

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 134

LES INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Kenza OUARDA

Née le 13 Novembre 1994 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Inhibiteurs des tyrosines kinases – Thérapie ciblée – Cancer –
Voies de signalisation.

JURY

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

PRESIDENT

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

}
JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
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. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale



Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*

Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 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. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 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. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie



Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 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. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie



Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie



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

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A mes chers parents, Najiba KHALLAAYOUN

et Abderrazak OUARDA

*Sans vos efforts, vos encouragements et vos sacrifices ce travail
n'aurait pas vu le jour. Vous m'avez permise de grandir
et de poursuivre mes études dans les meilleures conditions.
J'espère avoir répondu à vos espoirs attendus. Aucune dédicace
ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour
que je vous porte. Puisse Dieu vous accorder longue vie,
santé et bonheur.*

A mes grandes sœurs, Zineb et Salma

*Vous n'avez cessé d'être pour moi des exemples de persévérance
et de courage. Votre confiance en moi et vos précieux conseils
durant tout mon cursus m'ont été d'un grand secours pour arriver
à mes fins. Veuillez trouver dans ce travail l'amour et l'affection
que je ressens envers vous. Que Dieu vous accorde un avenir
plein de succès et que vos souhaits puissent se réaliser.*

A mon fiancé Mossaab

Avec les bons mots tu arrivais à faire ressortir le meilleur

de moi-même dans les moments de faiblesse.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenu,

merci pour l'amour et la joie de vivre que tu m'apportes.

Par le biais de ce travail je t'exprime mes sentiments

les plus sincères.

A mes amies, Kenza.H, Myriem.S, Salma.S,

Rime.W, Omayma.L, Imane.A, Sofia.B ...

A la mémoire de tous les bons moments passés ensemble.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amitié qui nous lie.



Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Mr A. Ibrahimi

Chef du laboratoire de biotechnologie

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

À notre maître et Rapporteur de thèse

Mr J. EL HARTI

Professeur de Chimie thérapeutique

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir
superviser ce travail, vous nous avez guidés tout
au long de son élaboration et nous tenons
à vous exprimer nos plus vifs remerciements.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage
de notre profonde et sincère reconnaissance.*

À notre maître et juge de thèse

Mme S. BENKIRANE

Professeur d'hématologie

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours
été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements
et notre éternelle reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse

MR R. NEJJARI

Professeur de pharmacognosie

Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.

*Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles
et humaines.*

*Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage
de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements*



Liste des abréviations :

Abl	: Abelson
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase
AMH	: Anti-mullerienne
AMP_c	: Adenosine monophosphate cyclique
ANF	: Facteur natriurétique atrial
ATP	: Adenosine triphosphate
AVK	: Anti-vitamine K
BCR	: Breakpoint cluster region
BCR	: Breakpoint cluster region
BMP	: Bone morphogenetic proteins
BNP	: Brain natriuretic peptide
CNPC	: Cancer bronchique non à petites cellules
CYP	: Cytochrome P
DMARD	: Disease modifying antirheumatic drug
EGF	: Epidermal growth factor
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ERK	: Extracellular signal-regulated kinase
G	: Générique
GABA	: acide γ -aminobutyrique
GDP	: Guanosine diphosphate
GEF	: Guanine exchange factor

GIST	: Gastro-intestinal stromal tumor
GMP_c	: Guanosine monophosphate cyclique
GSK3β	: Glycogene synthetase 3 β
GTP	: Guanosine triphosphate
HER	: HumanEGFR
IKK	: I κ B Kinase
ITK	: Inhibiteur de la tyrosine kinase
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LMC	: Leucémie myéloide chronique
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MDR	: Multi drug resistance
NSCLC	: Non small cell lung cancer
P	: Princeps
PBR	: Prix de base remboursable
PDGF	: Plateled derived growth factor
PDGFR	: Plateled derived growth factor receptor
PH	: Prix de vente hospitalier
Ph	: Philadelphie
PH	: Pleckstrin homologie
PI	: Phosphoinositide
PI-3	: Phosphatidylinositol 3

PIP	: Phosphoinositol phosphate
PKB	: Protein kinase B
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PPV	: Prix public de vente
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PTK	: Protein tyrosine kinase
RCC	: Renal cell carcinoma
RCPG	: Récepteurs couplés aux protéines G
RSTK	: Récepteur sérine thréonine kinase
RTK	: Récepteur tyrosine kinase
SHE	: Syndrome hyperéosinophilique
SMD	: Syndrome myélodysplasique
SMP	: Syndrome myéloprolifératif
SSP	: Survie sans progression
TGFβ	: Transforming growth factor β
UGT	: Uridine glucuronosyltransferase
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor



Liste des illustrations :

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Les étapes de développement du cancer

Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution naturelle du cancer

Figure 3 : Exemple d'une lésion tumorale de l'estomac

Figure 4 : Faisceau de rayonnement dirigé sur la tumeur

Figure 5 : Exemple de schéma d'administration d'un traitement par chimiothérapie

Figure 6 : Cathéter simple ou cathéter veineux central

Figure 7 : Cathéter à site implantable

Figure 8 : Site implantable

Figure 9 : Principe de l'hormonothérapie

Figure 10 : Activation des récepteurs couplés aux protéines G

Figure 11 : Structure générale des récepteurs ionotropes

Figure 12 : Ouverture d'un canal ionique

Figure 13 : Récepteur tyrosine kinase

Figure 14 : Activation du récepteur à activité tyrosine kinase

Figure 15 : Structure des tyrosines kinases cytosoliques

Figure 16 : Structure des tyrosines kinases membranaires

Figure 17 : Structure de l'EGFR

Figure 18 : Activation de l'EGFR

Figure 19 : Cascade d'activation des MAPKs

Figure 20 : Cascade de kinases qui transmet les signaux à partir de Ras

Figure 21 : Activation de PKB

Figure 22 : La voie PI3 Kinase

Figure 23 : Mode d'action des ITK

Figure 24 : Représentation des liaisons entre l'imatinib et le domaine kinase d'Abl

Figure 25 : Translocation du chromosome Philadelphie

Figure 26 : Paramètres hématologiques qualitatifs de la LMC

Figure 27 : Comparaison d'une articulation saine et d'une articulation atteinte de PR

LES TABLEAUX :

Tableau 1 : Liste des ITK disponibles au Maroc ainsi que leur prix de vente à l'officine

Tableau 2 : Liste des ITK remboursables au Maroc



Sommaire

INTRODUCTION	1
I) GENERALITES :	6
1) Définition du cancer et ses caractéristiques :	6
2) Les différents types de traitements :	9
2.1) L'exérèse :	9
2.2) La radiothérapie :	10
2.3) La chimiothérapie :	11
2.4) L'hormonothérapie :	14
2.5) Autres :	15
3) Les différents types de récepteurs cellulaires :	16
3.2.1) Récepteurs couplés aux protéines G :	17
3.2.2) Récepteurs couplés à un canal ionique :	18
3.2.3) Récepteurs enzyme :	21
3.2.3.1) Les Récepteurs à activité Sérine/Thréonine Kinase :	21
3.2.3.2) Récepteurs à activité Guanylate cyclase :	22
3.2.3.3) Récepteurs à activité Tyrosine Kinase :	23
II) LES TYROSINES KINASES:	27
1) Les tyrosines kinases cytosoliques :	27
2) Les tyrosines kinases membranaires :	29
3) Facteur de croissance épidermique (EGF) :	31
4) Voies de signalisation impliquées dans le cancer :	34
4.1) Voies MAP Kinases :	35
4.1.1) Voie Ras/ERK :	36
4.2) La voie Pi3 Kinase :	38
III) LES INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES :	44
1) Imatinib :	45
1.1) Structure chimique :	45
1.2) Relation structure activité :	45
1.3) Mode d'action :	46

1.4) Propriétés :	46
1.5) Indications :	47
1.6) Effets indésirables :	48
1.7) Contre indications :	49
1.8) Interactions médicamenteuses :	49
2) Erlotinib :	50
2.1) Structure chimique :	50
2.2) Relation structure activité :	50
2.3) Mode d'action :	51
2.4) Propriétés :	51
2.5) Indications :	52
2.6) Effets indésirables :	52
2.7) Contre indications :	53
2.8) Interactions médicamenteuses :	53
3) Gefitinib :	54
3.1) Structure chimique :	54
3.2) Relation structure activité :	54
3.3) Mode d'action :	55
3.4) Propriétés :	55
3.5) Indications :	55
3.6) Effets indésirables :	55
4) Dasatinib :	57
4.1) Structure chimique :	57
4.2) Mode d'action :	57
4.3) Propriétés :	57
4.6) Contre indications :	59
4.7) Interactions médicamenteuses :	59
5) Lapatinib :	60
5.1) Structure chimique :	60
5.2) Relation structure activité :	60

5.3) Mode d'action :	61
5.4) Propriétés :	61
5.5) Indications :	62
5.6) Effets indésirables :	62
5.7) Contre indications :	63
5.8) Interactions médicamenteuses :	63
6) Nilotinib :	64
6.1) Structure chimique :	64
6.2) Mode d'action :	64
6.3) Propriétés :	64
6.4) Indications :	65
6.5) Effets indésirables :	65
6.7) Contre-indications :	66
6.8) Interactions médicamenteuses :	66
7) Sunitinib :	67
7.1) Structure chimique :	67
7.2) Mode d'action :	67
7.3) Propriétés :	68
7.4) Indications :	68
7.5) Effets indésirables :	68
7.6) Contre-indications :	69
7.7) Interactions médicamenteuses :	69
8) Sorafenib :	70
8.1) Structure chimique :	70
8.2) Mode d'action :	70
8.3) Propriétés :	70
8.4) Indications :	71
8.5) Effets indésirables :	71
8.6) Contre indications :	71
8.7) Interactions médicamenteuses :	71

9) Bosutinib :	72
9.1) Structure chimique :	72
9.2) Mode d'action :	72
9.3) Propriétés :	72
9.4) Indications :	72
9.5) Effets indésirables :	73
9.6) Contre indications :	73
9.7) Interactions médicamenteuses :	73
10) Afatinib :	74
10.2) Mode d'action :	74
10.3) Propriétés :	75
10.4) Indications :	75
10.5) Effets indésirables :	75
10.6) Contre indications :	76
11) Pazopanib :	77
11.1) Structure chimique :	77
11.2) Propriétés :	77
11.3) Mode d'action :	77
11.4) Indications :	78
11.5) Effets indésirables :	78
12) Axitinib :	80
12.5) Effets indésirables :	81
12.6) Contre indications :	81
12.7) Interactions médicamenteuses :	81
13) Vandetanib :	82
13.1) Structure chimique :	82
13.2) Mode d'action :	82
13.3) Propriétés :	82
13.4) Indications :	83
13.5) Effets indésirables :	83

13.6) Contre indications :	83
13.7) Interactions médicamenteuses :	84
14) Ponatinib :	84
14.1) Structure chimique :	84
14.2) Mode d'action :	84
14.3) Propriétés :	85
14.4) Indications :	85
15) Regorafenib :	87
15.1) Structure chimique :	87
15.2) Mode d'action :	87
15.3) Propriétés :	87
15.4) Indications :	87
16) Crizotinib :	89
16.1) Structure chimique :	89
16.2) Mode d'action :	89
16.3) Propriétés :	89
16.4) Indications :	90
16.5) Effets indésirables :	90
16.6) Contre indications :	90
16.7) Interactions médicamenteuses :	91
17) Ceritinib :	92
17.1) Structure chimique :	92
17.2) Mode d'action :	92
17.3) Propriétés :	92
17.4) Indications :	93
17.5) Effets indésirables :	93
17.6) Contre-indications :	93
17.7) Interactions médicamenteuses :	93
18) Ibrutinib :	94
18.1) Structure chimique :	94

18.2) Mode d'action :	94
18.3) Propriétés :	94
18.4) Indications :	95
18.5) Effets indésirables :	95
18.6) Contre indications :	95
18.7) Interactions médicamenteuses :	95
19) Trametinib :	96
19.1) Structure chimique :	96
19.2) Mode d'action :	96
19.3) Propriétés :	96
20) Cabozantinib :	98
IV) RESISTANCE AUX INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE :	101
V) ASSOCIATIONS DE TRAITEMENTS CIBLES :	105
VI) LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE ET ITK :	107
VII) POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET ITK:	111
1) Les inhibiteurs de la voie JAK/STAT :	112
2) Les inhibiteur de SYK :	113
VIII) PHARMACO-ECONOMIE :	115
IX) ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE :	119
a) Compréhension :	120
b) Observance :	120
c) Interactions :	120
d) Effets indésirables :	122
e) Grossesse et allaitement :	123
CONCLUSION	124
RESUMES	126
BIBLIOGRAPHIE	130



Le cancer est une pathologie qui se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme en entier par les cellules cancéreuses, ces dernières étaient des cellules normales qui ont perdu la capacité de répondre aux mécanismes de contrôle du cycle et se divisent de manière anarchique. Ce dérèglement est généralement causé par des mutations au niveau des gènes qui ont conduit à un déséquilibre entre les oncogènes et les anti-oncogènes.

La signalisation cellulaire, fortement touchée par ces mutations, représente l'ensemble des voies de communication entre cellules. Cette messagerie aboutit, dans la cellule recevant un message d'une autre cellule, à la mise en œuvre d'actions diverses, directes ou indirectes, passant notamment par la transcription de gènes nécessaires à l'exécution des ordres reçus. Les signaux échangés concernent essentiellement la reproduction et la différenciation, l'adhésion et la motilité, la survie et la mort. Grâce à de nombreux mécanismes génétiques, la cellule cancéreuse est capable de mettre à profit cette signalisation, de la détourner de ses fins, et de l'utiliser pour proliférer, pour migrer, pour survivre.¹ Les tyrosines kinases sont des médiateurs importants de la cascade de signalisation, grâce à leurs rôles dans divers processus biologiques comme la croissance, la différenciation, le métabolisme et l'apoptose en réponse à des stimuli externes et internes. Des recherches récentes ont impliqué le rôle des tyrosine kinases dans la physiopathologie du cancer.²

Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse, de nouvelles perspectives thérapeutiques ont pu être élaborées de manière à pouvoir cibler plus spécifiquement les cellules tumorales. On y retrouve les thérapies ciblées qui regroupent les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des tyrosines kinases.

La révolution des traitements ciblés a réellement débutée dans les tumeurs solides avec les résultats spectaculaires de Trastuzumab dans les tumeurs du sein présentant une amplification du gène HER2, permettant l'obtention d'une AMM en 2000 dans les formes métastatiques. La deuxième avec l'Imatinib ciblant C-Kit dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, a été un modèle de développement. Enregistré dès 2001 sur les données cliniques limitées à une quarantaine de patients recrutés en 4 mois dans trois centres européens.³

Dans ce travail nous chercherons à connaître la place des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la thérapeutique cancéreuse, nous étudierons en premier le cancer et ses mécanismes moléculaires, ainsi qu'un bref aperçu sur les traitements utilisés, nous passerons ensuite aux récepteurs tyrosine kinase qui représentent une grande majorité des récepteurs aux facteurs de croissance, nous soulignerons ainsi leur rôle clé dans l'activation des voies de signalisation, nous essaierons de comprendre beaucoup plus leur structure ainsi que leur mode de fonctionnement. Avant de passer à la partie dédiée aux ITK, nous chercherons à bien connaître le mécanisme de certaines voies de signalisation, celles-ci fortement touchées par des mutations pouvant facilement aboutir à des altérations oncologiques.

En dernier lieu, grâce à des recherches bibliographiques poussées, nous tenterons de rapporter des données actuelles concernant les différentes molécules ITK mises sur le marché ou en phase d'essai, dans le but de comprendre leur mécanisme d'action, leur relation structure activité, sans oublier les propriétés pharmacocinétiques. Notre objectif est de connaître leur importance dans la pathogénie du cancer grâce aux données précédentes.



I) GENERALITES :

1) Définition du cancer et ses caractéristiques :

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée des cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Toutes ces cellules dérivent d'un même clone malin, cellule initiatrice du cancer ayant acquis de nouvelles caractéristiques. Ce sont des cellules totalement indisciplinées, dû à une mutation, le plus souvent l'agression est de faible intensité mais s'étend sur une longue durée.

Certaines mutations activent les proto-oncogènes existant dans le patrimoine normal d'une cellule. Les formes mutées de ces gènes sont les oncogènes. La transfection d'oncogènes à une cellule normale est capable de rendre celle-ci cancéreuse. Ces mutations sont généralement dominantes.

D'autres mutations détruisent un gène de contrôle du fonctionnement cellulaire. La délétion du gène sur les deux chromosomes ou la délétion sur un chromosome associé à une mutation inactivatrice sur l'autre sont généralement nécessaires. Ce sont des gènes appelés suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes.⁴

Cette altération est la base de tous les cancers. La cellule se multiplie indéfiniment, on parle d'une *hyperplasie*, et reste en vie dans un organe où habituellement les cellules meurent et se renouvellent rapidement. Au deuxième stade appelé *dysplasie*, les nouvelles cellules cancéreuses deviennent déformées. Cette prolifération aboutit à la formation d'une tumeur, qui en se développant aboutit à son tour à la destruction des cellules normales avoisinantes, c'est ce qu'on appelle *l'invasion*.

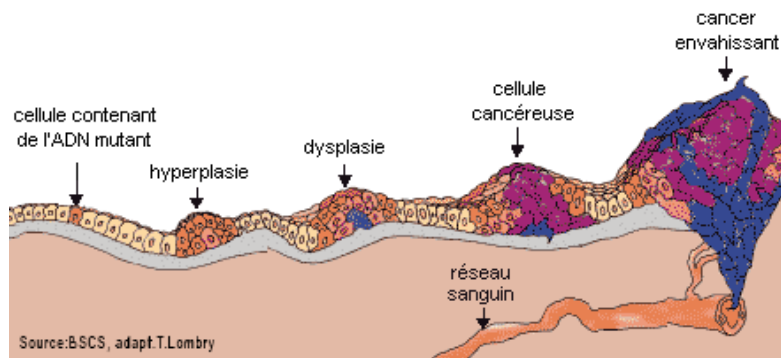


Figure 1 : Les étapes de développement du cancer

A cause de sa division excessive, la cellule cancéreuse forme un amas croissant de cellules, ces dernières ne ressemblent plus aux cellules voisines (gros noyau, taille énorme, irrégularités, microvillosités, modification du système de jonction, aneuploïdie, modification des antigènes de membrane ...). Les premiers regroupements de cellules sont généralement sans danger, restent sous contrôle, parfois même ils sont détruits par le système immunitaire. C'est au-delà de 100 000 cellules qu'on commence à parler de tumeur. Une tumeur devient maligne lorsqu'elle commence à s'infiltrer, c'est à dire que les cellules ne restent pas groupées, commencent à former des extensions vers les zones voisines, cela conduit à la destruction des cellules normales par les cellules cancéreuses, ce qui met en danger le fonctionnement de l'organe.⁵

On entend parler également de métastase, il s'agit d'un détachement de la cellule cancéreuse de la tumeur et sa migration dans une autre partie du corps par le biais du système circulatoire ou lymphatique, s'installe dans un autre organe et y crée une nouvelle tumeur, ce sont donc des tumeurs créées dans une zone différente ; métastase d'un cancer du prostate situé au poumon est constituée de cellules du cancer du prostate, le cancer porte le nom de l'endroit où ils ont pris naissance.

Le passage d'une cellule cancéreuse à une tumeur prend plusieurs années ; un cancer dépisté aujourd'hui correspond à un développement de cellules cancéreuses qui s'est étalé sur plusieurs années de façon invisible.

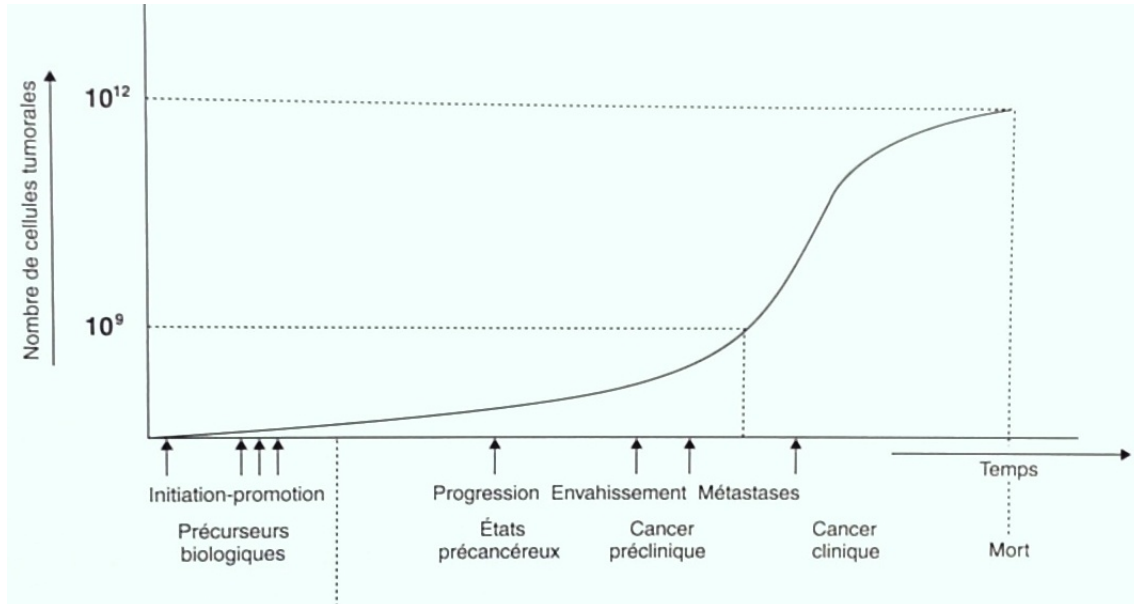


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution naturelle du cancer.

La courbe représente la croissance tumorale avec en ordonnée le nombre de cellules tumorales et en abscisse le temps en années.⁴

Stade détectable = tumeur, certaines peuvent être non dangereuses « bénignes » mais devront être suivies de près. Celles qui envahissent les zones environnantes doivent être traitées le plus rapidement possible. Dans les cas de leucémies, les cellules se déplacent librement dans le sang, mais n'assurent plus les fonctions vitales habituelles.⁶

2) Les différents types de traitements :

Pour traiter le cancer, on fait appel à la chirurgie, à la radiothérapie, à la chimiothérapie et, pour certaines formes de cancer, aux hormones ou aux médicaments bloquant la sécrétion hormonale. Le traitement du cancer vise à tuer les cellules cancéreuses en évitant, autant que possible, de détruire les cellules saines.

2.1) L'exérèse :

Autrement dit l'ablation chirurgicale, permet d'enlever les cellules cancéreuses qui sont regroupées ensemble. La chirurgie reste au centre de la thérapeutique de la plupart des cancers.³ Elle vise à enlever la totalité de la tumeur primitive ainsi que les extensions éventuelles dans les tissus péri-tumoraux et dans les lymphatiques satellites.⁷ Les chirurgiens enlèvent également une marge de cellules saines entourant la tumeur, pour ne laisser localement aucune cellule cancéreuse. La chirurgie est privilégiée pour extraire une tumeur lorsque celle-ci est facilement accessible, toujours localisée dans le tissu d'origine et qu'il n'y a aucune métastase. Parfois, il sera nécessaire d'utiliser d'autres types de traitement afin de réduire la taille de la tumeur avant de procéder à une intervention chirurgicale. Lorsque le cancer s'est déjà propagé, il est très difficile d'enlever les cellules cancéreuses à l'aide de la chirurgie. Il est devenu en effet de plus en plus évident que dans la phase clinique de la maladie cancéreuse, certaines tumeurs sont d'emblée au-dessus des possibilités de la chirurgie employée seule, et qu'il est illusoire d'espérer une éradication de la totalité des cellules tumorales.⁷

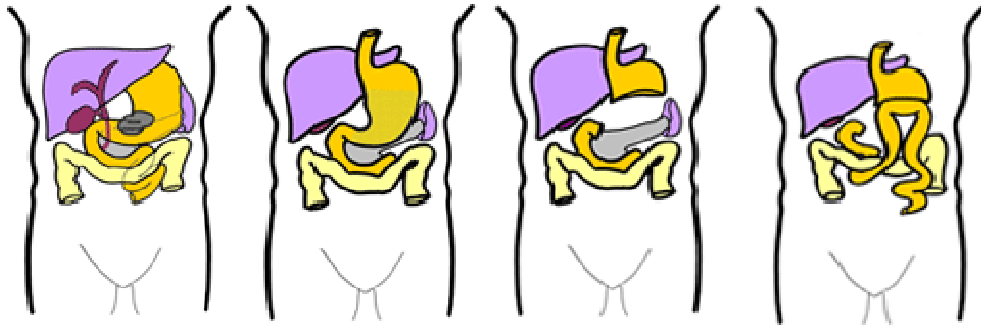


Figure 3 : Exemple d'une lésion tumorale de l'estomac

2.2) La radiothérapie :

La radiothérapie permet de traiter les cancers localisés en endommageant l'ADN des cellules cancéreuses par action sur la division cellulaire. On peut diriger un faisceau de rayonnement sur la peau près du site du cancer. Le rayonnement tue les cellules cancéreuses mais, malheureusement, il détruit aussi les cellules saines. De nouveaux appareils permettent de mieux concentrer le rayonnement sur les cellules cancéreuses et d'éviter les cellules saines. A dose convenable elle permet d'obtenir la résorption de la tumeur et la reconstitution de tissus sains normaux au niveau de la zone traitée. Si la dose est trop faible, une récurrence cancéreuse se produit, plus ou moins rapidement selon la cinétique du tissu tumoral. Si la dose est trop forte, on provoque des lésions irréversibles dans les tissus sains, à l'origine de complications pouvant être très graves. La dose optimale est celle qui donne le maximum de guérison pour le minimum de complications. Ces dernières sont acceptées comme un risque calculé. Lorsque les chances de stérilisation de la tumeur sont faibles, on peut être amené à donner volontairement des doses supérieures aux doses tolérables par les tissus sains, on fait ensuite appel au chirurgien pour corriger si possibles les effets des radiolésions.⁷

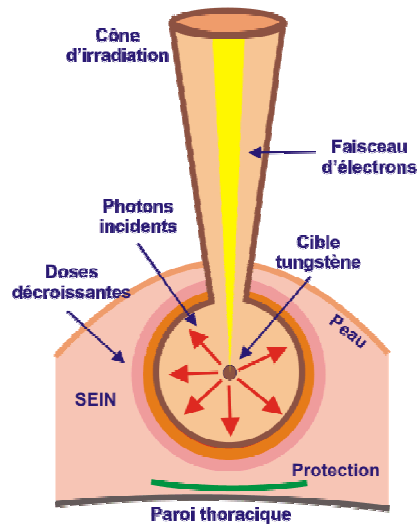


Figure 4 : Faisceau de rayonnement dirigé sur la tumeur

2.3) La chimiothérapie :

Dans la chimiothérapie on fait appel à des médicaments anticancéreux. Elle est fréquemment utilisée lorsque le cancer s'est propagé à plusieurs régions du corps. Elle permet d'atteindre des tumeurs qui ne le seraient pas par chirurgie ou par radiothérapie. Pour beaucoup de cancers, on utilise une combinaison de médicaments car les résultats sont meilleurs qu'avec un seul médicament. On parle d'une *réponse complète* à la chimiothérapie lorsqu'aucune trace de cancer ne peut être décelée. Cependant, certaines cellules cancéreuses peuvent demeurer dans le corps sans être détectées. Par conséquent, le cancer peut réapparaître après une période de rémission. Dans une *réponse partielle*, la taille du cancer diminue de plus de 50 %. Malheureusement, beaucoup de cancers deviennent résistants aux médicaments anticancéreux.

Les cures de chimiothérapie sont administrées de manière discontinue, alternant périodes de traitement et de repos. En fonction des protocoles, les médicaments sont administrés sur un ou plusieurs jours (on parle de cure) et

l'intervalle entre deux cures (appelé intercure) peut s'étendre de une à quatre semaines. Dans la majorité des cas, un intervalle de 21 jours est nécessaire à la reconstitution des cellules saines (notamment les précurseurs hématopoïétiques). Quatre à six cures sont généralement suffisantes pour atteindre une décroissance tumorale maximale.

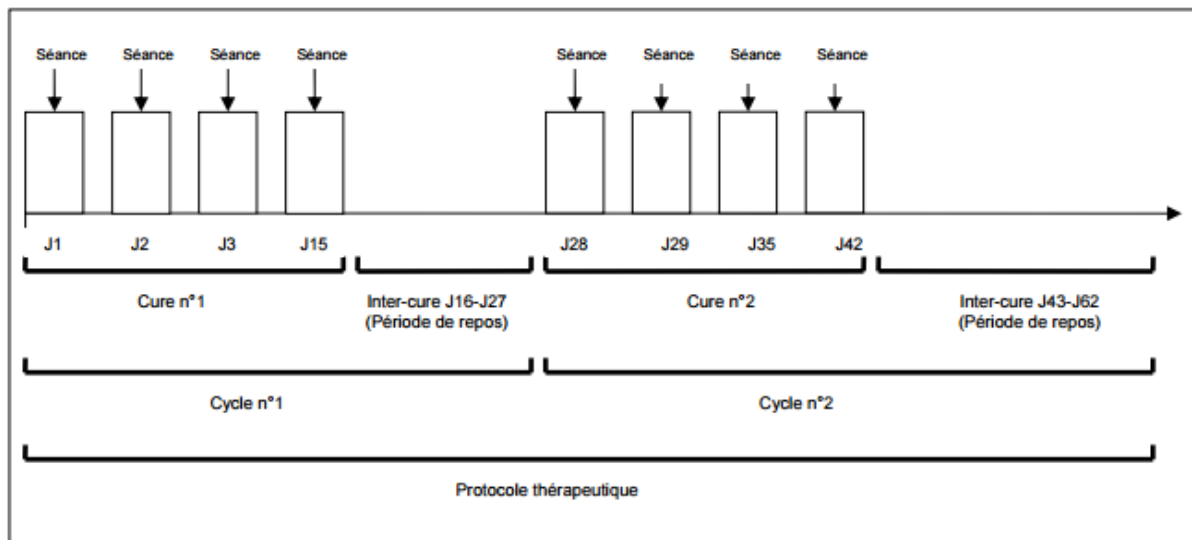


Figure 5 : Exemple de schéma d'administration d'un traitement par chimiothérapie.⁸

L'administration des médicaments de la chimiothérapie peut se faire par trois voies différentes : intraveineuse, intramusculaire ou par voie orale. L'administration par voie intraveineuse est celle qui permet une diffusion rapide des médicaments dans tout l'organisme. Pour éviter que la chimiothérapie s'écoule en dehors de la veine, on privilégie l'utilisation du cathéter qui facilite les perfusions en évitant de piquer dans le bras à chaque cure et permet ainsi d'administrer les médicaments en toute sécurité. Un cathéter est un tuyau stérile, très fin, introduit le plus souvent dans une grosse veine à la base du cou. Il en existe deux types : le cathéter simple ou cathéter veineux central et le cathéter à site d'injection implantable.

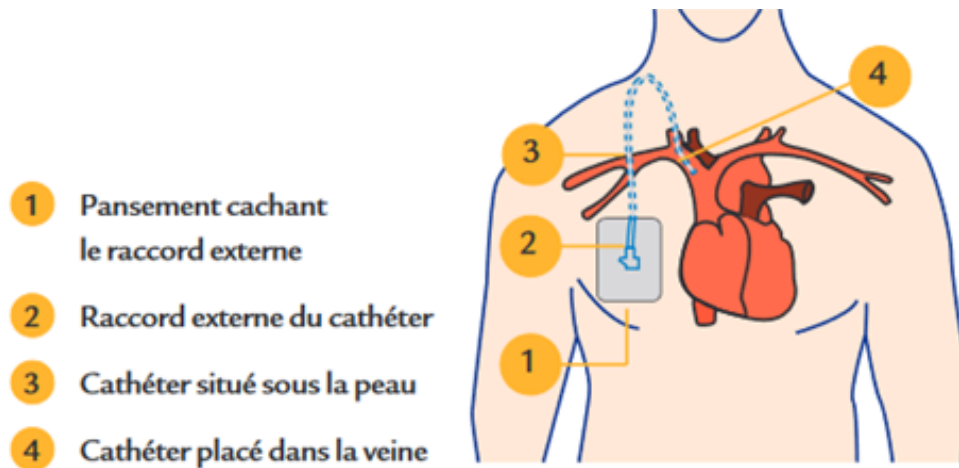


Figure 6 : Cathéter simple ou cathéter veineux central⁸

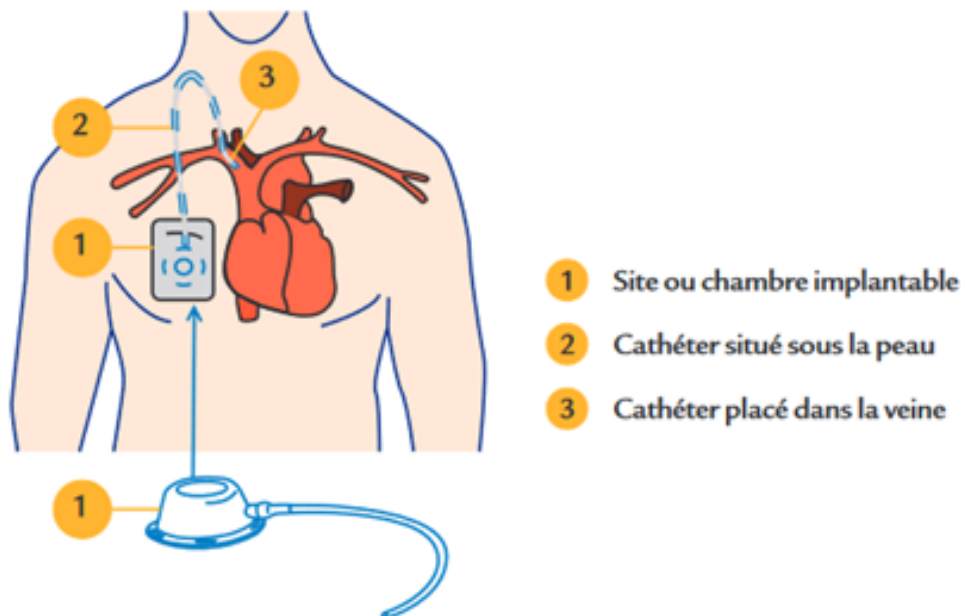


Figure 7 : Cathéter à site implantable.⁸

Pour poser un cathéter à site implantable, on l'introduit dans une veine située sous la clavicule ou au niveau du cou. Il est glissé sous la peau jusqu'à une grosse veine du thorax. Son extrémité est raccordée à un petit réservoir également placé sous la peau. Ce réservoir se sent sous la peau. Sa mise en place nécessite une petite incision de la peau (3 à 4 centimètres).⁸

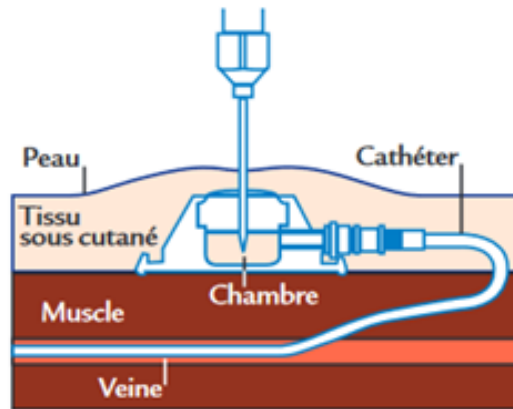


Figure 8 : Site implantable.⁸

2.4) L'hormonothérapie :

Les cancers hormono-dépendants sont les cancers du sein et de la prostate. Il faut retenir que le cancer de la prostate est sous dépendance androgénique et que le cancer du sein est sous dépendance oestrogénique.⁴ Les cellules cancéreuses ont tendance à se multiplier plus vite en présence de ces hormones. L'idée est donc de bloquer la production ou l'activité de ces hormones. Contrairement aux autres formes de traitement des cancers, l'hormonothérapie ne vise pas à détruire directement les cellules cancéreuses. Il s'agit de donner des médicaments qui :

- soit bloquent la production hormonale par le biais des anti-aromatases et médicaments analogues agonistes de la LH-RH.
- soit s'opposent à son action grâce aux anti-androgènes pour les cancers de la prostate et anti-œstrogènes (Tamoxifène) pour les cancers du sein.

Cela permet ainsi de réduire la croissance des cellules cancéreuses.

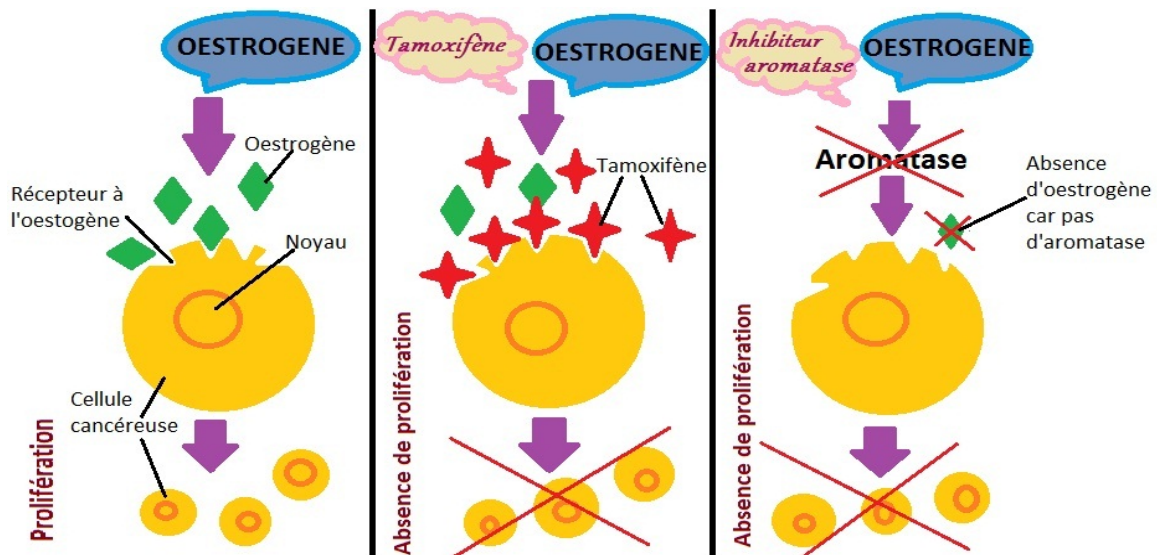


Figure 9 : Principe de l'hormonothérapie

2.5) Autres :

De nos jours, le génie génétique permet d'intervenir au niveau des gènes qui déclenchent ou freinent la croissance cancéreuse et de régulariser les enzymes qui maintiennent la division et la croissance des cellules cancéreuses. La recherche se poursuit afin d'améliorer les outils pour combattre le cancer et, parmi les voies les plus prometteuses, mentionnons les vaccins anticancéreux, les anticorps combinés aux poisons et les substances chimiques qui peuvent couper l'apport sanguin au cancer.

L'inconvénient majeur de ces différents traitements est le fait qu'ils agissent non seulement sur les cellules cancéreuses mais également sur les cellules saines, ce qui est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent remarquablement l'usage des traitements et qui poussent les professionnels de santé à réduire les doses administrées. Dans le but d'augmenter l'efficacité, de limiter ces effets indésirables et ce qui en résulte, les recherches ont été orientées vers la spécification des anticancéreux, ce qui a permis la découverte et le développement de la thérapie ciblée.

Les thérapies ciblées ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent, une moindre toxicité. Les thérapies ciblées sont également utiles pour proposer des associations avec la chimiothérapie ou la radiothérapie permettant d'obtenir une action additive, voire synergique, des deux modes de traitement. Dans cette classe thérapeutique on retrouve notamment les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des tyrosines kinases.

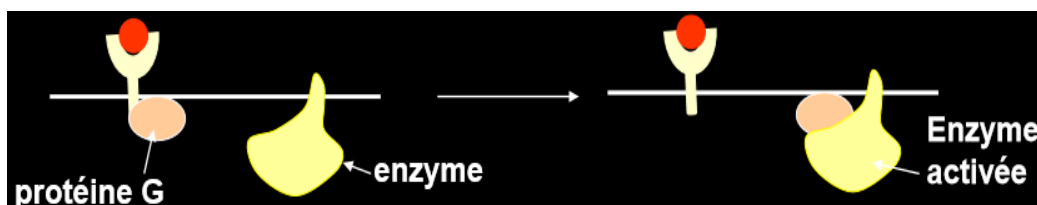
3) Les différents types de récepteurs cellulaires :

3.1) Récepteurs cellulaires nucléaires : Captent un message qui a traversé la membrane plasmique de la cellule, sont le plus souvent des facteurs de transcription, c'est-à-dire des protéines qui activées par le signal vont aller activer l'expression de gènes cibles.

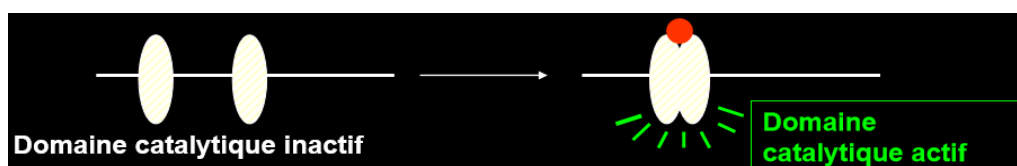
3.2) Récepteurs cellulaires membranaires :

➤ *Récepteurs métabotropes :*

✚ Récepteurs couplés aux protéines G

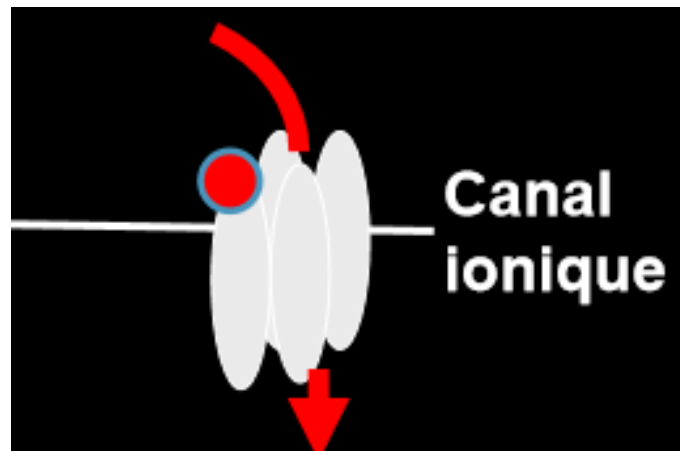


✚ Récepteurs à activité enzymatique



➤ *Récepteurs ionotropes :*

✚ Récepteurs couplés à un canal ionique



3.2.1) Récepteurs couplés aux protéines G :

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) constituent la plus grande famille de protéines membranaires.⁹ Ces récepteurs, exprimés dans tous les organes du corps humain, sont impliqués dans les processus physiologiques importants et, par conséquent, dans les dysfonctionnements pathologiques de l'organisme. Ils représentent donc des cibles thérapeutiques très intéressantes pour le traitement des maladies cardiaques, des désordres inflammatoires ou du système nerveux central. Les RCPG ont de très nombreux ligands : des hormones, nucléotides, lipides, ions et neurotransmetteurs qui, en se fixant sur ces récepteurs, induisent un changement de leur conformation, permettant ainsi la transmission d'un signal extracellulaire vers l'intérieur de la cellule. L'activation des RCPG est alors convertie en signal cellulaire via l'activation des protéines G et d'autres effecteurs cellulaires comme les protéines arrestines.¹⁰

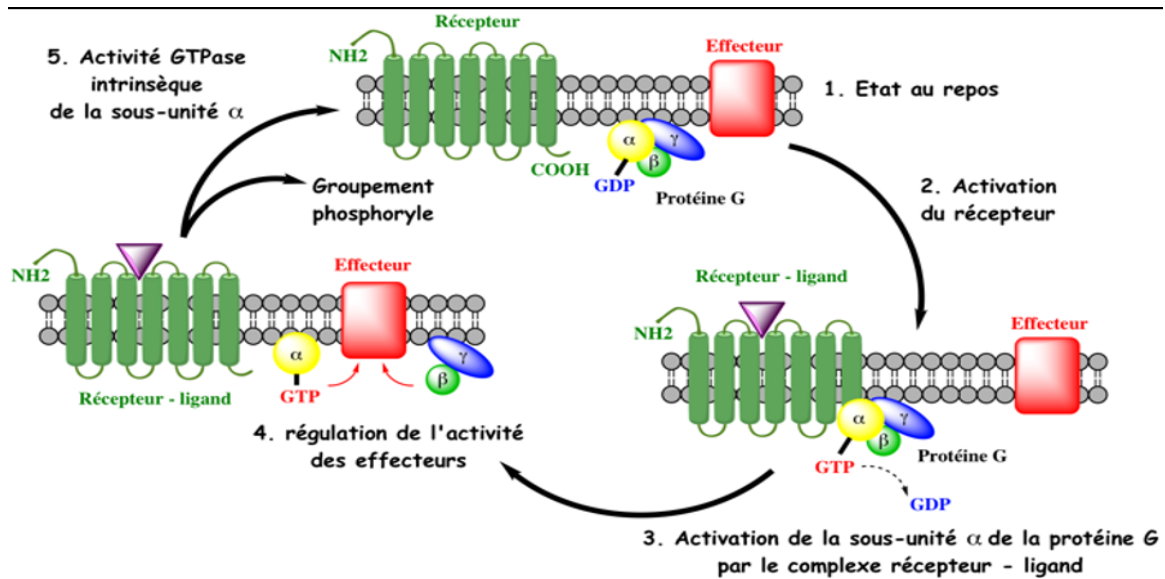


Figure 10 : Activation des récepteurs couplés aux protéines G

Les RCPG nécessitent la présence de guanosine diphosphate (GDP) qui est phosphorylée pour donner la guanosine triphosphate (GTP). Cette phosphorylation pourrait être couplée à un transfert préalable de protons comme source d'énergie. Posés à la surface de la cellule, une fois activés ils recrutent une protéine collée à l'intérieur de la membrane de la cellule (constituée de 3 sous unités α , β , γ), on aura une activation de la sous-unité α de la protéine G qui recrute à son tour un effecteur, qu'il s'agisse d'une enzyme (adényl cyclase, phospholipase $C\beta$, phosphoesterase) ou d'un canal ionique (canaux calciques ou potassiques) qui va fabriquer un messenger secondaire, ce qui mène à une cascade de signalisation, dans ce cas on a une amplification du signal.

3.2.2) Récepteurs couplés à un canal ionique :

Les récepteurs ionotropiques sont des assemblages de plusieurs protéines appelées sous-unités. Pour chaque famille de récepteurs, les sous-unités qui les composent partagent une structure commune et sont au nombre de 3 à 5. On parle donc de trimère, tétramère ou pentamère. Pour chaque famille de récepteurs, les sous-unités peuvent être identiques (homomères) ou différentes (heteromères).

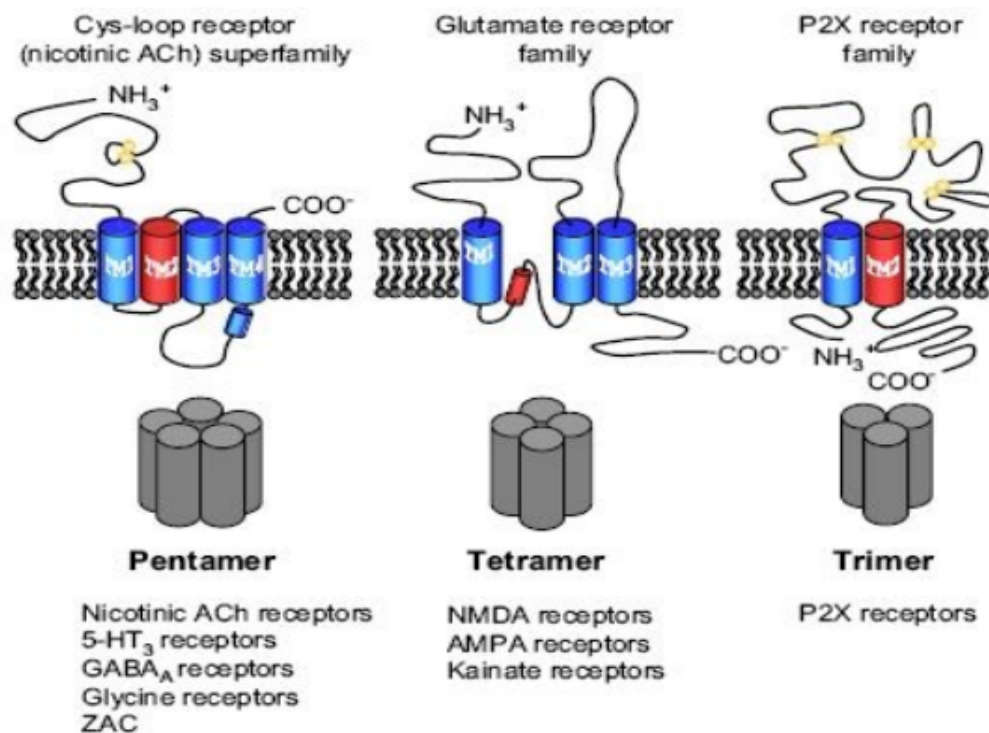


Figure 11 : Structure générale des récepteurs ionotropes

Les sites de liaison aux transmetteurs sont situés dans la partie extracellulaire du complexe protéique et la disposition des différentes sous-unités en cercle permet la formation d'un pore rempli d'eau au travers duquel vont diffuser les cations (K⁺, Ca²⁺, Na⁺) ou les anions (Cl⁻) selon le type de récepteurs. En fonction de leurs caractéristiques moléculaires, les récepteurs ionotropiques sont séparés en trois familles: la famille des récepteurs dits cys-loop dont les parties N et C terminales sont extracellulaire (Nicotinique, GABA, Glycine, 5-HT), la famille des récepteurs au glutamate et la famille des récepteurs à l'ATP.

Le récepteur ionotrope constitué le plus souvent de 5 sous-unités protéiques distinctes, traverse la membrane plasmique et forme un pore ionique. En l'absence de neurotransmetteur, le pore est fermé. La fixation du

neurotransmetteur aux sites spécifiques du domaine extracellulaire du canal entraîne un changement de conformation des sous-unités qui, en quelques microsecondes, provoque l'ouverture du pore. Ces récepteurs sont à l'origine d'une réponse rapide (1 à 2 ms) et brève (quelques dizaines de ms). Il s'agit par exemple des récepteurs à l'acétylcholine (ACh) de la jonction neuromusculaire, des récepteurs au GABA, au glutamate...¹¹ La molécule informative module l'ouverture du canal et régule, en général, l'entrée dans la cellule soit des cations Na^+ , K^+ ou Ca^{2+} , soit d'anions Cl^- .

Les canaux ioniques sont capables de faire la distinction entre toute une série d'ions différents. C'est ainsi qu'il existe des canaux à cations, en particulier les ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} . De tels canaux s'ouvrent en général à des fins d'excitation, ce qui se traduit par une dépolarisation de la cellule. Parmi les récepteurs impliqués dans le contrôle des canaux cationiques, citons les récepteurs nicotiniques, les récepteurs au glutamate, les récepteurs 5-HT₃ et les récepteurs à l'ATP. Il existe également des canaux à anions, comme pour les ions chlorure. Ceux-ci sont contrôlés par les récepteurs au GABA et à la glycine. En général, leur ouverture se traduit par un effet inhibiteur.¹²

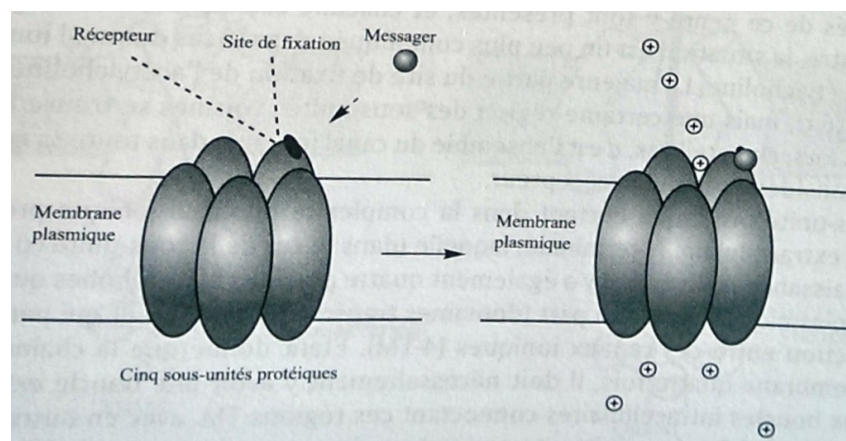


Figure 12 : Ouverture d'un canal ionique.¹²

3.2.3) Récepteurs enzyme :

Ils possèdent une activité enzymatique modulée par le messenger. Composés de 3 domaines : extérieur (récepteur), intérieur (enzyme) et intracellulaire (transmetteur), l'activation du récepteur conduit à une dimérisation, puis à l'activation de la partie interne, viendra ensuite le recrutement des partenaires, et finalement on aboutit cascade de signalisation. On y retrouve :

- Récepteurs à activité Sérine/Thréonine Kinase (TGF β , Activine)
- Récepteurs à activité Guanylate cyclase (ANF)
- Récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK)

3.2.3.1) Les Récepteurs à activité Sérine/Thréonine Kinase :

La phosphorylation des sérines et thréonine joue un rôle clé lors de la transduction du signal impliqué dans certaines fonctions cellulaires. Un grand nombre de sérine/thréonine kinases, enzymes catalysant la réaction de transfert du groupement γ -phosphate de l'ATP sur un résidu sérine ou thréonine d'une protéine, ont été identifiées, l'activité enzymatique étant portée :

- Soit par le récepteur même : RSTK
- Soit par une protéine cytosolique couplée au récepteur¹³

Certes, les récepteurs qui possèdent cette activité sérine/thréonine kinase intrinsèque sont plutôt minoritaires, mais leur rôle reste important dans le contrôle de la prolifération cellulaire, la différenciation, la migration et l'apoptose.

Le récepteur du TGF β (Transforming Growth Factor bêta) est le prototype des récepteurs à activité sérine thréonine kinase.¹⁴

Les ligands de ces récepteurs sont, pour la plupart, des membres de la famille des cytokines : TGF β , les activines, les inhibines, l'hormone anti-mullerienne (AMH) et des BMP (Bone Morphogenetic Proteins). Ils exercent de nombreuses et complexes actions physiologiques lors du développement de l'embryon et du maintien de l'homeostasie des organismes multicellulaires (cellules musculaires, épithéliales, kératinocytes, lymphocytes...) Ils sont en outre impliqués dans la différenciation de certaines cellules, la production de la matrice extracellulaire et l'immunorégulation.¹³

❖ Activation :

La liaison du ligand induit la dimérisation des récepteurs de type I et II. La phosphorylation du type I se fait dans la région juxta-membranaire riche en glycine et sérine (domaine GS), et cela par le type II, possédant une activité kinase constitutive. Cette phosphorylation est essentielle et suffisante pour amorcer l'activation de la voie de signalisation. C'est le type I activé qui propage le signal intracellulaire.

3.2.3.2) Récepteurs à activité Guanylate cyclase :

Cette petite famille de récepteurs reconnaît des protéines comme le BNP (brain natriuretic peptide). Ils sont à l'origine de la production d'un second messager, le GMP cyclique, qui active à son tour des canaux ioniques et des kinases.¹

❖ Activation :

Ces récepteurs enzyme produisent du guanosine monophosphate cyclique GMPc, qui permet l'activation des protéines kinases, à partir de la guanosine triphosphate GTP, l'équivalent de l'AMPc mais en utilisant la guanine au lieu

d'adénine comme base azotée. On peut distinguer deux sortes de guanylate cyclase, l'une membranaire et l'autre soluble, celle membranaire est activée par des messagers comme le facteur natriurétique atrial ou ANF, l'autre soluble, présente dans le cytoplasme dont le ligand est le monoxyde d'azote qui diffuse à travers les membranes.

3.2.3.3) Récepteurs à activité Tyrosine Kinase :

Les récepteurs couplés à des kinases représentent une superfamille de récepteurs qui activent directement certaines enzymes sans devoir faire intervenir une protéine G. Ces récepteurs sont activés par un grand nombre d'hormones polypeptidiques, de facteurs de croissances et de cytokines. Un mauvais fonctionnement de ces récepteurs peut occasionner des déficiences dans le développement ou une insensibilité hormonale. Un fonctionnement excessif aboutit par contre généralement à des tumeurs cancéreuses.

Dans cette famille de récepteurs, il existe une catégorie très importante de récepteurs qu'on appelle les récepteurs tyrosine kinase (RTK). Leur structure comprend une région extracellulaire toute simple (la chaîne N-terminale) dans laquelle se trouve le site de fixation du messager chimique, une région hydrophobe qui traverse la membrane sous forme d'une hélice alpha à sept tours, ainsi que la chaîne C-terminale du côté interne de la membrane plasmique. La région C-terminale contient un site de fixation de nature catalytique, de sorte que ces récepteurs sont des molécules qui jouent le rôle à la fois de récepteur et d'enzyme. Parmi ces récepteurs on retrouve le récepteur à l'insuline ainsi que les récepteurs de diverses cytokines et autres facteurs de croissance.¹²

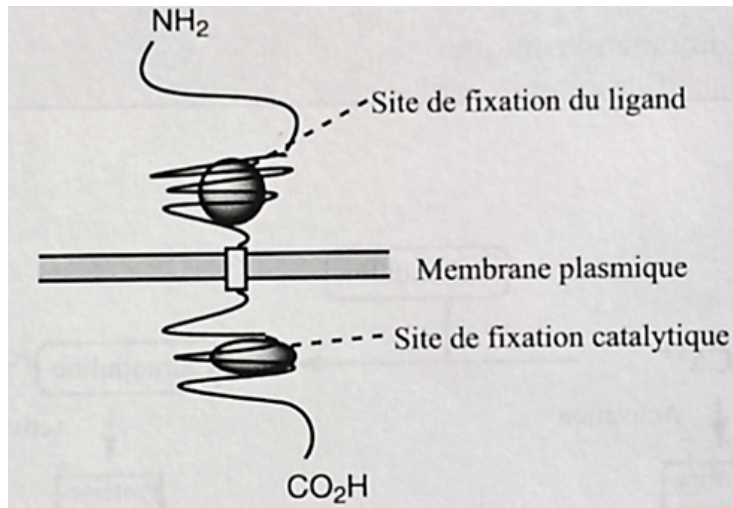


Figure 13 : Récepteur tyrosine kinase.¹²

Les ligands des récepteurs tyrosine kinase sont les facteurs de croissance et le modèle de couple ligand-récepteur est celui de l'EGF (epidermal growth factor) et de l'EGFR (epidermal growth factor receptor). Les voies de signalisation en aval sont, pour la majeure partie d'entre elles, des voies de prolifération.

❖ Activation :

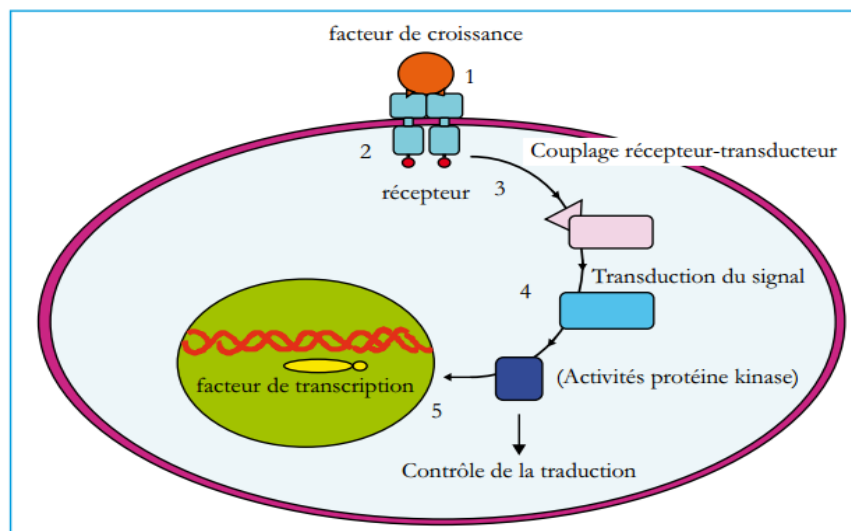


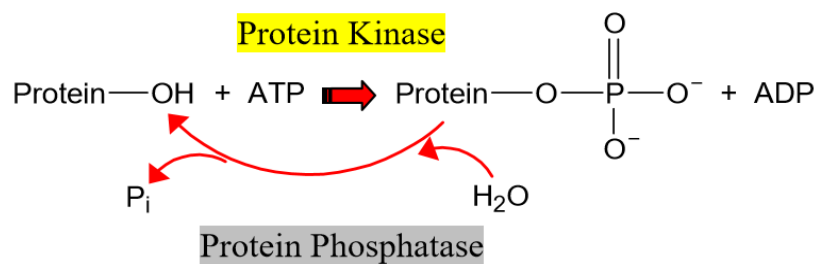
Figure 14 : Activation du récepteur à activité tyrosine kinase.¹

Le signal (facteur de croissance) est reconnu au niveau membranaire par un récepteur doté d'une activité enzymatique de tyrosine-kinase. Le récepteur est dimérisé à la suite d'un changement de conformation lié à la fixation du ligand, il est capable de s'autophosphoryler sur des résidus tyrosine. À la suite d'une série d'événements permettant le couplage entre récepteur activé et transducteurs, une série de kinases organisées en cascade aboutit à l'activation de facteurs de transcription et/ou de facteurs de traduction permettant à la cellule de disposer des protéines nécessaires à la réalisation du message reçu.¹



II) LES TYROSINES KINASES:

Qu'ils soient cytosoliques ou membranaires, les tyrosines kinases jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire des facteurs de croissance. Les tyrosines kinase assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire.



Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intra-cytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. À l'intérieur de la cellule, d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle essentiel dans la transduction du signal. L'activation de ces protéines, récepteurs ou protéines intracellulaires, permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique.¹⁵

1) Les tyrosines kinases cytosoliques :

Les protéines tyrosines kinases non récepteurs, constituent un vaste groupe de protéines de signalisation qui jouent divers rôles dans le contrôle de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de la mort cellulaire programmée. Certaines sont largement distribuées, d'autres sont propres à certains tissus. Chez les vertébrés un grand nombre de gènes codent pour les PTK non

membranaires, et ceux-ci se répartissent dans neuf sous-familles : Abl, Fes/Fer, Syk/Zap70, Jak, Tec, Fak, Ack, Src et Csk. Quatre autres PTK non récepteurs n'appartiennent à aucune de ces familles. Ces protéines sont solubles et sont trouvées dans le cytosol mais peuvent également être associées à la membrane.¹⁶

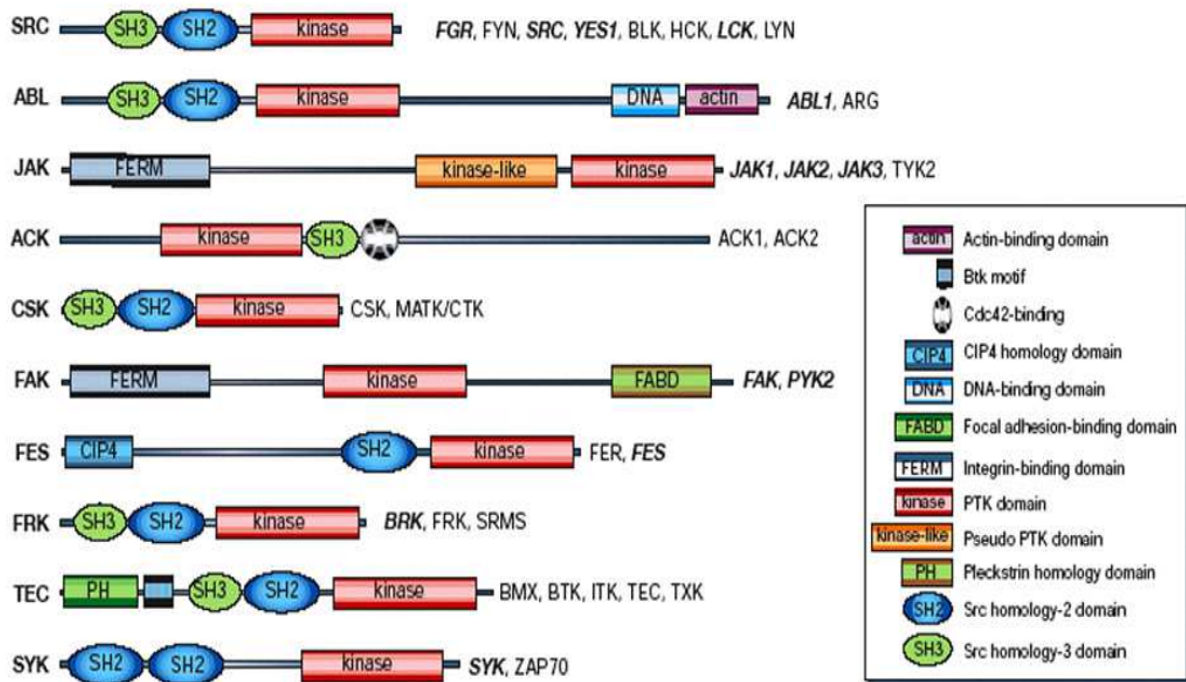


Figure 15 : Structure des tyrosines kinases cytosoliques¹⁷

2) Les tyrosines kinases membranaires :

❖ Structure :

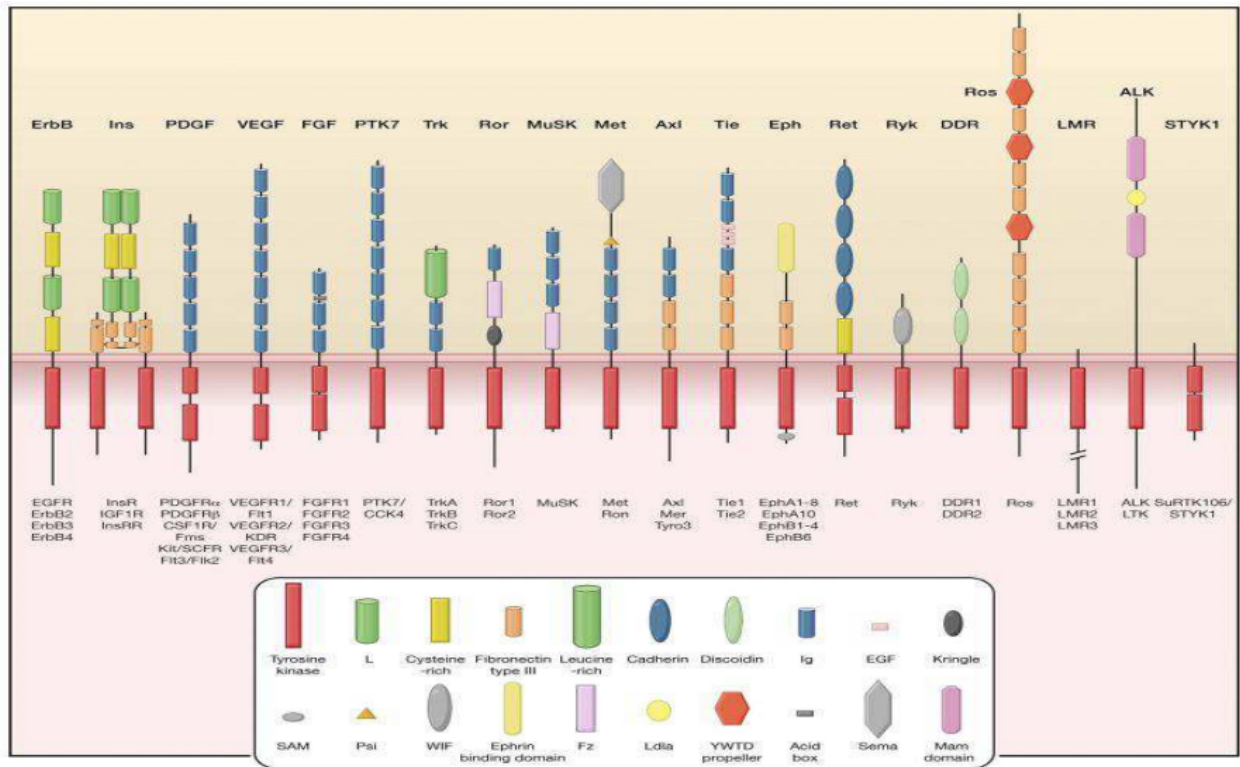


Figure 16 : Structure des tyrosines kinases membranaires

Tous les RTK sont composés de trois domaines principaux :

- un domaine extracellulaire qui fixe le ligand, principalement des facteurs de croissance spécifique ; ce domaine est composé d'un ensemble d'éléments conservés comme les domaines immunoglobuline-like, les régions riches en cystéine et les répétitions de fibronectine ; la composition en chacun de ces éléments varie selon les familles de RTK
- un domaine transmembranaire unique, constitué par une hélice α

- un domaine catalytique kinase, conservé entre les différents RTK; il possède un site de liaison à l'ATP, nécessaire à la phosphorylation, et un site de liaison au substrat
- plusieurs résidus tyrosine, dont la phosphorylation entraîne l'activation du récepteur; dans certaines familles de RTK, le domaine régulateur constitue une boucle d'activation, qui bloque l'accès au domaine catalytique.¹⁸

Lors de la fixation du ligand, les RTK forment des dimères, ce qui permet une phosphorylation du domaine régulateur d'un récepteur par le domaine catalytique du récepteur associé.¹⁸

❖ Fonctions :

Les protéines kinases ont un rôle clé dans l'activation des voies de signalisation initiées par des signaux extracellulaires, conduisant notamment à la multiplication et à la différenciation cellulaires. Les récepteurs tyrosine kinase représentent la grande majorité des récepteurs aux facteurs de croissance.

Les tyrosines kinases contrôlent de multiples aspects de la croissance, de la différenciation et de la fonction des cellules et des organismes. La plupart des tyrosines kinases réceptrices sont des protéines transmembranaires à passage unique qui lient des ligands polypeptidiques extracellulaires (c'est-à-dire des facteurs de croissance) et des protéines effectrices et adaptatives cytoplasmiques pour réguler des processus biologiques. La liaison de ligand favorise la dimérisation du récepteur et l'autophosphorylation des résidus de tyrosine du récepteur. Le changement de conformation résultant stabilise la kinase active et les événements de phosphorylation subséquents forment des sites de liaison pour l'adaptateur aval, l'échafaudage et les protéines effectrices.¹⁹

Les tyrosines kinases sont également impliquées dans des défauts de développement ainsi que le cancer, leur activation excessive peut conduire à une croissance incontrôlée et à une transformation maligne.

3) Facteur de croissance épidermique (EGF) :

Les peptides du facteur de croissance et leurs récepteurs sont souvent surexprimés dans les cellules cancéreuses humaines et sont impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. L'un des systèmes de récepteurs du facteur de croissance les plus étudiés est la famille HER (ErbB). Cette famille se compose de quatre récepteurs tyrosine kinase transmembranaires distincts, mais structurellement similaires, appelés HER1 / Erb1 (mieux connu sous le nom de récepteur EGFR de facteur de croissance épidermique), HER2 / Erb2, HER3 / Erb3, HER4 / Erb4.²⁰

Les récepteurs HER et leurs ligands sont fréquemment surexprimés dans de nombreux types de tumeurs, y compris ceux de la lignée épithéliale et mésenchymateuse, et ont été impliqués dans la pathogenèse du cancer et sont souvent associés à un pronostic défavorable. Par exemple, le degré de surexpression de HER2 dans le cancer du sein est différentiellement associé à un pronostic défavorable et peut influencer la prise de décision pour le traitement. Un grand nombre d'études précliniques et d'essais cliniques réalisés jusqu'à présent suggèrent que l'EGFR et le HER2 pourraient contribuer de manière significative au traitement du cancer. En général, les stratégies les plus prometteuses actuellement utilisées pour cibler l'EGFR comprennent des anticorps monoclonaux (trastuzumab) qui empêchent la liaison des ligands et favorisent le processus physiologique de l'internalisation et de la dégradation des récepteurs EGFR, et de petites molécules inhibant l'autophosphorylation et la signalisation en aval de l'EGFR-TK.²⁰

Etant donné que les tyrosines kinases exercent une double fonction, à savoir celle de récepteur ainsi que celle d'enzyme, le meilleur exemple ne peut être que celui du récepteur d'une hormone appelée facteur de croissance épidermique (EGF, Epidermal Growth Factor).

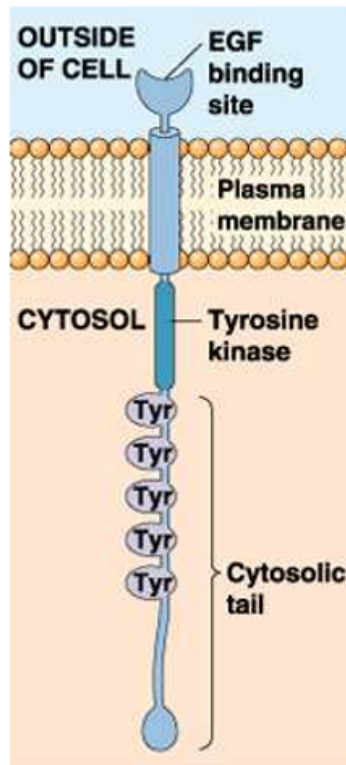


Figure 17 : Structure de l'EGFR

Son activation conduit soit à une homodimérisation soit à une hétérodimérisation avec activation ultérieure de plusieurs effecteurs en aval, des protéines incluant Ras, Raf, une kinase régulée par un signal extracellulaire 1/2 (ERK1 / 2), la protéine activée par un mitogène p38 (MAP) et la kinase Phosphatidylinositol 3 (PI-3) kinase / AKT (protéine kinase B)²¹. En effet, la voie de signalisation de tyrosine kinase EGFR est connue pour être un centre de signalisation important dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération, la migration et la différenciation dans les états normaux et

pathologiques tels que le cancer et les maladies cardiovasculaires induites par le diabète. La modulation par inadvertance de la voie EGFR peut donc avoir d'importantes conséquences physiologiques et pathologiques.²²

Ce facteur de croissance est un ligand bivalent, c'est-à-dire qu'il est capable de se lier à deux récepteurs en même temps. Ceci aboutit à la dimérisation du récepteur et aussi à la mise en action de l'activité enzymatique. Ce processus de dimérisation est capital parce que le site actif de chaque moitié du dimère-récepteur catalyse la phosphorylation des résidus tyrosine accessibles sur l'autre moitié. Si cette dimérisation n'avait pas lieu, aucune phosphorylation ne serait possible. On se rappellera que ces phosphorylations se produisent sur la partie intracellulaire de la chaîne protéique du récepteur.¹²

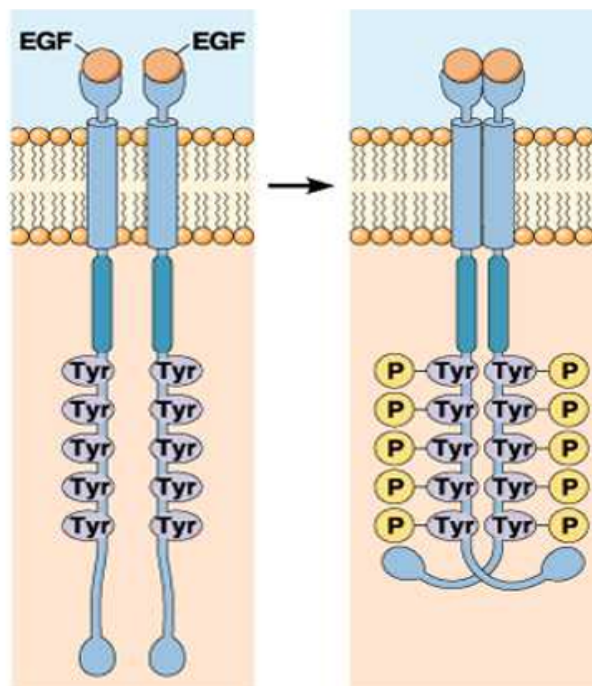


Figure 18 : Activation de l'EGFR

4) Voies de signalisation impliquées dans le cancer :

La communication cellulaire est indispensable à la vie des organismes pluricellulaires : les cellules doivent impérativement échanger les informations nécessaires à la coordination de leurs actions. Pourtant, elle existe déjà dans les organismes unicellulaires comme les levures qui doivent, elles aussi, échanger des informations, ne serait-ce que pour trouver des partenaires sexuels. Mais elle trouve dans les organismes pluricellulaires une complexité particulière liée aux nécessités de la spécialisation des organes. Pour rester schématique, on peut dire que les informations transmises d'une cellule à une autre (le message) correspondent à six grands types de consignes à exécuter, antithétiques deux à deux : se reproduire ou se différencier ; demeurer attaché ou migrer ; survivre ou mourir. Pour ce faire, des molécules de signalisation sont émises par une cellule (étape de codage), reconnues par une autre, qui met alors en œuvre une voie de transduction du signal reçu (étape de décodage), qui aboutit à un système effecteur qui prend en compte le signal. ¹



La cellule cancéreuse est une cellule génétiquement instable, capable d'explorer les fonctions de l'ensemble du génome et de mettre à profit tout avantage prolifératif ou migratoire pour le sélectionner et le transmettre à sa descendance. Une tumeur est une néoformation nécessitant une multiplication cellulaire toujours active ; le support de la malignité des cancers est lié à leur

aptitude à disséminer dans l'organisme ; la capacité de survie est une nécessité pour les cellules tumorales. Toutes les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et dans la différenciation, dans l'adhésion et la migration, dans la survie et dans la mort, pourront servir de support à des altérations oncogéniques. On a pu dire ainsi que le cancer était une maladie de la signalisation cellulaire.¹

4.1) Voies MAP Kinases :

Les voies MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) contrôlent de nombreux processus cellulaires fondamentaux comme la prolifération, la différenciation et l'apoptose.

❖ Mécanisme :

La fixation d'un ligand à son récepteur transmembranaire est suivie par le recrutement d'un complexe adaptateur puis par l'activation d'une protéine G. La protéine G activée induit la cascade de phosphorylation de 3 kinases dont le noyau est constitué d'une MAPKKK (MAP3K) qui phosphoryle et active une MAPKK (MAP2K ou MEK) qui phosphoryle ensuite et augmente l'activité d'une ou plusieurs MAPKs. Lors de l'activation, les MAPK peuvent phosphoryler une variété de cibles intracellulaires, comprenant des facteurs de transcription, des protéines de pores nucléaires, des transporteurs de membrane, des éléments cytosquelettiques et d'autres protéines kinases.²³

Il existe 2 voies MAP Kinases :

- Voie Ras/ERK induite par les facteurs de croissances
- Voie Rac ou cdc 42/JNK ou p38 induite par les cytokines ou le stress cellulaire.

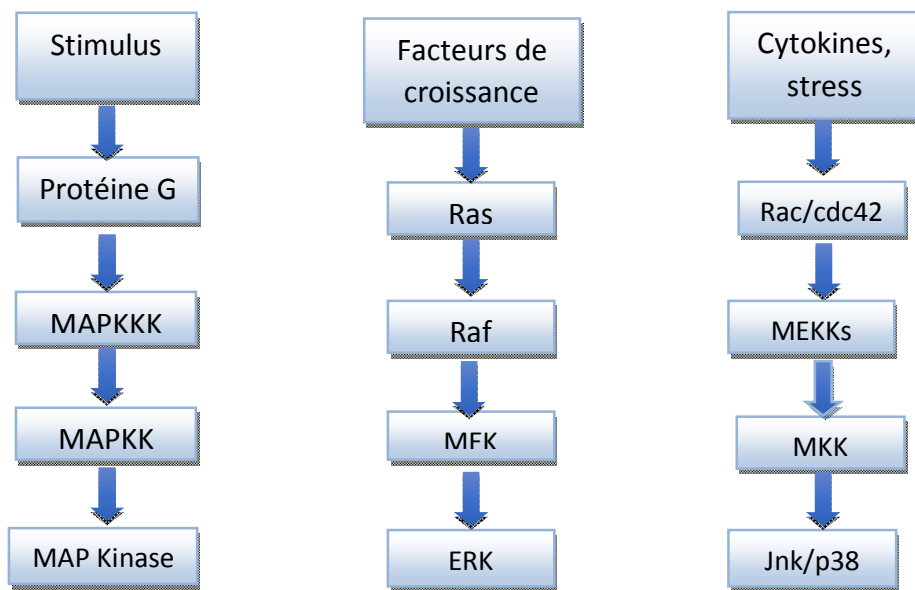


Figure 19 : Cascade d'activation des MAPKs

4.1.1) Voie Ras/ERK :

La voie Ras/ERK est induite par les facteurs de croissance tels que le facteur de croissance épidermique (EGF). La ligature des récepteurs du facteur de croissance avec leurs ligands peut transmettre des signaux d'activation à la cascade Raf / MEK / ERK à travers différentes isoformes de la petite protéine de liaison au GTP Ras. Il existe un adaptateur nommé Grb2 qui permet le recrutement de la protéine Sos à la membrane au niveau du récepteur, Sos étant un facteur d'échanges de nucléotides guanine (GEF guanine exchange factor), va permettre l'activation de Ras, cette dernière, une protéine liée à la membrane, est activée par l'échange du GDP lié à GTP. Ras activé recrute ensuite Raf (MAP3K) cytoplasmique pour la membrane cellulaire pour l'activation. La Raf activée se lie et phosphoryle la double spécificité kinase MEK1 / 2, qui, à son tour, phosphoryle ERK1 / 2, ERK1 / 2 activé peut translocaliser au noyau, où il active plusieurs facteurs de transcription.²³

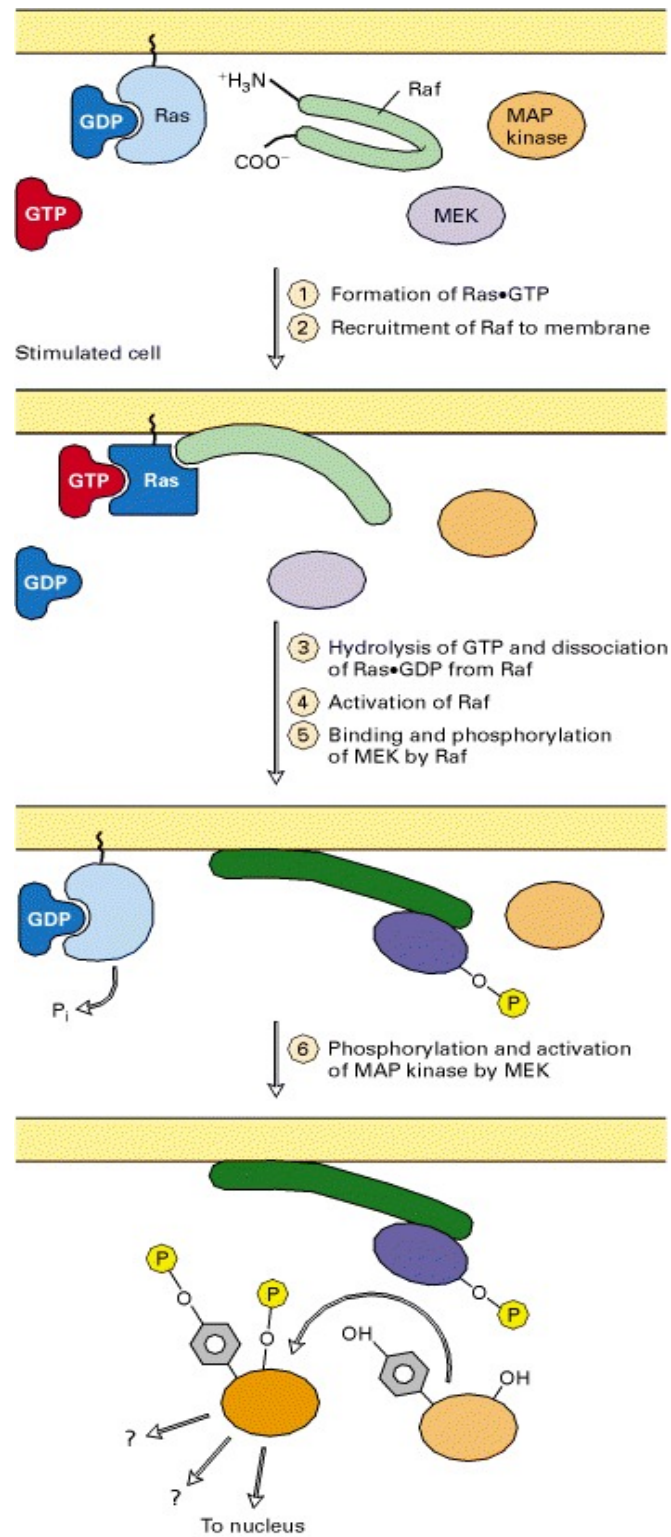


Figure 20 : Cascade de kinases qui transmet les signaux à partir de Ras²⁴

❖ Voie MAPK ras/ERK et cancer :

La voie MAPK ras/ERK est souvent impliquée dans la transformation oncogénique. La mutation d'un acteur de cette voie de signalisation peut conduire à une prolifération cellulaire anarchique et à un développement tumoral. Les mutations les plus fréquentes concernent les gènes codant pour les récepteurs des facteurs de croissance.

On peut prendre comme exemple Ras, ses propriétés de signalisation semblent dépendre du contexte cellulaire dans lequel Ras opère. Par exemple, l'expression d'un Ras activé dans des lignées cellulaires immortalisées peut conduire à une transformation oncogénique. En revanche, dans les cellules primaires, Ras activé peut induire un arrêt du cycle cellulaire permanent.²⁵

4.2) La voie Pi3 Kinase :

C'est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle clé dans l'homéostasie cellulaire par sa régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire ainsi que de l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, les protéines la constituant peuvent être mutées, délétées ou surexprimées selon le cas.³

Cette voie est activée par les facteurs de croissance, des hormones et également des cytokines, après liaison à leurs récepteurs, ces derniers activent soit des protéines G soit une protéine tyrosine kinase. La PI3 Kinase phosphoryle les lipides membranaires (phosphoinositides PI), en fonction du nombre de phosphorylation, on peut trouver soit le PIP, soit le PIP2 ou le PIP3. Ces phosphoinositolphosphates servent de points d'ancrage à deux protéines kinases PKB (=AKT) et PDK1.

L'interaction se fait via des domaines particuliers appelés domaines PH (domaine Pleckstrin homologie). L'interaction de PKB/AKT avec les lipides permet un changement de conformation, on aura une activation par phosphorylation de PKB/AKT par PDK1. Une fois activée, PKB/AKT agit sur divers substrats induisant de nombreuses réponses cellulaires.

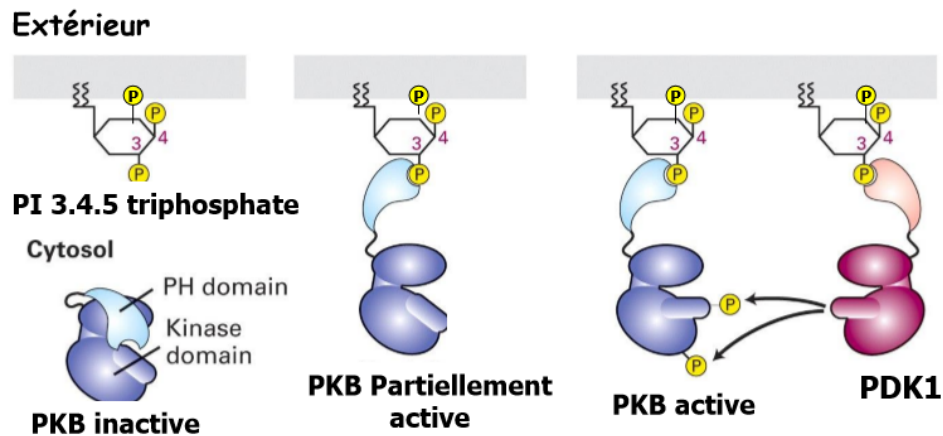


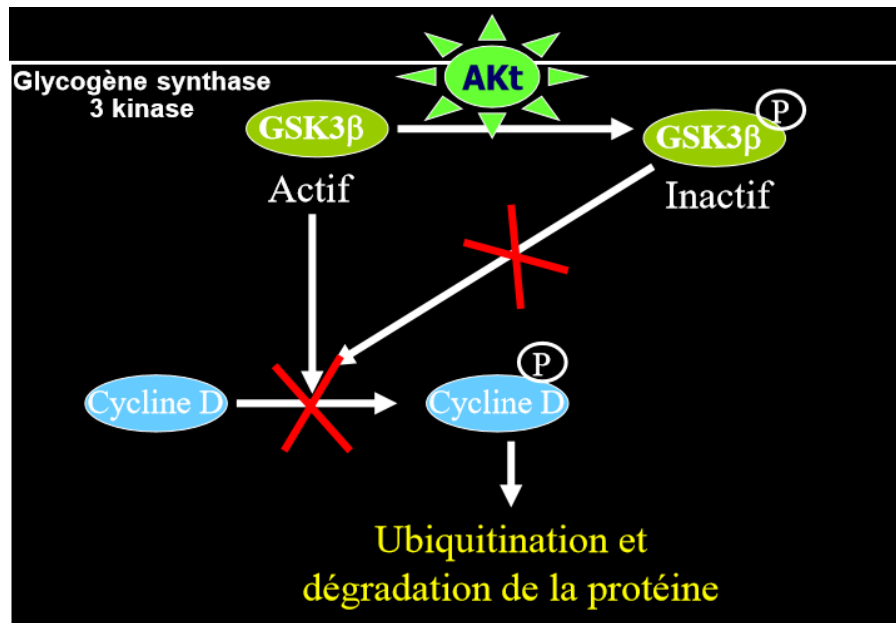
Figure 21 : Activation de PKB

La PKB/AKT va induire la prolifération cellulaire de différentes façons:

- induit l'activation du cycle cellulaire
- active des facteurs de transcription qui vont permettre l'expression de gènes impliqués dans la prolifération
- bloque l'apoptose

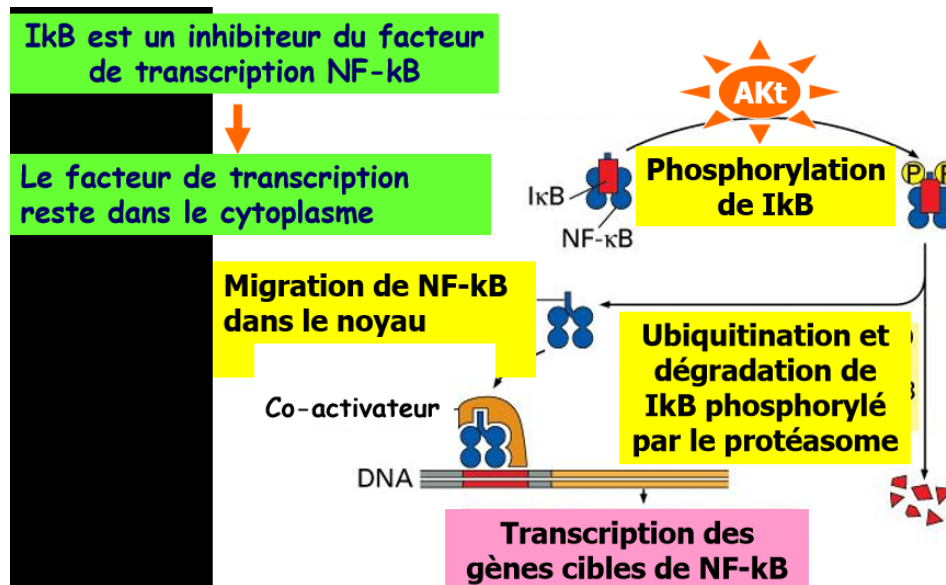
❖ Inactivation de GSK3 β par PKB :

GSK3 β (Glycogène synthétase kinase trois beta) non phosphorylée étant active, dans ce cas elle phosphoryle la cycline D et entraîne sa dégradation. PKB/AKT inactive la GSK3 β par phosphorylation, on aura une GSK3 β phosphorylée inactive qui va conduire à une accumulation de cycline D.



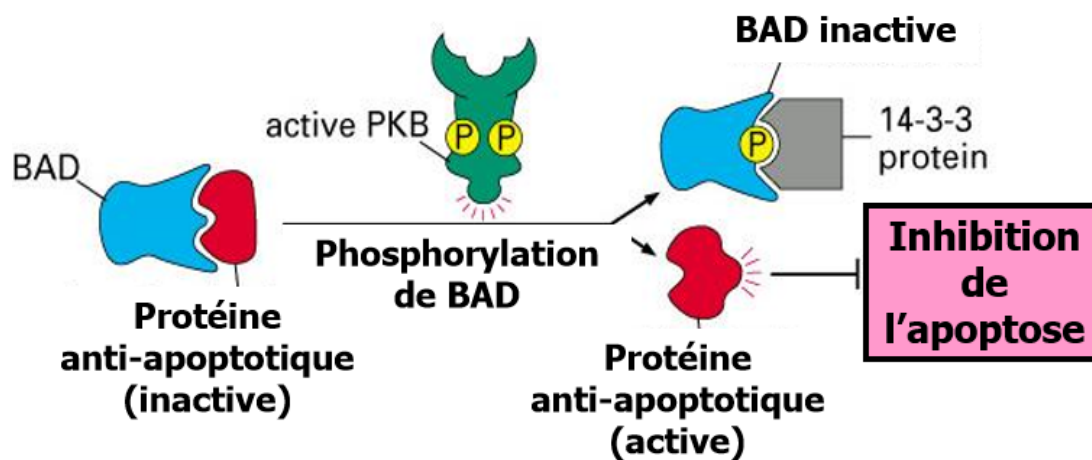
❖ Activation du facteur de transcription NF- κ B :

NF- κ B est inhibé par I- κ B puis gardé dans le cytoplasme. Pour libérer NF- κ B, I- κ B doit être phosphorylé par IKK (I κ B kinase), ce dernier est phosphorylé à son tour par PKB/AKT, on aura une dégradation de I κ B phosphorylé par le protéasome. Après migration du NF- κ B du cytoplasme vers le noyau, il se fixe sur la région promotrice pour permettre la transcription des gènes cibles de NF- κ B : gènes de la prolifération cellulaire, gènes anti-apoptotiques, gènes immunorégulateurs, gènes de rétro-inhibition.



❖ **Stimulation de la survie cellulaire :**

PKB/AKT bloque l'apoptose en activant une protéine anti-apoptotique par phosphorylation de BAD qui deviendra inhibé.



❖ Activation de mTOR par PKB :

PKB/AKT est un proto-oncogène, qui a de nombreuses cibles d'aval dont mTOR. Celui-ci joue un rôle dans la régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire, et de l'apoptose, agissant plus particulièrement sur la traduction de la cycline D1.

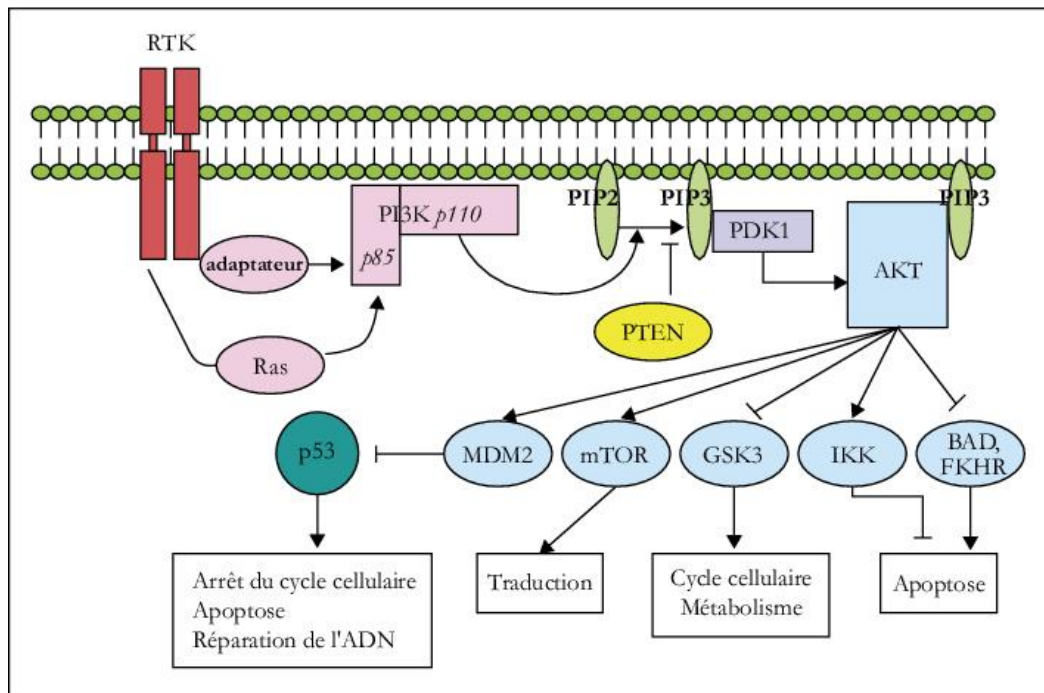


Figure 22 : La voie PI3 Kinase



Les inhibiteurs des tyrosines kinases

III) LES INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES :

Les inhibiteurs des tyrosines kinases sont de petites molécules de bas poids moléculaire, ils font partie de la thérapie ciblée à côté des anticorps monoclonaux. Ces derniers sont des molécules de haut poids moléculaire qui bloquent les récepteurs extracellulaires, contrairement aux ITK qui agissent sur la partie intracellulaire des tyrosines kinases qu'ils soient cytosoliques ou membranaires. Les ITK sont administrés par voie orale, pourvus d'un profil de toxicité très favorable, et peuvent être associés avec d'autres formes de chimiothérapie ou avec la radiothérapie, ou encore entre eux.¹⁵

❖ Mécanisme d'action :

Les ITK inhibent spécifiquement l'activité enzymatique TK de certains récepteurs en interagissant avec les sites de liaison de l'ATP des TK. La phosphorylation de substrats, nécessaire pour conduire aux effets biologiques comme la prolifération, est ainsi rendue impossible.²⁶

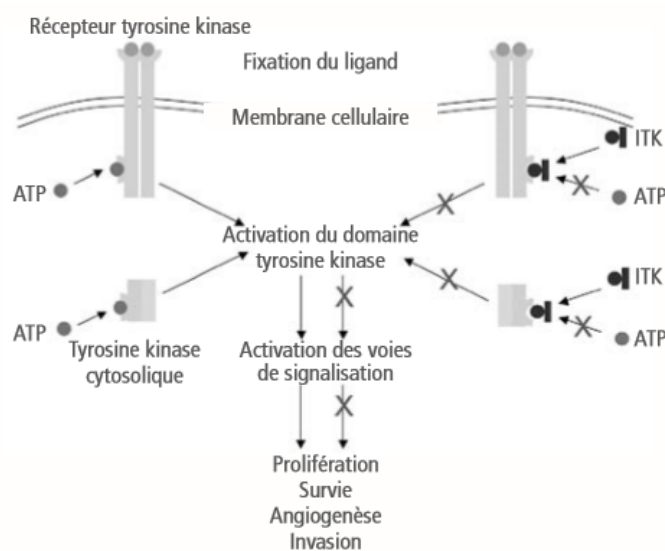
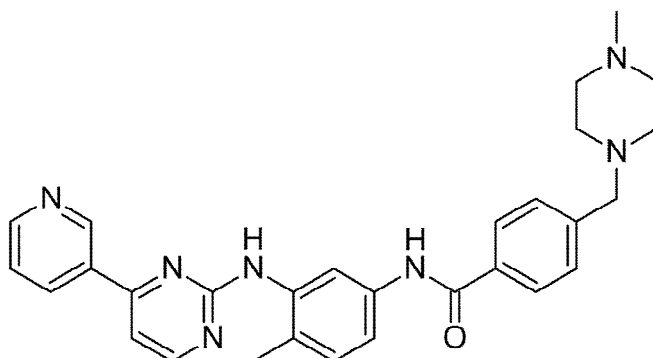


Figure 23 : Mode d'action des ITK.¹⁵

1) Imatinib :

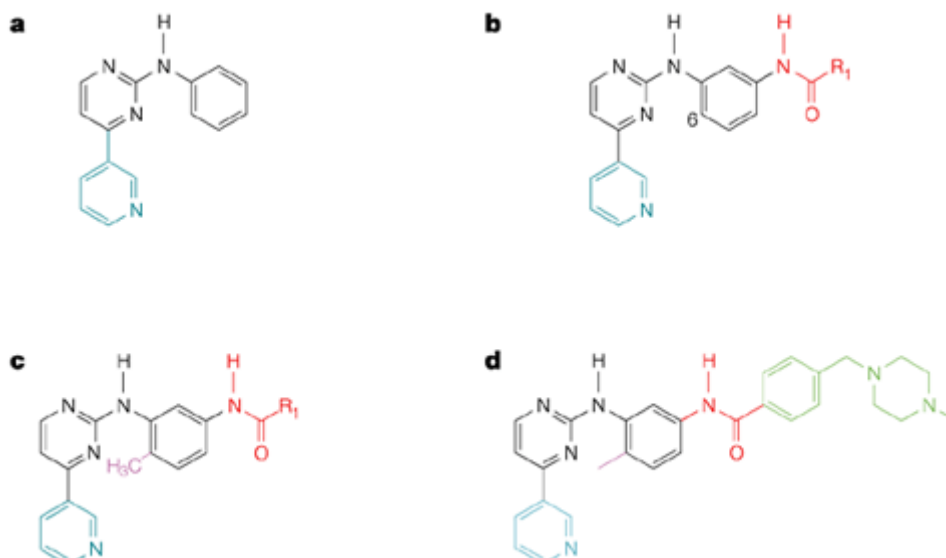
1.1) Structure chimique :



1.2) Relation structure activité :

2-phenylaminopyrimidine est un inhibiteur de sérine thréonine et de tyrosine kinase, à cause de sa faible intensité et sa faible puissance, il a été le point de départ de synthèse de plusieurs dérivés.

- Ajout d'un 3'-pyridyle en position 3' de la pyrimidine augmente l'activité (Bleu).
- Addition d'un groupe benzamide en position 3 du noyau phényle améliore l'activité inhibitrice des TK (Rouge)
- Les substitutions à la position 6 du phényle entraîne une perte de l'inhibition de PKC, cependant lorsque le substituant est un méthyle, l'activité contre les TK est conservée voir même améliorée (Mauve)
- La fixation d'une chaîne latérale hautement polaire, tel que N-méthylpipérazine, a permis d'améliorer la solubilité dans l'eau, d'où une meilleure biodisponibilité orale.(Vert)²⁷



Finalement on a pu obtenir le 4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-N-(4-méthyl-3-{[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phényl)benzamide, autrement dit : Imatinib.

1.3) Mode d'action :

L'imatinib est le chef de file de la classe des inhibiteurs de BCR-ABL. Il s'agit de mimétiques de l'ATP qui se fixe à la tyrosine kinase soluble BCR-ABL retrouvée dans certaines leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).²⁸ Toutefois, il est également capable d'inhiber l'activité kinase du PDGF-R (récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes) et c-kit (oncogène correspondant au récepteur PDGF-R bêta).²⁶ Ces inhibiteurs compétitifs puissants de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL s'opposent sélectivement à la prolifération des cellules porteuses de cette anomalie.²⁸

1.4) Propriétés :

- Biodisponibilité de 98%.
- Liaison à 95% aux protéines plasmatiques.

- Métabolisation importante de la CYP3A4.
- Elimination lente (81% en 7 jours) par voie bilio-fécale (68%) et urinaire (13%).
- Demi-vie de 18 heures.
- Passage transplacentaire. ²⁹

1.5) Indications :

- Des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
- Des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- Des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- Des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).

- Des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α .

- Le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.

- Le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

- Le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.³⁰

1.6) Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec l'imatinib sont d'origine hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie), centrale (céphalées), gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale), cutanée et sous-cutanée (œdème péri-orbitaire, dermatite, eczéma, rash), musculo-squelettique (spasmes et crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques et arthralgies) ou générale (rétention hydrique et œdème, fatigue).¹⁵

1.7) Contre-indications :

- Thrombocytopénie sévère.
- Infections non contrôlées.
- Grossesse et allaitement.²⁹

1.8) Interactions médicamenteuses :

Associations déconseillées :

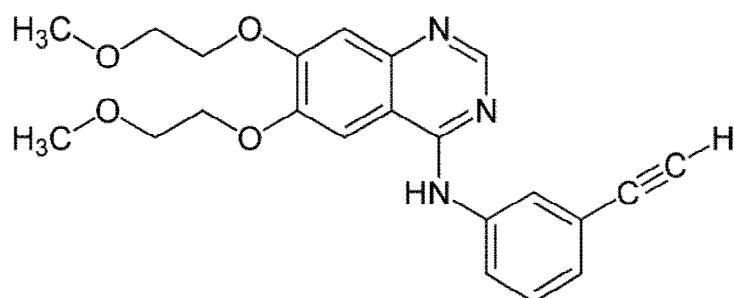
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'ITK par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.
- Anticoagulants anti-vitamine K : Augmentation du risque hémorragique³¹

Associations à prendre en compte :

- Anti-sécrétoires antihistaminiques H2 : Risque de diminution de la biodisponibilité de l'ITK, en raison de son absorption ph-dépendante.
- Anti-sécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : Risque de diminution de la biodisponibilité de l'ITK, en raison de son absorption ph-dépendante.
- Hormones thyroïdiennes : Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.³¹

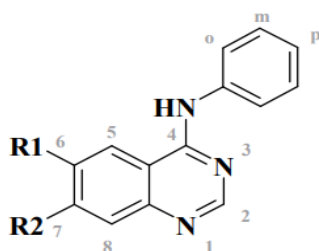
2) Erlotinib :

2.1) Structure chimique :



2.2) Relation structure activité :

Erlotinib est un inhibiteur de l'EGFR faisant parti de la famille des quinazolines. Le 4-aniloquinazoline constitue la base des ITK de ce groupe.



- Un noyau quinazoline qui se stabilise dans le domaine catalytique.
- Des chaînes éther en position 6 et 7 du noyau quinazoline, permettent l'amélioration de la biodisponibilité de la molécule.
- La présence d'une amine secondaire en position 4 est essentielle à l'activité inhibitrice.
- La substitution par une aniline, en position 4, permet une stabilité chimique au niveau de la poche hydrophobe, la variation de ce groupement par substitution en méta par des dérivés halogénés joue également sur l'activité
- Aucune substitution en position 2 et 8 de la quinazoline qui entraînerait une diminution de l'affinité.³²

2.3) Mode d'action :

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) également connu comme HER1). Il agit en inhibant la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. La puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose.

2.4) Propriétés :

- Biodisponibilité orale à 60%
- Pic plasmatique atteint en 4 heures
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (95%)
- Métabolisme hépatique par le CYP3A4 et 1A2
- Elimination bilio-fécale 90% et urinaire
- Demi-vie de 36 heures
- Etat d'équilibre atteint en 7 à 8 jours.²⁹

2.5) Indications :

Erlotinib est utilisé pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules (CNPC) «avancé» (le cancer a commencé à se répandre) ou «métastatique» (il s'est déjà propagé à d'autres parties du corps). Il est utilisé chez les patients suivants:

- Patients dont les cellules cancéreuses présentent certaines modifications («mutations activantes») du gène qui code pour une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et qui n'ont pas reçu une chimiothérapie antérieure (médicaments pour traiter le cancer)

- Patients qui présentent des mutations activantes du gène EGFR et dont la maladie s'est stabilisée après avoir reçu une chimiothérapie initiale. «Stabilisé» signifie que le cancer ne s'est ni amélioré ni aggravé durant la chimiothérapie
- Patients qui ont reçu antérieurement au moins un traitement par chimiothérapie, qui a échoué.

Erlotinib est également utilisé chez les patients qui souffrent d'un cancer pancréatique métastatique, en combinaison avec la gemcitabine (un autre médicament anticancéreux).³³

2.6) Effets indésirables :

Très fréquents, sévères dans 10 à 40% des cas.²⁹

- Troubles digestifs : diarrhées parfois sévères qui nécessitent une prise en charge adaptée, voire une adaptation de doses ou un arrêt de traitement, anorexie, les nausées et vomissements ...

- Troubles cutanés : Elle se manifeste essentiellement par une sécheresse cutanée et un rash acnéiforme prédominant au niveau du visage, du décolleté et du haut du dos. Environ 70 % des malades traités par erlotinib ont une toxicité cutanée, tous grades confondus.³⁴

2.7) Contre-indications :

- Galactosémie
- Déficit en lactase
- Syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose
- Grossesse et allaitement.²⁹

2.8) Interactions médicamenteuses :

-Les inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et accroissent sa concentration dans le plasma : inhibiteurs calciques (exp : diltiazem, vérapamil), antifongiques (exp : kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), macrolides (exp : érythromycine, clarithromycine); fluoroquinolones (exp : ciprofloxacine, norfloxacine), certains antiviraux contre le VIH (exp : ritonavir, indinavir) et jus de pamplemousse. Dans ces situations, la dose de l'erlotinib doit être réduite si on observe des effets toxiques.

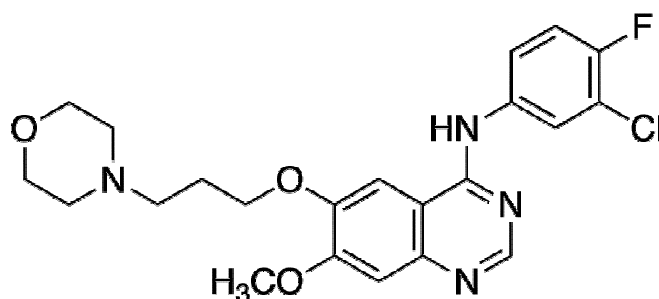
-Les inducteurs de l'activité du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et réduisent significativement sa concentration dans le plasma : Rifampicine, les barbituriques (exp : phénobarbital), les anticonvulsivants (exp : carbamazépine, phénytoïne), les glucocorticoïdes, la pioglitazone, le millepertuis et certains antiviraux contre le VIH (exp : éfavirenz, névirapine)

- Il faut éviter autant que possible la coadministration de l'erlotinib et de médicaments qui réduisent les sécrétions d'acide gastrique.

- L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques se font concurrence pour les sites de liaison du CYP3A4/A5 et de l'albumine, ce qui pourrait faire augmenter les concentrations de ces anticoagulants et la possibilité de complications hémorragiques.³⁵

3) Gefitinib :

3.1) Structure chimique :



3.2) Relation structure activité

Il présente sur un noyau 4-anilinoquinazoline les éléments structuraux nécessaires à l'activité des dérivés de cette série :

- Des groupements électro-donneurs de type alkoxy (méthoxy et propoxymorpholine) en positions 6 et 7 du noyau quinazoline.
- Un atome de chlore lipophile en position 3 de l'aniline.
- L'introduction d'un atome de fluor sur l'aniline en position para permet d'améliorer la stabilité et donc l'activité de la molécule.³⁶

3.3) Mode d'action :

Gefitinib est un inhibiteur réversible de l'EGFR tel que l'erlotinib, ayant le même mécanisme d'action que celui-ci, il se fixe sur le site catalytique de façon compétitive à l'ATP, et empêche le récepteur d'initier la cascade de phosphorylations protéiques qu'il induit normalement, notamment dans les voies de signalisation cellulaires, les cellules meurent alors d'apoptose.³⁷

3.4) Propriétés :

- Biodisponibilité 59%.
- Pic plasmatique entre 3 et 7 heures.
- Le CYP 3A4 et CYP 2D6 sont les principaux iso-enzymes du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme oxydatif.
- Excrétion sous forme de métabolites dans les fèces. 29

3.5) Indications :

Le géfitinib est utilisé dans la prise en charge de cancers bronchiques non à petites cellules.³⁸

3.6) Effets indésirables :

- Très fréquents : Diarrhée, vomissements, nausées, réactions cutanées de type éruption acnéiforme, accompagnées parfois de démangeaisons avec sécheresse et/ou crevasse cutanée, perte d'appétit, faiblesse, bouche rouge ou douloureuse, augmentation de l'alanine aminotransférase.

- Fréquents : Bouche sèche, sécheresse oculaire, yeux rouges ou avec démangeaison, paupières rouges et douloureuses, problèmes au niveau des ongles, perte de cheveux, fièvre, saignement, cystite.
- Peu fréquents : Inflammation du pancréas ou du foie, perforation gastrointestinale.³⁹

3.7) Contre-indications :

- Intolérance au galactose.
- Grossesse et allaitement²⁹

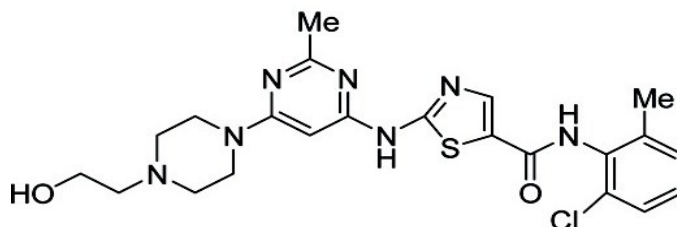
3.8) Interactions médicamenteuses :

- Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du géfitinib: Les substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent diminuer la clairance du géfitinib. Les inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 (ex : kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, télithromycine)

- Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib : Ceux qui ont une activité inductrice du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme et diminuer les concentrations plasmatiques du géfitinib et par conséquent diminuer l'efficacité du géfitinib. Un traitement concomitant inducteur du CYP3A4 (ex : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou millepertuis)³⁹

4) Dasatinib :

4.1) Structure chimique :



4.2) Mode d'action :

Le dasatinib inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur β du PDGF. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL.

In vitro, le dasatinib est actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques sensibles et résistantes à l'imatinib. Des études non cliniques ont montré que le dasatinib peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL, les mutations du domaine de la kinase BCR-ABL, l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et l'hyperexpression du gène MDR (*Multi Drug Resistance*).⁴⁰

4.3) Propriétés :

- Pic de concentration entre 0.5 et 3 heures.
- Demi-vie est d'environ 5 à 6 heures.
- Une liaison aux protéines plasmatiques de 96 %
- L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites.¹⁵

4.4) Indications :

- LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, blastique ou accélérée, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésylate
- LAL et LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.²⁹

4.5) Effets indésirables :

- Les plus fréquents (observés chez plus d'un patient sur 10) sont : infection, maux de tête, saignements, essoufflement, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, anémie, anomalie de la numération formule sanguine. Rétention d'eau pouvant se traduire par une prise de poids rapide ou des difficultés à respirer.

- Plus rarement : pneumonie, toux, palpitations, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, perte d'appétit, altération du goût, inflammation du colon, constipation, brûlure d'estomac, prise ou perte de poids, démangeaisons, sécheresse de la peau ou de yeux, acné, bourdonnement d'oreilles, perte des cheveux, transpiration excessive, troubles visuels (vision trouble, gêne visuelle), hématome, dépression, insomnie, bouffées de chaleur, étourdissement, somnolence, faiblesse musculaire ...⁴¹

4.6) Contre-indications :

- A déconseiller : grossesse et allaitement : risque foeto-toxique possible
- A utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique²⁹

4.7) Interactions médicamenteuses :

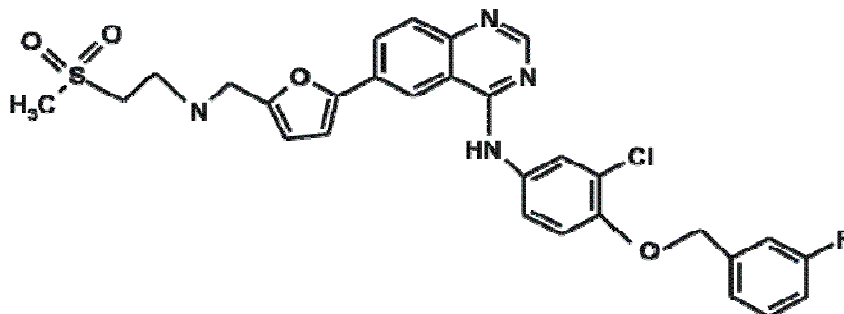
- L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments ou substances puissants inhibiteurs du CYP3A4 (exemple: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse) peut augmenter l'exposition au dasatinib.

- L'utilisation concomitante de dasatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (exemple: dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum* connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition au dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique.

- L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H2 (exemple: famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (exemple: oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib. Les antihistaminiques H2 et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib.⁴²

5) Lapatinib :

5.1) Structure chimique :



5.2) Relation structure activité :

Lapatinib est un dérivé synthétique de la 4-anilinoquinazoline, inhibiteur mixte EGFR/HER2 de la série des 6-furanylquinazolines.

- L'introduction de groupements volumineux sur l'aniline est nécessaire à la dualité de l'activité. Parmi les dérivés benzyloxy, phénylsulfonyl et benzyldiazolyle, les 4-benzyloxyanilines semblent les plus intéressants. En effet, la substitution de l'aniline par de petits groupements permet d'obtenir des inhibiteurs de l'EGFR, alors que l'introduction sur l'aniline de petits substituants en 3 et de substituants volumineux en 4 permet de cibler HER2.

- La présence de substituants sur le groupement benzyloxy en meta améliore l'activité, notamment lorsqu'il s'agit d'un atome de fluor, alors que de plus gros substituants la réduisent.

- L'introduction de substituants sur l'aniline en ortho (positions 2 et 6) est défavorable à l'activité. Celle-ci est au contraire optimale lorsque la position meta est occupée par un atome de chlore, les groupements plus encombrants étant délétères à l'activité. La présence de petits substituants lipophiles en position 3 de l'aniline est donc aussi importante pour cibler l'EGFR que pour cibler HER2.

- La présence d'une chaîne latérale sur le furane est favorable à l'activité. Elle doit être fixée en 5' afin que les substituants du furane soient en 2' et 5'.

- La chaîne latérale méthylsulfonyléthyl- aminométhylfurane améliore la solubilité et des propriétés pharmacocinétiques de la molécule. ^{43,44}

5.3) Mode d'action :

Le lapatinib est une petite molécule qui inhibe la tyrosine kinase et qui traverse la membrane des cellules afin d'agir à l'intérieur de celles-ci. Il cible la portion intracellulaire de l'EGFR et du récepteur HER2 et empêche la transmission de signaux biochimiques qui favorisent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. ⁴⁵

5.4) Propriétés :

- Les pics des concentrations plasmatiques (C_{max}) de lapatinib sont atteints environ 4 heures après administration.
- Fortement lié aux protéines plasmatiques (99%)
- Fortement métabolisé, principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5
- une demi-vie effective de 24 heures
- Le lapatinib et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces ⁴⁶

5.5) Indications :

Lapatinib est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :

- En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.
- En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.⁴⁷

5.6) Effets indésirables :

- Très fréquents : anorexie, insomnie, céphalées, bouffées de chaleur, épistaxis, toux, dyspnée, troubles digestifs, rash, sécheresse cutanée, érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie, prurit, arthralgies, asthénie.
- Fréquents diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, constipation, affections de l'ongle.
- Rares : atteintes hépatiques, parfois graves²⁹

5.7) Contre-indications :

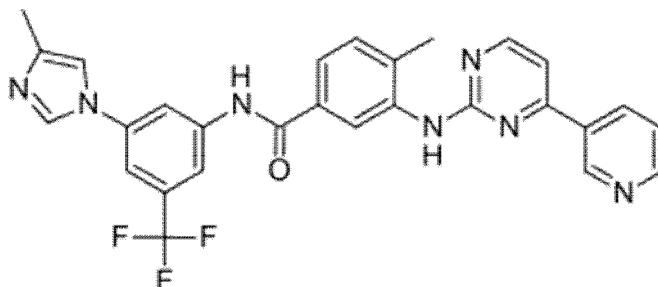
- Grossesse et allaitement ²⁹

5.8) Interactions médicamenteuses :

- Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, néfazodone) : association à éviter. La coadministration du lapatinib avec des inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 devra faire l'objet d'une attention particulière et les effets indésirables devront être étroitement surveillés.
- Inducteurs du cytochrome CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) : association à éviter.
- Antiacides : association à éviter, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib.
- Médicaments ayant un index thérapeutique étroit et substrats du CYP3A4 (cisapride, pimozide et quinidine) ou du CYP2C8 (répaglinide), car, in vitro, le lapatinib inhibe les cytochromes CYP3A4 et CYP2C8 : association à éviter.
- Le jus de pamplemousse peut inhiber le cytochrome CYP3A4 dans l'intestin et augmenter la biodisponibilité du lapatinib ; sa consommation doit être évitée pendant le traitement par le lapatinib.⁴⁸

6) Nilotinib :

6.1) Structure chimique :



6.2) Mode d'action :

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives.⁴⁹

6.3) Propriétés :

- Concentrations maximales sont atteintes 3 heures après administration orale.
- Absorption d'environ 30 %.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (98%).

- Essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.
- Une demi-vie d'environ 17 heures.
- Elimination principalement par les selles (94% de la dose).⁵⁰

6.4) Indications :

- LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique, nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésylate.²⁹

6.5) Effets indésirables :

- Les plus fréquents (plus sur 1 cas sur 10) : éruption cutanée, démangeaisons, maux de tête, nausées, douleurs musculaires, fatigue, chute de cheveux, douleurs abdominales.
- Fréquents (5 et 10 % des cas) : peau sèche, spasmes musculaires, douleurs articulaires ou des extrémités, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements et œdèmes.
- D'autres effets indésirables ont également été observés lors des études cliniques :
 - troubles oculaires (irritation, larmoiement, démangeaisons ou rougeur, œil sec)

- angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle, bouffées de chaleur
 - essoufflement, toux, rhume, saignements de nez
 - sueurs nocturnes, transpiration excessive
 - vertiges, fourmillement des extrémités, insomnie, anxiété.
- Anomalie de la numération formule sanguine (baisse importante du taux de plaquettes sanguines, du nombre de globules rouges ou de globules blancs).
- Augmentation de la glycémie, des transaminases et des taux de cholestérol, de triglycérides, et de bilirubine.⁵⁹

6.7) Contre-indications :

- Grossesse : Ce médicament peut être responsable d'anomalies chez l'enfant à naître. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.
- Allaitement : contre-indication absolue.⁵¹

6.8) Interactions médicamenteuses :

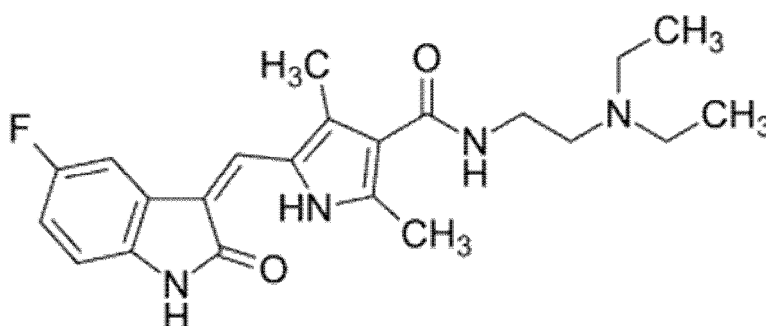
- L'administration concomitante du nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine, ritonavir) doit être évitée. Si l'administration d'un de ces produits s'avère nécessaire, il est recommandé si possible

d'interrompre le traitement par le nilotinib. Si l'interruption temporaire du traitement n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT.

- L'utilisation concomitante du nilotinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) réduit vraisemblablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Par conséquent, chez les patients recevant le nilotinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4.⁵⁰

7) Sunitinib :

7.1) Structure chimique :



7.2) Mode d'action :

Le sunitinib maleate est une petite molécule qui inhibe différents récepteurs tyrosines kinases comme le VEGFR, le PDGFR, FLT3 et KIT,⁵² en faisant concurrence à l'adénosine triphosphate (ATP) pour se lier à la poche d'ATP.⁵³ Ce composé présente une activité antiangiogénique et antiproliférative directe.⁵²

7.3) Propriétés :

- Concentrations maximales atteintes entre 6 et 12 heures après administration orale.
- Liaison aux protéines plasmatique d'environ 95%.
- Principalement métabolisé par le CYP3A4.
- Une demi-vie entre 40 et 60 heures.¹⁵

7.4) Indications :

- Cancer du rein avancé et/ou métastatique.
- Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib.
- Tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées.²⁹

7.5) Effets indésirables :

- Les plus fréquents : général (fatigue, asthénie, anorexie, pyrexie, céphalée, douleurs), gastro-intestinaux (diarrhée, nausées / vomissements, stomatite), cutanées (éruption cutanée, troubles de la couleur), respiratoires (toux, dyspnée); et hypertension, rétention d'eau et saignement.
- Les manifestations les plus préoccupantes sont l'hépatotoxicité, la toxicité cardiovasculaire, l'hémorragie (y compris l'hémorragie tumorale), la microangiopathie thrombotique, les réactions cutanées sévères, hypoglycémie, insuffisance rénale, dysfonctionnement thyroïdien et retard de cicatrisation.⁵³

7.6) Contre-indications :

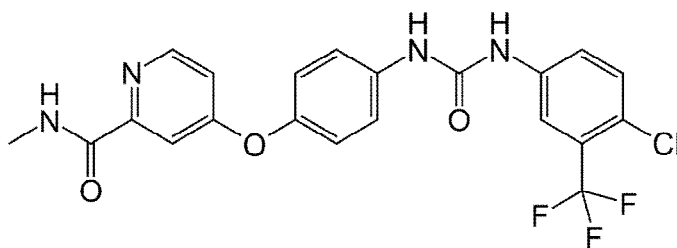
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse et allaitement ²⁹

7.7) Interactions médicamenteuses :

- Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib : les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse).
- Médicaments pouvant diminuer des concentrations plasmatiques de sunitinib : les inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou des préparations à base de plante contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis). ⁵⁴

8) Sorafenib :

8.1) Structure chimique :



8.2) Mode d'action :

Sorafenib est un inhibiteur d'une variété de récepteurs de la tyrosine kinase. C'est un inhibiteur direct de cette voie MAPK / ERK, et agit en se liant à la protéine kinase fibrosarcome (RAF), au récepteur du facteur de croissance des cellules souches (c-kit), au récepteur du facteur de croissance fibroblastique (FGFR) et au récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR). Ces actions empêchent l'activation de la voie MAPK / ERK, atténuent la prolifération et la croissance cellulaire et épuisent la population cellulaire de la tumeur.⁵⁵ Le sorafénib favorise également l'apoptose dans une variété de types de cancer en réduisant la protéine anti-apoptotique MCL-1.⁵⁶

8.3) Propriétés :

- La concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 3 heures, après administration orale.
- La demi-vie d'élimination est d'environ 25 à 48 heures.
- Etat d'équilibre atteint en 7 jours.
- Le sorafénib subit principalement un métabolisme oxydatif faisant intervenir le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison par l'UGT1A9.
- Elimination bilio-fécale (77%) et urinaire (19%).¹⁵

8.4) Indications :

- Carcinome hépatocellulaire.
- Carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.
- Carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.⁵⁷

8.5) Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le sorafénib sont d'origine hématologique (lymphopénie), métabolique (hypophosphatémie), vasculaire (hémorragie, hypertension artérielle), gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée), cutanée et sous-cutanée (rash, alopecie, érythème, syndrome mains-pieds, prurit), ou générale (fatigue, douleur, y compris buccale, abdominale, osseuse, céphalées)¹⁵

8.6) Contre-indications :

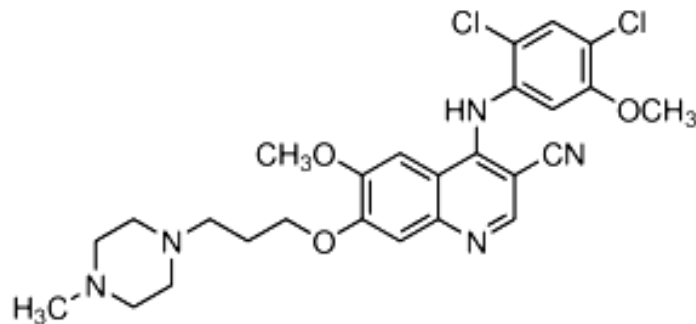
- Grossesse et Allaitement.⁵⁸

8.7) Interactions médicamenteuses :

- Associations déconseillées : inducteurs du CYP 3A4, anti-acides, anti-sécrétoires gastriques
- Associations à utiliser avec précaution : AVK (surveillance renforcée de l'INR), substrats des CYP 2C9, 2B6, 2C8, car le sorafenib inhibe ces isoenzymes.²⁹

9) Bosutinib :

9.1) Structure chimique :



9.2) Mode d'action :

Le Bosutinib, un ITK de deuxième génération, c'est un inhibiteur oral double, il agit contre Bcr-Abl ainsi que les kinases de la famille Src.⁵⁹ Il inhibe de manière minimale le récepteur PDGF et le c-Kit.⁶⁰

9.3) Propriétés :

- Absorption lente, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) étant de plus de 6 heures.
- Fortement lié aux protéines plasmatiques (96%)
- Une demi-vie d'environ 34 heures.
- Excrété principalement par les fèces (91,3 %) ⁶¹

9.4) Indications :

- LMC à chromosome Ph⁺ en phase chronique, accélérée ou en crise blastique, précédemment traitée par plusieurs ITK et imatinib, nilotinib et dasatinib considérés comme inappropriés. ²⁹

9.5) Effets indésirables :

- Les plus fréquents : éruption cutanée, démangeaisons à signaler à votre médecin, nausée, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit, maux de tête, fatigue, essoufflement, infections des voies respiratoires, augmentation des transaminases, anémie, anomalie de la numération formule sanguine (baisse importante du taux de plaquettes sanguines ou du nombre de globules blancs).
- Peu fréquents : sensations vertigineuses, troubles du goût, bourdonnement d'oreilles, inflammation de l'estomac, hémorragie digestive, pancréatite, douleurs musculaires et articulaires, hypertension, anomalie de l'électrocardiogramme.⁶²

9.6) Contre-indications :

- Toute pathologie hépatique
- Grossesse et allaitement.²⁹

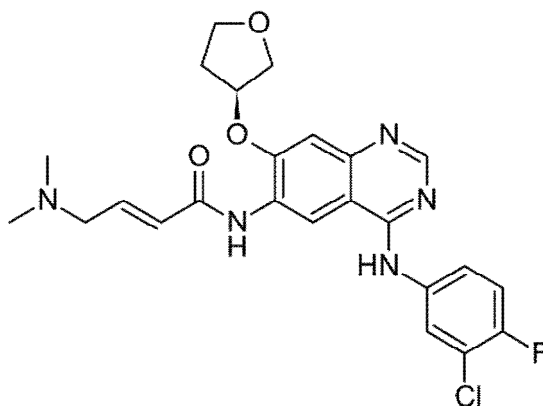
9.7) Interactions médicamenteuses :

- L'administration concomitante de bosutinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, mibéfradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, bocéprévir, télaprévir, produits à base de pamplemousse y compris le jus de pamplemousse) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, fluconazole, ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, amprénavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir, aprépitant, crizotinib, imatinib) doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique du bosutinib.

- L'administration concomitante de bosutinib et d'inducteurs puissants du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A (y compris, sans s'y limiter, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique du bosutinib.
- Prendre les anti-acides à distance du bosutinib.⁶¹

10) Afatinib :

10.1) Structure chimique :



10.2) Mode d'action

L'afatinib est un inhibiteur irréversible de l'activité tyrosine kinase (ITK) des récepteurs membranaires de la famille ErbB impliqués dans la transduction du signal intracellulaire. Il se distingue ainsi des ITK dits réversibles, tels que l'erlotinib et le géfitinib, mais aussi par son mécanisme d'inhibition ciblant l'EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER4 (ErbB4) et la transphosphorylation du récepteur ErbB3, qui n'a pas de domaine tyrosine kinase. Ce mécanisme d'action induit une inhibition complète de l'ensemble des homo- et hétéro-dimères des récepteurs de la famille ErbB.^{63,64}

10.3) Propriétés :

- Concentration plasmatique maximale (C_{max}) atteinte à 2-5 h.
- Demi-vie d'environ 37 heures.
- La plus grande partie de la dose est éliminée inchangée par les fèces.⁶⁵
- Forte fixation aux protéines plasmatiques (98%)
- Métabolisme hépatique.
- Etat d'équilibre atteint en 8 jours.²⁹

10.4) Indications :

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.⁶⁶

10.5) Effets indésirables :

- Il s'agit essentiellement de troubles digestifs (essentiellement diarrhée et mucite avec ulcération buccale) et de lésions cutanées, multiples et variées, connues et attendues avec les anti-EGFR, et de sévérité plus ou moins importante, pouvant nécessiter l'arrêt du traitement et l'orientation du patient vers un spécialiste, ou encore de lésions plus ou moins invalidantes des ongles (paronychies). La diarrhée et l'éruption cutanée surviennent en général dans les quatre premières semaines du traitement, et dans la majorité des cas, dans les deux premières semaines. Les paronychies sont d'apparition plus

tardive, de l'ordre de deux à quatre mois après l'instauration du traitement par l'afatinib.

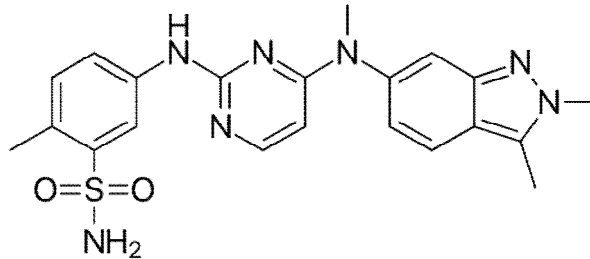
- Des symptômes plus ou moins graves, mais rares, pouvant entraîner l'arrêt définitif du traitement, ont été également rapportés : une kératite (0,8 %) et une pneumopathie interstitielle (0,7 %) décrite avec la plupart des ITK anti-EGFR. Les données actuelles ne suggèrent pas d'effet de l'afatinib sur la contractilité et la conductivité cardiaque, malgré son action antiHER2.⁶⁷

10.6) Contre-indications :

- Syndrome de malabsorption.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique.
- Age < 18ans.
- Grossesse et allaitement.²⁹

11) Pazopanib :

11.1) Structure chimique :



11.2) Propriétés :

- Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est d'environ 3.5 heures.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (>99%)
- Principalement métabolisé par le CYP3A4, minoritairement par CYP1A2 et CYP2C8.
- Elimination lente avec une demi-vie d'environ 31 heures.
- L'élimination se fait principalement par les fèces.⁶⁸

11.3) Mode d'action :

Le pazopanib est un inhibiteur compétitif de l'ATP de deuxième génération de l'indazolylypyrimidine des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGFR), des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) et du KIT.⁶⁹

11.4) Indications :

- Chez l'adulte dans le traitement de première ligne des cancers du rein avancés (RCC = Renal Cell Carcinoma) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.
- Dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS = Soft Tissue Sarcoma) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant.⁷⁰

11.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : fatigue, douleur tumorale, modification de la couleur des cheveux, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, élévation des transaminases et des gamma-glutamates, hyper-albuminémie, hypertension artérielle.
- Fréquents : asthénies, inflammation des muqueuses, œdèmes, douleurs thoraciques, frissons, maux de têtes, sensation vertigineuse, léthargie, paresthésies, rash, alopecie, érythème, prurit, dépigmentation, neutropénie, thrombopénie, myalgies, hypothyroïdie, élévation de la lipase, hypercholestérolémie, protéinurie, élévation de la créatinémie, épistaxis ...
- Rares : décollement de la rétine, épanchement péricardique²⁹

11.6) Contre-indications :

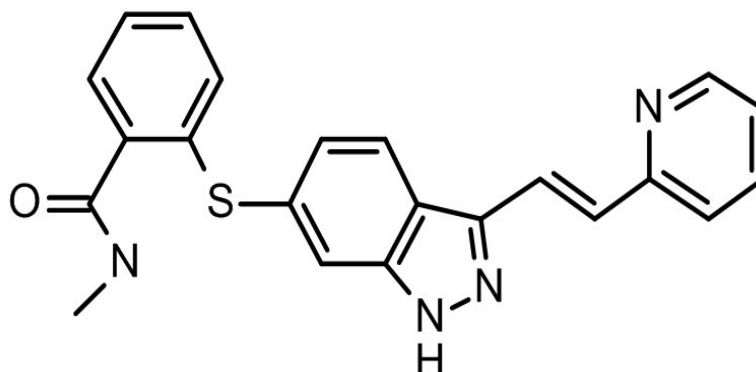
- Insuffisance hépatique sévère
- Age < 18 ans
- Grossesse et allaitement.²⁹

11.7) Interactions médicamenteuses :

- Les inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (par ex : itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole) peuvent augmenter les concentrations de pazopanib. Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut également augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib.
- Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de pazopanib.⁶⁸
- Diminution de l'absorption de pazopanib en cas de traitement concomitant par un IPP.²⁹

12) Axitinib :

12.1) Structure chimique :



12.2) Mode d'action :

Axitinib est un inhibiteur sélectif de troisième génération des récepteurs VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3 impliqués dans l'angiogenèse normale et tumorale,⁷¹ il possède également une activité inhibitrice, mais moins puissante, contre le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes- α et - β et le récepteur du facteur de cellules souches (c-KIT).⁷²

12.3) Propriétés :

- Le temps moyen nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est d'environ 2.5 à 4 heures.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99%)
- Métabolisme hépatique principalement par le CYP3A4, et minoritairement par le CYP1A2, le CYP2C19 et le diphosphate d'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.
- Demi-vie entre 2.5 et 6 heures.⁷²

12.4) Indications :

- Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.⁷³

12.5) Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés sous axitinib ont été: diarrhée, hypertension, fatigue, diminution de l'appétit, nausées, diminution du poids, dysphonie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied), hémorragie, hypothyroïdie, vomissement, protéinurie, toux et constipation.⁷⁴

12.6) Contre-indications :

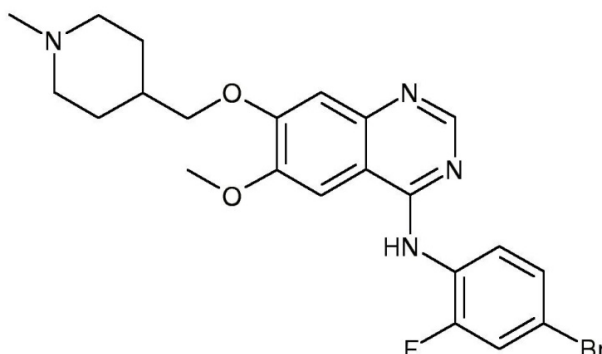
Grossesse et allaitement.²⁹

12.7) Interactions médicamenteuses :

Eviter les associations aux inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 et aux inducteurs du CYP3A4/5.²⁹

13) Vandetanib :

13.1) Structure chimique :



13.2) Mode d'action :

Le vandetanib agit en inhibant principalement RET, VEGFR-2, VEGFR-3, et EGFR et minoritairement VEGFR-1, qui sont des cibles importantes dans le cancer de la thyroïde.⁷⁵ L'inhibition de la voie RET, cruciale pour le contrôle du cancer médullaire de la thyroïde (MTC), a été initialement considérée comme un effet supplémentaire interagissant avec la croissance tumorale liée à la signalisation en présence de mutations activatrices du gène RET dans les cellules tumorales thyroïdiennes in vitro.⁷⁶

13.3) Propriétés :

- Absorption lente, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale est entre 4 et 10 heures.
- Equilibre atteint en 2 mois.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (94%).
- Faible métabolisation par le CYP3A4.
- Elimination par les selles (44%) et urinaire (25%).²⁹

13.4) Indications :

Le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.⁷⁷

13.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : infections des voies aérodigestives supérieures, infections urinaires, asthénie, douleurs, œdèmes, céphalées, paresthésies, vertiges, insomnies, dépression, photosensibilité, éruption cutanée, troubles de la vision, opacité cornéenne, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, baisse de l'appétit, hypocalcémie, protéinurie, lithiase rénale, allongement de l'intervalle QTc, hypertension.

- Fréquents : élévation des transaminases, hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie, déshydratation, hyponatrémie, hypothyroïdie.²⁹

13.6) Contre-indications :

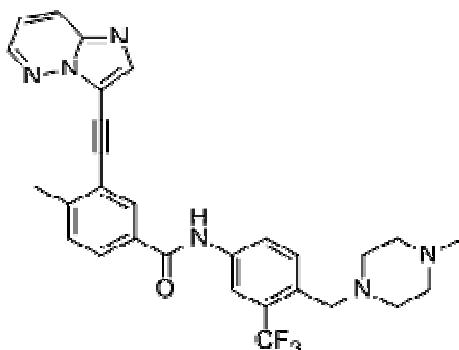
- Grossesse et allaitement
- Patients avec un intervalle QT supérieur à 480 msec.
- Utilisation concomitante du vandétanib avec les médicaments suivants connus pour également allonger l'intervalle QT et/ou entraîner des torsades de pointes : Arsenic, cisapride, érythromycine en intraveineux (IV), torémifène, mizolastine, moxifloxacin, antiarythmiques de classes IA et III.⁷⁸

13.7) Interactions médicamenteuses :

- Associations contre indiquées : médicaments allongeant l'intervalle QT tels que cisapride, érythromycine IV, torémifène, mizolastine, mixofloxacin, arseenic, anti-arythmiques de la classe IA et III.
- Associations à prendre en compte : inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital). Augmentation des concentrations de digoxine et de dabigatran en cas d'utilisation concomitante. Diminution des concentrations de metformine.
- Possibilité d'interactions avec les AVK : surveillance plus fréquente de l'INR. ²⁹

14) Ponatinib :

14.1) Structure chimique :



14.2) Mode d'action :

Le ponatinib est un agent antinéoplasique, inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL. Il possède des éléments structuraux, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confère une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase.⁷⁹

14.3) Propriétés :

- Concentration maximale atteinte 4 heures après l'administration.²⁹
- Forte fixation aux protéines plasmatiques (>99%).
- Demi-vie d'environ 22 heures.
- Excrétion par les fèces (87%) et les urines (5%)
- Métabolisation hépatique, principalement par CYP3A4 (52%), et minoritairement par 2C8 (28.4%), 2D6 (9%) et 3A5 (2.6%).⁸⁰

14.4) Indications :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.
- Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.⁸¹

14.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : anémie, thrombopénie, neutropénie, anorexie, céphalées, hypertension, dyspnée, toux, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, élévation des lipases, des ALAT, éruption cutanée, douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, asthénie, fièvre, oedèmes périphériques.

- Fréquents : pneumonie, septicémie, déshydratation et troubles hydro-électrolytiques, insomnie, neuropathie périphérique, insuffisance cardiaque, troubles de la vue, infarctus du myocarde...
- Pancréatite : contrôle du taux de lipase toutes les 2 semaines pendant les premiers mois de traitement puis périodiquement.
- Thrombose artérielle ou veineuse : risque dose dépendant (surveillance).²⁹

14.6) Contre-indications :

A déconseiller en cas de grossesse et d'allaitement.⁸¹

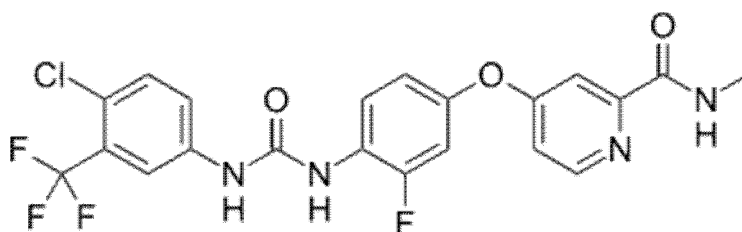
14.7) Interactions médicamenteuses :

Associations à prendre en compte :

- Les inhibiteurs de la CYP3A4 comme la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine, le voriconazole et le jus de pamplemousse.
- Les inducteurs de la CYP3A4 comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis.⁸¹
- Inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2 et anti-acides.²⁹
- Avec les substrats de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), dont le ponatinib est un inhibiteur.⁸²

15) Regorafenib :

15.1) Structure chimique :



15.2) Mode d'action :

Le Regorafenib est un inhibiteur de la multikinase actif sur les récepteurs tyrosine kinases angiogéniques (VEGFR1, 2, 3, TIE2), stromaux (PDGFR, FGFR) et oncogènes (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E).^{83,84} En particulier, le régorafénib inhibe la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales.⁸⁴

15.3) Propriétés :

- Pic plasmatique atteint 3 à 4 après administration orale.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (99.5%)
- Métabolisation hépatique par le CYP3A4, ainsi que par glucuroconjugaison par l'intermédiaire de l'UGT1A9.
- Demi-vie comprise entre 20 et 30 heures.⁸⁵

15.4) Indications :

- Traitement d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de

fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.

- Traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.⁸⁵

15.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : asthénie, céphalées, Syndrome mains-pieds, éruption cutanée, fièvre, infection, anémie, thrombopénie, hémorragie, diarrhée, stomatite, hypertension artérielle, dysphonie.
- Fréquents : élévation des transaminases, amylases, lipases, hypothyroïdies, hypocalcémie, hyponatrémie, protéinurie, hyperuricémie.²⁹

15.6) Contre-indications :

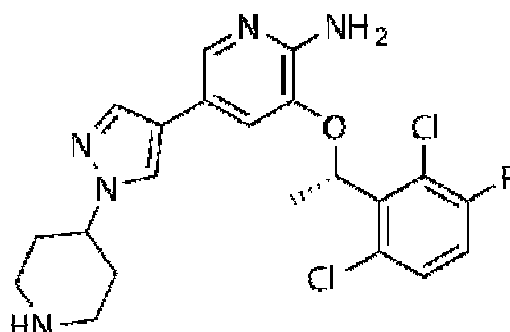
- Grossesse et allaitement.
- Hypersensibilité au regorafénib, au soja et à l'arachide.²⁹

15.7) Interactions médicamenteuses :

Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple, clarithromycine, jus de pamplemousse, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, télithromycine et voriconazole) ainsi que des inhibiteurs de l'UGT1A9 (par exemple, acide méfénamique, diflunisal et acide niflumique). D'un autre côté, les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) pourraient augmenter le métabolisme du régorafénib.⁸⁵

16) Crizotinib :

16.1) Structure chimique :



16.2) Mode d'action :

Le crizotinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinases, notamment ALK et de ses variants oncologiques, récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met) et le récepteur d'Origine Nantais (RON). Le crizotinib a démontré une inhibition dépendante de la concentration de la phosphorylation ALK et c-Met dans les essais cellulaires utilisant des lignées cellulaires tumorales. Il avait été initialement développé en tant qu'inhibiteur du facteur de croissance de transition épithélial mésenchymateux (c-MET).⁸⁶

16.3) Propriétés :

- Le pic de concentration est atteint 4 à 6 heures après administration.
- Liaison aux protéines plasmatiques d'environ 91%
- Métabolisation hépatique par le CYP3A4/5
- Demi-vie de 42 heures.
- Elimination dans les fèces (63%) et dans les urines (22%).⁸⁷

16.4) Indications :

- Traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) localement avancé ou métastatique.⁸⁸
- Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) ROS1(Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.⁸⁷

16.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : troubles de la vision (58%), nausées (54%), vomissements (41%), diarrhée (42%), constipation, œdèmes, neuropathie périphérique, étourdissements, asthénie, anorexie, neutropénie, hépatite parfois grave ...
- Fréquents : troubles œsophagiens, éruption cutanée, bradycardie, allongement du QT, insuffisance cardiaque parfois sévère, anémie, hypophosphatémie ...²⁹

16.6) Contre-indications :

- Insuffisance hépatique sévère.
- Age < 18 ans.
- Grossesse et allaitement.²⁹

16.7) Interactions médicamenteuses :

A déconseiller :

- Les inhibiteurs de la CYP3A (certains inhibiteurs de protéase comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, et certains antifongiques azolés comme l'itraconazole, le kétoconazole, et le voriconazole, certains macrolides comme la clarithromycine, la télithromycine et la troléandomycine) : augmentation des concentrations plasmatiques du crizotinib
- Les inducteurs de la CYP3A (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, et le millepertuis) : diminution des concentrations plasmatiques de crizotinib.
- Médicaments allongeant l'intervalle QT : Risque de torsades de pointes.
- Médicaments bradycardisants : Majoration de la bradycardie.⁸⁷

17.4) Indications :

Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.⁹⁰

17.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : Nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, élévation des transaminases et de la créatinémie.
- Fréquents : Troubles de la vision, insuffisance rénale, allongement de l'espace QT, bradycardie, œdème, anémie, hyperglycémie, ...²⁹

17.6) Contre-indications :

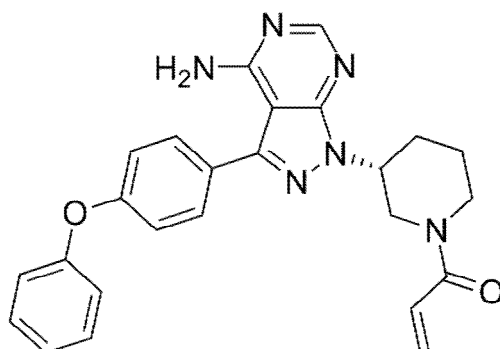
Grossesse et allaitement.⁹¹

17.7) Interactions médicamenteuses :

- A déconseiller : Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A, médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT.
- Précaution d'emploi : inhibiteurs de la pompe à protons, antiH2, antiacides : les administrer à distance du céritinib.⁹¹

18) Ibrutinib :

18.1) Structure chimique :



18.2) Mode d'action :

L'ibrutinib est l'inhibiteur irréversible de premier ordre de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), qui est positionné en aval du BCR à la surface des cellules B normales et malignes.⁹² La BTK, membre de la famille des Tec kinases, étant une molécule importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. L'ibrutinib va donc inhiber la prolifération et la survie des cellules B malignes ainsi que la migration cellulaire et la liaison au substrat.⁹³

18.3) Propriétés :

- Concentration maximale atteinte 1 à 2 heures après administration.
- Fortement lié aux protéines plasmatiques (>97%).
- Principalement métabolisé par le CYP3A4.
- Demi-vie entre 4 et 13 heures.
- Sécrété majoritairement dans les fèces (80%).⁹⁴

18.4) Indications :

- Traitement des lymphomes à cellules du manteau
- Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques
- Traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.⁹³

18.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : fièvre, pneumonie, sinusite, céphalées, vertiges, vomissements, diarrhée, rash cutané, stomatite, arthralgie, douleurs musculo-squelettiques ...
- Fréquents : infections, constipation, sécheresse cutanée, neutropénie, trouble de la vision ...²⁹

18.6) Contre-indications :

Grossesse et allaitement.⁹⁴

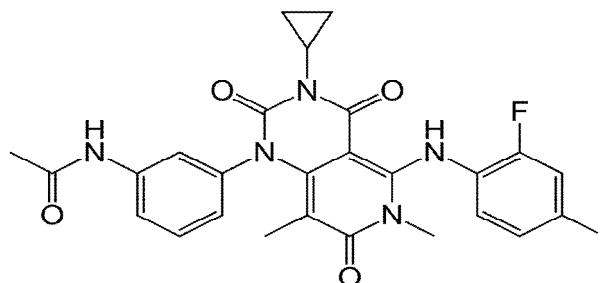
18.7) Interactions médicamenteuses :

A déconseiller :

- Les inducteurs de la CYP3A4 : risque de manque d'efficacité.
- Les inhibiteurs de la CYP3A4 : potentialisation de l'efficacité d'où l'augmentation de la toxicité.⁹⁴

19) Trametinib :

19.1) Structure chimique :



19.2) Mode d'action :

Le trametinib appartient à une nouvelle sous-classe d'ITK, les anti-MEK, MEK signifiant Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase. Ce médicament inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600. Il s'agit donc d'un inhibiteur de l'activation du signal régulé par MEK1 et MEK2, et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie relativement complexe régulée par la kinase ERK (Extracellular signal Related Kinase). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le tramétinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et l'activité de la kinase MEK.⁸²

19.3) Propriétés :

- Concentration plasmatique maximale atteinte 1.5 heure après l'administration.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (>97%)
- Demi-vie de 127 heures (5.3 jours)
- L'excrétion fécale est la voie majoritaire d'élimination.⁹⁵

19.4) Indications :

- Traitement des mélanomes non résécables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600.
- Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules porteurs d'une mutation BRAF V600.⁹⁶

19.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : hypertension, hémorragie, toux, dyspnée, diarrhée, nausées, vomissements, sécheresse buccale, douleur abdominale, éruption cutanée, sécheresse cutanée, prurit, alopecie, fatigue ...
- Fréquents : Lésions cutanées, gerçures cutanées, stomatite, pneumonie, vision floue, perte de l'acuité visuelle, anémie, inflammation des muqueuses ...⁹⁵

19.6) Contre-indications :

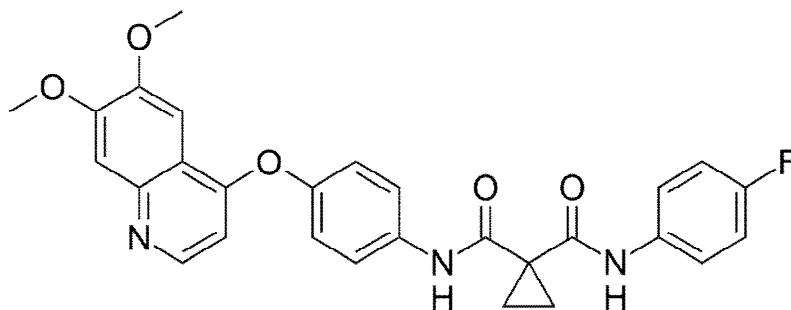
Grossesse et allaitement.⁸²

19.7) Interactions médicamenteuses :

Le trametinib peut entraîner une inhibition transitoire des substrats du BCRP (par exemple : pitavastatine) au niveau intestinal, qui peut toutefois être minimisée par une répartition appropriée des prises (respect d'un intervalle de 2 heures) de ces médicaments et du trametinib.⁹⁵

20) Cabozantinib :

20.1) Structure chimique :



20.2) Mode d'action :

Le cabozantinib inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. Il a été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF.⁹⁷

20.3) Propriétés :

- Concentration plasmatique maximale atteinte 2 à 5 heures après l'administration.
- Demi-vie lente de 55 heures.
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (>99.7%)
- Métabolisme hépatique via la voie du CYP3A4.
- L'élimination se fait principalement dans les fèces (54 %) puis rénale (27 %).⁹⁸

20.4) Indications :

- Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).⁹⁹

20.5) Effets indésirables :

- Très fréquents : Anémie, hypothyroïdie, céphalées, vertiges, hypertension, dyspnée, toux, nausées, vomissements, stomatite, diarrhée, douleurs abdominales, éruption cutanée, sécheresse cutanée, asthénie ...
- Fréquents : Abscès, déshydratation, acouphènes, hémorroïdes, alopecie, prurit ...⁹⁹

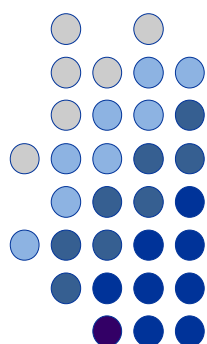
20.6) Contre-indications :

Grossesse et allaitement.⁹⁹

20.7) Interactions médicamenteuses :

A déconseiller :

- Inhibiteurs du CYP3A4 (par ex : ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromomycine, jus de pamplemousse) : Risque d'augmentation de la toxicité.
- Inducteurs du CYP3A4 (par ex : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) : Risque de manque d'efficacité.⁹⁹



Résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :

IV) RESISTANCE AUX INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE :

Les ITK ont prouvé leur efficacité dans plusieurs traitements, cependant, quelques cas de résistances primaires sont décrits, alors que les résistances secondaires sont inévitables. Des ITK de nouvelle génération sont développés, actifs sur les clones tumoraux porteurs de mutations de résistance. Des stratégies se font jour pour retarder l'émergence des résistances secondaires et ainsi allonger la survie sans progression (SSP), et, à terme, la survie globale.¹⁰⁰

Les mécanismes de résistance aux traitements ciblés sont complexes. Ces résistances peuvent être dues non seulement à des anomalies en amont de la cible (métabolisme, distribution cellulaire, efflux) mais aussi à des modifications de la cible elle-même (amplification des gènes, des cibles enzymatiques ou altérations des protéines cibles) mais aussi de plus en plus clairement à des différences de réponse cellulaire en aval de la cible (réparation des lésions de l'ADN et induction de l'apoptose).³

On peut prendre comme exemple leur chef de file, à noter que les échecs du traitement par l'Imatinib sont dus à des mécanismes de résistance qui ne sont pas tous entièrement connus. Des nouveaux ITK ou des associations avec l'Imatinib ont été développés afin de la surmonter. Cependant, une résistance croisée et multiple demeure difficile à traiter et nécessite une meilleure compréhension des mécanismes de résistance afin d'éradiquer la maladie dans un avenir proche.¹⁰¹

À partir de lignées leucémiques, des cellules résistantes à l'imatinib ont été générées in vitro.¹⁰² En utilisant ces clones résistants, des mécanismes de résistance multiples tels que l'amplification du gène BCR-ABL lui-même ou

encore du gène MDR (gène de résistance multiple aux drogues) ont été mis en évidence.^{103,104} Ces mécanismes de résistance à l'imatinib sont différents selon qu'il s'agit de lignées cellulaires ou de cellules provenant de patients. En effet, en analysant des cellules provenant de patients, il a été montré que des résistances à l'imatinib acquises pouvaient être aussi dues à une mutation ponctuelle de l'acide aminé 315 situé dans le domaine tyrosine kinase d'ABL.¹⁰⁵ Depuis, de nombreuses équipes ont rapporté différentes mutations dans le domaine tyrosine kinase pouvant potentiellement expliquer la résistance à l'imatinib. Les mutations peuvent être classées en quatre types :

1. Celles modifiant les sites de liaison.
2. Celles modifiant la structure même de la protéine tyrosine kinase.
3. Celles qui touchent la boucle P (phosphate de transfert de l'ATP).
4. Celles de la boucle d'activation (boucle A).¹⁰⁶

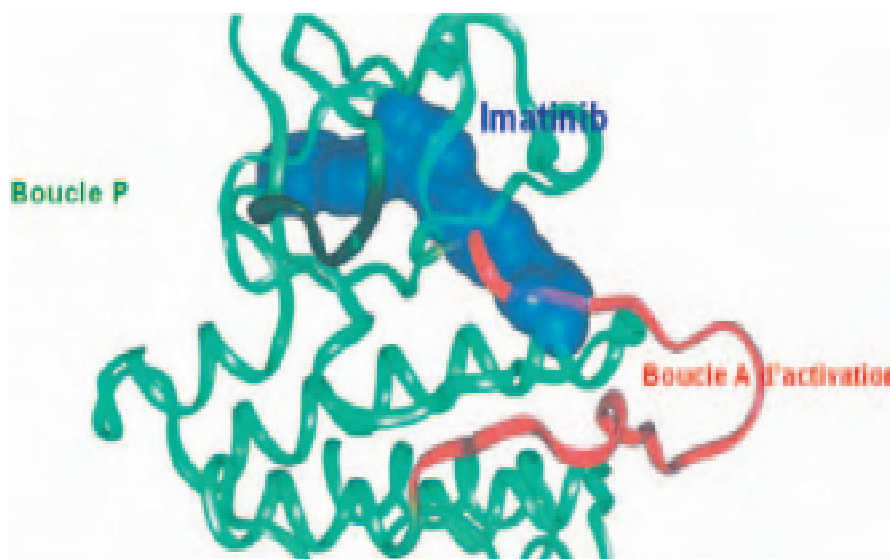


Figure 24 : Représentation des liaisons entre l'imatinib et le domaine kinase d'Abl. L'imatinib se lie à Abl uniquement lorsque la boucle d'activation est dans une configuration inactive¹⁰⁷

Les critères de résistance à l'imatinib sont définis par l'absence de réponse hématologique à 3 mois, l'absence de réponse cytogénétique à 12 mois ou la rechute moléculaire, c'est-à-dire l'augmentation du taux de transcrit Bcr-Abl en biologie moléculaire de plus de 2 logs sur deux examens consécutifs effectués à 1 mois d'intervalle, ou un taux persistant supérieur à 10^{-2} .¹⁰⁸

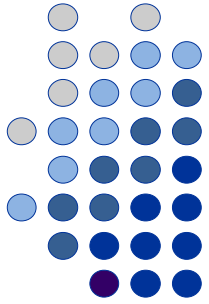


V) ASSOCIATIONS DE TRAITEMENTS CIBLES :

De nombreuses raisons ont poussé à avoir recours à des associations, on y retrouve :

- L'existence de mécanismes d'action différents et additifs.
- Le ciblage limité par les anticorps aux protéines de surface alors que les ITK peuvent cibler des protéines intracellulaires.
- L'intérêt d'un blocage multiple de la même voie de signalisation ou de la signalisation d'aval.

Dans les tumeurs du sein métastatiques surexprimant HER2, plusieurs associations apparaissent prometteuses. Une étude comparant le lapatinib seul à la combinaison lapatinib plus trastuzumab (un anticorps monoclonal) chez les patientes progressant sous trastuzumab après plusieurs lignes de traitement a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale.³



*Leucémie myéloïde chronique et
inhibiteurs de la tyrosine kinase:*

VI) LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE ET ITK :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif résultant d'une anomalie acquise d'une cellule souche pluripotente : translocation (9;22) ou chromosome de Philadelphie (Ph+).¹⁰⁹ Le chromosome 9 où se situe le gène Abl, et le chromosome 22 qui contient le gène Bcr. La translocation entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal où se situe le gène de fusion Bcr-Abl.¹¹⁰

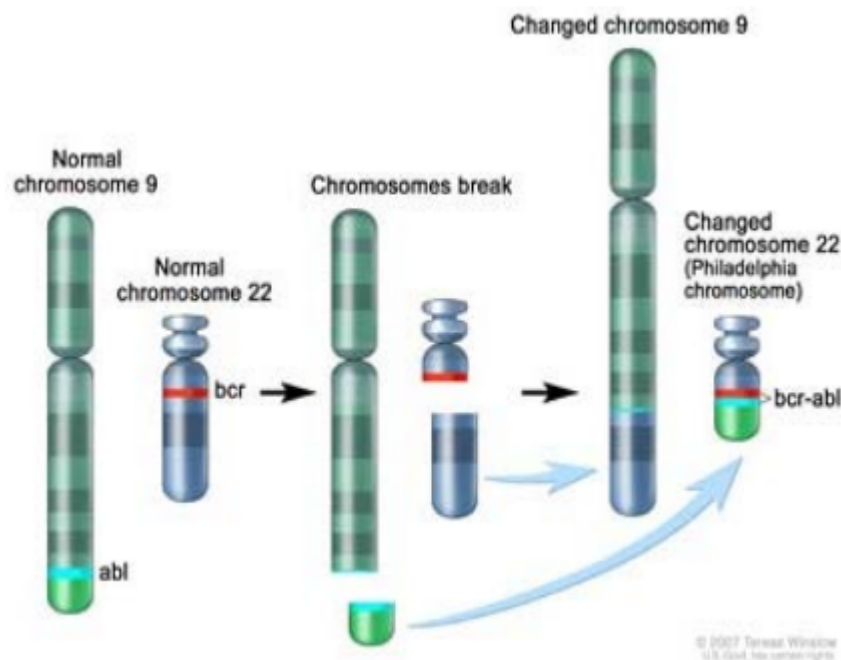


Figure 25 : Translocation du chromosome Philadelphie

La numération formule sanguine (NFS) montre le plus souvent des globules rouges normaux, une hyperleucocytose prédominante sur les polynucléaires neutrophiles (PNN), une basophilie, une myélémie et une thrombocytose, avec une thrombopathie. Une hyperuricémie est souvent associée. Le diagnostic est confirmé par un caryotype sur la myélémie ou le myélogramme, montrant un chromosome de Philadelphie (t[9;22] [q34;q11])

codant pour une protéine BCR-ABL. La prolifération du clone BCR-ABL provoque l'expansion du compartiment myéloïde et la suppression de l'hématopoïèse normale.¹⁰⁹

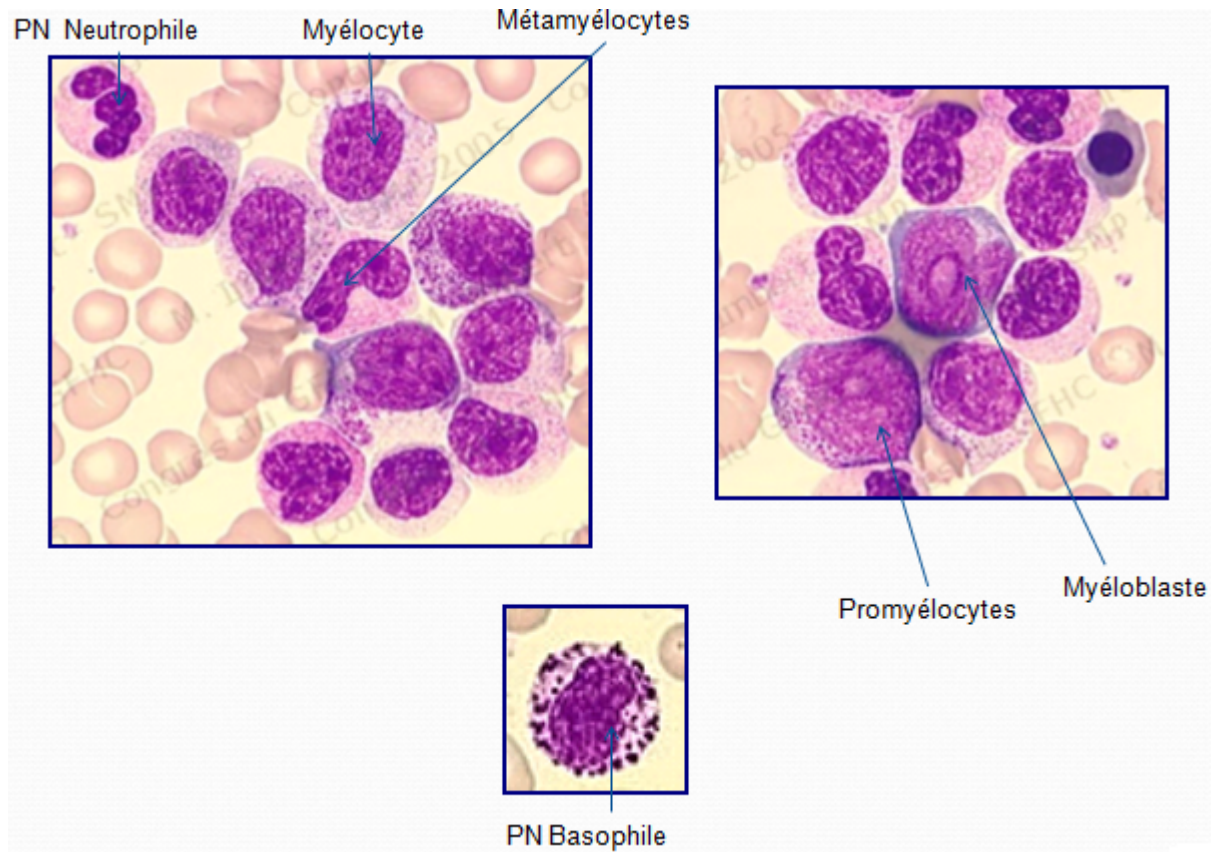


Figure 26 : Paramètres hématologiques qualitatifs de la LMC

La LMC est considérée comme la première hémopathie où la connaissance du génotype et des aberrations chromosomiques associées ont permis d'aboutir au concept d'inhibiteur spécifique de tyrosine kinase ABL et la mise à disposition d'une des premières thérapies ciblées par voie orale, l'imatinib.¹¹¹

C'est grâce à la biologie moléculaire qu'une partie des échecs des traitements ont pu être expliqué, avec la mise en évidence des mutations du gène BCR-ABL. Une nouvelle génération d'ITK ciblés sur ces mutations permet de nouvelles avancées thérapeutiques.¹¹¹ Le pronostic de la LMC a été exceptionnellement amélioré grâce aux ITK,¹¹² elle a pu être transformée d'une maladie toujours mortelle à une maladie chronique mais gérable.¹¹³

Plusieurs générations d'ITK sont aujourd'hui disponibles : l'imatinib (ITK-1), le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib (ITK-2) et le ponatinib (ITK-3). Ces principes actifs sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et bloquent l'activation de la kinase BCR-ABL. Le dasatinib et le bosutinib se fixent sur leur cible quelle que soit sa conformation (active ou inactive), l'imatinib, le nilotinib et le ponatinib ne se fixent que sur la conformation inactive de BCR-ABL.

Grâce à cette thérapie ciblée et au nombre de produits disponibles, permettant une adaptation thérapeutique en cas de résistance ou d'intolérance, la majorité des patients atteignent une réponse moléculaire profonde.¹¹²



*Polyarthrite rhumatoïde et
inhibiteurs de la tyrosine kinase*

VII) POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET ITK:

La polyarthrite rhumatoïde se définit comme un rhumatisme inflammatoire chronique. Elle se classe parmi les maladies autoimmunes dites systémiques, c'est-à-dire que la réponse immunitaire est dirigée contre des antigènes cibles présents dans de nombreux organes (rein, poumon...).¹¹⁴ Cette pathologie est caractérisée par l'inflammation des membranes synoviales des articulations menant à terme à une destruction du cartilage, des tendons, des ligaments et à des érosions osseuses entraînant des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles pouvant avoir un impact très fort sur la qualité de vie du patient.¹¹⁵

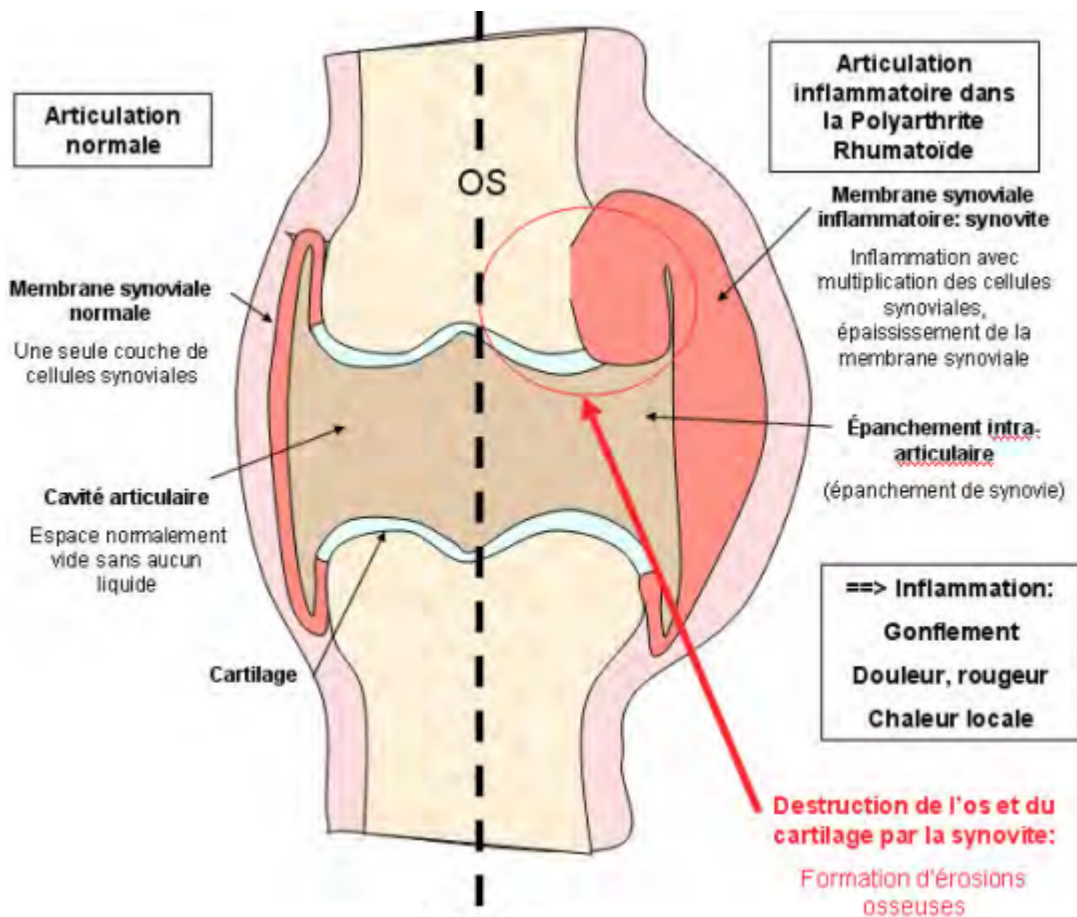


Figure 27 : Comparaison d'une articulation saine et d'une articulation atteinte de PR¹¹⁴

Les mécanismes auto-immuns de la polyarthrite rhumatoïde (PR) dépendent de l'activation des cellules impliquées dans l'immunité. Les voies de signalisation intracellulaires sont activées par des stimuli externes (cytokines, complexes immuns, antigènes, chaleur, radiations) liant leur récepteur à la surface des cellules. Ces récepteurs couplés à des voies de protéines intracytoplasmiques sont impliqués dans l'activation de facteurs de transcription contrôlant la production de cytokines, protéases, facteurs de croissance et plusieurs autres composants de l'inflammation. L'inhibition de ces voies de signalisation bloquerait l'activation des cellules et aussi la production de cytokines et de molécules pro-inflammatoires.¹¹⁶

Dans le tissu synovial inflammatoire de la PR, un grand nombre de kinases a été mis en évidence. La plupart n'ont pas été retrouvées dans des tissus synoviaux de spondylarthrite ou d'arthrose et aucune dans des membranes synoviales saines, rendant peut être la voie kinase une voie d'activation de l'inflammation spécifique à la PR par rapport à d'autres arthrites possible.¹¹⁷

1) Les inhibiteurs de la voie JAK/STAT :

Parmi les différentes tyrosines kinases, les JAK jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de la PR, comme le montrent les résultats obtenus dans les essais cliniques utilisant des inhibiteurs de cette voie de signalisation.¹¹⁸

Depuis peu, le tofacitinib est à disposition sur le marché dans plusieurs pays pour traiter la PR, c'est un inhibiteur de la voie de signalisation JAK/STAT, plus spécifiquement il inhibe JAK1 et JAK3. Son efficacité a été démontrée en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, chez des patients qui n'ont jamais reçu ce dernier ou encore chez les patients en réponse inadaptée aux DMARD conventionnels ou aux anti-TNF. Ceci a ouvert la voie au développement de nombreuses autres molécules ciblant les voies de signalisation intracellulaires pour traiter les rhumatismes inflammatoires.¹¹⁶

2) Les inhibiteur de SYK :

Les protéines SYK, agissant sur la médiation de la signalisation en aval des immunorécepteurs, sont devenues une cible thérapeutique potentielle dans les maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'asthme.¹¹⁹ Le fostamatinib est un inhibiteur de SYK qui a été évalué dans la PR.¹¹⁶ Il a été montré que le fostamatinib diminue le développement des lymphocytes B au stade transitionnel sans affecter les populations de cellules B matures. De plus, les cellules B productrices d'IL-10 sont restées relativement constantes tout au long de la période de traitement. Ces résultats fournissent un aperçu du mécanisme d'action de l'inhibition des récepteurs des cellules B dans les maladies auto-immunes. Des études en cours tentent de confirmer ces résultats en plus du développement de nouveaux agents ciblant des molécules similaires.¹²⁰



VIII) PHARMACO-ECONOMIE :

Il ne faut surtout pas négliger le coût de ces médicaments qui varie entre 3500.00 Dhs et 60 520.00 Dhs, ceci représente un facteur très important qui limite leur utilisation, vu qu'en général le traitement est de longue durée. Le tableau qui suit regroupe les différents ITK disponibles au Maroc ainsi que leurs prix public de vente (PPV), d'après la base de données du site « www.medicament.ma » :

Médicament		Prix de vente à l'officine
Imatinib	P : 100 Mg / 60cps	11 940.00 Dhs
	P : 100 Mg / 120cps	20 399.00 Dhs
	P : 400 Mg / 30cps	23 131.00 Dhs
	G ₁ : 100 Mg / 120cps	3 800.00 Dhs
	G ₂ : 100 Mg / 120cps	3 500.00 Dhs
Erlotinib	P : 100 Mg / 30cps	14 878.00 Dhs
	P : 150 Mg / 30cps	18 463.00 Dhs
Gefitinib	P : 250 Mg / 30cps	20 834.00 Dhs
Nilotinib	P : 250 Mg / 112cps	33 153.00 Dhs
Lapatinib	P : 250 Mg / 70cps	11 182.00 Dhs
Sunitinib	P : 12.5 Mg / 30cps	9 920.00 Dhs
	P : 25 Mg / 30cps	19 440.00 Dhs
	P : 50 Mg / 30cps	38 480.00 Dhs
Sorafenib	P : 200 Mg / 60cps	21 152.00 Dhs
Axitinib	P : 1 Mg / 56cps	7 879.00 Dhs
	P : 5 Mg / 56cps	37 795.00 Dhs
Regorafenib	P : 3flacons de 40Mg/28cps	28 639.00 Dhs
Crizotinib	P : 200 Mg / 60cps	53 434.00 Dhs
	P : 250 Mg / 60cps	60 520.00 Dhs
Pazopanib	P : 200 Mg / 90cps	9 478.00 Dhs
	P : 200 Mg / 30cps	3 910.00 Dhs
	P : 400 Mg / 60cps	14 477.00 Dhs
	P : 400 Mg / 30cps	7 439.00 Dhs

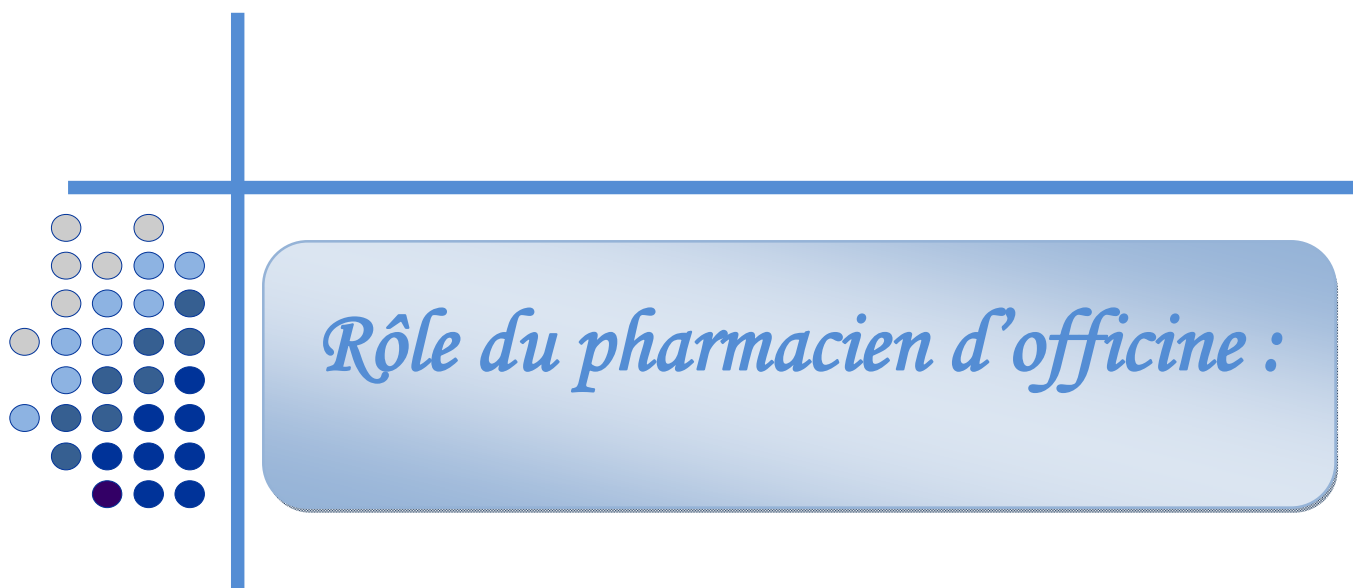
Tableau 1 : Les différents ITK disponibles au Maroc ainsi que leur prix de vente à l'officine

Bien que ces médicaments soient très coûteux, certains d'entre eux sont remboursables, voire même remboursés totalement, cette liste a été établie en se basant sur le service médical rendu (SMR), il permet de mesurer l'efficacité ainsi que l'intérêt des médicaments. Selon la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé, l'évaluation prend en compte plusieurs critères ; à noter la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué, son efficacité et ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt pour la santé publique.

Selon l'agence nationale d'assurance maladie (ANAM) on a pu regrouper les informations suivantes :

Médicament		PPV	PBR	PH	PBR
Imatinib	P : 100mg/60cps	11 940.00	3800.00	11 714.00	3500.00
	P : 100mg/120cps	20 399.00	3800.00	20 007.00	3500.00
	G ₁ : 100mg/120cps	3800.00	3800.00	3500.00	3500.00
	G ₂ : 100mg/120cps	3500.00	3500.00	3191.00	3191.00
Erlotinib	P : 100mg/30cps	14 878.00	14 878.00	14 595.00	14 595.00
	P : 150mg/30cps	18 463.00	18 463.00	18 109.00	18 109.00
Nilotinib	P : 250mg/112cps	33 153.00	33 153.00	32 511.00	32 511.00
Lapatinib	P : 250mg/70cps	11 182.00	11 182.00	10 971.00	10 971.00
Sunitinib	P : 12.5mg/30cps	9920.00	9920.00	9733.00	9733.00
	P : 25mg/30cps	19 440.00	19 440.00	19 066.00	19 066.00
	P : 50mg/30cps	38 480.00	38 480.00	37 733.00	37 733.00
Sorafenib	P : 200mg/60cps	21 152.00	21 152.00	20 745.00	20 745.00
Pazopanib	P : 200mg/90cps	9478.00	9478.00	9300.00	9300.00
	P : 200mg/30cps	3918.00	3918.00	3622.00	3622.00
	P : 400mg/60cps	14 477.00	14 477.00	14 201.00	14 201.00
	P : 400mg/30cps	7439.00	7439.00	7246.00	7246.00

Tableau 2 : Liste des ITK remboursables au Maroc



Rôle du pharmacien d'officine :

IX) ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE :

Vu que ce sont des médicaments administrés par voie orale, sans la nécessité du patient à aller à l'hôpital pour recevoir ses médicaments, il se retrouve davantage responsabilisé par rapport à son traitement. A savoir qu'en général la première personne à qui les patients s'adressent en cas de questionnement c'est leur pharmacien, celui-ci doit donc être capable de fournir les conseils adaptés à chaque patient selon chaque situation, il devrait accompagner le patient tout au long de sa prise en charge afin d'augmenter les bénéfices du traitement.

Bien que la voie orale représente de nombreux avantages, notamment en termes de qualité de vie et d'autonomie, elle est également associée à de nombreuses problématiques qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire afin de garantir l'efficacité et la sécurité de ces thérapeutiques.¹²¹

Le pharmacien d'officine constitue un relais de proximité parfaitement légitime. Il possède les compétences d'un spécialiste du médicament, peut gérer les effets secondaires, apporter des solutions en l'absence de sévérité et orienter vers l'équipe soignante dans les situations plus complexes.¹²² Son rôle majeur réside dans la sécurisation de la dispensation, en s'assurant de la bonne compréhension des modalités de prise par le patient ou par son proche, son implication permet également de limiter les risques iatrogènes en fournissant les conseils adaptés et surtout en sensibilisant le patient vis-à-vis des risques liés à l'automédication.

a) Compréhension :

Pour que le traitement soit pris correctement faut d'abord commencer par une bonne compréhension du schéma thérapeutique et des posologies. Il est nécessaire que le pharmacien revoie avec le patient les modalités de prise après avoir effectué une validation initiale de l'ordonnance, vérifier avec lui les posologies et lui expliquer comment prendre ses médicaments, le fait de noter ces informations sur un support permettra au patient de le revoir en cas d'hésitation, le pharmacien pourrait même l'aider à choisir un système adéquat pour prendre son traitement (pilulier, calendrier, alarmes ...).

b) Observance :

Les thérapies orales sont perçues par les patients comme moins dangereuses que les autres types de traitements, voire même en tant que critère qui dédramatise leur pathologie, ce qui influence la prise du traitement. L'observance est donc ici particulièrement critique pour un rapport bénéfice-risque optimal.¹²³ Ici le rôle du pharmacien d'officine est primordial, il est censé responsabiliser le patient vis-à-vis de son traitement, corriger les fausses idées, montrer quoi faire en cas d'oubli et insister sur la bonne observance.

L'auto-administration des médicaments oraux pour le traitement du cancer transfère la responsabilité de l'administration et du suivi de l'équipe de professionnels de la santé au patient lui-même.¹²⁴

c) Interactions :

Diverses interactions sont susceptibles de se produire, que ce soit avec les aliments ou avec d'autres médicaments, ces derniers peuvent influencer la biodisponibilité de l'anticancéreux.

Vu que la majorité des inhibiteurs de la tyrosine kinase sont métabolisés par le cytochrome 3A4, une prudence s'impose lors d'une utilisation simultanée d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4. En effet, les inducteurs enzymatiques diminuent l'action du médicament, alors que les inhibiteurs augmentent sa concentration plasmatique d'où l'augmentation de ses effets indésirables et sa toxicité. L'ITK en lui-même peut être un inhibiteur ou un inducteur enzymatique, dans ce cas il aura un impact sur certains médicaments pris simultanément.

D'une autre part, on retrouve l'influence des aliments sur le traitement, par exemple le jus de pamplemousse pouvant inhiber le CYP3A4, sa consommation devrait être évitée pendant le traitement par certains ITK tel que lapatinib, sunitinib, bosutinib ... La consommation des aliments en général par rapport à la prise des médicaments peut avoir un rôle sur la biodisponibilité de la molécule, on cite comme exemple :

- Tramétinib : prise une fois par jour, sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Une fois le traitement instauré, la prise doit se faire toujours au même moment de la journée, toujours au même moment par rapport au repas et toujours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafénib en cas d'association.⁸²
- Nilotinib : il doit être pris deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ, en-dehors des repas. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.⁵⁰

Le pharmacien est au plus proche de la vie courante du patient. Il est donc un des acteurs fondamentaux pour repérer les mauvaises habitudes de prises ou les interactions avec d'autres médicaments.¹²⁵

d) Effets indésirables :

Quelques soient les médicaments utilisés, le patient devra gérer les effets secondaires qui viennent avec. Pour certains, ils touchent indéniablement à la qualité de vie ou à l'image de soi, et sont particulièrement redoutés des patients. D'autres effets indésirables sont susceptibles de contraindre le prescripteur à une surveillance étroite, des adaptations posologiques, voire des modifications ou des suspensions de traitement, limitant ainsi une prise en charge optimale.³⁴

Le pharmacien dispose d'un rôle majeur dans la prévention et la gestion des effets indésirables grâce à des conseils hygiéno-diététiques adaptés.

- En cas de nausées et vomissements, le pharmacien se doit de rassurer le patient sur le fait qu'ils sont transitoires, s'ils persistent un traitement antiémétique peut être instauré.²⁸
- En cas de xérose il faut éviter les produits contenant de l'alcool et privilégier l'utilisation des savons surgras et des crèmes émollientes.
- En cas de mucite ou stomatite, il est conseillé d'utiliser des bains de bouche avec un antifongique, privilégier une brosse souple et maintenir une bonne hygiène buccodentaire.
- Pour atténuer l'érythrodysesthésie palmoplantaire autrement dit syndrome main-pied, il faut éviter le port des chaussures serrés, favoriser une hydratation quotidienne, des bains à l'eau froide peuvent soulager, si ce n'est pas suffisant, le patient peut avoir recours à des

topiques kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique, éventuellement associés à un dermocorticoïde de classe IV le soir pendant 10 à 15 jours en cas de lésions inflammatoires.²⁸

- Certains médicaments nécessitent un contrôle régulier de la tension artérielle, du poids, du bilan sanguin et autres dans le but de déceler l'apparition d'un éventuel effet secondaire.

e) Grossesse et allaitement :

Il est primordial de rappeler aux femmes enceintes ou allaitantes de ne pas prendre les ITK. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Certes pour certaines molécules il n'existe pas de données concernant leurs utilisations chez l'être humain, mais le risque foeto-toxique ou le passage dans le lait maternel ne peuvent pas être exclus.

La connaissance de ces nouvelles molécules par le pharmacien permet une dispensation de qualité avec des conseils adaptés à chaque patient pour que les bénéfices du traitement soient maximums.¹²⁶



Les récents progrès dans le domaine de la biologie moléculaire, notamment la bonne compréhension des voies de signalisations, ont permis l'élaboration de nouveaux médicaments anticancéreux ciblant spécifiquement les cellules tumorales, plus précisément les anomalies qui favorisent leur croissance, leur prolifération voire même leur vascularisation.

Faisant partie d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de tyrosine kinase ont prouvé leur efficacité dans le traitement de plusieurs types de cancer, à leur tête l'imatinib qui a révolutionné le traitement des leucémies myéloïdes chroniques ainsi que les tumeurs stromales gastro-intestinales. Certes, l'apparition de résistances n'a pas tardé à faire face à cause des mutations qui surviennent, mais cela a poussé à la découverte de d'autres ITK de nouvelles générations. Ces molécules utilisées en monothérapie, peuvent également être utilisées en associations, plusieurs essais thérapeutiques sont en cours dans le but d'étendre leurs indications.



RESUME :

Titre : Les inhibiteurs des tyrosines kinases

Auteur : OUARDA Kenza

Mots clés : inhibiteurs des tyrosines kinase, thérapie ciblée, cancer, voies de signalisation

Les recherches ont montré l'importance des tyrosines kinases dans la physiopathologie du cancer à travers leur implication dans la cascade de signalisation, d'où leurs rôles dans la croissance, la différenciation, le métabolisme et l'apoptose. Cela a poussé à la découverte d'une nouvelle classe thérapeutique cherchant à agir spécifiquement sur les cellules tumorales en inhibant les tyrosines kinases. Ces inhibiteurs permettent d'obtenir un index thérapeutique plus large, par conséquent, une moindre toxicité comparée aux autres types de traitements anticancéreux qui agissent non seulement sur les cellules cancéreuses mais également sur les cellules saines.

Malgré leurs résultats, à savoir que les inhibiteurs des tyrosines kinases ont révolutionné certains traitements tel que celui de la leucémie myéloïde chronique, des facteurs limitant sont présents, à leur tête le coût du traitement et les problèmes de résistance. Ces derniers n'ont pas tardé à faire face à cause des mutations qui surviennent, mais des inhibiteurs des tyrosines kinases de nouvelle génération ont pu être élaborés dans le but de combattre ce problème de résistance.

Etant donné que ce sont des médicaments à administration orale, dont la délivrance est sous la responsabilité du pharmacien d'officine, celui-ci est beaucoup plus impliqué dans la responsabilisation du patient vis-à-vis de son traitement. La connaissance de ces nouvelles molécules par le pharmacien permet une dispensation de qualité avec des conseils adaptés à chaque patient pour que les bénéfices du traitement soient maximums.

ABSTRACT:

Title : Tyrosine kinase inhibitors

Author : OUARDA Kenza

Keywords : tyrosine kinase inhibitors, Targeted therapy, Cancer, Cellular pathways

Research has shown the importance of tyrosines kinases in the pathophysiology of cancer through their involvement in the signaling cascade, hence their roles in growth, differentiation, metabolism and apoptosis. This led to the discovery of a new therapeutic class that acts specifically on tumor cells by inhibiting tyrosines kinases. Those inhibitors make possible to obtain a broader therapeutic index, therefore, a lower toxicity compared to other types of anticancer treatments that act not only on cancer cells but also on healthy cells.

Despite their results, as we know that tyrosines kinases inhibitors have revolutionized some treatments such as chronic myeloid leukemia, limiting factors are present, the cost of the treatment and the problems of resistance. Permanent mutations are the cause of this resistance, however, new generations of tyrosines kinases inhibitors have been developed to combat this problem.

As these drugs are administered orally, their delivery is under the responsibility of the pharmacist, he is much more involved in the patient's responsibility towards his treatment. The knowledge of those new molecules by the pharmacist allows a better dispensation with advices adapted to each patient so that the benefits of the treatment are maximum.

ملخص

العنوان : كوابح التيروزين كيناز

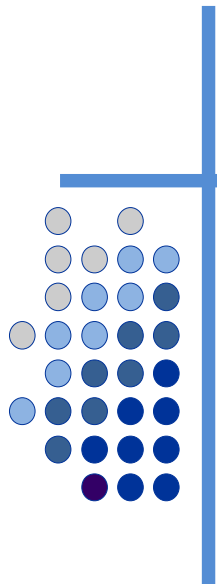
من طرف : واردة كنزة

الكلمات الأساسية : كوابح التيروزين كيناز _ سرطان _ العلاج المستهدف _ مسارات خلوية

أظهرت الأبحاث أهمية التيروزين كيناز في التعرف على الفيزيولوجيا المرضية لداء السرطان من خلال مشاركتها في سلسلة التنبيه ، و من ثمة أدوارها في النمو و التمايز و التحول و موت الخلايا المبرمج . و قد أدى هذا الأمر إلى اكتشاف فئة علاجية جديدة تؤثر تحديدا على الخلايا السرطانية عن طريق كبح التيروزين كيناز . لقد مكنت هذه الكوابح من الحصول على مؤشر علاجي أوسع مقارنة مع العلاجات السرطانية الأخرى التي لا تؤثر على الخلايا السرطانية فقط بل تتعداها لتمس أيضا الخلايا السليمة .

و على الرغم من نتائجها ، حيث أحدثت ثورة في بعض العلاجات مثل سرطان الدم النخاعي المزمن فان بعض العوامل لا زالت تحد منها و تأتي في مقدمتها كلفة العلاج و قضايا المقاومة . و لقد برزت هذه الأخيرة نتيجة للتغيرات التي تحدث ، غير أن الجيل الجديد من كوابح التيروزين كيناز التي تم التوصل إليها تعمل على مواجهة مشكل المقاومة هذا .

و بما أنها أدوية يتم تناولها عن طريق الفم فان تسليمها يقع تحت مسؤولية الصيدلاني . كما أن هذا الأخير مطالب أكثر من ذي قبل بإشراك المريض في المسؤولية اتجاه علاجه . إن معرفة هذه الجزيئات الجديدة من طرف الصيدلاني تسمح بحلول جيدة و لا سيما مع إرشادات ملائمة لكل مريض مما يمكن من الحصول على أقصى فوائد العلاج .



Bibliographie

- [1] Robert, J. Signalisation cellulaire et cancer. *Bull. Cancer (Paris)* **97**, 1215–1222 (2010).
- [2] Paul, M. K. & Mukhopadhyay, A. K. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *Int. J. Med. Sci.* **1**, 101–115 (2004).
- [3] Morère, J.-F., Mornex, F. & Soulières, D. *Thérapeutique du cancer*. (Springer, 2011).
- [4] Cabarrot, É., Lagrange, J.-L. & Zucker, J.-M. *Cancérologie générale*. (Elsevier/Masson, 2007).
- [5] ABBASAKOOR, F. CANCER: « Une personne sur deux court le risque aujourd’hui » | Le Mauricien. Available at: <http://www.lemauricien.com/article/cancer-dr-faisal-abbasakoor-personne-sur-deux-court-risque-aujourd'hui>. (Accessed: 28th January 2017)
- [6] Qu’est-ce que le cancer? *Ligue contre le cancer* Available at: [/article/278_qu-est-ce-que-le-cancer-](http://www.liguecancer.org/fr/actualites/278_qu-est-ce-que-le-cancer-). (Accessed: 28th January 2017)
- [7] Centre François Baclesse (Caen) & Abbatucci, J. S. *Schémas thérapeutiques de cancérologie*. (Expansion scientifique française, 1976).
- [8] Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile : analyse économique et organisationnelle . Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions_du_developpement_de_la_chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_rapport.pdf.
- [9] Gloriam, D. E., Fredriksson, R. & Schiöth, H. B. The G protein-coupled receptor subset of the rat genome. *BMC Genomics* **8**, 338 (2007).

- [10] Lebon, G. & Tate, C. G. Les récepteurs couplés aux protéines G dans la lumière. *médecine/sciences* **28**, 876–882 (2012).
- [11] Récepteurs des neurotransmetteurs - Aphysionado. Available at: <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/cellsnv/PA/recptrneurotr ansm>.
- [12] Patrick, G. L. *Chimie pharmaceutique*. (De Boeck, 2003).
- [13] Moussard, C. *Biologie moléculaire, biochimie des communications cellulaires: cours*. (De Boeck, 2006).
- [14] Pr. Jérôme Guerlotti Université des Antilles et de la Guyane, Domaine Sciences, Technologies, Santé. Cours de signalisat.
- [15] Merlin, J.-L. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *Lett. Pharmacol.* **22**, 51–62 (2008).
- [16] Lacave, R., Larsen, C.-J. & Robert, J. *Cancérologie fondamentale*. (J. Libbey-Eurotext, 2005).
- [17] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001.pdf.
- [18] Assié, G., Rosenberg, D., Clauser, E. & Bertherat, J. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. *EMC - Endocrinol.* **1**, 169–199 (2004).
- [19] Tyrosine Kinase | Cell Signaling Technology. Available at: <https://www.cellsignal.com/contents/science-pathway-research/tyrosine-kinase/science-pathways-tyrosine>. (Accessed: 28th January 2017)
- [20] Bianco, R., Melisi, D., Ciardiello, F. & Tortora, G. Key cancer cell signal transduction pathways as therapeutic targets. *Eur. J. Cancer* **42**, 290–294 (2006).

- [21] Wieduwilt, M. J. & Moasser, M. M. The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **65**, 1566–1584 (2008).
- [22] Akhtar, S., Chandrasekhar, B., Attur, S., Yousif, M. H. M. & Benter, I. F. On the nanotoxicity of PAMAM dendrimers: Superfect® stimulates the EGFR-ERK1/2 signal transduction pathway via an oxidative stress-dependent mechanism in HEK 293 cells. *Int. J. Pharm.* **448**, 239–246 (2013).
- [23] Son, Y., Kim, S., Chung, H.-T. & Pae, H.-O. Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Methods Enzymol.* **528**, 27–48 (2013).
- [24] Lodish, H. *et al.* MAP Kinase Pathways. (2000).
- [25] Mulder, K. M. Role of Ras and Mapks in TGFβ signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.* **11**, 23–35 (2000).
- [26] Faure, S. Inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actual. Pharm.* **49**, 49–52 (2010).
- [27] Deininger, M., Buchdunger, E. & Druker, B. J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* **105**, 2640–2653 (2005).
- [28] Faure, S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actual. Pharm.* **54**, 57–61 (2015).
- [29] Vital Durand, D., Le Jeune, C. & Dorosz, P. *Guide pratique des médicaments Dorosz, 2017.* (2016).
- [30] VIDAL - GLIVEC 100 mg cp pellic - Indications. Available at: <https://www.vidal.fr/Medicament/glivec-66355-indications.htm>. (Accessed: 3rd October 2017)
- [31] Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at:

[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med). (Accessed: 4th October 2017)

- [32] Garofalo, A. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à activité anticancéreuse potentielle. (Université du Droit et de la Santé-Lille II, 2009).
- [33] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Tarceva: Résumé EPAR à l'intention du public Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf (Accessed: 05th October 2017).*
- [34] Camus, G., Jandard, V., Caffin, A.-G. & Bohand, X. Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **5**, 367–374 (2013).
- [35] Monographie TARCEVA chlorhydrate d'erlotinib. Inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) Available at http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/fr_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Tarceva/Tarceva_PM_F.pdf.
- [36] Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP,. Studies leading to the identification of ZD1839 (iressaTM): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer.
- [37] Shtiegman, K. *et al.* Defective ubiquitinylation of EGFR mutants of lung cancer confers prolonged signaling. *Oncogene* **26**, 6968–6978 (2007).
- [38] VIDAL - Géfitinib. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/22947/gefitinib/>. (Accessed: 7th October 2017)

- [39] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Iressa Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf (Accessed: 07th October 2017).*
- [40] VIDAL - Dasatinib. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/22872/dasatinib/>. (Accessed: 9th October 2017)
- [41] SPRYCEL - EurekaSanté par VIDAL. Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6100-SPRYCEL.html>. (Accessed: 10th October 2017)
- [42] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Sprycel. Available at : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715136741/anx_136741_fr.pdf (Accessed: 10th October 2017).*
- [43] Petrov, K. G. *et al.* Optimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 4686–4691 (2006).
- [44] Zhang, Y.-M. *et al.* Synthesis and SAR of potent EGFR/erbB2 dual inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 111–114 (2004).
- [45] Lapatinib (Tyberk®) product monograph. GlaxoKlineSmith Inc., February 18, 2014.
- [46] VIDAL - TYVERB 250 mg cp pellic - Pharmacocinétique. Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/tyverb_250_mg_cp_pellic-79634-pharmacocinetique.htm. (Accessed: 11th October 2017)
- [47] Haute autorité de santé TYVERB. Available at: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/tyver>.
- [48] Buxeraud, J. Tyverb® - lapatinib. *Actual. Pharm.* **48**, 57–59 (2009).

- [49] VIDAL - Nilotinib. Available at:
<https://www.vidal.fr/substances/22953/nilotinib/>. (Accessed: 11th October 2017)
- [50] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Tasigna :*
Available at :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf (Accessed: 12th October 2017).
- [51] TASIGNA - EurekaSanté par VIDAL. Available at:
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5124-TASIGNA.html>. (Accessed: 12th October 2017)
- [52] Loriot, Y., Massard, C. & Armand, J.-P. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR. *Oncologie* **8**, 815–820 (2006).
- [53] Tridente, G. Sunitinib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 199–219 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00009-3
- [54] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Sutent .*
Available at :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf (Accessed: 12th October 2017).
- [55] Coventon, J. A review of the mechanism of action and clinical applications of sorafenib in advanced osteosarcoma. *J. Bone Oncol.* **8**, 4–7 (2017).
- [56] Rahmani, M., Davis, E. M., Bauer, C., Dent, P. & Grant, S. Apoptosis Induced by the Kinase Inhibitor BAY 43-9006 in Human Leukemia Cells Involves Down-regulation of Mcl-1 through Inhibition of Translation. *J. Biol. Chem.* **280**, 35217–35227 (2005).

- [57] *NEXAVAR 200mg Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS. Available at : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14166_NEXAVAR_PIC_EI_Avis2_CT14166.pdf.*
- [58] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Nexavar. Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf (Accessed: 13th October 2017).*
- [59] Abbas, R. & Hsyu, P.-H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bosutinib. *Clin. Pharmacokinet.* **55**, 1191–1204 (2016).
- [60] VIDAL - Bosutinib. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/23721/bosutinib/>. (Accessed: 13th October 2017)
- [61] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Bosulif. Available at : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170324137194/anx_137194_fr.pdf (Accessed: 13th October 2017).*
- [62] BOSULIF - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté* Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6090-BOSULIF.html>. (Accessed: 13th October 2017)
- [63] Li, D. *et al.* BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* **27**, 4702–4711 (2008).
- [64] Solca, F. *et al.* Target Binding Properties and Cellular Activity of Afatinib (BIBW 2992), an Irreversible ErbB Family Blocker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **343**, 342–350 (2012).

- [65] Wind, S. *et al.* Pharmacokinetic Drug Interactions of Afatinib with Rifampicin and Ritonavir. *Clin. Drug Investig.* **34**, 173–182 (2014).
- [66] GIOTRIF https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13272_GIOTRIF_PIC_INS_Avis2_CT13272.pdf.
- [67] Sicard, J., Rey, J.-B., Scotté, F. & Mortier, L. L’afatinib, un nouveau médicament dans le cancer bronchique. *Actual. Pharm.* **54**, 42–45 (2015).
- [68] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Votrient :*
Available at :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (Accessed: 15th October 2017).
- [69] Tridente, G. Pazopanib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 283–304 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00013-5
- [70] VIDAL - VOTRIENT. *VIDAL* Available at:
https://www.vidal.fr/actualites/13478/votrient_200_et_400_mg_comprimés_pellicules_pazopanib_nouvel_antineoplasique_disponible_en_ville/. (Accessed: 15th October 2017)
- [71] Tridente, G. Axitinib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 395–414 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00018-4
- [72] Keating, G. M. Axitinib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Drugs* **75**, 1903–1913 (2015).

- [73] VIDAL - INLYTA 1 mg et 5 mg comprimés pelliculés (axitinib) : Actualités. Available at: https://www.vidal.fr/actualites/13528/inlyta_1_mg_et_5_mg_comprimes_pellicules_axitinib_desormais_disponibles_en_ville/. (Accessed: 17th October 2017)
- [74] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Inlyta : Available at : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx_137667_fr.pdf (Accessed: 17th October 2017).*
- [75] Antonelli, A. *et al.* Selective use of vandetanib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des. Devel. Ther.* 3459 (2015). doi:10.2147/DDDT.S72495
- [76] Tridente, G. Vandetanib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 305–330 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00014-7
- [77] VIDAL - CAPRELSA comprimé pelliculé : nouveau médicament dans le traitement du cancer de la thyroïde - Actualités. Available at: https://www.vidal.fr/actualites/13300/caprelsa_comprime_pellicule_nouveau_medicament_dans_le_traitement_du_cancer_de_la_thyroide/. (Accessed: 17th October 2017)
- [78] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Caprelsa. Available at : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161216136553/anx_136553_fr.pdf (Accessed: 17th October 2017).*
- [79] VIDAL - Ponatinib. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/23899/ponatinib/>. (Accessed: 19th October 2017)

- [80] Shamroe, C. L. & Comeau, J. M. Ponatinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann. Pharmacother.* **47**, 1540–1546 (2013).
- [81] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Iclusig : Available at : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136964/anx_136964_fr.pdf (Accessed: 19th October 2017).*
- [82] Buxeraud, J. & Faure, S. Les nouveaux médicaments en cancérologie. *Actual. Pharm.* **56**, 1–5 (2017).
- [83] Tridente, G. Regorafenib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 435–456 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00020-2
- [84] VIDAL - Régorafénib. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/23591/regorafenib/>. (Accessed: 19th October 2017)
- [85] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Stivarga : Available at : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136893/anx_136893_fr.pdf (Accessed: 19th October 2017).*
- [86] Prabhash, K., Noronha, V., Joshi, A., Desai, S. & Sahu, A. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J. Cancer* **2**, 91 (2013).
- [87] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Xalkori : Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf (Accessed: 20th October 2017).*

- [88] Tridente, G. Crizotinib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 353–374 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00016-0
- [89] Deeks, E. D. Ceritinib: a Review in ALK-Positive Advanced NSCLC. *Target. Oncol.* **11**, 693–700 (2016).
- [90] Haute autorité de santé ZYKADIA. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14455_ZYKADIA_PIC_INS_Avis2_CT14455.pdf. (Accessed: 21st October 2017)
- [91] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Zykadia :* Available at : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138214/anx_138214_fr.pdf (Accessed: 21th October 2017).
- [92] Tridente, G. Ibrutinib. in *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* 609–637 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809400-6.00027-5
- [93] VIDAL - Ibrutinib. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/24218/ibrutinib/>. (Accessed: 21st October 2017)
- [94] 94. *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Imbruvica :* Available at : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf (Accessed: 21th October 2017).
- [95] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Mekinist :* Available at : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630128759/anx_128759_fr.pdf (Accessed: 21th October 2017).

- [96] VIDAL - Tramétinib. Available at:
<https://www.vidal.fr/substances/24323/trametinib/>. (Accessed: 21st October 2017)
- [97] VIDAL - Cabozantinib. Available at:
<https://www.vidal.fr/substances/24944/cabozantinib/>. (Accessed: 23rd October 2017)
- [98] Cochin, V., Gross-Goupil, M., Ravaud, A., Godbert, Y. & Le Moulec, S. Cabozantinib : modalités d'action, efficacité et indications. *Bull. Cancer (Paris)* **104**, 393–401 (2017).
- [99] *European Medicines Agency / Science Medicines Health. Cabozantinib . Available at :*
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf (Accessed: 23th October 2017).
- [100] Brosseau, S., Oulkhovir, Y., Naltet, C. & Zalcman, G. Résistances aux thérapies ciblées et stratégies des lignes ultérieures dans les CBNPC métastatiques. *Bull. Cancer (Paris)* **102**, S27–S33 (2015).
- [101] Joha, S. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. (Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2009).
- [102] Mahon, F. X. *et al.* Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* **96**, 1070–1079 (2000).

- [103] Coutre, P. le *et al.* Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* **95**, 1758–1766 (2000).
- [104] Mahon, F.-X. *et al.* MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood* **101**, 2368–2373 (2003).
- [105] Gorre, M. E. *et al.* Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* **293**, 876–880 (2001).
- [106] Branford, S. *et al.* Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* **102**, 276–283 (2003).
- [107] Nagar, B. *et al.* Structural Basis for the Autoinhibition of c-Abl Tyrosine Kinase. *Cell* **112**, 859–871 (2003).
- [108] Donato, N. J. *et al.* Imatinib Mesylate Resistance Through BCR-ABL Independence in Chronic Myelogenous Leukemia. *Cancer Res.* **64**, 672–677 (2004).
- [109] Couic-Marinier, F. & Pillon, F. Traitement d’une leucémie myéloïde chronique. *Actual. Pharm.* **54**, 12–14 (2015).
- [110] Leguay, T. & Mahon, F.-X. Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie* **2**, 187–205 (2005).
- [111] Bardin, C. Chapitre29 - Leucémies chroniques: Traitement de la leucémie myéloïde chronique. in *Pharmacie Clinique Pratique en*

Oncologie (ed. clinique, A. nationale des enseignants de pharmacie) 247–266.e13 (Content Repository Only!, 2016). doi:10.1016/B978-2-294-73488-5.00029-9

- [112] Chomel, J.-C. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique: dernières avancées. *Rev. Francoph. Lab.* **2017**, 33–40 (2015).
- [113] Nasr, R. & Bazarbachi, A. Leucémie myéloïde chronique: «archétype» de l'impact des traitements ciblés. *Pathol. Biol.* **60**, 239–245 (2012).
- [114] Pillon, F. & Michiels, Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actual. Pharm.* **52**, 1–2 (2013).
- [115] HIMMI, Y. La polyarthrite rhumatoïde : Actualités diagnostiques et thérapeutiques. (Université Mohammed V, 2017).
- [116] Che, H. & Morel, J. Les inhibiteurs des kinases en rhumatologie. *Lett. Rhumatol.* 12–18 (2014).
- [117] Varisco P-A, So A. Rhumatologie : Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie : Les inhibiteurs des Janus kinases. (2014).
- [118] Tanaka, Y., Maeshima, K., Maeshima, Y. & Yamaoka, K. In vitro and in vivo analysis of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **71 Suppl 2**, i70-74 (2012).
- [119] Hilgendorf, I. *et al.* 366 THE NOVEL SPLEEN TYROSIN KINASE INHIBITOR FOSTAMATINIB DISODIUM ATTENUATES INFLAMMATION AND ATHEROGENESIS IN LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR DEFICIENT MICE. *Atheroscler. Suppl.* **12**, 78 (2011).

- [120] Barr, P. M. *et al.* Syk inhibition with fostamatinib leads to transitional B lymphocyte depletion. *Clin. Immunol.* **142**, 237–242 (2012).
- [121] Occhipinti, S. *et al.* Implication du pharmacien dans l’accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). *Bull. Cancer (Paris)* **104**, 727–734 (2017).
- [122] Sicard, J. & Veron, F. Le congrès mondial du cancer sous le regard du pharmacien d’officine. *Actual. Pharm.* **56**, 33–37 (2017).
- [123] Despas, F., Roche, H. & Laurent, G. Observance des médicaments anticancéreux. *Bull. Cancer (Paris)* **100**, 473–484 (2013).
- [124] Bibliothèque numérique canadienne (Firme). *Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé: Rapport du Comité de l’évolution de la pratiques des soins pharmaceutiques.* (2016).
- [125] Chesnot, M. Prise en charge à l’officine des patients sous anticancéreux oraux. (Université de Nantes, 2014).
- [126] Harlé, A., Chapelle, D. & Merlin, J.-L. Rôle du pharmacien d’officine dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs solides et traités par un inhibiteur de kinase. *J. Pharm. Clin.* **32**, 71–78 (2013).

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

والله علمي ما أقول شهيداً

كوابح التيروسين كيناز

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: كنزة وردة

المزدادة في: 13 نونبر 1994 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: كوابح التيروسين كيناز - سرطان - العلاج المستهدف - مسارات خلوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

مشرف

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية