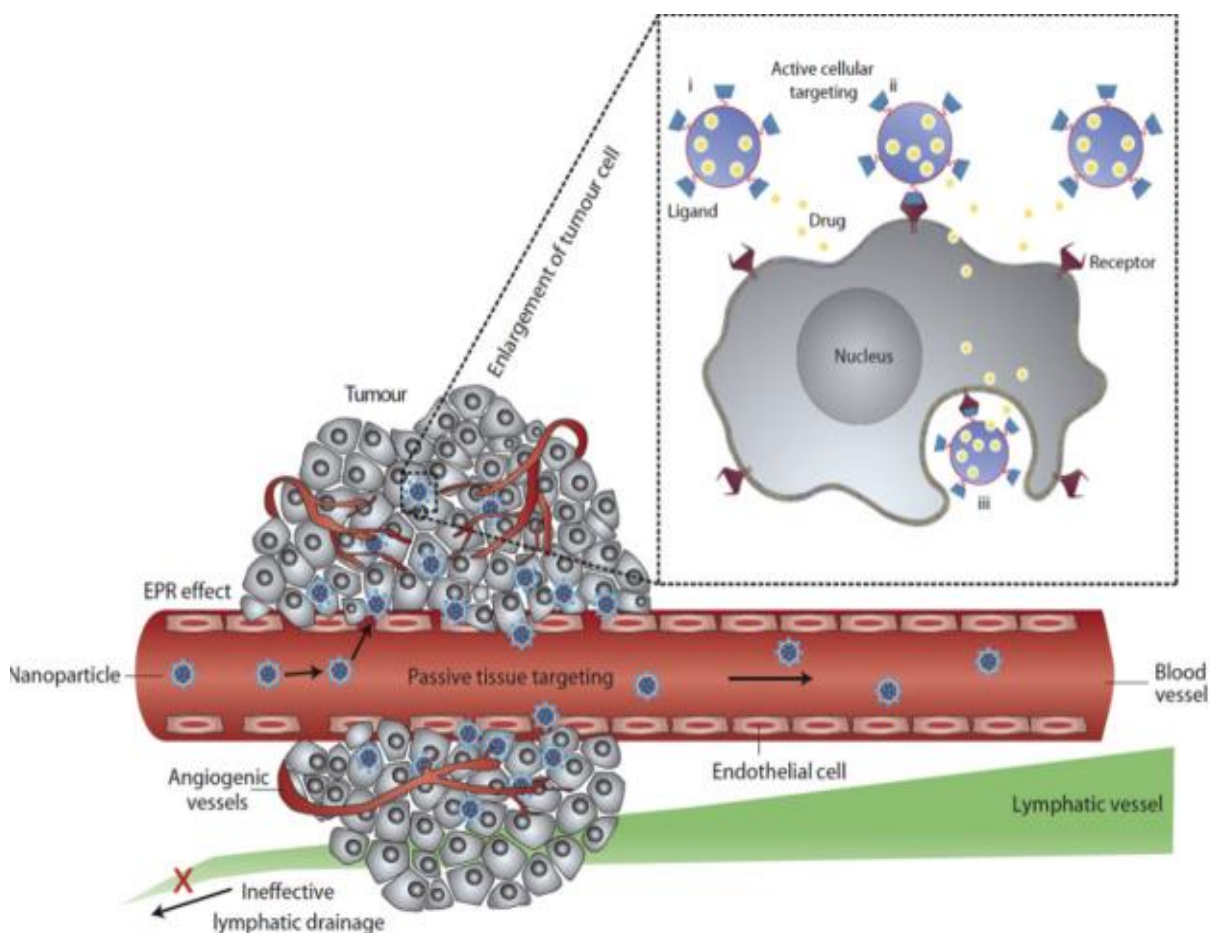


Figure 25: Principe du Ciblage Actif des Nanoporteurs (419).

3. Le Méstarrestin

La cause principale de mortalité du cancer est la métastase. En effet, les thérapies existantes manquent de spécificité en tant qu'inhibiteurs dans le processus de la métastase. Une connaissance des marqueurs phénotypiques, pourrait permettre une meilleure compréhension de l'état complexe de la maladie métastatique. L'un de ces marqueurs est le compartiment périnucléaire (PNC). C'est un corps infranucléaire détecté dans les cellules cancéreuses et non dans les cellules normales ; contenant plusieurs composants dont l'ARN non codant et les protéines de liaison à l'ARN ; associé à la chromatine et jouant un rôle dans le métabolisme de l'ARN et la fonction de l'ARN polymérase.

La quantité de PNC détectée dans les tissus des lésions métastatiques est proportionnelle à la progression de la maladie. En effet, une prédominance des PNC dans les tumeurs primaires est un mauvais pronostic chez les patients atteints du cancer du sein, colorectal ou de l'ovaire. Le PNC constitue une potentielle stratégie thérapeutique car reflète la progression de la tumeur.

Le Méstarrestin est une molécule expérimentale qui a la capacité de cibler les PNC dans plusieurs types de cellules cancéreuses. Il bloque le développement de la métastase et inhibe l'invasion, sans généré des effets indésirables. Il agit en déstabilisant la structure nucléaire et en inhibant l'ARN polymérase et donc la transcription, ce qui bloque le cycle cellulaire et entraîne l'apoptose de la cellule. Le Méstarrestin réduit les métastases du cancer de la prostate, des seins et du pancréas. Cette molécule prometteuse permet d'attaquer sélectivement les tumeurs métastique (420).

4. Les Virus Oncolytiques

Les thérapies par les virus oncolytiques sont en plein essor dans le traitement des cancers. Les virus oncolytiques sont des adénovirus recombinant à double action antitumorale spécifique du cancer (ne présentent pas de toxicité vis-à-vis des cellules normales), composés de l'Apoptine et d'un promoteur de la télomérase reverse transcriptase.

Les virus oncolytiques augmentent l'efficacité des traitements d'immunothérapie, par attraction des cellules immunitaires dans la tumeur. Il y a une synergie d'action entre ces virus

et les anti-PD-L1, car ces derniers empêchent la suppression immunitaire par les cellules cancéreuses.

L'adénovirus recombinant entraîne l'apoptose des cellules cancéreuses du sein (en association avec le Paclitaxel), de l'ovaire, de la prostate, et du foie (421).

5. Autres Perspectives

➤ Les Activateurs de la Jonction Lacunaire

Une des caractéristiques principales de la formation d'un cancer est la perte de la communication intercellulaire. Cette perte est due à la diminution ou à l'absence des jonctions lacunaires. Une classe de quinoléines substituées, agit comme des activateurs de la jonction lacunaire. Cela permet une meilleure communication intercellulaire des cellules cancéreuses (par exemple le cancer du sein). Cette activation permet une diffusion des agents cytotoxiques (comme la Cisplatine ou le Paclitaxel), ce qui augmente leur activité antitumorale. Les activateurs de la jonction lacunaire ont une activité apoptique soient utilisés seuls, soient en combinaison avec un agent cytotoxique pour avoir une synergie d'action (422)

➤ La protéine AMBRA1

L'AMBRA1 agit comme suppresseur de tumeur, car joue un rôle dans le contrôle de la prolifération, par une régulation de la cycline D. En effet, une perte de l'AMBRA1 entraîne une hausse de la cycline D, ce qui augmente la prolifération, et diminue la sensibilité des cellules cancéreuses (par exemple l'adénocarcinome du poumon) aux anti-CDK4/6. L'AMBRA1 joue donc un rôle régulateur du taux de cycline D, et contribue à la prolifération et la réponse des cellules cancéreuses aux inhibiteurs du CDK4/6 (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib). La découverte de cette protéine peut conduire à une nouvelle classe d'anticancéreux, incluant les traitements permettant de contourner les résistances aux inhibiteurs de CDK4/6 (423).

XI. Cancer et COVID-19

Les coronavirus sont une large famille de virus retrouvés couramment chez les humains mais également chez certains animaux. La plupart de ces virus causent le rhume, et le reste peut causer des maladies de la sphère respiratoire plus sérieuses. L'un de ces virus a récemment provoqué une pandémie de maladies respiratoires graves : c'est le SARS-CoV-2. La maladie causée par ce virus est le Coronavirus 2019 ou COVID-19.

La COVID-19 est en particulier difficile à gérer chez les patients souffrants d'un cancer. En effet, les personnes atteintes de cancer, sont des personnes à haut risque de développer la forme sévère de la COVID-19. Les patients atteints d'hémopathies malignes ont un risque encore plus élevé d'infection par la COVID-19, car les cellules immunitaires qui produisent les anticorps sont anormaux ou à des taux très faible.

Le vaccin contre la COVID-19 est fortement recommandé chez les personnes atteintes de maladies cancéreuses sous certaines conditions. En effet, les patients ayant reçu une transplantation de cellules souche, une thérapie par les CAR T ou une thérapie immunosuppressive, doivent observer un délai de trois mois après arrêt de ces traitements pour ensuite recevoir le vaccin ; ou ils attendent deux semaines après avoir reçu le vaccin, pour commencer le traitement immunosuppresseur. Les vaccins contre la COVID-19 ne stimulent pas la réponse immunitaire chez les personnes présentant une hémopathie maligne (par exemple la leucémie lymphoïde chronique B, les lymphomes le myélome multiple, etc.), car le système immunitaire est défaillant chez ces patients (424–426). En effet, Une revue systématique et une méta-analyse d'études cliniques sur les réponses immunitaires à la vaccination contre la COVID-19 ont été réalisées en 2021 pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins COVID-19 chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Une faible réponse immunitaire au vaccin contre la COVID-19 a été observée chez les patients recevant un traitement actif, un traitement en cours ou récent avec des thérapies ciblées et des anticorps monoclonaux CD-20 sur une période de 12mois. De nouvelles approches de prévention deviennent nécessaires pour diminuer la morbidité et la mortalité par infection au COVID-19 dans les groupes de patients à haut risque qui répondent mal à la vaccination contre le COVID-19 (427).

Il faut noter que les vaccins peuvent provoquer un gonflement des ganglions lymphatique auxiliaires, ce qui peut être pris à tort pour un signe de cancer du sein. Une attente de quatre à six semaines après vaccination est nécessaire avant de faire une mammographie (424–426).

La chirurgie oncologique pendant l'épidémie de COVID-19 se fait sous certaines conditions. Une diminution de l'immunité est observée chez les patients après une chirurgie, ce qui augmenterait le risque d'infection au COVID-19. Les recommandations de bonne pratique permettent de se rapprocher le plus possible de la qualité de prise en charge chirurgicale. Un choix entre le risque d'opérer pendant la pandémie du COVID-19, et le risque de reporter ou de supprimer la prise en charge chirurgicale, doit se faire. Il est recommandé de limiter les interventions chirurgicales pour diminuer les consultations et hospitalisation à l'hôpital, lorsqu'elles peuvent être évitées. Il faut par exemple privilégier une imagerie des ganglions plutôt qu'une chirurgie des ganglions. La chirurgie oncologique doit donc être adaptée au contexte épidémiologique. Les préconisations doivent être ajustées en fonction des réalités locales de la pandémie, et des recommandations des agences régionales de santé (428).

Au Maroc, la prise en charge des patients en oncologie, se base sur une autorisation d'accès dans les hôpitaux limitée. Les patients sont sujets à une anamnèse, une prise de température et à un respect des mesures d'hygiène sanitaires. Les suivis de routine sont reportés et remplacés par la télémedecine. Les consultations des patients déjà sous traitement en ceux en début de traitement, sont limitées. Aussi, les facteurs de croissance sont de plus en plus utilisés contrairement aux corticostéroïdes. Les patients sous traitement palliatif ou complémentaire, sont priés de rester chez eux. Toutes ces mesures ont permis une réduction de l'accès aux hôpitaux de 35%. Cependant, les retards de diagnostic et les problèmes de logistiques pour accéder aux hôpitaux, peuvent entraîner un écart dans le protocole du traitement des maladies cancéreuses. L'équilibre entre le risque d'infection de coronavirus chez les patients atteints de cancer et le besoin de effectuer une bonne prise en charge des maladies cancéreuses, est un défi quotidien pour les professionnels de santé (429).

En temps de crise, les systèmes d'approvisionnements habituels sont fortement perturbés et les ruptures en produits de santé sont nombreuses. Pour remédier à cela l'Institut National d'Oncologie au Maroc a établi un plan d'urgence au sein de son unité pharmaceutique. Ce plan a pour but d'optimiser le système d'approvisionnement, de gérer les risques de pénurie en produits de santé en sécurisant le circuit médicamenteux et le suivi des stocks, et d'assurer une réponse pharmaceutique optimale (430).

XII. Anticancéreux Commercialisés au Maroc

Tableau 2 : Récapitulatif des Anticancéreux Commercialisés au Maroc. cp: comprimé; gél: gélule; cap: capsule molle; inj: injectable; perf: perfusion; amp: ampoule; ml: millilitre; FL: flacon; B: boîte ; mg : milligramme.

	DCI	Nom Commercial	Conditionnement	Estimation du prix (ppv)
Chimiothérapie Cytotoxique	Carboplatine	Acucarb perf, Carboplatine Cooper inj, Carboplatine Mylan inj, Carboplatine DBL perf, Carboplatine Thymoorgan perf	FL/ 5ml,15ml, 20ml, 45ml, 50ml	272-1553 dhs
	Cisplatine	Ceplatin perf, Cisplatine Mylan perf,	FL/ 10ml, 20ml, 25ml, 50ml, 100ml	51.40-154.20 dhs
	Oxaliplatine	Eloxatine perf, Oxiplat perf, Xylatin	FL/ 10ml, 20ml, 50ml,	723-2206 dhs
	Paclitaxel	Anzatax perf, Paclitaxel Cooper perf, Paclitaxel Mylan perf, Acupaxil perf	FL/ 5ml, 16,7ml, 50ml	452- 2476 dhs
	Docétaxel	Docetaxel Cooper perf, Taxotere perf, Docetaxel zenith	FL/ 0.5-5ml	800-3096 dhs

	Doxorubicine	Adriblastine inj, Caelyx perf, D-Rubicin, Doxorubicine Cooper, Oka-Rubicin inj, Lipodox	FL/ 10ml, 25ml, 50ml	93-4126 dhs
	Daunorubicine	Cerubidine inj, D-Blastin perf		126-1050 dhs
	Epirubicine	Epirol inj, Farmorubicine perf	FL/25ml B/1 amp,	74-495 dhs
	Pemetrexed	Alimta perf, Pemetrexed Zenith perf, Podoxred perf	FL/ 10ml, 30ml, 50ml B/ 1FL	1586-6197 dhs
	Melphalan	Alkeran cp,	B/50	100,40 dhs
	Cytarabine	Aracytine inj	B/ 1FL	51.40-321 dhs
	Bléomycine	Bleomycine Bellon inj, Blucin inj	B/ 1FL	279-345 dhs
	Irinotécan	Campto perf, Irinotécan Mylan inj, Irinotécan Zenith perf, Irinotécan Cooper, Irinotécan SUN	FL/ 2ml, 5ml, 15ml	450-1418 dhs

	Capécitabine	Capécitabine Mylan cp, Xeloda cp, Xepine cp	B/120	1947-1983 dhs
	Cyclophosphamide	Cyclomide, Endoxan inj cp,	B/ 50cp, FL/500, 1000mg B/ 1FL, 10FL	47-184,30 dhs
	Estramustine	Estracyt gél	FL/ 100 gél	1471 dhs
	Etoposide	Etoside perf	FL/ 5ml, 10ml B/ 10FL	122-1465 dhs
	Epirubicine	Farmorubicine perf, Epirol inj, Epirubicine Mylan perf	FL/ 25ml, B/1amp	74.4-495 dhs
	Idarubicine	Zavedos inj	B/ 1amp	1268 dhs
	Fludarabine	Fludara cp	B/ 20cp	4940 dhs
	Gemcitabine	Gemresec perf, Gemzar , Ongecin perf	FL/10ml, 50ml	257-1200 dhs
	Ifosfamide	Holoxan inj	B/ 1FL de 1g, 2g, 500mg	258-826 dhs
	Cabazitaxel	Jevtana perf	FL/1.5ml	22044 dhs
	Carfilzomib	Kyprolis inj	B/ 1FL de 60mg	12836 dhs
	Cladribine	Litak inj, Mavenclad cp	B/ 5FL B/1cp	16500 dhs 23602 dhs
	Trifluridine	Lonsurf cp	B/ 20 de 15mg, 20mg	7735-5901 dhs
	Méthotrexate	Methotrexate Mylan inj, Quinux inj, Treximed perf	Amp/ 2ml, B/ 10FL de 2ml, 20ml, 50ml	21-11067 dhs

	Bortézomib	Myborte inj, Velcade inj	FL/ 5ml, 10ml B/ 1FL	1367-5855 dhs
	Vinorelbine	Navelbine inj	B/10 FL, B/ 1capsule molle	771-6958 dhs
	Vincristine	Pharmcristine inj	B/ 1FL de 1ml	55.9 dhs
	Mercaptopurine	Purinethol cp	B/ 25	47.5 dhs
	Bendamustine	Ribomustin perf	B/ 5FL de 25mg, 100mg	1924-6897 dhs
	Temozolomide	Temodal gél, Temozolomid e zenith gél	B/ 5	219-6334 dhs
	Topotécan	Topotécan Hospira perf,	B/ 5FL de 5 ml; B/1FL de 5ml	1141-3905 dhs
	Azacitidine	Vidaza inj, Winduza inj	FL/ 30ml, B/ 1FL	1919-3259 dhs
Hormonothérapie	Evérolimus	Afinitor cp	B/ 30cp	16280 dhs
	Goséréline	Zoladex implant injectable	B/ 1 seringue préremplie	1346-3340 dhs
	Tamoxifène	Nolvadex cp, Tamoxifène Mylan cp	B/ 20cp, 30cp	124.30 dhs
	Mégestrol	Lutenyl cp	B/ 10cp	57 dhs
	Triptoréline	Decapeptyl inj	B/ 1FL	399-5858 dhs
	Palbociclib	Ibrance gél	B/ 21gél de 75mg, 100mg, 125mg	24123 dhs
	Ribociclib	Kisqali cp	B/ 42cp, 63cp	15723-23384 dhs

	Apalutamide	Erleada cp	B/ 112cp de 60mg	25402 dhs
	Abiratérone	Zytiga cp	B/ 120cp, 56cp de 250mg, 500mg	10688-11451 dhs
	Enzalutamide	Xtandi cap	B/ 112	30353 dhs
	Anastrozole	Anastrozole zenith cp, Anastrozole Cooper cp, Arimidex cp	B/ 14cp, 20cp, 28cp, 30cp	222-790 dhs
	Létrozole	Leftara cp, Femara cp, Letrozole Zenith	B/ 30cp, 60cp	630-1110 dhs
	Fulvestrant	Eranfu inj, Faslodex inj	B/ 1 ou 2 seringue pré-remplies	2932-4206 dhs
	Exémestane	Aromasine cp, Exémestane Zenith cp	B/ 30cp	518-797 dhs
	Bicalutamide	Bicalutamide Zenith cp, Casodex cp, Protadex cp	B/ 20cp, 30cp, 60cp	449-1144 dhs
Thérapies Ciblées	Alectinib	Alecensa gél	B/ 224 gél	44479 dhs
	Bévacizumab	Avastin perf, Ypeva perf	B/ 1FL de 4ml, 16ml	2908-9510 dhs
	Imatinib	Cemivil cp, Glivec cp, Imatec gél, Imatinib Cooper, Imatinib Zenith	B/ 30cp, 60cp, 120gél	963-16218 dhs

	Cétuximab	Erbitux perf,	FL/ 20ml, 100ml	2331-10899 dhs
	Obinutuzumab	Gazyva perf	B/ 1FL de 40ml	25900 dhs
	Afatinib	Giotrif cp	B/ 28 cp de 20mg, 30mg, 40mg	19047 dhs
	Ibrutinib	Imbruvica gél	B/ 90 gél de 140mg	50540 dhs
	Axitinib	Inlyta cp	B/ 56cp de 1mg, 5mg	6832-32559 dhs
	Géfitinib	Iressa cp	B/ 30cp	18400 dhs
	Ruxolitinib	Jakavi cp	B/ 56cp de 15mg, 20mg, 5mg	15864-30291 dhs
	Lenvatinib	Lenvima gél	B/ 30gél de 4mg, 10mg	15611 dhs
	Lorlatinib	Lorbrena cp	FL/ 30cp de 25mg, 100mg	13431-39160 dhs
	Rituximab	Mabthera inj, Zelva perf	B/ 1FL de 50ml, B/ 2FL de 10ml	4208-16778 dhs
	Sorafénib	Nexavar cp	B/ 60cp de 200mg	18759 dhs
	Nintédanib	Ofev cap	B/ 60cap de 100mg, 150mg	13155-24915 dhs
	Régorafénib	Stivarga cp	B/ 3FL de 28cp de 40mg	28639 dhs
	Sunitinib	Sutent gél	B/ 30 gél de 12.5mg, 25mg, 50mg	9920-38480 dhs
	Erlotinib	Tarceva cp	B/ 30cp de 150mg	9451 dhs
	Lapatinib	Tykerb cp	B/ 70cp de 250mg	11182 dhs
	Panitumumab	Vectibix perf	FL/ 5ml, 20ml	4680-17580 dhs
	Crizotinib	Xalkori gél	B/ 60 gél de 200mg	36100 dhs
	Aflibercept	Zaltrap perf, Eylea inj	FL/ 2ml B/ 1FL de 4ml, 8ml	4024-7920 dhs
	Vémurafénib	Zelboraf cp	B/ 56cp de 240mg	15010 dhs

	Lénalidomide	Lenangio gél, Revlimid gél	B/ 21 gél de 5mg, 10mg, 15mg, 25mg	15473-19711 dhs
	Thalidomide	Myrin cp	B/ 30cp de 50mg, 100mg	1346-1584 dhs
Immunothérapie	Blinatumomab	Blinicyto	B/ 1FL de 4ml	25574 dhs
	Daratumumab	Darzalex perf,	FL/ 5ml, 20ml	5155-19423 dhs
	Pembrolizumab	Keytruda perf	FL/ 4ml	33697 dhs
	Trastuzumab	Herceptin perf, Hertraz, Trazuva perf, Herzuma perf	FL/ 5ml, 15ml B/ 1FL de 10ml, 20ml, 50ml	3316-10533 dhs
	Pertuzumab	Perjeta perf	FL/ 20ml de 420mg	25900 dhs
	Atézolizumab	Tecentriq perf	B/ 1FL de 20ml	47524 dhs



CONCLUSION



Ces dernières années sont marquées par un progrès remarquable dans la prise en charge des maladies cancéreuses. L'acquisition des connaissances sur les mécanismes cellulaires prenant place lors de la tumorigenèse, a permis l'avènement de nouvelles thérapies de plus en plus ciblées et spécifiques.

La compréhension des mécanismes d'hétérogénéité des tumeurs, leurs mécanismes de résistances, les effets indésirables causés par certains traitements, a permis de développer des anticancéreux et des techniques thérapeutiques plus ciblées.

Les nouveaux agents thérapeutiques ou stratégies thérapeutiques, sont utilisés en monothérapie ou en combinaison pour bénéficier d'une synergie d'action, permettant ainsi de contourner les résistances aux anciens traitements, et d'améliorer la réponse antitumorale. Certaines thérapies ciblent spécifiquement des molécules exprimées uniquement par les cellules cancéreuses. Des modes de distribution de la thérapeutique sont employés pour éviter l'action de certains agents sur les tissus sains. Aussi, une prise en charge des néoplasies personnalisée permet d'obtenir un taux de réponse élevé au traitement, et donc d'améliorer la qualité de vie des patients.

Cependant, les néoplasies restent pour une grande majorité, incurables. L'ajout des traitements de support aux traitements antitumoraux, est important pour améliorer la qualité de vie des patients, et éviter les complications liées à la maladie ou au traitement curatif.

La biopsie du tissu tumoral a il y a longtemps permis de diagnostiquer les cancers, malgré qu'elle soit invasive. Le développement de nouvelles techniques de diagnostic comme les biopsies liquides moins invasives, plus efficaces, et spécifiques, entraîne un perfectionnement de la prise de décision du traitement.

L'avenir des traitements en oncologie est prometteur avec l'essor de nouvelles molécules ou techniques ayant une activité antitumorale, le développement des transporteurs des agents thérapeutiques, l'élaboration de classe thérapeutique ciblant spécifiquement le processus métastatique pourrait révolutionner la prise en charge du cancer. Le chemin est tortueux mais le futur s'annonce radieux pour les traitements du cancer.



RESUMES



Résumé

Titre : Traitement du Cancer : Progrès réalisés entre 2017 et 2022

Auteur: SALLA ABDOU Nejma

Directeur de thèse : Yassir BOUSLIMAN

Mots clés : Cancer, Actualité, Radiothérapie, Chimiothérapie, Immunothérapie, Thérapies Ciblées

Les maladies cancéreuses prennent de plus en plus d'ampleur après chaque année. Un cancer (ou tumeur maligne) est un terme général appliqué à un groupe de maladies caractérisés par une prolifération rapide de cellules anormales au sein d'un organe Ayant échappé aux mécanismes de contrôle de la réplication.

La prise en charge thérapeutique du cancer n'est pas toujours efficace ou spécifique pour certains cancers. Ces dernières années, on assiste un essor sur l'élaboration de nouvelles molécules ou techniques plus spécifiques et ne ciblant que les cellules cancéreuses, ou par association entre différents thérapeutiques pour potentialiser la réponse tumorale.

Ainsi, la chirurgie radicale laisse de plus en plus sa place à la radiofréquence et la cryochirurgie; et la radiothérapie en condition stéréotaxique et la radiothérapie FLASH prouvent leur intérêt clinique. Plusieurs nouvelles molécules ou associations basées sur les besoins du patient et la spécificité de la tumeur, entre les chimiothérapies cytotoxiques, les hormonothérapies, les immunothérapies et les thérapies ciblées sont en cours d'étude ou possèdent déjà une autorisation. Ce qui permet une mise au point de nouveaux schémas thérapeutiques spécifiques à chaque patient.

D'autres thérapies ou méthodes innovantes sont en cours de développement notamment : Les vaccins antitumoraux et la thérapie adoptive par les CAR T cell en immunothérapie, les Nanoporteurs, les virus oncolytiques. Des techniques de diagnostic comme la biopsie liquide qui pourrait être la procédure idéale pour le diagnostic de certains cancers non hématologiques sont sous essais cliniques.

Abstract

Title: Cancer treatment: Progress made between 2017 and 2022

Author: SALLA ABDOU Nejma

Thesis supervisor: Yassir BOUSLIMAN

Keywords: Cancer, Current events, Radiotherapy, Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted therapies

Cancer diseases grow more and more after each year. A cancer (or malignancy) is a general term applied to a group of diseases characterized by a rapid proliferation of abnormal cells within an organ that has escaped the control mechanisms of replication.

Therapeutic management of cancer is not always effective or specific for certain cancers. In recent years, there has been a boom in the development of new molecules or techniques that are more specific and target only cancer cells, or by association between different therapies to potentiate the tumor response.

Thus, radical surgery is increasingly giving way to radiofrequency and cryosurgery; and stereotactic radiotherapy and FLASH radiotherapy prove their clinical value. Several new molecules or combinations based on the patient's needs and tumor specificity, between cytotoxic chemotherapy, hormonal therapies, immunotherapies and targeted therapies are being studied or already have an authorization. This allows the development of new treatment regimens specific to each patient.

Other therapies or innovative methods are under development including: Antitumor vaccines and adoptive therapy by CAR T cell in immunotherapy, nanocarriers, and oncolytic viruses. Diagnostic techniques such as liquid biopsy that could be the ideal procedure for diagnosing certain non-hematological cancers are in clinical trials.

ملخص

العنوان: علاج السرطان: التقدم المحرز بين عامي 2017 و 2022

من طرف: سلا عبده نجمة

مدير الأطروحة: ياسر بوسليمان

الكلمات الأساسية: السرطان، الأخبار، العلاج الإشعاعي، العلاج الكيميائي، العلاج المناعي، العلاجات المستهدفة

تنمو أمراض السرطان أكثر فأكثر بعد كل عام. السرطان (أو الورم الخبيث) هو مصطلح عام يطبق على مجموعة من الأمراض التي تتميز بالانتشار السريع للخلايا غير الطبيعية داخل العضو الذي نجا من آليات التحكم في النسخ المتماثل.

الإدارة العلاجية للسرطان ليست دائما فعالة أو محددة لبعض أنواع السرطان. في السنوات الأخيرة، كان هناك ازدهار في تطوير جزيئات أو تقنيات جديدة أكثر تحديدا وتستهدف الخلايا السرطانية فقط، أو عن طريق الارتباط بين العلاجات المختلفة لتحفيز استجابة الورم.

وبالتالي، فإن الجراحة الجذرية تفسح المجال بشكل متزايد للترددات الراديوية والجراحة البردية. والعلاج الإشعاعي التجسيمي والعلاج الإشعاعي FLASH يثبتان قيمتهما السريرية. تتم دراسة العديد من الجزيئات أو التركيبات الجديدة بناء على احتياجات المريض وخصوصية الورم، بين العلاج الكيميائي السام للخلايا والعلاجات الهرمونية والعلاجات المناعية والعلاجات المستهدفة أو لديها بالفعل ترخيص. هذا يسمح بتطوير أنظمة علاج جديدة خاصة بكل مريض.

هناك علاجات أخرى أو طرق مبتكرة قيد التطوير بما في ذلك: اللقاحات المضادة للأورام والعلاج بالتبني بواسطة الخلايا التائية ذات مستقبلات المستضدات الخيمرية في العلاج المناعي، والناقلات النانوية، وفيروسات الأورام. تقنيات التشخيص مثل الخزعة السائلة التي يمكن أن تكون الإجراء المثالي لتشخيص بعض أنواع السرطان غير الدموية في التجارب السريرية.



REFERENCES



- [1] **Cancer** : plus de 19 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020. ONU Info. 2020 <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1084572>
- [2] **504-morocco-fact-sheets.pdf**
- [3] **Cancer** <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [4] **Crespi B, Summers K. Evolutionary biology of cancer.** Trends Ecol Evol. 1 oct 2005
- [5] **Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC.** Cancer as an evolutionary and ecological process. Nat Rev Cancer. déc 2006
- [6] **Goding Sauer A, Siegel RL, Jemal A, Fedewa SA.** Current Prevalence of Major Cancer Risk Factors and Screening Test Use in the United States: Disparities by Education and Race/Ethnicity. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. avr 2019
- [7] **Principaux facteurs de risque de cancer** - Comment prévenir au mieux les cancers ? : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
- [8] **Tomasetti C, Vogelstein B.** Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science. 2 janv 2015;
- [9] **Song M, Giovannucci EL.** Cancer risk: many factors contribute. Science. 13 févr 2015;
- [10] **Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA.** Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. Nature. janv 2016
- [11] **Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B.** Environmental risk factors for cancer - review paper. Ann Agric Environ Med AAEM. 22 mars 2019;

- [12] **Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al.** Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. Pharm Res. sept 2008;
- [13] **Whiteman DC, Wilson LF.** The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. Cancer Epidemiol. oct 2016;
- [14] **Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G.** Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. Crit Rev Oncol Hematol. janv 2016;
- [15] **Stein CJ, Colditz GA.** Modifiable risk factors for cancer. Br J Cancer. 26 janv 2004;
- [16] **Charlton BG.** Senescence, cancer and « endogenous parasites »: a salutogenic hypothesis. J R Coll Physicians Lond. févr 1996;
- [17] **Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. Cell. 7 janv 2000;
- [18] **Cree IA.** Cancer biology. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2011;
- [19] **Pavlova NN, Thompson CB.** THE EMERGING HALLMARKS OF CANCER METABOLISM. Cell Metab. 12 janv 2016;
- [20] **Hanahan D, Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 4 mars 2011;
- [21] **Fouad YA, Aanei C.** Revisiting the hallmarks of cancer. Am J Cancer Res. 1 mai 2017;
- [22] **Hanahan D, Coussens LM.** Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell. 20 mars 2012;
- [23] **Leong SP, Aktipis A, Maley C.** Cancer initiation and progression within the cancer microenvironment. Clin Exp Metastasis. 1 août 2018;
- [24] **Cooper GM.** Elements of Human Cancer. Jones & Bartlett Learning; 1992. 372 p.

- [25] **Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA.** Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature*. 29 juill 1999;
- [26] **Sidow A, Spies N.** Concepts in solid tumor evolution. *Trends Genet TIG*. avr 2015;
- [27] **Pitot HC.** The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*. 1993;
- [28] **Pitot HC, Dragan YP.** Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J*. 1991;
- [29] **Kahn A.** [Genetics and cancer: advances and perspectives]. *Pathol Biol (Paris)*. mars 1995;
- [30] **Tubiana M.** Généralités sur la cancérogenèse. *C R Biol*. 2008;
- [31] **Appel KE, Fürstenberger G, Hapke HJ, Hecker E, Hildebrandt AG, Koransky W, et al.** Chemical cancerogenesis: definitions of frequently used terms. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;
- [32] **Miller EC, Miller JA.** Mechanisms of chemical carcinogenesis. *Cancer*. 1981;
- [33] **Michor F, Iwasa Y, Nowak MA.** Dynamics of cancer progression. *Nat Rev Cancer*. mars 2004;
- [34] **Aranda-Anzaldo:** Cancer development and progression:... - Google Scholar
- [35] **Nowell PC.** The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1 oct 1976;
- [36] **Yokota J, Sugimura T.** Multiple steps in carcinogenesis involving alterations of multiple tumor suppressor genes. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. juill 1993;
- [37] **Ségala G.** Principes de l'oncogenèse : gène et épigénétique Futura: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/5/>

- [38] **Tissot T, Massol F, Ujvari B, Alix-Panabieres C, Loeuille N, Thomas F.** Metastasis and the evolution of dispersal. *Proc Biol Sci.* 4 déc 2019;
- [39] **Leong SP, Aktipis A, Maley C.** Cancer initiation and progression within the cancer microenvironment. *Clin Exp Metastasis.* août 2018;
- [40] **Aktipis CA, Maley CC, Pepper JW.** Dispersal evolution in neoplasms: the role of dysregulated metabolism in the evolution of cell motility. *Cancer Prev Res Phila Pa.* févr 2012;
- [41] **Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA.** EMERGING BIOLOGICAL PRINCIPLES OF METASTASIS. *Cell.* 9 févr 2017;
- [42] **Robert J.** [Biology of cancer metastasis]. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2013;
- [43] **Ségala G.** Le cancer métastatique : intravasation, extravasation et colonisation <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/17/>
- [44] **Ségala G.** Cancer : stades précancéreux et stades cancéreux <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/>
- [45] **Types of cancer** [Internet]. Cancer Research UK. 2014 <https://www.cancerresearchuk.org/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer>
- [46] **Byrd DR, Greene FL.** The eighth edition of TNM: implications for the surgical oncologist. *Ann Surg Oncol.* 2018;
- [47] **Edge:** The American Joint Committee on Cancer: the... - Google Scholar https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20American%20Joint%20Committee%20on%20cancer%3A%20the%207th%20edition%20of%20the%20AJC%20cancer%20staging%20manual%20and%20the%20future%20of%20TNM&journal=Ann%20Surg%20Oncol&volume=17&pages=1471-74&publication_year=2010&author=Edge%20CSB&author=Compton%20CCC

- [48] **Hermanek P, Sobin LH.** TNM Classification of Malignant Tumours. Springer Science & Business Media; 2012. 205 p.
- [49] **Greene FL, Sobin LH.** A worldwide approach to the TNM staging system: Collaborative efforts of the AJCC and UICC. J Surg Oncol. 2009;
- [50] **cancer F québécoise du.** Classification. Fondation québécoise du cancer. <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>
- [51] **Types et stades des cancers** - Qu'est-ce qu'un cancer ? <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
- [52] **Sobin LH.** TNM: evolution and relation to other prognostic factors. In: Seminars in surgical oncology. Wiley Online Library; 2003. p. 3-7.
- [53] **Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al.** Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? Virchows Arch Int J Pathol. avr 2018;
- [54] Anticancéreux : Les points essentiels <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
- [55] Quels sont les traitements contre les cancers ? - Se faire soigner <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements>
- [56] **Grunenwald D.** Principes de la chirurgie oncologique. In: Thérapeutique du cancer. Springer; 2011. p. 3-16.
- [57] Principes oncologiques du contrôle local de la tumeur primitive. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/principes-oncologiques-du-controle-local-de-la-tumeur-primitive>
- [58] **Elias D.** Rationnels de la chirurgie oncologique au sein d'un traitement multimodal des cancers. J Chir (Paris). 2005;

- [59] Techniques - Chirurgie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Techniques#toc-la-chirurgie-assist-e-par-ordinateur>
- [60] **cancer F québécoise du.** Les techniques chirurgicales [Internet]. Fondation québécoise du cancer. <https://fqc.qc.ca/fr/information/chirurgie-oncologique/les-techniques-chirurgicales>
- [61] **de Baere T.** La radiofréquence en cancérologie. Bull Cancer (Paris). 2005;
- [62] Types et objectifs - Chirurgie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Types-et-objectifs>
- [63] **Foray N. [Victor Despeignes (1866-1937):** how a hygienist became the first radiation oncologist]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. juin 2013;
- [64] **Bolle S, Louis C, Coucke PA.** [Innovative technologies in radiation oncology]. Rev Med Liege. juin 2007;
- [65] **Bey P, Gaboriaud G, Peiffert D, Aletti P, Cosset JM.** Standards, options et recommandations pour une bonne pratique en radiothérapie externe et en curiethérapie en cancérologie. Bull Cancer (Paris). 1995;
- [66] Mode d'action - Radiothérapie: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Mode-d-action>
- [67] Indications - Radiothérapie [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Indications>
- [68] Déroulement - Radiothérapie: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Deroulement>
- [69] Curiethérapie - Radiothérapie : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Curietherapie>

- [70] **Peiffert D, Hannoun-Lévi JM.** Évolution de la curiethérapie en France et perspectives. Cancer/Radiothérapie. 2013;
- [71] Tout savoir sur la radiothérapie. Fondation pour la Recherche Médicale: <https://www.frm.org/recherches-cancers/radiotherapie/focus-radiotherapie>
- [72] Quel déroulement ? - Curiethérapie: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie/Quel-deroulement>
- [73] **Barillot I, Chauvet B, Lévi JH, Lisbona A, Leroy T, Mahé MA.** Processus du traitement par irradiation. Cancer/Radiothérapie. 2016;
- [74] Déroulement - Curiethérapie: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Curietherapie/Deroulement>
- [75] Modalités - Curiethérapie: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Curietherapie/Modalites>
- [76] **de Crevoisier R, Louvel G, Cazoulat G, Leseur J, Lafond C, Lahbabi K, et al.** [Image-guided radiotherapy: rational, modalities and results]. Bull Cancer (Paris). janv 2009;
- [77] **Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J.** La chimiothérapie cytotoxique. Actual Pharm. 2014;
- [78] **Lechat P.** Pharmacologie. Univ Pièrre Marie Curie. 2006;
- [79] **Chevreau C, Huguet F.** Chimiothérapie anticancéreuse et fertilité masculine. Andrologie. 1995;
- [80] Antimétabolites: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites>
- [81] Futura. Topoisomérase: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-topoisomerase-7047/>

- [82] Inhibiteurs d'Enzymes liées à l'ADN: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-d-enzymes-liees-a-l-adn>
- [83] Azacitidine : substance active à effet thérapeutique: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azacitidine-23089.html>
- [84] **Clere N, Faure S.** Les cytotoxiques par voie orale. Actual Pharm. 2018;
- [85] **Audet-Walsh É.** Rôle des voies de biotransformation des hormones stéroïdiennes dans les cancers hormonodépendants. 2012;
- [86] **Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J.** L'hormonothérapie anticancéreuse. Actual Pharm. 2014;
- [87] **Clere N, Faure S.** L'hormonothérapie anticancéreuse. Actual Pharm. 2018;
- [88] Hormonothérapies anticancéreuses : les points essentiels: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hormonotherapies-anticancereuses-les-points-essentiels>
- [89] **Blay JY.** Les thérapeutiques ciblées du cancer: not lost in translation. Bull Cancer (Paris). 2006;
- [90] **Faure S.** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actual Pharm. 2015;
- [91] **Lee YT, Tan YJ, Oon CE.** Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. Eur J Pharmacol. 5 sept 2018;
- [92] **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. Rev Médecine Interne. 2009;
- [93] **Laurent T, Durand A, Liatard K, Laval G.** L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif. Médecine Palliat Soins Support-Accompagnement-Éthique. 2011
- [94] **Hantraye B, Leroux A, Clere N.** Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Actual Pharm. 1 déc 2015;

- [95] **Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al.** Immunothérapie des cancers: rationnel et avancées récentes. Rev Médecine Interne. 2016;
- [96] **García-Martínez E, Smith M, Buqué A, Aranda F, Peña FA de la, Ivars A, et al.** Trial Watch: Immunostimulation with recombinant cytokines for cancer therapy. Oncoimmunology. 2018;
- [97] **Pardoll DM.** The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 22 mars 2012;
- [98] **Yang Y.** Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. J Clin Invest. sept 2015;
- [99] Cellules CAR-T CD19 optimisées CD4+:CD8+ »: <https://chemometec.fr/cellules-car-t-cd19-optimisees-cd4cd8/>
- [100] **Bs P, Pr A, C K, Sa C, D O.** Review of emerging surgical robotic technology. Surg Endosc. avr 2018
- [101] **Guo F, Ma D, Li S.** Compare the prognosis of Da Vinci robot-assisted thoracic surgery (RATS) with video-assisted thoracic surgery (VATS) for non-small cell lung cancer: A Meta-analysis. Medicine (Baltimore). sept 2019;
- [102] **Sihoe ADL.** Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. Respirol Carlton Vic. nov 2020;25 Suppl 2:49-60.
- [103] **Bodet ML, Roosen A, Hequet D, Rouzier R.** Désescalade thérapeutique dans le cancer du sein en chirurgie oncologique. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2021;
- [104] **Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, Scherier S, Pautier P, Leary A, et al.** Désescalade chirurgicale en oncologie gynécologique. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2021;
- [105] **Evrard S.** Stratégie de désescalade en chirurgie oncologique. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2021;

- [106] **Muhammad H, Tehreem A, Russell JO, Tufano RP.** Radiofrequency Ablation and Autonomous Functioning Thyroid Nodules: Review of the Current Literature. *The Laryngoscope*. avr 2022;
- [107] **Muhammad H, Santhanam P, Russell JO.** Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. *Endocrine*. juin 2021;
- [108] **Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al.** Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *The Oncologist*. oct 2019;
- [109] **Spiliotis AE, Gäbelein G, Holländer S, Scherber PR, Glanemann M, Patel B.** Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for the treatment of liver cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol*. 25 juin 2021;
- [110] **Gupta P, Maralakunte M, Kumar-M P, Chandel K, Chaluvashetty SB, Bhujade H, et al.** Overall survival and local recurrence following RFA, MWA, and cryoablation of very early and early HCC: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur Radiol*. juill 2021;
- [111] **Bossier R, Sanguedolce F, Territo A, Vanacore D, Martínez C, Regis F, et al.** Whole and hemi-gland cryoablation for primary localized prostate cancer: Short and medium-term oncological and functional outcomes. *Actas Urol Esp*. avr 2020;
- [112] **Li Y, Wang N, Zhao D, Wang J, Jiang L, Wang Y, et al.** Cytoréductive prostate cryoablation and metronomic cyclophosphamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Future Oncol Lond Engl*. juin 2022;
- [113] **Yakkala C, Denys A, Kandalaft L, Duran R.** Cryoablation and immunotherapy of cancer. *Curr Opin Biotechnol*. oct 2020;
- [114] **Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ, Kim DH.** Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. *Theranostics*. 2022;
- [115] **Tanderup K, Ménard C, Polgar C, Lindegaard JC, Kirisits C, Pötter R.** Advancements in brachytherapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 15 janv 2017;

- [116] **Otter SJ, Stewart AJ, Devlin PM.** Modern Brachytherapy. Hematol Oncol Clin North Am. déc 2019;33(6):1011-25.
- [117] **Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Nakamura S, Yamada K, Okihara K, et al.** High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. mars 2019;
- [118] **Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, Birer SR, Soni PD, Hearn JWD, et al.** Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 sept 2020;
- [119] **Peyraga G, Lizee T, Khalifa J, Blais E, Mauriange-Turpin G, Supiot S, et al.** Brachytherapy boost (BT-boost) or stereotactic body radiation therapy boost (SBRT-boost) for high-risk prostate cancer (HR-PCa). Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. juin 2021;
- [120] **Shah C, Martinez A, Kolar M, Vicini F.** Modern Approaches for Breast Brachytherapy. Semin Radiat Oncol. janv 2020;
- [121] **Qiu B, Jiang P, Ji Z, Huo X, Sun H, Wang J.** Brachytherapy for lung cancer. Brachytherapy. 2021;
- [122] **Bazire L, Darmon I, Calugaru V, Costa É, Dumas JL, Kirova YM.** Place de la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Cancer/Radiothérapie. 2018;
- [123] **Pasquier D, Lacornerie T, Mirabel X, Brassart C, Vanquin L, Lartigau E.** [Stereotactic body radiotherapy. How to better protect normal tissues?]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. oct 2019;
- [124] **Lartigau EF.** La radiothérapie stéréotaxique extra crânienne robotisée. Bull Académie Natl Médecine. 1 mars 2022;

- [125] **Ma L, Wang L, Tseng CL, Sahgal A.** Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy. *Chin Clin Oncol.* sept 2017;
- [126] **Vallard A, Vial N, Jmour O, Rehailia-Blanchard A, Trone JC, Sotton S, et al.** [Stereotactic body radiotherapy: Passing fad or revolution?]. *Bull Cancer (Paris).* févr 2020;
- [127] **Boisselier P, Coutte A, Martin E, Pointreau Y.** Intérêt de la radiothérapie stéréotaxique pour les tumeurs primitives du poumon localisées de stade T1-T2. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2022;
- [128] **Le Tinier F, Padovani L, Vandendorpe B.** Traitements par radiothérapie stéréotaxique : indications et situations cliniques particulières: Stereotactic radiotherapy: Indications and specific clinical settings. *Rev Mal Respir Actual.* 1 sept 2021;
- [129] **Tonneau M, Lacornerie T, Mirabel X, Pasquier D.** Radiothérapie stéréotaxique dans le cancer du pancréas localement avancé : revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie.* 1 mai 2021
- [130] **Bordeau K, Michalet M, Keskes A, Debrigode C, Azria D, Riou O.** Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs primitives hépatiques : indications et nouvelles techniques. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2022;
- [131] **Mohamad O, Yamada S, Durante M.** Clinical Indications for Carbon Ion Radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* mai 2018;
- [132] **Hughes JR, Parsons JL.** FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. *Int J Mol Sci.* 5 sept 2020;
- [133] **Lin B, Gao F, Yang Y, Wu D, Zhang Y, Feng G, et al.** FLASH Radiotherapy: History and Future. *Front Oncol.* 2021;
- [134] **Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, Gaide O, Bailat C, Duclos F, et al.** Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2019;

- [135] **G S.** Radiopharmaceutical Therapy. Health Phys. févr 2019
- [136] **G S, L B, Mr M, Jr N.** Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov. sept 2020
- [137] **PSMA PET-CT Accurately Detects Prostate Cancer Spread - National Cancer Institute:** <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/prostate-cancer-psma-pet-ct-metastasis>
- [138] **L B, N H, C BM, F KB, G D.** [18 F]-Fludarabine for Hematological Malignancies. Front Med. 17 avr 2019
- [139] **Evomela (melphalan) FDA Approval History.** Drugs.com.
- [140] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to melphalan flufenamide for relapsed or refractory multiple myeloma. FDA 6 nov 2021
- [141] **Research C for DE and.** FDA approves mitomycin for low-grade upper tract urothelial cancer. FDA 15 avr 2020
- [142] **Jelmyto (mitomycin) FDA Approval History** Drugs.com.
- [143] **Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, et al.** Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 sept 2019;
- [144] **Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al.** Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2020;
- [145] **Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al.** Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. nov 2020;

- [146] **Zhen H, Li G, Zhao P, Zhang Y, Wang J, Yu J, et al.** Raltitrexed Enhances the Antitumor Effect of Apatinib in Human Esophageal Squamous Carcinoma Cells via Akt and Erk Pathways. *OncoTargets Ther.* 2020;
- [147] **Ding WX, Liu S, Ma JX, Pu J, Wang HJ, Zhang S, et al.** Raltitrexed increases radiation sensitivity of esophageal squamous carcinoma cells. *Cancer Cell Int.* 2019;
- [148] **Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Elhalawani H.** Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 avr 2018;
- [149] **Bastiancich C, Bastiat G, Lagarce F.** Gemcitabine and glioblastoma: challenges and current perspectives. *Drug Discov Today.* févr 2018;
- [150] Onivyde (irinotecan liposomal) FDA Approval History. *Drugs.com.*
- [151] **Kciuk M, Marciniak B, Kontek R.** Irinotecan-Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview. *Int J Mol Sci.* 12 juill 2020;
- [152] **Schaiquevich P, Carcaboso AM, Buitrago E, Taich P, Opezzo J, Bramuglia G, et al.** Ocular pharmacology of topotecan and its activity in retinoblastoma. *Retina Phila Pa.* sept 2014;
- [153] **Chernov L, Deyell RJ, Anantha M, Dos Santos N, Gilabert-Oriol R, Bally MB.** Optimization of liposomal topotecan for use in treating neuroblastoma. *Cancer Med.* juin 2017;
- [154] **Thomas A, Redon CE, Sciuto L, Padiernos E, Ji J, Lee MJ, et al.** Phase I Study of ATR Inhibitor M6620 in Combination With Topotecan in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2018;
- [155] **Krauss AC, Gao X, Li L, Manning ML, Patel P, Fu W, et al.** FDA Approval Summary: (Daunorubicin and Cytarabine) Liposome for Injection for the Treatment of Adults with High-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mai 2019;

- [156] **Wu Q, Li W, Zhao J, Sun W, Yang Q, Chen C, et al.** Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mai 2021;
- [157] **Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al.** Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2020;
- [158] **Cm R, Mm A, A N, M G, S P, T C, et al.** Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2020
- [159] **Ritch C, Cookson M.** Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Research.* 2018;
- [160] **Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB.** Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* juin 2018;
- [161] **Research C for DE and.** FDA Drug Safety Communication: FDA warns that cancer drug docetaxel may cause symptoms of alcohol intoxication after treatment. 21 juin 2019
- [162] **Shirley M.** Ixazomib: First Global Approval. *Drugs.* mars 2016;
- [163] **Kyprolis (carfilzomib) FDA Approval History.** *Drugs.com*
- [164] **KYPROLIS® (carfilzomib) for injection, for intravenous use.**
- [165] **Dhillon S.** Decitabine/Cedazuridine: First Approval. *Drugs.* 2020;
- [166] **Research C for DE and.** FDA approves oral combination of decitabine and cedazuridine for myelodysplastic syndromes. *FDA.* 6 nov 2021
- [167] **Research C for DE and.** FDA approves Onureg (azacitidine tablets) for acute myeloid leukemia. 9 janv 2020

- [168] **Astex and Otsuka** Announce Results of Phase 3 ASTRAL-2 and ASTRAL-3 Studies of Guadecitabine (SGI-110) in Patients with Previously Treated Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndromes | BioSpace
- [169] **Masson E.** Les inhibiteurs des histone-désacétylases en onco-hématologie. EM-Consulte.
- [170] **Grant C, Rahman F, Piekarz R, Peer C, Frye R, Robey RW, et al.** Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma and a potential therapy for solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* juill 2010;
- [171] **Hu L, Ve K, Pl DV, Ms R, H S, Ba H, et al.** FDA Approval: Belinostat for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 15 juin 2015
- [172] **Raedler LA.** Farydak (Panobinostat): First HDAC Inhibitor Approved for Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Am Health Drug Benefits.* mars 2016;
- [173] **Connolly RM, Rudek MA, Piekarz R.** Entinostat: a promising treatment option for patients with advanced breast cancer. *Future Oncol.* juin 2017;
- [174] **Lohse B, Kristensen JL, Kristensen LH, Agger K, Helin K, Gajhede M, et al.** Inhibitors of histone demethylases. *Bioorg Med Chem.* 15 juin 2011;
- [175] **Jambhekar A, Anastas JN, Shi Y.** Histone Lysine Demethylase Inhibitors. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 3 janv 2017;
- [176] **Fang Y, Liao G, Yu B.** LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances and prospects. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 4 déc 2019;
- [177] **Chaib H, Prébet T, Vey N, Collette Y.** Histone méthyltransférases-Une nouvelle classe de cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer? *médecine/sciences.* 2011;
- [178] **Reading DNF.** Gonadotropin-releasing hormone antagonist associated with lower cardiovascular risk compared with gonadotropin-releasing hormone agonist in prostate cancer: A nationwide cohort and in vitro study. *Docwire News.* 2021

- [179] **Research C for DE and.** FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. FDA. 6 nov 2021
- [180] **Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al.** Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 4 juin 2020;
- [181] Zytiga (abiraterone) FDA Approval History. Drugs.com.
- [182] **Washington University School of Medicine.** A Phase 1b Clinical Trial of Cabozantinib and Abiraterone With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (CABIOS Trial). clinicaltrials.gov; 2021 avr. Report No.: NCT04477512
- [183] **Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al.** Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. juill 2018;
- [184] **Meunier ME, Blanchet P, Neuzillet Y, Lebreton T, Brureau L.** A review of new hormonal therapies for prostate cancer in black men: is there enough data? BMC Cancer. 14 janv 2021;
- [185] **Xtandi** (enzalutamide) FDA Approval History. Drugs.com.
- [186] **Erleada** (apalutamide) FDA Approval History . Drugs.com.
- [187] **Aggelis V, Johnston SRD.** Advances in Endocrine-Based Therapies for Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. Drugs. nov 2019;
- [188] **Research C for DE and.** Palbociclib (IBRANCE). FDA 2 sept 2019
- [189] **Commissioner O of the.** FDA approves first cancer drug through new oncology review pilot that enables greater development efficiency. FDA
- [190] **208855s000lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208855s000lbl.pdf

- [191] **Narayan P, Prowell TM, Gao JJ, Fernandes LL, Li E, Jiang X, et al.** FDA Approval Summary: Alpelisib Plus Fulvestrant for Patients with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, Advanced or Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 avr 2021;
- [192] **Kamel D, Gray C, Walia JS, Kumar V.** PARP Inhibitor Drugs in the Treatment of Breast, Ovarian, Prostate and Pancreatic Cancers: An Update of Clinical Trials. Curr Drug Targets. 2018;
- [193] **Schreiber V, Illuzzi G, Héberlé E, Dantzer F.** [From poly (ADP-ribose) discovery to PARP inhibitors in cancer therapy]. Bull Cancer (Paris). oct 2015;
- [194] **Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V, Conte P.** Olaparib for the treatment of breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. juin 2018;
- [195] **Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H, Berman T, Narayan P, Suzman D, et al.** FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. The Oncologist. janv 2021;
- [196] 208558s014lbl.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf
- [197] **Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al.** Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 25 juill 2019;
- [198] **de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al.** Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 28 mai 2020;
- [199] **Yy S.** Rucaparib: First Global Approval. Drugs. avr 2017
- [200] **Research C for DE and.** FDA approves rucaparib for maintenance treatment of recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. FDA. 2 sept 2019

- [201] **Anscher MS, Chang E, Gao X, Gong Y, Weinstock C, Bloomquist E, et al.** FDA Approval Summary: Rucaparib for the Treatment of Patients with Deleterious BRCA-Mutated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *The Oncologist*. févr 2021;
- [202] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. FDA. 6 nov 2021
- [203] **Heo YA, Duggan ST.** Niraparib: A Review in Ovarian Cancer. *Target Oncol*. août 2018;
- [204] **Research C for DE and.** FDA approves niraparib for first-line maintenance of advanced ovarian cancer. FDA 6 nov 2021
- [205] **Kerliu L, Myruski S, Bhatti A, Soni P, Petrosius P, Pervanas HC, et al.** Niraparib for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. *Ann Pharmacother*. oct 2020;
- [206] **Research C for DE and.** FDA approves niraparib for HRD-positive advanced ovarian cancer. FDA 20 déc 2019
- [207] **Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, Mita M, Moroney JW, Holloway R, et al.** Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2019;
- [208] **Hoy SM.** Talazoparib: First Global Approval. *Drugs*. déc 2018;
- [209] **Research C for DE and.** FDA approves talazoparib for gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. FDA 20 déc 2019
- [210] **McCann KE.** Advances in the use of PARP inhibitors for BRCA1/2-associated breast cancer: talazoparib. *Future Oncol Lond Engl*. mai 2019;

- [211] **Boussios S, Karihtala P, Moschetta M, Abson C, Karathanasi A, Zakynthinakis-Kyriakou N, et al.** Veliparib in ovarian cancer: a new synthetically lethal therapeutic approach. *Invest New Drugs*. févr 2020;
- [212] **Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al.** Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2020;
- [213] **Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, Dowlati A, Hann CL, Chiappori A, et al.** Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2018;
- [214] **Mo HN, Liu P.** Targeting MET in cancer therapy. *Chronic Dis Transl Med*. 1 sept 2017;
- [215] **Personeni N, Rimassa L, Pressiani T, Smioldo V, Santoro A.** Cabozantinib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. oct 2019;
- [216] **Puccini A, Marín-Ramos NI, Bergamo F, Schirripa M, Lonardi S, Lenz HJ, et al.** Safety and Tolerability of c-MET Inhibitors in Cancer. *Drug Saf*. févr 2019;
- [217] **Research C for DE and.** FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma. FDA 20 déc 2019
- [218] **Schöffski P, Blay JY, Ray-Coquard I.** Cabozantinib as an emerging treatment for sarcoma. *Curr Opin Oncol*. juill 2020;
- [219] **Dhillon S.** Capmatinib: First Approval. *Drugs*. juill 2020;
- [220] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to capmatinib for metastatic non-small cell lung cancer. FDA 6 nov 2021

- [221] **Gautschi O, Menon R, Bertrand M, Murer C, Diebold J.** Capmatinib and Osimertinib Combination Therapy for EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. janv 2020;
- [222] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to tepotinib for metastatic non-small cell lung cancer. FDA 6 nov 2021
- [223] **Wu ZX, Li J, Dong S, Lin L, Zou C, Chen ZS.** Tepotinib hydrochloride for the treatment of non-small cell lung cancer. Drugs Today Barc Spain 1998. avr 2021;
- [224] **Wu YL, Cheng Y, Zhou J, Lu S, Zhang Y, Zhao J, et al.** Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial. Lancet Respir Med. nov 2020;
- [225] **Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, et al.** Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. Lancet Oncol. mai 2018;
- [226] **Wu Y, Li Z, Zhang L, Liu G.** Tivantinib Hampers the Proliferation of Glioblastoma Cells via PI3K/Akt/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2 oct 2019
- [227] Emibetuzumab Overview - Creative Biolabs
- [228] **Scagliotti G, Moro-Sibilot D, Kollmeier J, Favaretto A, Cho EK, Grosch H, et al.** A Randomized-Controlled Phase 2 Study of the MET Antibody Emibetuzumab in Combination with Erlotinib as First-Line Treatment for EGFR Mutation-Positive NSCLC Patients. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. janv 2020;

- [229] **Harding JJ, Zhu AX, Bauer TM, Choueiri TK, Drilon A, Voss MH, et al.** A Phase Ib/II Study of Ramucirumab in Combination with Emibetuzumab in Patients with Advanced Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 sept 2019;
- [230] MD MA. A Phase II Study of Merestinib in Non-Small Cell Lung Cancers Harboring MET Exon 14 Mutations and Solid Tumors With NTRK Rearrangements clinicaltrials.gov; 2021 mars Report No: NCT02920996
- [231] **He AR, Cohen RB, Denlinger CS, Sama A, Birnbaum A, Hwang J, et al.** First-in-Human Phase I Study of Merestinib, an Oral Multikinase Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer. The Oncologist. sept 2019;
- [232] **Yan SB, Um SL, Peek VL, Stephens JR, Zeng W, Konicek BW, et al.** MET-targeting antibody (emibetuzumab) and kinase inhibitor (merestinib) as single agent or in combination in a cancer model bearing MET exon 14 skipping. Invest New Drugs. août 2018;
- [233] **Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F.** ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. Cancer Treat Rev. mars 2014;
- [234] **Sgambato A, Casaluce F, Maione P, Gridelli C.** Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. Expert Rev Anticancer Ther. janv 2018;
- [235] **Research C for DE and.** FDA Approves Crizotinib Capsules. FDA 2 sept 2019
- [236] Pfizer's Xalkori (crizotinib) Approved by FDA for ALK-positive Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Young Adults Drugs.com.
- [237] **Research C for DE and.** Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). FDA 2 sept 2019
- [238] **Herden M, Waller CF.** Alectinib. Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer. 2018;

- [239] **Paik J, Dhillon S.** Alectinib: A Review in Advanced, ALK-Positive NSCLC. Drugs. août 2018;
- [240] **Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, et al.** Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. janv 2020;
- [241] Ceritinib for non-small cell lung cancer. Aust Prescr. avr 2017;
- [242] **Research C for DE and.** FDA broadens ceritinib indication to previously untreated ALK-positive metastatic NSCLC. FDA 2 sept 2019
- [243] **Research C for DE and.** Brigatinib. FDA 2 sept 2019
- [244] **Markham A.** Brigatinib: First Global Approval. Drugs. juill 2017;
- [245] **Nishio M, Yoshida T, Kumagai T, Hida T, Toyozawa R, Shimokawaji T, et al.** Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors: Outcomes of the Phase 2 J-ALTA Trial. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. mars 2021;
- [246] **Zhang Z, Gao W, Zhou L, Chen Y, Qin S, Zhang L, et al.** Repurposing Brigatinib for the Treatment of Colorectal Cancer Based on Inhibition of ER-phagy. Theranostics. 2019;
- [247] **Research C for DE and.** FDA approves lorlatinib for metastatic ALK-positive NSCLC. FDA 6 nov 2021
- [248] **Yang J, Gong W.** Lorlatinib for the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. Expert Rev Clin Pharmacol. mars 2019;
- [249] **Liang Q, Wang J, Zhao L, Hou J, Hu Y, Shi J.** Recent advances of dual FGFR inhibitors as a novel therapy for cancer. Eur J Med Chem. 15 mars 2021;

- [250] **Roskoski R.** The role of fibroblast growth factor receptor (FGFR) protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancers including those of the urinary bladder. *Pharmacol Res.* janv 2020;
- [251] **Lacouture ME, Sibaud V, Anadkat MJ, Kaffenberger B, Leventhal J, Guindon K, et al.** Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines. *The Oncologist.* févr 2021;
- [252] **Commissioner O of the.** FDA approves first targeted therapy for metastatic bladder cancer. FDA 2020
- [253] **Montazeri K, Bellmunt J.** Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol.* janv 2020;
- [254] **Markham A.** Erdafitinib: First Global Approval. *Drugs.* juin 2019;
- [255] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to pemigatinib for cholangiocarcinoma with an FGFR2 rearrangement or fusion. FDA 20 avr 2020
- [256] **Hoy SM.** Pemigatinib: First Approval. *Drugs.* juin 2020;
- [257] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to infigratinib for metastatic cholangiocarcinoma. FDA 6 nov 2021
- [258] **Le TBU, Vu TC, Ho RZW, Prawira A, Wang L, Goh BC, et al.** Bevacizumab Augments the Antitumor Efficacy of Infigratinib in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 10 déc 2020;
- [259] **Inc TO.** FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Taiho Oncology's Futibatinib for Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma
- [260] **Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiwa H, Fujioka Y, Ito K, et al.** Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1-4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors. *Cancer Res.* 15 nov 2020;

- [261] **Raggi C, Fiaccadori K, Pastore M, Correnti M, Piombanti B, Forti E, et al.** Antitumor Activity of a Novel Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Am J Pathol.* oct 2019;
- [262] **Kim RD, Sarker D, Meyer T, Yau T, Macarulla T, Park JW, et al.** First-in-Human Phase I Study of Fisogatinib (BLU-554) Validates Aberrant FGF19 Signaling as a Driver Event in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discov.* déc 2019;
- [263] **Papadopoulos N, Lennartsson J.** The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol Aspects Med.* août 2018;
- [264] **Roskoski R.** The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders. *Pharmacol Res.* mars 2018;
- [265] **Research C for DE and.** FDA approves avapritinib for advanced systemic mastocytosis. FDA 16 juin 2021
- [266] **Research C for DE and.** FDA approves avapritinib for gastrointestinal stromal tumor with a rare mutation. FDA 1 sept 2020
- [267] **Dhillon S.** Ripretinib: First Approval. *Drugs.* juill 2020;
- [268] **Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA.** MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol.* déc 2017;
- [269] **Gross AM, Dombi E, Widemann BC.** Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* oct 2020;
- [270] **Research C for DE and.** FDA approves dabrafenib plus trametinib for adjuvant treatment of melanoma with BRAF V600E or V600K mutations. FDA 2 sept 2019

- [271] **Research C for DE and.** FDA approves encorafenib and binimetinib in combination for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations. FDA 11 mars 2018
- [272] **Queirolo P, Spagnolo F.** Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* nov 2017;
- [273] **Research C for DE and.** FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. FDA 13 avr 2020
- [274] **Markham A, Keam SJ.** Selumetinib: First Approval. *Drugs.* juin 2020;
- [275] **Campagne O, Yeo KK, Fangusaro J, Stewart CF.** Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selumetinib. *Clin Pharmacokinet.* mars 2021;
- [276] **Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS.** Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther.* mai 2017;
- [277] **Scott LJ.** Larotrectinib: First Global Approval. *Drugs.* févr 2019;
- [278] **Al-Salama ZT, Keam SJ.** Entrectinib: First Global Approval. *Drugs.* sept 2019;
- [279] **Remon J, Steuer CE, Ramalingam SS, Felip E.** Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 janv 2018;
- [280] **Research C for DE and.** FDA approves osimertinib as adjuvant therapy for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. FDA 6 nov 2021
- [281] **Research C for DE and.** FDA approves osimertinib for first-line treatment of metastatic NSCLC with most common EGFR mutations. FDA 2 sept 2019
- [282] **Oxnard GR, Yang JCH, Yu H, Kim SW, Saka H, Horn L, et al.** TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2020;

- [283] **Wang Q, Yang S, Wang K, Sun SY.** MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 21 juin 2019;
- [284] **Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y.** Dacomitinib, a second-generation irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) to treat non-small cell lung cancer. Drugs Today Barc Spain 1998. avr 2019;
- [285] **Keam SJ.** Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. Drugs. avr 2020;
- [286] **Research C for DE and.** FDA approves combination of pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf for HER2-positive breast cancer. FDA 29 juin 2020
- [287] **Commissioner O of the.** FDA Approves First New Drug Under International Collaboration, A Treatment Option for Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. FDA 2020
- [288] **Research C for DE and.** FDA approves margetuximab for metastatic HER2-positive breast cancer. FDA 6 nov 2021
- [289] **125477s034lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125477s034lbl.pdf
- [290] **Saleh M, Cassier PA, Eberst L, Naik G, Morris VK, Pant S, et al.** Phase I Study of Ramucirumab Plus Merestinib in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Safety, Preliminary Efficacy, and Pharmacokinetic Findings. The Oncologist. nov 2020;
- [291] **Research C for DE and.** FDA approves tivozanib for relapsed or refractory advanced renal cell carcinoma. FDA 6 nov 2021
- [292] **206947s007lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206947s007lbl.pdf
- [293] **Research C for DE and.** Brentuximab Vedotin. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 28 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/brentuximab-vedotin>

- [294] **Richardson NC, Kasamon YL, Chen H, de Claro RA, Ye J, Blumenthal GM, et al.** FDA Approval Summary: Brentuximab Vedotin in First-Line Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *The Oncologist*. mai 2019;
- [295] Brentuximab for Children and Teens with Hodgkin Lymphoma - National Cancer Institute 2021
- [296] **Lecona E, Fernandez-Capetillo O.** Targeting ATR in cancer. *Nat Rev Cancer*. sept 2018;
- [297] **Konstantinopoulos PA, Cheng SC, Wahner Hendrickson AE, Penson RT, Schumer ST, Doyle LA, et al.** Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2020;
- [298] Topotecan–Berzosertib Combination for Small Cell Lung Cancer - National Cancer Institute 2021
- [299] **Research C for DE and.** FDA approves encorafenib in combination with cetuximab for metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation. FDA 4 sept 2020
- [300] **Research C for DE and.** FDA approves selpercatinib for lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. FDA 6 nov 2021
- [301] **Markham A.** Pralsetinib: First Approval. *Drugs*. nov 2020;
- [302] Stopping CML Treatment Improves Quality of Life - National Cancer Institute. 2020
- [303] **Goldenberg DM, Sharkey RM.** Antibody-drug conjugates targeting TROP-2 and incorporating SN-38: A case study of anti-TROP-2 sacituzumab govitecan. *mAbs*. sept 2019;
- [304] **Kaplon H, Muralidharan M, Schneider Z, Reichert JM.** Antibodies to watch in 2020. *mAbs*. 26 déc 2019;

- [305] Sotorasib is First KRAS Inhibitor Approved by FDA - National Cancer Institute 2021
- [306] **Waldmann TA.** Cytokines in Cancer Immunotherapy. Cold Spring Harb Perspect Biol. 3 déc 2018;
- [307] **Yan WL, Shen KY, Tien CY, Chen YA, Liu SJ.** Recent progress in GM-CSF-based cancer immunotherapy. Immunotherapy. mars 2017;
- [308] **Lissoni P.** Therapy implications of the role of interleukin-2 in cancer. Expert Rev Clin Immunol. mai 2017;
- [309] **Garris CS, Arlauckas SP, Kohler RH, Trefny MP, Garren S, Piot C, et al.** Successful Anti-PD-1 Cancer Immunotherapy Requires T Cell-Dendritic Cell Crosstalk Involving the Cytokines IFN- γ and IL-12. Immunity. 18 déc 2018;
- [310] **Liu Y, Di S, Shi B, Zhang H, Wang Y, Wu X, et al.** Armored Inducible Expression of IL-12 Enhances Antitumor Activity of Glypican-3-Targeted Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells in Hepatocellular Carcinoma. J Immunol Baltim Md 1950. 1 juill 2019;
- [311] **Greiner JW, Morillon YM, Schlom J.** NHS-IL12, a Tumor-Targeting Immunocytokine. ImmunoTargets Ther. 2021
- [312] **Fallon J, Tighe R, Kradjian G, Guzman W, Bernhardt A, Neuteboom B, et al.** The immunocytokine NHS-IL12 as a potential cancer therapeutic. Oncotarget. 15 avr 2014;
- [313] **Waldmann TA, Dubois S, Miljkovic MD, Conlon KC.** IL-15 in the Combination Immunotherapy of Cancer. Front Immunol. 2020;
- [314] **Guo Y, Luan L, Patil NK, Sherwood ER.** Immunobiology of the IL-15/IL-15R α complex as an antitumor and antiviral agent. Cytokine Growth Factor Rev. déc 2017;
- [315] **Robinson TO, Schluns KS.** The potential and promise of IL-15 in immuno-oncogenic therapies. Immunol Lett. oct 2017

- [316] **Nalbant A.** IL-17, IL-21, and IL-22 Cytokines of T Helper 17 Cells in Cancer. J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res. janv 2019;
- [317] Clinical trial evaluates therapy for advanced or metastatic solid tumors. Center for Cancer Research. 2020
- [318] **Ramos MIP, Tian L, de Ruiter EJ, Song C, Paucarmayta A, Singh A, et al.** Cancer immunotherapy by NC410, a LAIR-2 Fc protein blocking human LAIR-collagen interaction. eLife. 14 juin 2021;
- [319] **Caux C, Bay JO.** Nouvelles perspectives dans l'immunothérapie des cancers. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2018;
- [320] **Patrinely JR, Johnson R, Lawless AR, Bhawe P, Sawyers A, Dimitrova M, et al.** Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. JAMA Oncol. 1 mai 2021;
- [321] Long-Term Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors - National Cancer Institute 2021
- [322] Cholesterol Drugs to Improve Cancer Immunotherapy - National Cancer Institute 2020
- [323] **Liu X, Bao X, Hu M, Chang H, Jiao M, Cheng J, et al.** Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer. Nature. déc 2020;
- [324] Tremelimumab - FDA Approval & Mesothelioma Clinical Trials. Mesothelioma Center - Vital Services for Cancer Patients & Families.
- [325] AstraZeneca's tremelimumab receives FDA approval to treat mesothelioma
- [326] FDA Grants Fast Track Designation to Balstilimab/Zalifrelimab Combination for Cervical Cancer. Cancer Network.
- [327] **125554s090lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125554s090lbl.pdf
- [328] Opdivo (nivolumab) FDA Approval History Drugs.com.

- [329] Clinical trial studies combination immunotherapy for colorectal cancer. Center for Cancer Research. 2020
- [330] **Felip E, de Braud FG, Maur M, Loong HH, Shaw AT, Vansteenkiste JF, et al.** Ceritinib plus Nivolumab in Patients with Advanced ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Results of an Open-Label, Multicenter, Phase 1B Study. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. mars 2020;
- [331] **125514s096lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
- [332] Research C for DE and. FDA approves pembrolizumab plus axitinib for advanced renal cell carcinoma. FDA 20 déc 2019
- [333] Keytruda (pembrolizumab) FDA Approval History Drugs.com.
- [334] Tecentriq (atezolizumab) FDA Approval History Drugs.com.
- [335] **761034s018lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf
- [336] **761069s029lbl.pdf**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761069s029lbl.pdf
- [337] Imfinzi (durvalumab) FDA Approval History. Drugs.com.
- [338] National Cancer Institute (NCI). Phase II Trial of Olaparib (LYNPARZA) Plus Durvalumab (IMFINZI) in EGFR-Mutated Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Neuroendocrine Tumors clinicaltrials.gov; 2021 juin Report No: NCT04538378
- [339] **761049s006lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761049s006lbl.pdf
- [340] Bavencio (avelumab) FDA Approval History Drugs.com.
- [341] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. FDA 6 nov 2021

- [342] Novartis : Échec d'une étude sur spartalizumab. BFM Bourse. 2020
- [343] **Martin TG, Corzo K, Chiron M, Velde H van de, Abbadessa G, Campana F, et al.** Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. Cells. 26 nov 2019;
- [344] Darzalex (daratumumab) FDA Approval History Drugs.com.
- [345] **761145s002lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761145s002lbl.pdf
- [346] **Research C for DE and.** FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma. FDA 6 nov 2021
- [347] **Research C for DE and.** FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma. FDA 6 nov 2021
- [348] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to tafasitamab-cxix for diffuse large B-cell lymphoma. FDA 6 nov 2021
- [349] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to loncastuximab tesirine-lpyl for large B-cell lymphoma. FDA 6 nov 2021
- [350] **Jain N, Stock W, Zeidan A, Atallah E, McCloskey J, Heffner L, et al.** Loncastuximab tesirine, an anti-CD19 antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 3 févr 2020;
- [351] **Jacobs J, Deschoolmeester V, Silence K, Lardon F, Smits E, Pauwels P.** CD70: une cible intéressante en immunothérapie anticancéreuse. 2018.
- [352] **Mannan S.** Cancer vaccine clinical trials. Immunotherapy. nov 2016;
- [353] **Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY.** Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. Adv Cancer Res. 2013;
- [354] **Loirat D.** Therapeutic cancer vaccines.

- [355] **Shindo Y, Hazama S, Nagano H.** [Cancer Vaccine Focused on Neoantigens]. Gan To Kagaku Ryoho. sept 2019;
- [356] **Sahin U, Türeci Ö.** Personalized vaccines for cancer immunotherapy. Science. 23 mars 2018;
- [357] **My L, S M, De B, H S, K B, C J, et al.** Preclinical study of a novel therapeutic vaccine for recurrent respiratory papillomatosis. NPJ Vaccines 18 juin 2021
- [358] FDA grants orphan drug designation to PRGN-2012 for recurrent respiratory papillomatosis. Center for Cancer Research. 2021
- [359] www.erc.eu. ERC - Epitopoietic Research Corporation
- [360] FDA Recommends Termination of Phase 2 Trial Examining Immunotherapy ERC1671 in Glioblastoma. OncLive.
- [361] **Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al.** Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multipeptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. Neuro-Oncol. 11 juill 2019;
- [362] **Dietrich PY.** Pembrolizumab in Association With the Multipeptide Vaccine IMA950 Adjuvanted With Poly-ICLC for Relapsing Glioblastoma: a Randomized Phase I/ II Trial. clinicaltrials.gov; 2020 déc Report No: NCT03665545
- [363] **PDS Biotechnology Corp.** A Phase II, Open-Label, Multi-Center Study of PDS0101 and Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Combination Immunotherapy as a First Line Treatment in Subjects With Recurrent and/or Metastatic HNSCC and High-Risk HPV16 Infection. clinicaltrials.gov; 2021 mai Report No: NCT04260126
- [364] **Schneble EJ, Berry JS, Trappey FA, Clifton GT, Ponniah S, Mittendorf E, et al.** The HER2 peptide nelipepimut-S (E75) vaccine (NeuVax™) in breast cancer patients at risk for recurrence: correlation of immunologic data with clinical response. Immunotherapy. 2014;

- [365] Phase 1 CAR T-cell therapy leads to years-long remissions in relapsed B-cell lymphoma patients. Center for Cancer Research. 2020
- [366] **Research C for BE and.** KYMRIAHA (tisagenlecleucel). FDA 6 nov 2021
- [367] **Research C for DE and.** FDA approves brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. FDA 6 nov 2021 [
- [368] **Research C for BE and.** YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). FDA 5 nov 2021
- [369] **Research C for BE and.** ABECMA (idecabtagene vicleucel). FDA 21 avr 2021
- [370] **L M, Jn K.** CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol févr 2021;
- [371] **Hu B, Ren J, Luo Y, Keith B, Young RM, Scholler J, et al.** Augmentation of Antitumor Immunity by Human and Mouse CAR T Cells Secreting IL-18. Cell Rep. 26 sept 2017;
- [372] **Corral Sánchez MD, Fernández Casanova L, Pérez-Martínez A.** Beyond CAR-T cells: Natural killer cells immunotherapy. Med Clin (Barc). 28 févr 2020;
- [373] **Yilmaz A, Cui H, Caligiuri MA, Yu J.** Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 7 déc 2020;
- [374] **Kontermann RE, Brinkmann U.** Bispecific antibodies. Drug Discov Today. juill 2015;
- [375] **Krishnamurthy A, Jimeno A.** Bispecific antibodies for cancer therapy: A review. Pharmacol Ther. mai 2018;
- [376] Blincyto (blinatumomab) FDA Approval History Drugs.com.
- [377] Newsletter DITEP – novembre 2018 Gustave Roussy.

- [378] **Paz-Ares L, Kim TM, Vicente D, Felip E, Lee DH, Lee KH, et al.** Bintrafusp Alfa, a Bifunctional Fusion Protein Targeting TGF- β and PD-L1, in Second-Line Treatment of Patients With NSCLC: Results From an Expansion Cohort of a Phase 1 Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. juill 2020;
- [379] National Cancer Institute (NCI). Phase I/II Trial of Combination Immunotherapy in Subjects With Advanced HPV Associated Malignancies. *clinicaltrials.gov* 2021 mai Report No: NCT04287868.
- [380] **EMD Serono Research & Development Institute, Inc.** A Phase II, Multicenter, Open Label Study of Bintrafusp Alfa (M7824) Monotherapy in Participants With Advanced, Unresectable Cervical Cancer With Disease Progression During or After Platinum-Containing Chemotherapy. *clinicaltrials.gov*; 2021 févr. Report No: NCT04246489.
- [381] **Khasraw M, Weller M, Lorente D, Kolibaba K, Lee CK, Gedye C, et al.** Bintrafusp alfa (M7824), a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1: results from a phase I expansion cohort in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncol Adv* 1 janv 2021
- [382] Combination therapy tested in clinical trial for metastatic genitourinary cancers Center for Cancer Research. 2020
- [383] **Damato BE, Dukes J, Goodall H, Carvajal RD.** Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers*. 11 juill 2019;
- [384] Clinical trial studies therapy for people with prostate or kidney cancer. Center for Cancer Research. 2020
- [385] A Study of JNJ-63898081 in Participants With Advanced Stage Solid Tumors - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*
- [386] **Sait S, Modak S.** Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. oct 2017;

- [387] **125516s000lbl.pdf:**
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125516s000lbl.pdf
- [388] **Research C for DE and.** FDA grants accelerated approval to naxitamab for high-risk neuroblastoma in bone or bone marrow. FDA 6 nov 2021
- [389] **Research C for DE and.** FDA grants regular approval to enfortumab vedotin-ejfv for locally advanced or metastatic urothelial cancer. FDA 7 déc 2021
- [390] **Alix-Panabières C.** Les cellules tumorales circulantes comme biopsie liquide du cancer. Rev Francoph Lab. 1 févr 2018;
- [391] **Poulet G, Massias J, Taly V.** Liquid biopsy: general concepts. Acta Cytol. 2019;
- [392] **Hofman P.** Biopsie tissulaire et biopsie liquide, une complémentarité devenue incontournable en oncologie thoracique. Rev Francoph Lab. 1 janv 2023;
- [393] **Guibert N, Garcia J, Couraud S.** Quel avenir pour les biopsies liquides en oncologie thoracique ? : Which perspectives for liquid biopsy in lung cancer? Rev Mal Respir Actual. 1 oct 2020;
- [394] **Vaidyanathan R, Soon RH, Zhang P, Jiang K, Lim CT.** Cancer diagnosis: from tumor to liquid biopsy and beyond. Lab Chip. 2019;
- [395] **Heitzer E, Ulz P, Geigl JB.** Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. Clin Chem. 2015;
- [396] Analyse moléculaire des cellules tumorales circulantes - PDF Free Download
- [397] **Kim HL, Li P, Huang HC, Dehesi S, Marti T, Knudsen B, et al.** Validation of the Decipher Test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019;
- [398] **Van den Broeck T, Moris L, Gevaert T, Tosco L, Smeets E, Fishbane N, et al.** Validation of the decipher test for predicting distant metastatic recurrence in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer 10 years after surgery. Eur Urol Oncol. 2019;

- [399] Test May Show Whether to Treat Prostate Cancer with Hormones - National Cancer Institute 2021
- [400] Imaging Test to Guide Breast Cancer Treatment - National Cancer Institute 2021
- [401] **Auner GW, Koya SK, Huang C, Broadbent B, Trexler M, Auner Z, et al.** Applications of Raman spectroscopy in cancer diagnosis. *Cancer Metastasis Rev.* déc 2018;
- [402] **Austin LA, Osseiran S, Evans CL.** Raman technologies in cancer diagnostics. *Analyst.* 2016;
- [403] **Kong K, Kendall C, Stone N, Notingher I.** Raman spectroscopy for medical diagnostics—From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;
- [404] Pain and Cancer Treatment - Side Effects - National Cancer Institute 2015
- [405] Aromatherapy With Essential Oils (PDQ®)—Health Professional Version - National Cancer Institute 2005
- [406] **Zhang XW, Hou WB, Pu FL, Wang XF, Wang YR, Yang M, et al.** Acupuncture for cancer-related conditions: An overview of systematic reviews. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* nov 2022;
- [407] **He Y, Guo X, May BH, Zhang AL, Liu Y, Lu C, et al.** Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 1 févr 2020;
- [408] **Song XF, Fan J, Liu L, Liu XF, Gao F.** Coumarin derivatives with anticancer activities: An update. *Arch Pharm (Weinheim).* août 2020;
- [409] **Al-Warhi T, Sabt A, Elkaeed EB, Eldehna WM.** Recent advancements of coumarin-based anticancer agents: An up-to-date review. *Bioorganic Chem.* oct 2020;
- [410] Chalcones - an overview | ScienceDirect Topics

- [411] **Rioux B.** Synthèse et vectorisation de biomolécules type Chalcone en vue d'une application anticancéreuse.
- [412] **Li Y, Sun Y, Zhou Y, Li X, Zhang H, Zhang G.** Discovery of orally active chalcones as histone lysine specific demethylase 1 inhibitors for the treatment of leukaemia. *J Enzyme Inhib Med Chem.* déc 2021;
- [413] **Asemani Y, Zamani N, Bayat M, Amirghofran Z.** Allium vegetables for possible future of cancer treatment. *Phytother Res PTR.* déc 2019
- [414] **Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kręgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, et al.** The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci.* 15 mars 2019;
- [415] **Boukhatem MN, Sudha T, Darwish NHE, Nada HG, Mousa SA.** Essence aromatique du Géranium Odorant (*Pelargonium graveolens* L'Hérit.) d'Algérie : exploration des propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et anticancéreuse (anti-angiogénique et cytotoxique), in vitro et in ovo, vis-à-vis de différentes lignées cellulaires cancéreuses métastatiques. *Ann Pharm Fr.* 1 mai 2022;
- [416] **Wasser SP.** Medicinal Mushrooms in Human Clinical Studies. Part I. Anticancer, Oncoimmunological, and Immunomodulatory Activities: A Review. *Int J Med Mushrooms.* 2017;
- [417] PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Medicinal Mushrooms (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute 2002
- [418] **Reinholz J, Landfester K, Mailänder V.** The challenges of oral drug delivery via nanocarriers. *Drug Deliv.* nov 2018;
- [419] **Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A.** Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* juin 2015;

- [420] **Frankowski KJ, Wang C, Patnaik S, Schoenen FJ, Southall N, Li D, et al.** Metarrestin, a perinucleolar compartment inhibitor, effectively suppresses metastasis. *Sci Transl Med.* 16 mai 2018;
- [421] Les virus oncolytiques, ces virus tueurs de cancer. *Sciences et Avenir.* 2020
- [422] **Shishido S, Nguyen TA.** Combinational treatment of gap junction enhancers and paclitaxel attenuates mammary tumor growth. *Anticancer Drugs.* avr 2020;
- [423] **Maiani E, Milletti G, Nazio F, Holdgaard SG, Bartkova J, Rizza S, et al.** AMBRA1 regulates cyclin D to guard S-phase entry and genomic integrity. *Nature.* avr 2021;
- [424] In People with Cancer, Responses to COVID-19 Vaccines Vary - National Cancer Institute 2021
- [425] Coronavirus: What People with Cancer Should Know - National Cancer Institute 2020
- [426] Coronavirus Vaccines and People with Cancer - National Cancer Institute 2021
- [427] **Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, Spelman T, Lazarakis S, Slavin MA, et al.** Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 12 avr 2022;
- [428] **Classe JM, Dolivet G, Evrard S, Ferron G, Lécure F, Leufflen L, et al.** Recommandations de la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO) pour l'organisation de la Chirurgie Oncologique durant l'épidémie de COVID-19. *Bull Cancer (Paris).* 2020;
- [429] **Oualla K, Nouiakh L, Acharfi N, Amaadour L, Benbrahim Z, Arifi S, et al.** How Is Morocco Reacting to COVID-19 Crisis in Anticancer Centers? *Cancer Control.* 2020;
- [430] **El Baraka S, Ouedraogo JM, Arbai S, Belahcen MJ, Rahali Y.** Plan d'urgence sanitaire appliqué à une pharmacie hospitalière durant la pandémie COVID-19 : le retour d'expérience de l'Institut national d'oncologie marocain. *Pharm Clin.* 1 sept 2022;



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

قسم الصيدلي

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 068

سنة : 2023

علاج السرطان: التقدم المحرز بين عامي 2017 و 2022

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرف

السيدة نجمة سلا عبده

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : السرطان؛ الأخبار؛ العلاج الإشعاعي؛ العلاج الكيميائي؛ العلاج المناعي؛
العلاجات المستهدفة

أعضاء لجنة المناقشة :

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيد يونس رحالي

أستاذ في الصيدلة الغالبية

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيد رشيد الطنز

أستاذ في طب الأورام

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيدة سناء مكرم

أستاذة في الصيدلة