

# TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION</b>	<b>20</b>
<b>I. GENERALITES</b>	<b>21</b>
<b>I.1. Physiopathologie générale</b>	<b>21</b>
I.1.1. Cycle cellulaire d'une cellule saine	21
I.1.1.1. Phases du cycle de division cellulaire	21
I.1.1.2. Régulation du cycle cellulaire	22
I.1.1.3. Points de contrôle du cycle cellulaire	26
I.1.1.4. Transition G0/G1	28
I.1.1.5. Voie de signalisation PI3k/AKT/mTOR	31
I.1.1.6. Apoptose	33
I.1.2. Cellules tumorales	35
I.1.2.1. Caractéristiques d'une cellule tumorale	36
I.1.2.2. Cancérogenèse	36
I.1.2.3. Angiogenèse	38
I.1.3. Les gènes impliqués dans le développement des cancers	39
I.1.3.1. Oncogènes	39
I.1.3.2. Gènes suppresseurs de tumeurs	41
<b>I.2. Facteurs de risque et prévention</b>	<b>42</b>
I.2.1. Tabac	44
I.2.2. Alimentation et activité physique	45
I.2.2.1. Alimentation	45
I.2.2.2. Surpoids et obésité	46
I.2.2.3. Activité physique	47
I.2.2.4. Les recommandations pour la prévention du cancer	47
I.2.3. Alcool	48
I.2.4. Infections virales et bactériennes	49
I.2.5. Expositions aux cancérogènes	50
I.2.6. Œstrogènes	51

<b>II.</b>	<b>TRAITEMENTS</b>	<b>52</b>
<b>II.1.</b>	<b>Thérapies ciblées des cancers</b>	<b>52</b>
<b>II.2.</b>	<b>Inhibiteurs de tyrosine kinase</b>	<b>53</b>
II.2.1.	Récepteurs à activité tyrosine kinase	53
II.2.1.1.	Mécanismes moléculaires des récepteurs à activité tyrosine kinase	54
II.2.1.2.	Les récepteurs de facteurs de croissance épidermique : HER	55
II.2.1.3.	Les récepteurs du facteur de croissance des cellules souches : KIT	57
II.2.1.4.	Les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes : PDGFR	58
II.2.1.5.	Les récepteurs des facteurs de croissance des endothéliums vasculaires : VEGFR	59
II.2.1.6.	Les tyrosines kinases Janus Kinases : JAK	59
II.2.2.	Pharmacologie des inhibiteurs de tyrosine kinase et effets secondaires	61
II.2.2.1.	Glivec® imatinib	62
II.2.2.2.	Sprycel® dasatinib	65
II.2.2.3.	Tasigna® nilotinib	67
II.2.2.4.	Sutent® sunitinib	68
II.2.2.5.	Nexavar® sorafénib	71
II.2.2.6.	Caprelsa® vandétanib	72
II.2.2.7.	Tarceva® erlotinib	74
II.2.2.8.	Iressa® géfitinib	76
II.2.2.9.	Tyverb® lapatinib	77
II.2.2.10.	Jakavi® ruxolitinib	78
<b>II.3.</b>	<b>Effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase</b>	<b>79</b>
<b>III.</b>	<b>APPLICATION A L'OFFICINE : PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DES ITK</b>	<b>81</b>
<b>III.1.</b>	<b>Affections du tissu cutané et du tissu sous-cutané</b>	<b>81</b>
III.1.1.	Syndrome main-pied ou syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	81
III.1.2.	Stomatite et mucite	83
III.1.3.	Eruption cutanée, prurit, rash photosensibilisation	85
III.1.4.	Ongles	88
III.1.5.	Alopécie	89
III.1.6.	Sécheresse oculaire et conjonctivite	90
III.1.7.	Sécheresse buccale et dysgueusie	92

<b>III.2. Affections gastro-intestinales</b>	<b>93</b>
III.2.1. Diarrhée	93
III.2.2. Nausée et vomissement	94
<b>III.3. Troubles généraux</b>	<b>95</b>
III.3.1. Fatigue, asthénie et insomnie	95
III.3.2. Douleurs musculosquelettiques et crampes	97
<b>CONCLUSION</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>120</b>

## TABLE DES FIGURES

---

Figure 1 : Les phases majeures du cycle de division cellulaire .....	21
Figure 2 : Structure générale de l'activation des Cdk par une cycline .....	23
Figure 3 : Régulation du cycle cellulaire par les Cdk .....	24
Figure 4 : Régulation des kinases cyclines dépendantes .....	26
Figure 5 : Points de contrôle G1/S checkpoint et G2 DNA damage checkpoint .....	27
Figure 6 : Régulation de la transition G0/G1 .....	29
Figure 7 : La voie PDK/PKB ou voie PI3K/AKT .....	31
Figure 8 : Voie de mTOR .....	33
Figure 9 : La voie extrinsèque et intrinsèque de l'apoptose .....	35
Figure 10 : Mécanisme de cancérisation .....	37
Figure 11 : Les cibles cellulaires des thérapies ciblées du cancer .....	53
Figure 12 : Représentation schématique du récepteur de l'EGF et des deux voies importantes de transduction des signaux de prolifération et de survie cellulaire : la voie des MAPK et la voie de la PI3K . .....	56
Figure 13 : Voie de signalisation intracellulaire induite par l'activation de HER2 .....	57
Figure 14 : Imatinib ou STI571 .....	62
Figure 15 : Structure cristalline du domaine kinase de la protéine Abl dans le complexe ATPasique avec l'imatinib .....	63
Figure 16 : Structure caractéristique du domaine catalytique KIT en conformation inactivée .....	64
Figure 17 : Structure caractéristique du domaine catalytique KIT en conformation inactivée par l'imatinib .....	64
Figure 18 : Dasatinib ou BMS 354825 .....	65
Figure 19 : Structure du cristal de la protéine Abl dans sa forme liée à dasatinib .....	66
Figure 20 : Nilotinib ou AMN107 .....	67
Figure 21 : Sutininib ou SU11248 .....	68
Figure 22 : Sorafénib ou BAY 43-9006 .....	71
Figure 23 : Vandétanib ou ZD 6474 .....	72
Figure 24 : Erlotinib ou OSI 774 .....	74
Figure 25 : Géfitinib .....	76
Figure 26 : Lapatinib ou GW572016 .....	77
Figure 27 : Ruxolitinib ou INCB08424 .....	78

## TABLE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Exemples d'oncogènes .....	40
Tableau 2 : Liste non exhaustive des agents infectieux potentiellement responsables de cancer .....	50
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets secondaires principaux des ITK.....	80
Tableau 4 : Exemples d'émetogénicité de certains ITK en absence de prophylaxie antiémétique.....	95

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AAH : Amines aromatiques hétérocycliques

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acides gras polyinsaturés

Afsset : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Akt : Protéines kinases B

AMN107 : Nilotinib

*Atr : Atm-and Rad3-related*

*Atm : Ataxia telangiectasia mutated*

ATP : Adénosine triphosphate

*Bcr : Breakpoint cluster region*

BAY 43-9006 : Sorafénib

BMS-354825 : Dasatinib

*BRCA1 et BRCA2 : Breast Cancer*

*C-Abl : Abelson murine leukemia viral oncogene*

*CAD : Caspases Activated DNase*

*CAK : CDK-activating kinase*

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CCl<sub>4</sub> : Tétrachlorométhane

CCR : Carcinome Cellulaire Rénale

Cdk : Kinases cycline-dépendantes ou *cyclin-dependent kinases*

CHC : Carcinomes hépatocellulaires non résécables

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

*CKI : Cdk inhibitor*

CMT : Cancer médullaire de la thyroïde

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

*DISC : Death-Inducing Signaling Complex*

DD : *Death domain*

DSB : Cassures double brin ou *double strand break*

EGF : *Epidermal Growth Factor*

eIF4E : *eIF4E-binding proteins* ou 4<sup>E</sup>-BPs

EPO : Erythropoïétine

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FADD : *Fas Associated Death Domain*

FasL : *Fas Ligand*

FDA : *Food and drug administration*

FIP1L1-PDGFR $\alpha$  : *Flip1-like1- Platelet Derived Growth Factor receptor  $\alpha$*

G0 : Phase de quiescence

G1 : 1<sup>er</sup> intervalle du cycle cellulaire

G2 : 2<sup>ème</sup> intervalle du cycle cellulaire

GIST : *Gastro-intestinal stromal factor*

GST : Gènes suppresseurs de tumeurs

GTP<sup>ase</sup> : Guanosine-triphosphatase

GW572016 : Lapatinib

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HER : *Human Epidermal Growth Factor*

HIF-1 $\alpha$  : *Hypoxia Inductible Factors* ou Facteur induit de l'hypoxie

HSPG : *Heparan sulfate protéoglycans*

ICAD : *Inhibitor of Caspase Activated DNase*

IGF : *Insulin growth factor*

IMC : Indice de masse corporelle

INCB018424 : Ruxolitinib

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IP<sub>3</sub> : Inositol triphosphate

ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase

JAK : *Janus Kinases*

KIT : Récepteurs du facteur de croissance des cellules souches ou *Hardy-Zucherman 4 feline sarcoma viral (V-KIT) oncogene homolog*

LAL : Leucémie aigüe lymphoblastique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

M : Phase de mitose

MapKinases : *Mitogen Activated Protein Kinase*

Mdm2 : *Murine Double Minute 2 oncogene*

MPF : *Mitosis promoting factor*

MPT : Pores de transition de perméabilité de la mitochondrie ou *Mitochondrial Permability Transition*

mTOR : *Mammalian target of rapamycin*

NVCI : Nausées et vomissements chimio-induits

OSI-774 : Erlotinib

PARP : Poly-ADP Ribose Polymerase

PDGF : *Platelet derived Growth Factor*

PDGFR : Récepteurs du facteur de croissance dérivés des plaquettes

PDK : Phosphatidylinositol-dependent-kinases

PET : Tumeurs pancréatiques endocrines

PH : *Pleckstrin homologie*

PikK : *Phosphatidylinositol-3-kinase-like kinases*

PIP<sub>2</sub> : *Phosphatidylinositol 3,4 biphosphate*

PKB : Protéines kinases B

PIGF : *Placenta Growth Factor*

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PSTAIRE : boucle composée de proline-sérine-thréonine-alanine-isoleucine-arginine-acide glutamique

PTB : *Phosphotyrosine-Binding domain*

PTEN : *Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10*

RAPTOR : *Regulatory associated protein of mTOR*

RCTK : Récepteurs couplés à une tyrosine kinase

RET : *Rearranged during transfection receptor*

RICTOR : *Rapamycin insensitive companion of mTOR*

Rheb : *Ras homolog enriched in brain*

ROS : Radicaux libres ou *Reactive Oxygen Species*

RTK : Récepteurs associés à une activité tyrosine kinase

S : Phase de réplication

SCF : *Stem cell factor* ou ligand de c-KIT

SH2 : *Src Homology domain 2*

SH3 : *Src Homology domain 3*

SMP : Syndrome main-pied

STI571 : Imatinib

SSB : Cassures simple brin ou *single strand break*

STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*

SU11248 : Sunitinib

TGF $\beta$  : *Transforming growth factor  $\beta$*

TNF $\alpha$  : *Tumor-necrosis factor  $\alpha$*

TNFR : *Tumor Necrosis Factor Receptor*

TRADD : *TNR Receptor Associated Death Domain*

TSC2 : *Tuberous sclerosis complex 2*

VADS : Voies aérodigestives supérieures

VEGFR : Récepteur des facteurs de croissance des endothéliums vasculaires ou *Vascular endothelial growth factor receptor*

VHL : Von Hippel Lindau

WCRF : *World Cancer Research Fund*

ZD 6474 : Vandétanib

## INTRODUCTION

---

En France, en 2011, on estimait à 365 500 le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués pour l'ensemble de la population. Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus souvent déclaré avec 71 000 nouveaux patients en 2011, suivi par le cancer du sein avec 53 000 cas (1).

Ces dernières années, de nombreuses molécules anticancéreuses ont été développées et certaines sont maintenant disponibles à l'officine. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) font partie de ces nouvelles thérapeutiques appelées « thérapies ciblées ». L'idée générale étant de rechercher des gènes ou des fonctions responsables d'apparitions de tumeurs cancéreuses et de les cibler à l'aide d'un traitement afin d'en bloquer les effets. Les ITK sont des molécules modulant la viabilité cellulaire en agissant sur différentes cascades de signalisation intracellulaire ciblant les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase et bloquant ainsi leurs activités tyrosine kinase. Le génome humain possède 518 kinases et beaucoup d'entre elles jouent un rôle important dans la croissance cellulaire et l'apoptose. Elles forment donc des cibles intéressantes pour le traitement des cancers.

Les chimiothérapies cytotoxiques (5-Fluorouracile, cisplatine, méthotrexate,..) ont une action peu spécifique et touchent les cellules tumorales mais également les cellules saines se multipliant rapidement (cellules sanguines, de la peau et des muqueuses). Les inhibiteurs de tyrosine kinase, quant à eux, ciblent préférentiellement une ou des anomalies moléculaires spécifiques des cellules tumorales diminuant ainsi le nombre et la gravité des effets secondaires par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques. Cependant, malgré cette diminution, des effets indésirables sont observés et une prise en charge dès les premiers symptômes est primordiale pour une bonne adhérence aux traitements anticancéreux.

Dans cet ouvrage, seuls les inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles à l'heure actuelle à l'officine seront développés. Ces derniers sont administrés par voie orale quotidiennement, en ambulatoire, au domicile du patient, augmentant ainsi la qualité de vie de ces derniers. Dans une première partie, la physiopathologie générale des cellules saines et tumorales, suivi des facteurs de risques du cancer seront développés. En seconde partie, les inhibiteurs de tyrosine kinase délivrés à l'officine seront détaillés. Enfin, la dernière partie discutera de la prise en charge des effets secondaires de ces traitements anticancéreux.

# I. Généralités

## I.1. Physiopathologie générale

### I.1.1. Cycle cellulaire d'une cellule saine

Afin de comprendre pourquoi les traitements anticancéreux engendrent autant d'effets secondaires, il paraît nécessaire d'expliquer tout d'abord le fonctionnement et l'organisation d'une cellule saine qui constitue l'unité de base de l'être vivant.

Le corps humain est composé de 100 000 milliards de cellules et chaque jour un milliard de nouvelles cellules sont créées. En contrepartie de nombreuses autres cellules en fin de vie sont détruites. Un équilibre est ainsi créé et l'ensemble de ces phénomènes est régulé et contrôlé par de nombreux gènes (2).

#### I.1.1.1. Phases du cycle de division cellulaire

Le cycle cellulaire correspond à un processus complexe au cours duquel deux cellules filles sont synthétisées à partir d'une seule cellule mère d'origine et cela, selon un schéma bien défini. Ce phénomène permet la naissance en continu de nouvelles cellules.

La cellule mère est dite en phase de quiescence ou G0 lorsqu'elle ne se divise pas. Elle entre dans le cycle de division cellulaire sous l'effet de signaux mitogènes (figure 1).

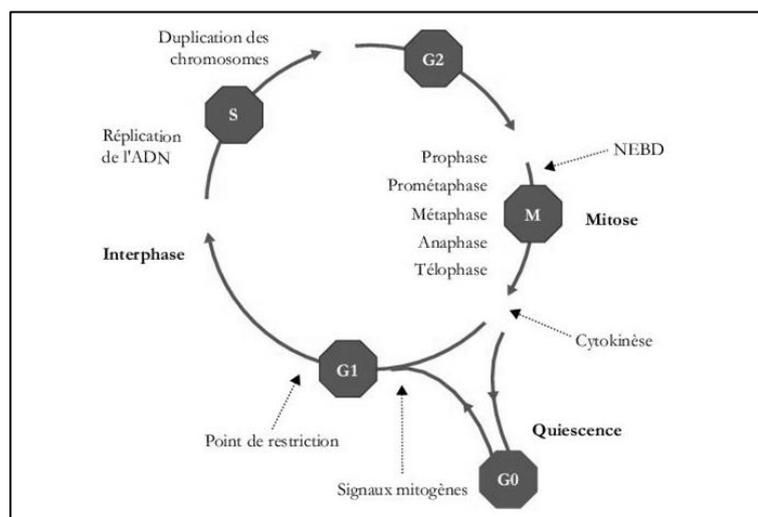


Figure 1 : Les phases majeures du cycle de division cellulaire (3)

On peut diviser le cycle cellulaire en quatre phases majeures : G1 (de *Gap* signifiant intervalle), S ou phase de réplication de l'ADN, G2, et enfin M ou phase de mitose.

Durant la phase G1, la cellule mère passe le point dit de « restriction » et ne peut donc plus ressortir du cycle cellulaire car l'entrée en division ne dépend plus, désormais, de la présence des facteurs mitogènes.

Les phases G1 et G2 correspondent à des étapes préparatrices respectivement de la synthèse et de la mitose (4).

Au début de la phase S, l'ADN de la cellule mère est composé de 23 paires de chromosomes et chacun d'entre eux est constitué d'une seule chromatide. L'ADN se réplique alors pour donner 23 paires de chromosomes à deux chromatides. Une chromatide correspond à une fibre chromosomique condensée. A la fin de cette phase, la quantité d'ADN est doublée passant ainsi de  $2n$  chromosomes à  $4n$  chromosomes.

La cellule mère passe la phase G2 puis commence la mitose. La phase M est composée de cinq stades principaux : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et enfin la télophase. Lors de la mitose, les chromatides sœurs de chaque chromosome se séparent. C'est la division du noyau ou caryocinèse. Puis le génome se répartit dans deux cellules filles identiques à la cellule mère de départ lors de la cytokinèse, c'est-à-dire la division du cytoplasme. A la fin de cette étape, l'ADN des deux cellules filles est composé pour chacune d'elles de 23 paires de chromosomes à une chromatide (2).

Les deux cellules filles quittent le cycle cellulaire lorsqu'elles cessent leur prolifération grâce notamment à l'action de signaux antimitogènes ou lors de la disparition des agents mitogènes. Elles reviennent ainsi à la phase de quiescence G0.

#### *1.1.1.2. Régulation du cycle cellulaire*

L'avancée d'une cellule dans le cycle cellulaire est contrôlée par de nombreuses protéines régulatrices qui sont à l'origine du déclenchement et du contrôle du bon enchaînement des quatre phases du cycle cellulaire.

Les kinases cycline-dépendantes ou Cdk (*cyclin-dependent kinases*) font partie de ces protéines régulatrices. Elles correspondent à des enzymes de type sérine-thréonine kinase et permettent de catalyser le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP sur un résidu sérine ou thréonine provenant de leurs substrats spécifiques. Les protéines cibles des Cdk possèdent une séquence reconnue par ces dernières : sérine/thréonine/proline/arginine/lysine. Une sous-unité catalytique (Cdk) et une sous-unité régulatrice (cycline) doivent se complexer afin de former une Cdk active (figure 2) (2,4).

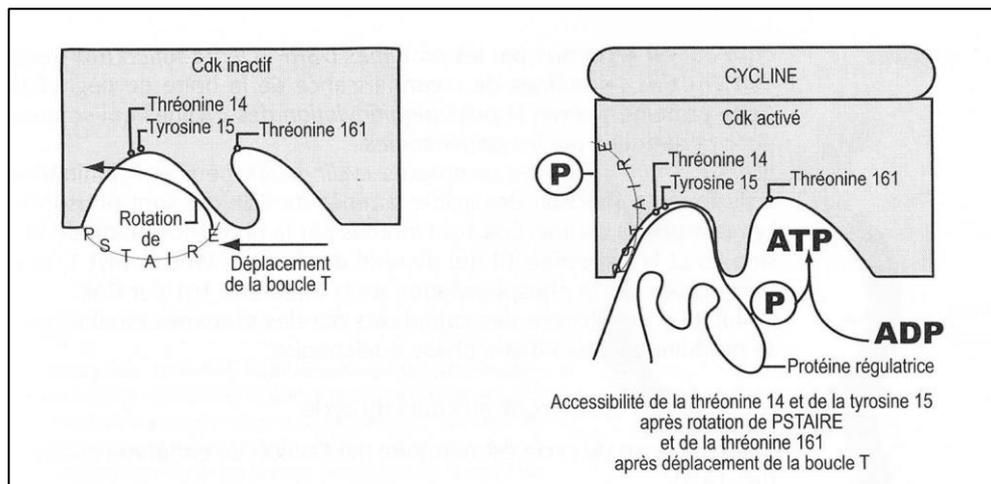


Figure 2 : Structure générale de l'activation des Cdk par une cycline (5)

La structure tridimensionnelle des Cdk permet de mettre en évidence deux poches de fixation. La première poche est destinée à la liaison des protéines régulatrices du cycle cellulaire (site actif) et la deuxième correspond au site de fixation de l'ATP. Ces deux sites sont accessibles uniquement lorsque la Cdk est activée par une cycline. L'entrée de la poche où se situe le site actif de la Cdk est bloquée, lorsque l'enzyme est inactivée, par une région de la protéine appelée boucle T. De plus, une hélice  $\alpha$ , nécessaire à la liaison de l'ATP, contenant un glutamate, n'est pas orientée correctement vers le site catalytique. Cela empêche l'interaction entre le glutamate et le phosphate en position  $\gamma$  de l'ATP. Lors de la liaison de l'ATP à la kinase, cela a pour effet de modifier la structure tridimensionnelle de l'ATP et donc le transfert du phosphate ne peut s'effectuer.

La liaison d'une cycline à une Cdk provoque un changement de sa structure. Ainsi la boucle T est déplacée, s'éloignant de l'entrée de la poche catalytique, et cela permet aux protéines régulatrices d'accéder à la thréonine 161 de la Cdk. De plus, l'hélice  $\alpha$ , précédemment citée, se réoriente ainsi de 90 degrés et expose le glutamate face à la poche catalytique. L'interaction avec le phosphate  $\gamma$  de l'ATP est dans ce cas possible.

De plus, dans la poche de fixation de l'ATP, la boucle PSTAIRE (proline-sérine-thréonine-alanine-isoleucine-arginine-acide glutamique) subit une rotation permettant ainsi la fixation des protéines régulatrices à la Cdk au niveau de la thréonine 14 et de la tyrosine 15 (5).

A ce stade, le complexe cycline-CDK n'a qu'une activité partielle. En effet, pour une activation complète une kinase activatrice des Cdk appelée *CAK* (*CDK-activating kinase*) doit phosphoryler la thréonine 160 de la boucle T. Cela a pour effet d'écartier encore plus la boucle T de la poche catalytique et d'augmenter jusqu'à 300 fois l'activité de la kinase (6).

La conformation structurelle des Cdk régite l'activation de ces dernières et elle est régulée selon la présence ou non d'activateurs ou d'inhibiteurs, listés ci-dessous (7) :

- Protéines activatrices des Cdk :

- La phosphatase *Cdc25* active les Cdk par déphosphorylation de la thréonine 14 et de la tyrosine 15,
- Les kinases *CAK* (*Cdk-activating kinase correspondant au complexe cycline H/Cdk7*) activent les Cdk par phosphorylation de la thréonine 161, permettant le déplacement de la boucle T.

- Protéines inhibitrices des Cdk :

- Les *CKI* (*Cdk inhibitor*) : Les protéines *p16*, *p21*, *p27* sont des inhibiteurs physiologiques qui agissent sur les complexes cycline/Cdk,
- Les kinases *Wee1* et *Myt1* inhibent la Cdk1 en phosphorylant les sites tyrosine 15 et thréonine 14. Cela provoque une impulsion électrostatique qui refoule l'ATP.

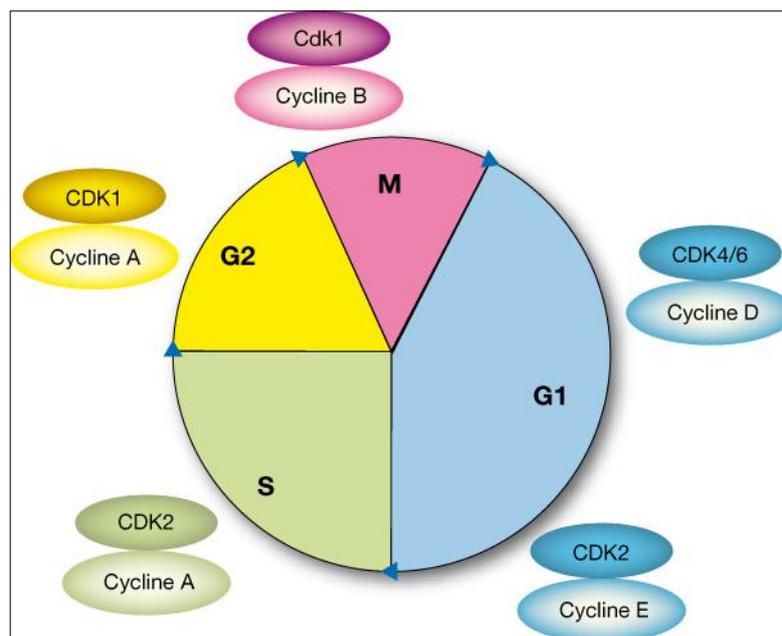


Figure 3 : Régulation du cycle cellulaire par les Cdk (8)

Ainsi toutes les phases du cycle cellulaire sont induites ou régulées par ces complexes composés de deux sous-unités différentes pour chaque étape du cycle cellulaire (figure 3) (2,5,7):

- Le déroulement de la phase G1 est régulé lorsque les Cdk4 et Cdk6 sont associées à une cycline de type D. La formation de ces complexes provoque la phosphorylation et l'inactivation de la protéine Rb permettant ainsi la libération du

facteur de transcription E2F. Le facteur E2F contrôle notamment l'expression des gènes des cyclines E et A nécessaire à la progression du cycle cellulaire ;

- La transition de la phase G1 à S ainsi que la phosphorylation de la protéine Rb ont lieu lorsqu'une Cdk2 se complexe à une cycline de type E ;

- Le contrôle de la phase S est effectué après complexation d'une Cdk2 avec une cycline de type A. Ceci permet la phosphorylation des substrats participant à la réplication de l'ADN et à l'inactivation de facteurs de transcription au cours de la phase G1. La formation de ce complexe déclenche également la duplication du centrosome et l'arrêt de la dégradation de la cycline B qui s'accumule;

- Lors de la phase G2, une Cdk1 et une cycline de type A interviennent ;

- La transition de G2 à la phase M est régulée par le complexe Cdk1 et une cycline de type B. Au cours de cette étape, on assiste à une phosphorylation de substrats conduisant à la transition G2/M et à la progression de la mitose ;

- L'entrée en phase M nécessite une Cdk1 et une cycline de type B, formant ainsi le *MPF (mitosis promoting factor)*. Ce complexe phosphoryle de nombreuses protéines permettant le bon déroulement de la mitose :

- Les *histones H1* et *H3*, les *condensines* intervenant lors du compactage des chromosomes,
- Les *lamines* favorisant la désorganisation et la fragmentation de l'enveloppe nucléaire lorsqu'elles sont déphosphorylées,
- Le *complexe promoteur de l'anaphase* permettant à la séparase de lyser la cohésine (*Scc1*) qui unit les deux chromatides de chacun des chromosomes métaphasiques.

De plus, le *MPF* tient un rôle important dans la réorganisation des microtubules qui reconstitueront le fuseau mitotique, lors de la fixation des chromosomes sur le fuseau, mais également dans la réorganisation des microfilaments d'actine, de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique.

En cas d'apparition d'anomalies, les Cdk peuvent être inactivées au niveau des points de contrôle du cycle cellulaire. Le cycle cellulaire est ainsi interrompu momentanément afin de permettre à la cellule de réparer l'anomalie ou bien de déclencher son apoptose (2).

Les kinases cyclines dépendantes sont actives de façon transitoire. En effet, il existe quatre niveaux de régulation de l'activité des *Cdk* :

- Tout d'abord, Les cyclines ont une durée de vie courte et subissent, comme leur nom l'indique, un cycle de synthèse et de dégradation précis. Donc, selon leurs niveaux d'expression, les cyclines activent et inactivent leurs Cdk spécifiques irrégulièrement.

- De plus, après la traduction, les Cdk subissent des phosphorylations (par le complexe Cdk7 / Cycline H / Mat1 au niveau de la boucle T) ou des déphosphorylations (impliquant les phosphatases Cdc25 A, B ou C) qui provoquent leurs activations ou inactivations.

- Les Cdk subissent également des changements de localisation intracellulaire très importants et qui sont généralement régulés par des phosphorylations ou des déphosphorylations.

- Enfin, des inhibiteurs protéiques provenant de deux familles (Ink4 et Cip/Kip) sont à l'origine de la formation et de l'activation de certains complexes cycline/Cdk ou bien de l'inactivation d'autres complexes (figure 4) (4).

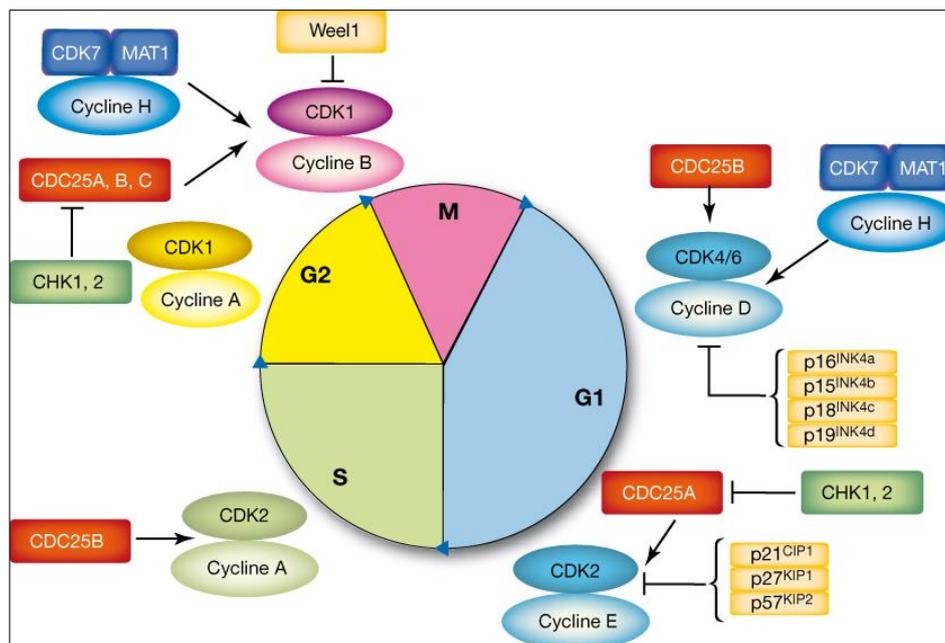


Figure 4 : Régulation des kinases cyclines dépendantes (8)

### 1.1.1.3. Points de contrôle du cycle cellulaire

Lors du déroulement du cycle de division cellulaire, une anomalie peut se produire à tout moment. Dans ce cas, les points de contrôle permettent l'arrêt de la progression du cycle cellulaire lorsque l'ADN est endommagé ou bien lorsque la réplication de l'ADN ou l'alignement des chromosomes en mitose ne se déroule pas correctement. Le cycle cellulaire doit alors être freiné ou stoppé afin de corriger cette erreur ou bien si l'anomalie

est trop importante de déclencher l'apoptose. C'est le rôle des différents points de contrôle du cycle cellulaire.

Les points de contrôle sont situés à différents niveaux :

- Transition G1/S ou *G1/S checkpoint*,
- Transition G2/M ou *G2-damage checkpoint*,
- Transition métaphase/anaphase,
- Point de restriction R,
- Duplication du centrosome,
- Fuseau mitotique.

Les deux points de contrôle principaux ont lieu lors de la transition G1/S, empêchant l'entrée en phase S de la cellule, et G2/M, empêchant l'entrée en mitose de la cellule, où une inhibition spécifique des complexes cycline/CdK est réalisée afin de stopper le cycle de division cellulaire (9). Seuls ces deux *checkpoints* seront développés ci-après.

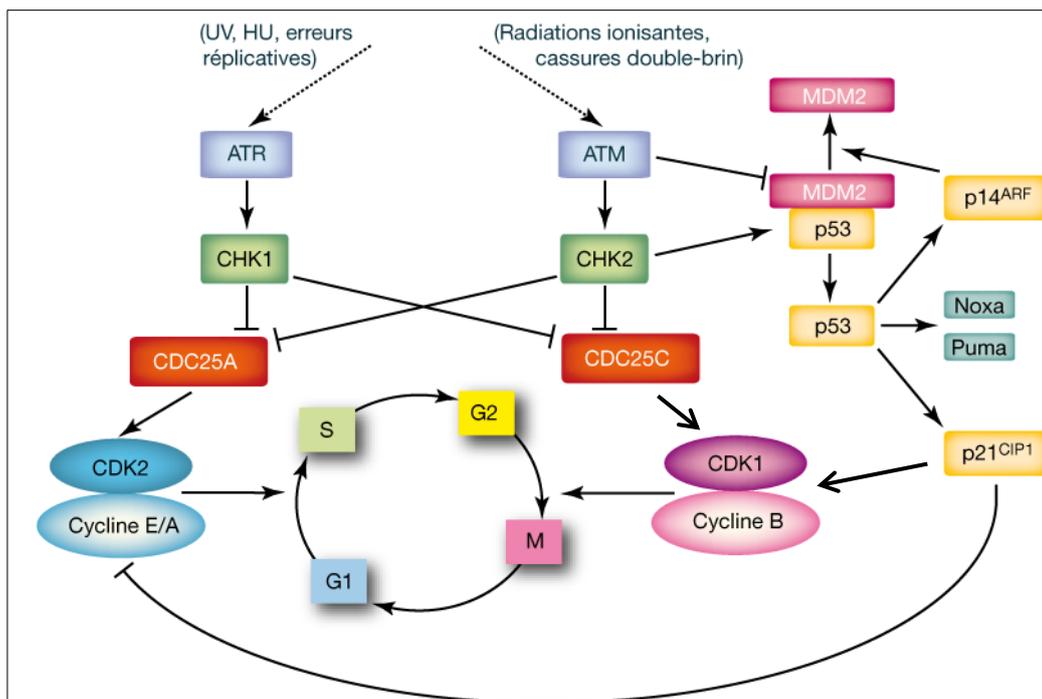


Figure 5 : Points de contrôle G1/S checkpoint et G2 DNA damage checkpoint (8)

Au niveau de ces deux points de contrôle, une kinase *Atm* (*Ataxia telangiectasia mutated*) est activée en cas de radiations ionisantes de l'ADN ou de coupures double-brin. Elle provient de la famille des *phosphatidylinositol-3-kinase-like kinases (PikK)*. En revanche, en cas d'erreurs de réplication de l'ADN ou d'erreurs engendrées par les UV, une autre kinase appartenant à la même famille est activée: c'est la kinase *Atr* (*Atm- and Rad3-related*). Elles agissent de deux manières différentes :

- Tout d'abord, les kinases *Atr* et *Atm* déclenchent respectivement la phosphorylation et donc l'activation des kinases Chk1 et Chk2. Ces dernières phosphorylent à leurs tours les phosphatases Cdc25A et Cdc25C qui, dans ce cas, sont inactives. Ainsi les Cdk2 et Cdk1 ne peuvent pas être activées par ces dernières et le cycle cellulaire s'arrête respectivement en G1/S ou G2/M (figure 5) (2,4).

- De plus, les kinases *Atm* empruntent également une voie plus lente que celle décrite précédemment appelée voie p53-dépendante (figure 5). La protéine p53 est aussi appelée « suppresseur de tumeur » car en cas de lésions de l'ADN, et par l'intermédiaire d'un système complexe, celle-ci peut déclencher l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, G2 ou S (9).

Dans le noyau d'une cellule saine, la protéine p53 est présente en faible quantité et a une faible durée de vie car elle forme un complexe, avec la protéine Mdm2 (*Murine Double Minute 2 oncogene*), qui est dégradé par le protéasome.

Cependant, la protéine Mdm2 peut être phosphorylée par les kinases *Atm*, en cas de lésions de l'ADN ce qui inhibe l'interaction Mdm2/p53 et donc libère et stabilise la protéine p53. Cette dernière peut donc induire l'expression de gènes responsables des points de contrôle du cycle cellulaire ainsi que d'autres gènes aidant à la réparation de l'ADN. En effet, la protéine p53 stimule notamment la transcription d'un gène codant pour la protéine p21, inhibitrice du complexe Cdk2/Cycline A ou E, empêchant la cellule d'entrer en phase S (4,10).

De plus, les kinases *Atm* phosphorylent et activent les protéines de contrôle Chk2 et ces dernières sont responsables de la phosphorylation du facteur de transcription p53. Par la suite, la protéine p53 induit la transcription et la traduction du gène p21 comme expliqué précédemment (9).

#### 1.1.1.4. Transition G0/G1

Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action des anticancéreux traités ci-après, il semble nécessaire de développer le passage de la phase G0 à G1. En effet cette étape est notamment ciblée par certains anticancéreux de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase.

La présence de facteurs mitogènes, comme l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) ou PDGF (*Platelet derived Growth Factor*), près d'une cellule en phase de quiescence provoque son entrée en phase G1. Ces facteurs de croissance agissent par l'intermédiaire de récepteurs présents sur la membrane des cellules. Il s'agit de récepteurs associés à une activité tyrosine kinase (RTK). Ces récepteurs passent ensuite le signal à une petite protéine G de type *Ras* ou *Rho*.

Plusieurs familles de RTK sont impliquées lors de la transition G0/G1 et sont la cible des traitements anticancéreux. On y retrouve notamment les récepteurs de la famille HER (*Human Epidermal Growth Factor*), c-KIT ou bien PDGFR. Les RTK seront développés dans la deuxième partie de ce mémoire.

*Ras* est une protéine monomérique de commutation liant le GTP. La protéine *Ras* est activée lorsqu'elle est liée au GTP et à l'inverse est inactivée en présence de GDP. Lorsque l'interaction avec une protéine particulière en amont de la voie de signalisation ( $\alpha_{GTP}$  pour les RCPG et les protéines *Sos* et *GRB2* pour les RTK) a lieu, la conformation de la protéine *Ras* est modifiée au niveau du site de liaison au GDP. Ainsi l'affinité du GDP avec la protéine *Ras* s'en voit diminuée et est déplacée vers le GTP. *Ras* passe donc de l'état inactif à actif (9,11).

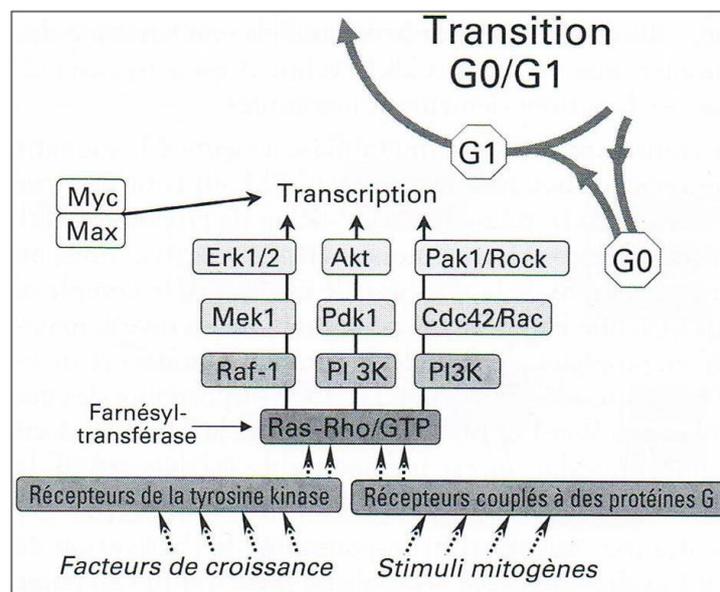


Figure 6 : Régulation de la transition G0/G1 (4)

L'activation de la protéine *Ras* déclenche trois cascades de protéines kinases de type MapKKK/MapKK/MapK, comme par exemple Raf-1/Mek1/Erk1/2 (Figure 6). Ces trois voies sont appelées respectivement : voie ERK, JNK et voie p38. Ces cascades aboutissent à la stimulation de la transcription de gènes essentiels à l'initiation du cycle cellulaire comme ceux de la cycline D1 et Cdk6.

Les MapKinases (*Mitogen Activated Protein Kinases*) activées phosphorylent, dans le noyau cellulaire, des facteurs de transcription impliqués dans la mitogenèse comme *c-Myc*, *c-Jun* et ELK (2). Ces facteurs de transcription permettent d'activer ou de réprimer l'expression de gènes codant des protéines nécessaires au passage de la phase G0 à G1 (12). De plus, la protéine *Myc* forme un hétérodimère en se liant à la protéine *Max*. Ce

complexe permet l'activation de la transcription des gènes de cycline D et E, Cdc25A, Cdk4 et E2F (4).

Une autre voie est également impliquée dans la transition G0/G1 : la voie *PDK/PKB* ou *PI<sub>3</sub>k/Akt*. Lorsque le ligand *EGF*, correspondant au facteur de croissance de l'épiderme, se fixe sur son récepteur, appelé *HER (Human Epidermal growth factor Receptor)*, une dimérisation de ce dernier se produit. Cela entraîne l'activation des domaines tyrosine kinase de ces RTK. Cette phosphorylation permet la formation de sites d'ancrage pour les protéines *Shc*. Après phosphorylation de ces dernières, des sites d'ancrage, permettant d'accueillir des protéines à domaines *Sh2*, sont à leurs tours créés. La *PI<sub>3</sub>k* est notamment composée d'une sous-unité régulatrice p85 dotée de deux domaines *Sh2* et d'une sous-unité catalytique p110. La *PI<sub>3</sub>k* permet de phosphoryler *PIP<sub>2</sub> (Phosphatidylinositol 3,4 biphosphate)* sur son groupement OH 3', en *IP<sub>3</sub> (inositol triphosphate)*. L'*IP<sub>3</sub>* recrute à la membrane des *PDK (Phosphatidylinositol-dependent-kinases)* qui activent les *PKB (Protéines kinases B)* également nommées *Akt*. Les *PKB* activées phosphorylent à leurs tours plusieurs protéines cibles dont la protéine pro-apoptotique *Bad*. Cette action empêche la protéine *Bad* d'exercer son rôle pro-apoptotique. De plus, la *PKB* phosphoryle et donc inactive la protéine *GSK3* qui ne peut alors pas inhiber la cycline D1. Dans ce cas, la mitose est déclenchée. De plus cette voie est également renforcée par la voie *MAPK* car la protéine *Ras-GTP* active la *PI<sub>3</sub>k*.

Un contrôle négatif de *PI<sub>3</sub>k* est possible par l'action antagoniste de la phosphatase phosphatidylinositol-3 : la protéine *PTEN (Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10)*. La perte de fonctionnalité de l'anti-oncogène *PTEN* est décrite dans de nombreux cancers chez l'Homme, conduisant à une levée d'inhibition de la protéine *PI<sub>3</sub>k* (figure 7) (9,13).

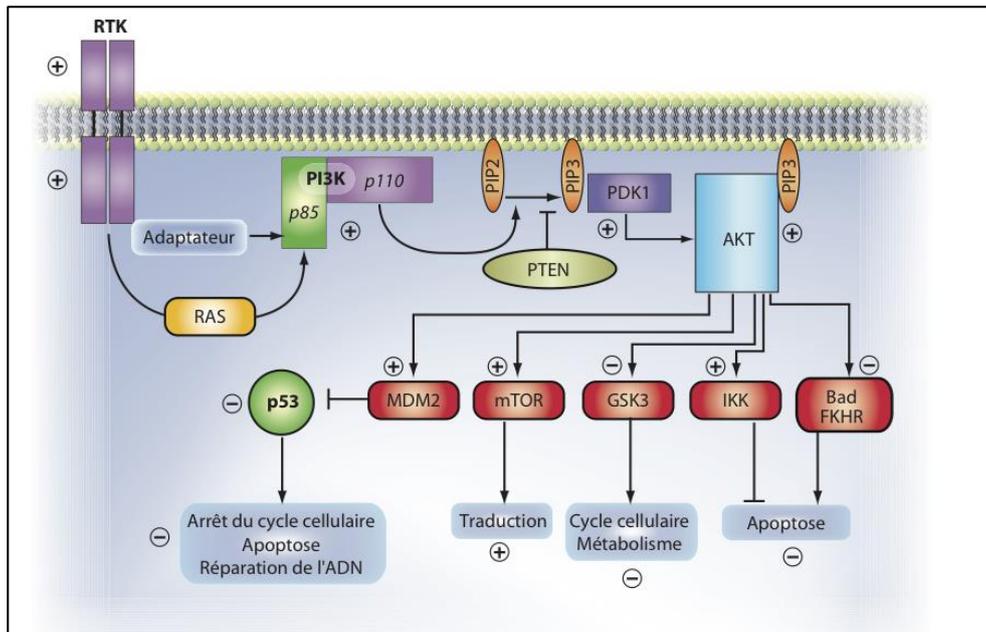


Figure 7 : La voie PDK/PKB ou voie PI3K/AKT (13)

#### 1.1.1.5. Voie de signalisation PI3k/AKT/mTOR

La protéine sérine-thréonine kinase Akt active la voie de mTOR (*Mammalian target of rapamycin*) impliquée dans de nombreux cancers (figure 7).

L'activité de la protéine mTOR est régulée par plusieurs facteurs de croissance tels que l'IGF (*Insulin growth factor*). La liaison de l'IGF sur son récepteur permet d'activer la PI<sub>3</sub>k. Cette dernière phosphoryle le PIP<sub>2</sub> en IP<sub>3</sub> recrutant ainsi une PDK qui active à son tour l'Akt par phosphorylation. La protéine Akt phosphoryle et inactive la protéine TSC2 (*Tuberous sclerosis complex 2*). Le mécanisme précis par lequel la phosphorylation de TSC2 par l'Akt affecte la fonction de l'hétérodimère TSC1/TSC2 n'est actuellement pas très clair. La protéine TSC2 contient une leucine dans son extrémité N-terminale qui est nécessaire à l'interaction avec TSC1 et son extrémité N-terminale est homologue à une GTPase activating protein (GAP). TSC2 agit donc comme une GAP pour une petite protéine Guanosine-triphosphatase (GTPase) nommée Rheb (*Ras homolog enriched in brain*). Rheb est donc régulée négativement lorsque l'hétérodimère TSC1/TSC2 est affecté par l'Akt. Or Rheb est un régulateur positif en amont de mTOR mais sa liaison avec mTOR n'est pas documentée.

La sérine-thréonine kinase mTOR, pour être active, doit être associée à d'autres protéines formant ainsi deux complexes multiprotéiques : mTORC1 où mTOR est associée à Raptor (*regulatory associated protein of mTOR*) et mTORC2 où mTOR est associée à Rictor (*rapamycin insensitive companion of mTOR*). La protéine mTOR phosphoryle et inhibe par la suite un inhibiteur du facteur d'initiation de traduction de l'ARNm (*eIF4E*)

appelé *eIF4E-binding proteins* ou 4<sup>E</sup>-BPs. Il existe 3 types de protéine répresseur de traduction appartenant à la famille des 4<sup>E</sup>-BPs : 4<sup>E</sup>-BP1, 4<sup>E</sup>-BP2 et 4<sup>E</sup>-BP3. L'assemblage du complexe d'initiation du ribosome à l'extrémité 5' d'un ARNm nécessite la participation du complexe de facteur de traduction *eIF4F* composé de *eIF4E*, *eIF4G1* et *II* et *eIF4A* (une ARN hélicase). Le facteur de traduction *eIF4E* du complexe *eIF4F* se lie à la structure « cap » (m7G) de l'extrémité 5' d'un ARNm. Le facteur *eIF4G* du complexe *eIF4F* se lie au facteur *eIF3* qui recrute de son côté la sous unité 40S du ribosome permettant ainsi la traduction de l'ARNm en protéine. Or lorsque la protéine mTOR est activée, les protéines 4<sup>E</sup>-BPs se lient au facteur *eIF4E* empêchant ainsi à terme la liaison du ribosome à l'extrémité 5' de l'ARNm et donc sa traduction.

De plus, la protéine mTOR phosphoryle et active les protéines kinases S6 (*S6K1* et *S6K2*) pouvant ainsi phosphoryler la protéine ribosomale S6. De nombreuses études (Montagne en 1999 (14)) impliquent la protéine S6K1 dans le contrôle de la croissance cellulaire *via* l'augmentation de la traduction des ARNm. Le modèle généralement accepté est que la protéine S6K activée favorise la traduction des ARNm possédant un motif 5'TOP (*Terminal Oligopyrimidine*). Ces ARNm codent exclusivement pour les composants de la machinerie cellulaire de traduction de l'ARNm y compris les protéines ribosomales, les facteurs d'élongation (*eEF2*) et le *poly-A-binding proteins* (*PABP*). Plusieurs détails importants relatifs à la régulation de l'activité de mTOR et l'identité des cibles en aval de S6K activant la traduction des ARNm 5'TOP restent à élucider (15).

La libération du facteur de transcription *eIF4E* et l'activation des kinases S6K1 entraînent la formation de polysomes impliqués dans la traduction. Ainsi, la protéine mTOR, lorsqu'elle est liée à *RAPTOR*, régule la traduction de la cycline D1 permettant la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à S et la traduction de HIF1 et 2 impliqués dans l'angiogenèse. La protéine mTOR, lorsqu'elle est liée à *RICTOR*, permet le contrôle du cytosquellette (figure 8) (16).

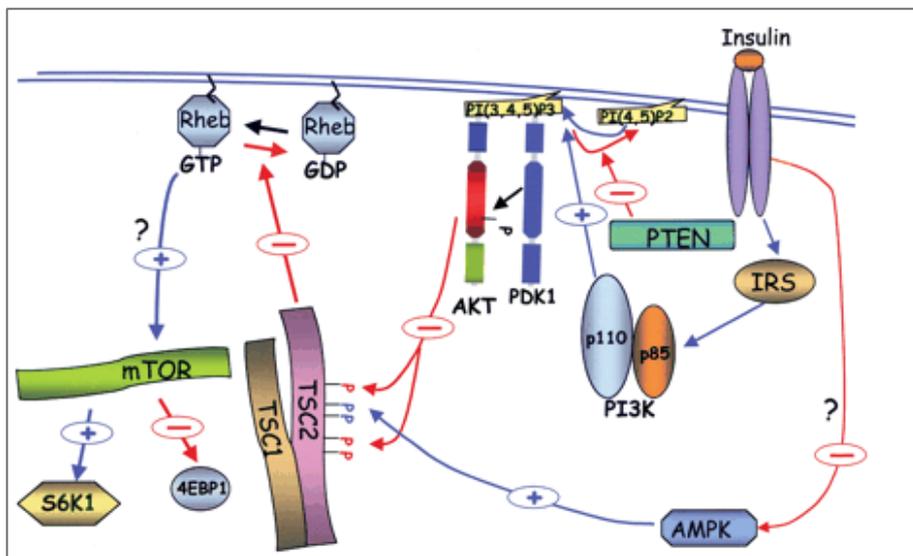


Figure 8 : Voie de mTOR (15)

#### 1.1.1.6. Apoptose

Les tumeurs peuvent résulter d'un défaut de mort cellulaire appelé également apoptose. L'apoptose correspond à la mort programmée d'une cellule. Elle se traduit par la condensation de la cellule, puis par le bourgeonnement de sa membrane plasmatique sans rupture de celle-ci. Enfin elle se termine par la fragmentation de la cellule en corps apoptotiques qui sont phagocytés par les macrophages et d'autres cellules spécialisées ou non.

Elle a pour but de réguler la taille des organes en contrecarrant la prolifération cellulaire, et d'éliminer les cellules devenues inutiles (ex : cellules endométriales en cas d'absence de nidation). L'apoptose permet également d'éliminer les cellules devenues dangereuses comme les cellules ayant des lésions au niveau de leurs ADN, les cellules infectées par des virus ou bien les cellules potentiellement cancéreuses.

L'apoptose est un processus complexe pouvant être déclenché par deux voies majeures appelées voie intrinsèque et voie extrinsèque (figure 9).

La voie intrinsèque est principalement déclenchée lorsque l'ADN d'une cellule est lésé ou bien en cas de privation de facteurs de croissance. Elle fait intervenir les protéines de la famille *Bcl-2*. Cette famille compte une douzaine de protéines qui régulent l'ouverture des pores de transition de perméabilité de la mitochondrie (*MPT* ou *Mitochondrial Permeability Transition*). Ces protéines peuvent être soit anti-apoptotiques comme *Bcl-2* et *Bcl-x<sub>L</sub>* ou bien pro-apoptotiques comme *Bax*, *Bak*, *Bid* ou *Bad*. Elles forment des homo- ou hétérodimères de type *Bax-Bax* ayant une activité pro-apoptotique ou bien de type *Bax-Bcl-2* ou *Bcl-2-Bcl-2* ayant une activité anti-apoptotique. Le rapport entre la concentration

intracellulaire de ces couples pro ou anti-apoptotiques détermine la sensibilité de la cellule à l'apoptose.

En cas de concentration importante de protéines pro-apoptotiques, les pores mitochondriaux s'ouvrent, entraînant la libération dans le cytoplasme de facteurs comme le *cytochrome-c*. Celui-ci interagit avec la protéine cytoplasmique *Apaf-1* et la *procaspase-9* de telle façon qu'un complexe protéique se forme : l'apoptosome. Celui-ci déclenche à son tour une cascade protéolytique de caspases effectrices 3 et 7 déclenchant l'apoptose. En effet, ces caspases correspondent à des cystéines protéases capables de cliver spécifiquement leurs substrats après reconnaissance d'un motif peptidique contenant un résidu aspartate. Ces caspases sont dites « effectrices » car elles participent activement à la destruction de la cellule apoptotique en clivant spécifiquement différents substrats cytosoliques et nucléaires. Il existe plus d'une centaine de protéines différentes. La protéine anti-apoptotique *Bcl-2* fait partie de ces substrats ainsi que les fibres d'actines et de gelsolines responsables de la structure de l'architecture des cellules et de la protéine *PARP* (*Poly-ADP Ribose Polymerase*) correspondant à une enzyme de réparation nucléaire. Les caspases effectrices dégradent également la protéine *ICAD* (*Inhibitor of Caspase Activated DNase*) qui inhibe habituellement dans les cellules non apoptotiques la nucléase *CAD* (*Caspases Activated DNase*). Une fois libérée de son inhibiteur, la *CAD* peut alors fragmenter l'ADN des cellules lors de l'apoptose.

La voie intrinsèque peut également faire appel à la protéine p53, déjà développée précédemment. En effet, en cas de lésions de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire est déclenché permettant soit la réparation de l'ADN soit la synthèse de la protéine pro-apoptotique *Bax* en cas de dommage trop important de l'ADN.

La voie extrinsèque fait intervenir, de son côté, des récepteurs membranaires de type TNFR (*Tumor Necrosis Factor Receptor*), dit « récepteurs de morts », dont les plus étudiés sont les récepteurs *Fas* et *TNF-R1* (*Tumor Necrosis Factor*). Les récepteurs possèdent un domaine intracellulaire, comportant 80 acides aminés, appelé « domaine de mort » ou DD (*Death domain*). La liaison du ligand *FasL* (*Fas Ligand*) à son récepteur *Fas* entraîne la trimérisation de ce dernier ainsi qu'une transconformation de son domaine DD permettant le recrutement à la membrane d'un complexe *DISC* (*Death-Inducing Signaling Complex*). Ce complexe est composé du récepteur *Fas*, du ligand *FasL*, de protéines adaptatrices cytoplasmiques *FADD* (*Fas Associated Death Domain*) et/ou *TRADD* (*TNR Receptor Associated Death Domain*) et de la *procaspase 8*. Cette dernière est ensuite activée par dimérisation pour donner la *caspase 8* entraînant par la suite la cascade protéolytique de caspases effectrices aboutissant à l'apoptose.

La *caspase 8* peut également rejoindre la voie intrinsèque en clivant la protéine *Bid*. Le fragment clivé *tBid* migre alors vers la mitochondrie pour induire l'ouverture des pores mitochondriaux en se liant à la protéine pro-apoptotique *Bax* (8,9,17).

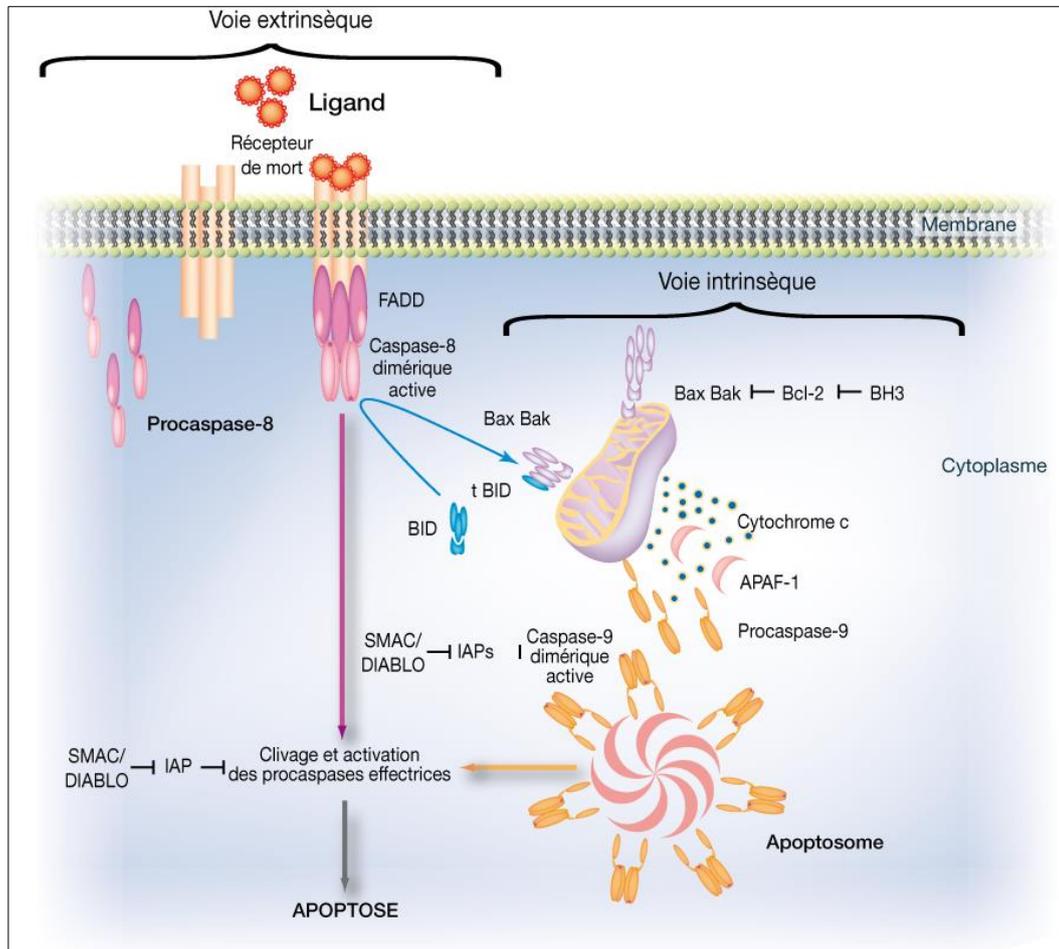


Figure 9 : La voie extrinsèque et intrinsèque de l'apoptose (8)

### 1.1.2. Cellules tumorales

Une cellule saine peut devenir tumorale à la suite d'accumulation de modifications génétiques et épigénétiques (influence de l'histoire de la personne et de son environnement sur l'expression des gènes). Une tumeur se forme alors par accumulation de ces cellules possédant un génome modifié notamment par des mutations génétiques.

La tumeur est dite « bénigne » lorsque ses cellules sont bien encapsulées et qu'elles ont gardé les caractéristiques initiales de leurs cellules d'origines. Mais une tumeur devient « maligne » lorsque ses cellules sont capables d'envahir d'autres tissus, proches de leur localisation d'origine puis dans tous l'organisme, afin de former d'autres sites de croissance : les métastases (18).

On peut également classer les tumeurs selon leurs aspects. On distingue les tumeurs dites « solides », formant une masse individualisée de cellules tumorales, des tumeurs « circulantes » des cellules sanguines, diffusant dans l'organisme (19).

#### *1.1.2.1. Caractéristiques d'une cellule tumorale*

Une cellule est dite « transformée » lorsqu'elle possède certaines caractéristiques spécifiques. L'apparition de telles particularités s'explique par l'altération de gènes (proto-oncogènes) qui habituellement régulent la prolifération et la croissance cellulaire. L'activation de ces gènes altérés aussi appelés oncogènes favorise l'apparition d'erreurs génétiques et donc de tumeur tout comme l'inactivation de gènes appelés « gènes suppresseurs de tumeurs ».

En effet, les cellules tumorales sont morphologiquement différentes des cellules saines, car elles sont arrondies avec un noyau plus volumineux et elles sont plus réfringentes à l'examen microscopique. De plus, ces cellules ont la capacité de proliférer même en l'absence de facteurs de croissance. Sur des modèles *in vitro* de culture cellulaire, les cellules perdent leurs capacités d'inhibition de contact et donc elles ne stoppent pas leurs proliférations au contact des autres cellules. De plus, ces cellules ont acquis la capacité d'induire des tumeurs chez des animaux immunotolérants (4).

Les cellules cancéreuses ont un phénotype dit « malin ». En effet, elles ont acquis des propriétés métastatiques et invasives ainsi qu'une capacité à la néovascularisation et à l'immortalisation. De plus, elles ont perdu leurs capacités à l'apoptose ainsi que leurs mécanismes de rétrocontrôle antiprolifératif donc elles peuvent croître de façon autonome indépendamment des signaux prolifératifs (20).

Ces cellules tumorales ont ainsi acquis, par mutations génétiques, des avantages sélectifs de croissance et la faculté d'échapper au contrôle de prolifération cellulaire. Le patrimoine génétique de ces cellules est conservé de cellule mère en cellule fille (18).

#### *1.1.2.2. Cancérogenèse*

La cancérogenèse correspond à l'ensemble des étapes qui permettent de conduire à la transformation d'un tissu physiologiquement sain en tissu cancéreux. Une seule cellule modifiée peut engendrer la formation d'une tumeur. En revanche, dans la plupart des cas, plusieurs mutations d'un ou plusieurs gènes sont nécessaires pour aboutir à une tumeur et cela se produit au cours de nombreuses années. Ceci pourrait expliquer la prédominance des cancers chez les personnes âgées.

La première étape est appelée « initiation » et correspond à l'apparition d'une mutation non corrigée au sein d'une cellule, spontanée ou liée à l'exposition à un carcinogène chimique ou viral. Cela permet la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse ayant les caractéristiques des cellules tumorales développées précédemment.

Ensuite, la cellule tumorale va se diviser et donner naissance à un clone de cellules altérées possédant toutes le même patrimoine génétique que la cellule d'origine. C'est la « promotion ». Au cours de cette étape débute également l'angiogenèse définie comme le développement de nouveaux vaisseaux à partir du réseau vasculaire existant. Elle sera développée dans la partie suivante car elle joue un rôle important dans le développement tumoral et la dissémination métastatique.

L'étape qui se déroule ensuite est la « progression », correspondant à l'augmentation du nombre de cellules créées ce qui engendre une augmentation du volume de la tumeur. Cette étape ne peut se produire que si la tumeur est correctement irriguée et dépend donc de l'angiogenèse.

Enfin, après développement de la tumeur, des cellules tumorales migrent dans les néo-vaisseaux et envahissent de nouveaux territoires de l'organisme. Il y a formation de métastases : cela correspond à l'étape appelée « invasion » (figure 10) (4,12).

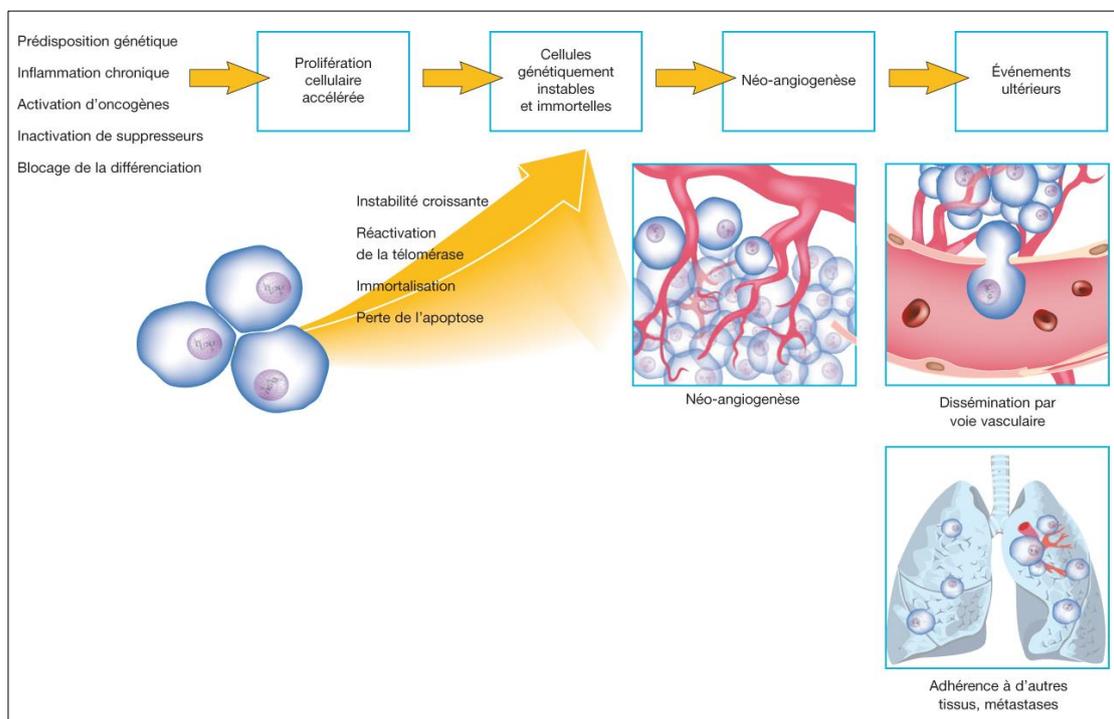


Figure 10 : Mécanisme de cancérisation (21)

### 1.1.2.3. Angiogenèse

La croissance d'une tumeur est limitée par l'hypoxie survenant au cœur de celle-ci lorsque son diamètre devient supérieur à 0,4 millimètre. Cette mesure correspond à la distance au-delà de laquelle la diffusion passive de l'oxygène n'est plus efficace à partir des capillaires tissulaires préexistants. Cette hypoxie entraîne l'arrêt de la prolifération des cellules cancéreuses (8).

L'angiogenèse physiologique correspond au développement des capillaires sanguins tissulaires fonctionnels à partir de capillaires primaires. Elle n'est normalement mise en jeu qu'en cas de réparation tissulaire et lors du renouvellement des capillaires tissulaires.

L'angiogenèse tumorale se déroule en quatre temps. Tout d'abord, *de novo* ou sous l'effet de la présence de facteurs de croissance pro-angiogéniques, la membrane basale d'un capillaire proche de la tumeur se dégrade, puis des cellules endothéliales de celui-ci migrent en direction de la tumeur. Ensuite, ces cellules endothéliales se répliquent pour finalement former une membrane basale autour de l'extension du capillaire (12).

En cas d'hypoxie, des facteurs de croissance pro-angiogéniques (*VEGF*, *PDGF* ou bien *FGF*), sécrétés dans l'environnement des capillaires sanguins, stimulent l'angiogenèse. En effet, cela déclenche la sécrétion d'angiopoïétine 2 par les cellules du stroma. Cette dernière se fixe à un récepteur membranaire appelé *Tie2* présent sur les cellules endothéliales des capillaires primaires. Cela entraîne d'une part la déstabilisation de la structure des capillaires par perte des interactions cellulaires entre les cellules endothéliales et les péricytes et d'autre part l'expression des récepteurs *VEGFR1* par les cellules endothéliales. Ces récepteurs sont habituellement peu exprimés expliquant ainsi le *turn-over* lent du renouvellement des cellules endothéliales dans les conditions physiologiques (demi-vie de 1000 jours). Les cellules tumorales hypoxiques et les macrophages péri-tumoraux sont capables de sécréter du *VEGF* afin d'induire la néo-angiogenèse. Le *turn-over* du renouvellement des cellules tumorales est donc dans ce cas extrêmement rapide (72 heures). De plus, les cellules tumorales et stromales sont également capables de sécréter des protéases et des héparinases qui vont donc libérer d'autres facteurs de croissance angiogéniques séquestrés dans la matrice extracellulaire. La présence du *VEGFR* sur les cellules endothéliales stimule leurs proliférations et les rend dépendantes du *VEGF* sécrété par les cellules tumorales hypoxiques et les macrophages péri-tumoraux. Ensuite, les cellules endothéliales migrent grâce à la projection de lamellipodes puis successivement à l'attachement et au détachement des cellules à la matrice extracellulaire. La formation de néotubules survient ensuite, grâce à la

différenciation des cellules stromales en péricytes, et la stabilisation des molécules d'attache intercellulaire est assurée par l'activation du récepteur *Tie2*. Sous l'effet du *PDGF*, les péricytes et les cellules musculaires lisses forment une membrane basale autour des cellules endothéliales. Enfin, la sécrétion d'inhibiteurs *PAI1* et *TIMP* et de l'angiopoïétine 1 permet de renforcer la stabilisation des cellules endothéliales et des péricytes (8,22,23).

### ***1.1.3. Les gènes impliqués dans le développement des cancers***

Une cellule acquiert un phénotype tumoral à la suite d'altérations de certains de ses gènes se produisant de façon séquentielle au sein de la cellule. L'activation des oncogènes et l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent conduire à la formation de telles cellules (18).

#### ***1.1.3.1. Oncogènes***

Un proto-oncogène est un allèle normal d'un gène qui après modification peut induire la formation de cellules malignes. Habituellement ce gène régule la prolifération et la croissance cellulaire.

Un oncogène correspond à une version d'un proto-oncogène qui a été altérée et par conséquent a acquis une fonction supplémentaire par rapport au proto-oncogène. Il est maintenant capable d'induire la formation de tumeur par un excès anormal d'activité. De plus, une seule copie de ce gène est nécessaire à son expression, il est dit « dominant » (2).

Les oncogènes peuvent être générés à la suite de différents phénomènes :

- Des mutations ponctuelles de l'ADN non corrigées peuvent être à l'origine de la formation d'un oncogène. Dans les cancers du sein, du colon et du poumon, des substitutions sur les gènes de la famille *Ras* ont été décrites. Cela provoque un allongement anormal de la stimulation de la croissance cellulaire car ces gènes sont à l'origine de la synthèse des facteurs mitogènes, responsables de l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire comme expliqué précédemment.

- Des translocations chromosomiques sont également possibles. Dans ce cas un échange de portions d'ADN a lieu entre deux chromosomes. C'est notamment le cas pour le gène *BCR-ABL* issu de la translocation t (9 ; 22) décrite dans la leucémie myéloïde chronique.

- Un gène peut acquérir des copies répétées et voir ainsi son expression augmenter : il s'agit d'amplification génique.

- Un génome proviral d'un rétrovirus peut s'insérer près d'un proto-oncogène. Dans ce cas, des recombinaisons ont lieu et cela engendre des délétions au niveau du provirus et du proto-oncogène. L'organisation du proto-oncogène se voit ainsi modifiée et forme donc un oncogène. Parmi les virus responsables d'un tel phénomène, le papillomavirus et l'adénovirus peuvent être cités.

- Et enfin, des anomalies au niveau de la régulation des gènes peuvent entraîner une surexpression anormale d'un proto-oncogène et être responsables de la formation d'oncogène (4).

Plusieurs familles d'oncogènes existent et on les différencie en fonction des proto-oncogènes dont ils dérivent ou bien par leurs localisations intracellulaires. La liste d'exemples ci-après n'est pas exhaustive mais donne une idée des oncogènes existants :

Tableau 1 : Exemples d'oncogènes(9,12)

Localisation	Nom du gène ou de la protéine	Conséquences de l'altération
Récepteurs de signalisation extracellulaire et intracellulaire	Récepteur <i>Her2</i>	Mutation ponctuelle, formation d'oncoprotéine <i>Neu</i>
	Gène <i>c-ret</i> codant pour les récepteurs tyrosine kinase du <i>GDNF</i> ( <i>glia-derived neurotrophic factor</i> )	Certains cancers papillaires de la thyroïde
	Gène <i>c-erbB</i> codant pour le récepteur tyrosine kinase de l' <i>EGF</i> ( <i>Epidermal growth factor</i> )	Délétion du domaine extracellulaire, formation d'oncoprotéine <i>Erb2</i> impliquée dans les cancers de la vessie, du poumon, du sein, de l'ovaire et de l'estomac.
Protéines transductrices du signal intracellulaire	Gène <i>Ras</i>	Cancers de la vessie et du colon
	Gène <i>Bcr-Abl</i>	Translocation chromosomique, formation du gène Philadelphie présent dans les leucémies

	Gène <i>c-Raf</i> codant pour la protéine <i>Raf</i>	Cancers du poumon
Facteurs de transcription	Gène <i>c-jun</i>	
	Gène <i>c-fos</i>	
	Gène <i>c-myc</i>	Lymphome de Burkitt (cancer des lymphocytes B)
Facteurs de croissance (rare cas)	Gène <i>c-sis</i> codant pour la chaîne $\beta$ du <i>PDGF</i>	Impliqués dans le développement de gliomes
Virus codant pour des activateurs de récepteurs de signaux	Gène <i>v-src</i> du virus du Sarcome de Rous	
	Protéine virale E5 du virus HPV	Activatrice du récepteur du <i>PDGF</i>

### 1.1.3.2. Gènes suppresseurs de tumeurs

Le concept de gènes suppresseurs de tumeurs (GST) a été introduit en 1971 et la découverte du premier GST a eu lieu entre 1986 et 1987. A l'origine, ce terme décrivait un gène dont l'absence favorisait la formation de tumeur et dont le remplacement, dans les cellules qui en étaient dépourvues, permettait le passage d'une cellule maligne à saine. Ce terme a été élargi depuis et est largement utilisé pour une dizaine de gènes (p53, pRb, *Breast cancer* BRCA1 et 2 ...) dont la perte de leurs expressions favorise l'apparition de tumeurs mais dont leurs réintroductions dans une cellule maligne ne permettait pas sa réversion en cellule normale. Ces gènes devraient, de manière plus appropriée, être appelés anti-oncogènes (4).

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont habituellement impliqués dans le contrôle négatif de la prolifération cellulaire. En cas d'inactivation ou de mutations de ces derniers, des tumeurs peuvent se former. Cependant, pour cela, une mutation sur les deux allèles du gène suppresseur de tumeurs doit avoir lieu. Ces gènes sont dits « récessifs » au niveau cellulaire.

Ce caractère permet d'expliquer leur rôle dans les prédispositions héréditaires au cancer. Environ 10 % des cancers ont une origine héréditaire. En effet, ces gènes peuvent faire l'objet soit de mutations somatiques ou germinales. Dans ce dernier cas, la descendance porte un allèle de ce gène muté et une seule mutation du deuxième allèle de ce même gène suffit alors à l'inactiver.

Le rétinoblastome est un cancer héréditaire qui permet d'illustrer ces dires. Une délétion sur un allèle du gène codant pour la protéine Rb du chromosome 13 est à l'origine

de ce cancer. Lors de formes sporadiques du rétinoblastome, on peut observer la formation d'une tumeur au niveau d'un seul œil. Alors que dans les formes familiales, les deux yeux sont atteints. En effet, la probabilité qu'une mutation touche un des  $10^7$  rétinoblastes déjà mutés est forte. Il n'est pas rare d'observer alors plusieurs foyers tumoraux dans chaque œil pour ces formes héréditaires qui surviennent généralement avant l'âge de 3 ans (4,18).

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont regroupés en cinq classes (9,12) :

- Les protéines de contrôle du cycle cellulaire comme la protéine Rb, que nous avons développé précédemment, et la protéine p16 forment une première classe.

- Puis les protéines de réparation de l'ADN, notamment le gène *Atm* impliqué dans la détection des lésions de l'ADN. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (*Breast Cancer*), impliqués dans la réparation des cassures double-brin, font également parti de cette classe.

- Les protéines apoptotiques, en cas d'inactivation, peuvent également être responsables de formation de tumeurs. On peut citer notamment la protéine p53 déjà développée précédemment.

- Ensuite, les protéines stoppant le cycle cellulaire en cas d'anomalies génétiques peuvent également être à l'origine de tumeurs, c'est le cas de la protéine p53.

- Les récepteurs d'hormones ou de signaux liés au développement ainsi que les transducteurs de signaux impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire forment la dernière classe de GST. Par exemple, le facteur  $TGF\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) inhibe la prolifération en se fixant sur son récepteur membranaire et en activant les facteurs de transcription cytosolique *Smad*. Ces derniers induisent l'expression du gène codant pour une protéine p15 responsable du blocage des cellules en phase G1.

## **I.2. Facteurs de risque et prévention**

L'ADN de nos cellules est constamment soumis à des agressions multiples d'origines endogènes ou environnementales. Les altérations engendrées ont la possibilité d'être répétées dans les cellules filles, générant en premier lieu un ADN muté instable.

Un contrôle strict de la réplication de l'ADN et un système de réparation des erreurs performant permettent de ne laisser passer que de rares erreurs. Cependant, malgré cela, des altérations spontanées de l'ADN ou résultant d'une exposition à un agent chimique ou physique se produisent parfois (18).

Deux catégories de carcinogènes peuvent être observées et altérer l'ADN :

- les carcinogènes exogènes comme les produits chimiques, les médicaments, les rayonnements ionisants, les infections, ...

- les carcinogènes endogènes comme un défaut du mécanisme de réparation d'ADN, une anomalie de régulation des événements épigénétiques, une instabilité génétique,... (20).

En effet, l'ADN est intrinsèquement instable et par conséquent des mutations ponctuelles spontanées peuvent avoir lieu et engendrer une modification d'une seule paire de bases dans la séquence de l'ADN. Par exemple, la perte d'un groupement amine d'un 5-méthyl cytosine transforme cette base en thymine. Si aucune correction de cette altération n'a lieu, avant la réplication de l'ADN, la cellule utilisera le brin contenant la base pyrimidique T au lieu de la base purique C comme matrice pour former une paire de base T/A au lieu de C/G. Cette altération sera donc par la suite permanente (12).

Le métabolisme des xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme humain comme les pesticides ou médicaments) conduit à la formation notamment d'électrophiles (benzo(a)pyrène, chlorure de vinyle,..) ou de radicaux libres comme  $\text{CCl}_4$ . Ceux-ci peuvent se lier à des protéines, des lipides ou bien des acides nucléiques entraînant des modifications cellulaires ou génétiques. De plus, la métabolisation des xénobiotiques peut également former des espèces réactives de l'oxygène (ERO) après réaction avec ce dernier. Les ERO, correspondant notamment à des anions peroxydes, peroxydes d'hydrogène ou bien à des radicaux hydroxyles, réagissent avec des protéines, des lipides ou des acides nucléiques pouvant conduire à des altérations cellulaires ou génétiques. A titre d'exemple, le radical hydroxyle est responsable de la majorité des lésions génotoxiques comme des oxydations de bases ou de sucres, des fixations de protéines sur l'ADN (*cross links*) ou bien des cassures simple-brin (*single strand break, SSB*) ou double-brin (*double strand break, DSB*).

Cependant, certains cancérigènes agissent sans nécessité de métabolisation préalable. Certains sont appelés « génotoxiques » car ils agissent directement sur l'ADN (agents initiateurs). Les génotoxiques peuvent engendrer des modifications covalentes de la double hélice de l'ADN par alkylations, adduits interbrins (*interstand cross link, ICL*) ou *via* des cassures simple (*single strand break, SSB*) ou double-brin (*double strand break, DSB*). Ils peuvent également former des structures anormales non covalentes comme les fourches de réplifications arrêtées ou les mésappariements.

Les agents non génotoxiques (agents promoteurs) activent soit des récepteurs de xénobiotiques (récepteurs arylhydrogène AhR de la digoxine, ou des hydrocarbures

aromatiques polycycliques) aidant habituellement à l'élimination des xénobiotiques soit des récepteurs de substances endogènes (récepteurs à l'œstradiol) conduisant dans ce cas à une perturbation endocrinienne ou métabolique (24).

La liste des facteurs de risque du cancer ci-après n'est pas exhaustive mais récapitule les principaux facteurs de risques exogènes et leurs mécanismes d'action responsables de nombreux cancers.

### ***1.2.1. Tabac***

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a reconnu le tabac responsable de nombreux cancers (des voies aéro-digestives supérieures, des poumons, du sein, des voies digestives, ...). Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), 33,2% des décès par cancer chez les hommes, entre 2004 et 2008, sont imputés au tabac contre 23,9% chez les femmes (25,26).

Un groupe de scientifiques, appelé *The IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, identifie les substances, mélanges et expositions potentiellement cancérigènes pour l'Homme et les classe selon 5 groupes (27) :

- Groupe 1 : les agents cancérigènes pour l'Homme,
- Groupe 2A : les agents probablement cancérigènes pour l'Homme,
- Groupe 2B : les agents potentiellement cancérigènes pour l'Homme,
- Groupe 3 : les agents non classés comme cancérigènes pour l'Homme,
- Groupe 4 : les agents probablement non cancérigènes pour l'Homme.

Ainsi une cigarette industrielle contient environ 4800 composés chimiques dont 66 appartiennent au Groupe 1 de la classification nommée précédemment et sont donc reconnus cancérigènes pour l'Homme. La cigarette manufacturée est le mode quasi-exclusif de consommation du tabac dans les pays développés même si d'autres formes de consommation sont de plus en plus utilisées (chicha et cigarette roulée). On peut par exemple retrouver dans la fumée de tabac des produits volatils comme le formaldéhyde et l'acétaldéhyde, des métaux comme le nickel, l'arsenic et le cadmium, des hydrocarbures polycycliques aromatiques comme le benzo(a)pyrène, des dérivés de N-nitrosamines et des nitrosamines spécifiques du tabac (Annexe 1) (26,28).

Ces substances ou leurs métabolites interagissent avec l'ADN des cellules et créent des altérations potentiellement permanentes. Le benzo(a)pyrène, par exemple, contenu dans la fumée de cigarette est transformé par le foie en un puissant mutagène. Ce dernier engendre la conversion d'une guanine en thymine au niveau du gène codant la protéine

p53. L'inactivation de cette protéine p53 est retrouvée dans 60% des cancers pulmonaires humains (12).

Il est donc recommandé de ne pas fumer ou bien d'arrêter de fumer en prévention de l'apparition de cancer. En effet on estime que le sur-risque d'apparition de cancer lié à la consommation de tabac diminue de moitié 10 ans après l'arrêt du tabac (29).

### ***1.2.2. Alimentation et activité physique***

Environ 30% des cancers humains sont probablement liés aux facteurs nutritionnels. La plupart des effets potentiels des facteurs nutritionnels sur l'augmentation du risque de cancer ont été observés sur des cultures cellulaires et/ou avec des animaux de laboratoire et souvent à des doses élevées et cela rend donc complexe leurs études (30,31).

#### ***1.2.2.1. Alimentation***

Cependant, des relations probables et convaincantes entre des facteurs nutritionnels et la localisation de certains cancers ont pu être révélées d'après le rapport du *World Cancer Research Fund (WCRF)* et CIRC fin 2007 (Annexe 2). Ce rapport repose sur des revues scientifiques et des centaines de méta-analyses réalisées par neuf centres internationaux à partir de 7000 articles scientifiques originaux publiés jusqu'en 2006 et identifiés comme pertinents. Vingt et un experts internationaux ont évalué toutes ces revues et méta-analyses de façon indépendante.

Ainsi, la viande rouge, la charcuterie, l'aflatoxine (mycotoxine provenant de la prolifération des moisissures (*Aspergillus flavus*) dans les céréales, arachides, pistaches, figes, ...au cours de culture ou de stockage en cas de conditions climatiques favorables), l'arsenic dans l'eau potable, la supplémentation en  $\beta$ -carotène ont un niveau de preuve convaincante envers l'apparition de certains cancers tels que le cancer du côlon-rectum, du foie ou bien du poumon (30)

Le sel et les produits salés pourraient augmenter de manière probable le risque de cancer de l'estomac. En effet, des études expérimentales sur des animaux ont pu démontrer différents mécanismes d'action : altérations de la muqueuse gastrique, synergies avec d'autres cancérigènes (composés N-nitrosés) ou d'autres facteurs de risque de cancer de l'estomac comme *Helicobacter pylori* (28).

Les compléments alimentaires sont de plus en plus consommés dans le monde pourtant le WCRF déconseille leur utilisation sur une longue période dans le but de prévenir le cancer. On peut nommer par exemple les compléments alimentaires à base de

$\beta$ -carotène. L'ANSM en 2001 recommandait de ne pas dépasser 2,1 mg par jour de  $\beta$ -carotène car, à fortes doses, ils n'ont pas d'effets protecteurs voire ils seraient responsables de l'apparition du cancer du poumon notamment lors d'association avec des cancérigènes comme observés chez les fumeurs (32,33).

Des modifications de la composition des aliments peuvent survenir lors de leurs cuissons et peuvent être également responsables d'apparition de cancer. Par exemple, la combustion de graisses (viandes cuites au barbecue au bois ou charbon de bois) peut former des hydrocarbures aromatiques polycycliques comme le benzo(a)pyrène classé cancérigène pour l'Homme. De plus, la dégradation protéique et le métabolisme des peptides et des acides aminés par la flore du tube digestif peuvent former des métabolites potentiellement toxiques pour l'Homme comme des phénols, de l'ammoniaque, des amines et des indoles (Annexe 3) (30).

#### 1.2.2.2. *Surpoids et obésité*

D'après le rapport du WCRF et CIRC en 2007, la relation entre le surpoids/obésité et les cancers de l'œsophage, du pancréas, du rein, du côlon-rectum, du sein après la ménopause et de l'endomètre est jugée convaincante (30). En effet, une méta-analyse a permis de faire un lien entre l'augmentation du risque de certains cancers et l'augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC. Par exemple, chez les hommes, l'augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> est fortement associée à un adénocarcinome œsophagien (RR 1,52,  $p < 0,0001$ ) et de la thyroïde (1,33,  $p = 0,02$ ). Chez les femmes, cette même augmentation de l'IMC est fortement associée au cancer de l'endomètre (1,59,  $p < 0,0001$ ) et de la vésicule biliaire (1,59,  $p = 0,04$ ) (34).

Plusieurs mécanismes d'action permettent d'expliquer la relation surpoids/obésité et l'augmentation du risque de cancer. Chez des personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 25, on observe une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, de facteurs de croissance et de cytokines (insuline, IGF-1, leptine, hormones sexuelles, ...) qui jouent un rôle important dans la cancérogenèse notamment lors de la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire (35). Par exemple, l'excès de tissus adipeux augmente la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie conduit à la production d'IGF-1 responsable de la prolifération cellulaire. De plus, en cas d'obésité, un état inflammatoire chronique s'installe par l'intermédiaire de l'augmentation de la production de facteurs pro-inflammatoires comme le *tumor-necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), l'interleukine 6, ou bien la protéine C-réactive responsables d'une augmentation de la prolifération cellulaire. Enfin, le tissu adipeux, par nature riche en aromatasés, permet de synthétiser les œstrogènes à partir d'androgènes. Le taux circulant d'œstrogènes est alors

augmenté et cela a des conséquences particulièrement chez la femme ménopausée, qui a habituellement un taux d'œstrogène faible en dehors de tout traitement hormonal substitutif (36). En effet, les cellules endométriales et les cellules de la glande mammaire possèdent de nombreux récepteurs aux œstrogènes qui induisent une multiplication cellulaire une fois activés (32).

#### *1.2.2.3. Activité physique*

Une relation jugée convaincante a été établie entre la pratique d'une activité physique et la diminution du risque de cancer du côlon. Elle est jugée probable pour le cancer du sein post-ménopause et le cancer de l'endomètre.

Une activité physique pratiquée régulièrement permettrait de diminuer le taux circulant de diverses hormones et de facteurs de croissance (insuline, IGF-1). Cela semble également accélérer la transit intestinal réduisant ainsi l'exposition de la muqueuse digestive aux cancérogènes d'origine alimentaire dans le cas du cancer du côlon. De plus, l'activité physique diminuerait la concentration d'œstrogène et stimulerait l'immunité pour les cancers du sein post-ménopause et de l'endomètre (37). La pratique d'une activité physique permettrait également de diminuer le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité correspondant à des facteurs de risque de plusieurs cancers (30).

#### *1.2.2.4. Les recommandations pour la prévention du cancer*

D'après les recommandations du plan cancer 2009-2013, « une alimentation diversifiée et équilibrée, privilégiant l'apport de facteurs protecteurs et limitant la consommation de boissons alcoolisées, associée à la pratique d'une activité physique peut réduire de 30% environ les cas de cancer » (33).

En réponse à ces constatations, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) a été mis en place permettant d'élaborer des recommandations concernant l'alimentation et l'activité physique (Annexe 4). Il repose notamment sur 4 messages sanitaires :

- « Pour votre santé, mangez au moins 5 fruits et légumes frais par jour »,
- « Pour votre santé, pratiquez une activité physique régulière »,
- « Pour votre santé, ne mangez pas trop gras, trop sucré, trop salé »,
- « Pour votre santé, évitez de grignoter entre les repas » (33).

Une étude appelée NutriNet-Santé a pour mission d'aider les chercheurs à mieux comprendre comment la nutrition influence la santé notamment l'apparition de cancer. Elle repose sur le suivi pendant cinq ans de plusieurs milliers de personnes volontaires

acceptant de répondre à des questionnaires sur leurs types d'alimentation, leurs activités physiques et leurs niveaux de santé par internet. Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée sur une large population (500 000 personnes). Cependant, environ 262 000 personnes seulement participent à cette étude qui ne peut donc pas être validée à l'heure actuelle (38).

### *1.2.3. Alcool*

La consommation d'alcool est responsable en 2007 de l'apparition de 10,8% des cancers chez l'homme et 4,5 % chez la femme et correspond à la deuxième cause évitable de mortalité liée au cancer en France (33).

Le rapport du WCRF et du CIRC en 2007 a permis de juger convaincante la relation entre la consommation de boissons alcoolisées et l'augmentation du risque du cancer de la bouche, du pharynx, du larynx de l'œsophage, du côlon-rectum chez l'homme ainsi que du cancer du sein pré et post-ménopause chez la femme et une relation probable a été établie pour les cancers du foie et du côlon-rectum chez la femme (Annexe 2).

Des hypothèses sont données quant aux mécanismes d'action de cancérogène liés à l'alcool. Tout d'abord, il est nécessaire de comprendre le métabolisme de l'alcool dans l'organisme humain afin d'expliquer son implication dans l'apparition de cancers. Après absorption digestive, l'alcool est métabolisé par des enzymes hépatiques, ainsi que par des bactéries de la bouche et du côlon, en acétaldéhyde. En cas de forte consommation d'alcool, l'alcool est métabolisé par le cytochrome P450 2E1 en acétaldéhyde et en espèces réactives de l'oxygène (ERO). Puis l'acétaldéhyde est utilisé par l'acétaldéhyde déshydrogénase pour former de l'acétate. Or, l'acétaldéhyde et les ERO sont susceptibles d'altérer l'ADN (39). Chez une personne consommant régulièrement des boissons alcoolisées, ceux-ci peuvent être présents dans l'organisme en quantité plus ou moins constante. En effet, d'après l'étude de Homann 1997 (40), une production d'acétaldéhyde par la flore microbienne contenu dans la salive en présence d'alcool, avec un effet seuil (> 40g d'alcool/jr) a été observée.

De plus, l'alcool se comporterait comme un solvant au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ainsi, la perméabilité de ces muqueuses face aux cancérogènes comme le tabac augmenterait. Ce phénomène permet d'expliquer la synergie existante entre le tabac et l'alcool dans les cancers des VADS. En effet, l'étude de Squier 1986 suggère que l'éthanol augmente la perméabilité de la muqueuse buccale aux cancérogènes en fonction de la concentration en éthanol (41).

La consommation chronique de boissons alcoolisées entraîne un déficit en folates correspondant lui-même à un facteur de risque de cancer colorectal.

Le taux circulant d'hormones stéroïdiennes se voit augmenté en cas de consommation excessive d'alcool. Or, celles-ci activent leurs récepteurs hormonaux impliqués dans l'apparition du cancer du sein. En effet, d'après l'étude de Dorgan 2001(42), l'alcool pourrait exercer son effet au niveau du sein sur les phases de croissance tumorale et de progression tumorale par l'augmentation des hormones sexuelles circulantes.

La stéatose hépatique, l'hépatite et la cirrhose, correspondant à des facteurs de risque du cancer du foie, seraient favorisées par une consommation excessive d'alcool.

Les doses de consommation d'alcool maximales journalières recommandées dans le PNNS sont deux verres (soit dix grammes d'alcool par verre) pour les femmes et trois pour les hommes (32). Cependant en matière de prévention des cancers, la consommation d'alcool, quelle qu'elle soit, est déconseillée. Il est conseillé de limiter sa consommation d'alcool autant que possible, en quantité et en fréquence, afin de limiter le risque d'apparition de cancer (30).

#### ***1.2.4. Infections virales et bactériennes***

Les infections chroniques provenant d'agents infectieux sont impliquées dans 18% des cancers dans le monde. Ils peuvent utiliser deux mécanismes d'action responsables des cancers. Ils peuvent agir directement, en synthétisant des protéines oncogènes, ou bien indirectement, à la suite d'une inflammation chronique avec nécrose du tissu et régénération (31).

De nombreux agents infectieux sont impliqués dans l'apparition de cancers, seule une partie d'entre eux est énumérée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Liste non exhaustive des agents infectieux potentiellement responsables de cancers (28,31)

Agents infectieux	Mode d'infection	Cancer potentiellement induit
Papillomavirus Humain	Infection sexuellement transmissible	Col utérin et autres
Helicobacter Pylori	Infection transmise par la voie féco-orale ou orale-orale Bactéries présentes dans l'estomac chez 80 à 90% des adultes dans les pays en voie de développement et 50 % dans les pays développés	Estomac
Virus hépatite B	Infection de la mère à l'enfant ou lors d'un rapport sexuel non protégé ou bien lors d'un contact d'une plaie avec du sang infecté	Foie
Virus hépatite C		
Virus Epstein Barr	Infection orale acquise dès l'enfance ou l'adolescence selon le pays d'origine	Lymphomes et carcinomes rhino-pharyngés
Virus de l'immunodéficience Humaine	Agit comme un immunosuppresseur	Sarcome de Kaposi Lymphomes non hodgkinien Cancer de l'anus, du col utérin, ...

### 1.2.5. Expositions aux cancérogènes

L'environnement joue également un rôle important dans la formation des cancers selon l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Nous pouvons notamment citer plusieurs cancérogènes environnementaux avérés et étudiés par *The IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* :

- Le radon qui est classé dans le groupe 1 du CIRC et selon le rapport annuel 2011 de l'InVS, l'inhalation de ce gaz radioactif est responsable de 1200 à 3000 décès annuels par cancer du poumon (43).

- L'amiante est le seul facteur de risque avéré de formation de mésothéliomes. D'après l'InVS il est responsable de 800 à 1200 nouveaux cas par an de mésothéliomes (27,43).

- Les dioxines sont des polluants organiques persistants et sont présents dans de nombreux aliments (viandes, poissons, matières grasses), dans les émanations des incinérateurs des ordures ménagères, le chauffage résiduel ou l'industrie manufacturière. Ces polluants sont classés cancérigènes pour l'Homme d'après le CIRC(44). Ils sont impliqués dans de nombreux cancers notamment le cancer du poumon, le lymphome malin non hodgkinien et le sarcome des tissus mous d'après plusieurs études scientifiques : Baan 2009 (45), Vieil 2008 (46) et Vieil 2011(47).

- les pesticides regroupent de nombreuses substances, on peut citer notamment l'arsenic classé cancérigène pour l'Homme ainsi que le captafol et le dibromure d'éthylène classés comme cancérogènes probables (groupe 2A) (48). L'étude Wigle 2009 a mis en évidence une augmentation du risque de leucémies et de tumeurs cérébrales en lien avec l'utilisation domestique de pesticides par les parents notamment pendant la grossesse et/ou la petite enfance (49).

### ***1.2.6. Œstrogènes***

L'âge des premières menstruations, de la première grossesse, de la ménopause ainsi que le nombre de grossesse serait étroitement lié avec le risque de cancer chez les femmes (28).

Les hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes,..) semblent jouer un rôle important dans le développement des tumeurs, d'après de nombreuses données de la littérature, particulièrement concernant les cancers du sein et ceux des organes reproducteurs chez la femme (endomètre, ovaires).

En effet, l'incidence du cancer du sein est basse chez les filles de moins de 15 ans et il augmente très rapidement après 45 ans. A la ménopause, la production d'œstrogène et de progestérone cesse (28).

Une étude menée par Timothy J.Key en 2011, regroupant les données de la littérature traitant des hormones et du cancer du sein, a permis de conclure à différente relation entre les hormones sexuelles et le risque de cancer du sein. Notamment, le taux élevé d'œstrogène chez les femmes ménopausées double le risque de cancer du sein. Cependant, chez les femmes pré-ménopausées, les données ne permettent pas de conclure mais elles sont compatibles avec une association positive entre œstrogènes et risque de cancer du sein (50).

## II. Traitements

---

### II.1. Thérapies ciblées des cancers

Les premiers traitements anticancéreux mis en place datent de la plus haute Antiquité. En effet à cette époque, l'origine et le mécanisme d'action des tumeurs cancéreuses étaient encore inconnus mais des médecins effectuaient pourtant des exérèses, mettaient en place des emplâtres ou bien utilisaient la cautérisation pour tenter de traiter ces tumeurs. A partir de la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, la radiothérapie fit ses débuts, puis la chimiothérapie émergea vers les années 1930.

Les résultats obtenus n'étant cependant pas totalement satisfaisants, la recherche continua et s'orienta tout particulièrement vers des thérapies dites « ciblées ». L'idée générale étant de rechercher des gènes ou des fonctions responsables d'apparitions de tumeurs cancéreuses et de les cibler à l'aide d'un traitement afin d'en bloquer les effets.

Les premiers médicaments utilisant le ciblage au niveau moléculaire sont le 5-FU®, inhibant la thymidilate synthétase, et le Méthotrexate®, inhibant de son côté la dihydrofolate réductase. Dans les deux cas, la synthèse de l'ADN s'en voit ainsi bloquée mais ces cibles sont malheureusement communes à toutes les cellules, même si elles sont présentes en plus grand nombre dans les cellules fortement engagées dans la prolifération comme les cellules tumorales. Cependant ce critère reste faiblement sélectif pour épargner les tissus sains notamment ceux ayant une intensité mitotique intense comme l'intestin, la moelle osseuse, la peau et les muqueuses, etc.

Des cibles plus spécifiques des types de tumeur sont donc recherchées (figure 11). Nous pouvons citer notamment le récepteur HER-2 reconnu par un anticorps monoclonal : Herceptin® trastuzumab. Le récepteur HER-2 n'est présent qu'à la surface des cellules du sein et de l'ovaire et il est surexprimé dans environ 20 % des cancers du sein d'après l'étude de Salmon 1989 (51).

L'inhibiteur de tyrosine kinase Glivec® imatinib inhibe, quant à lui, l'activité tyrosine kinase d'une protéine oncogénique n'existant que dans la leucémie myéloïde chronique.

Les molécules anti-angiogéniques ciblent, de leur côté, les vaisseaux sanguins néoformés indispensables aux cellules tumorales afin de couvrir leurs besoins métaboliques anormalement élevés. On peut nommer notamment Avastin® bevacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le *VEGF* et largement utilisé dans les cancers coliques métastasés (21).

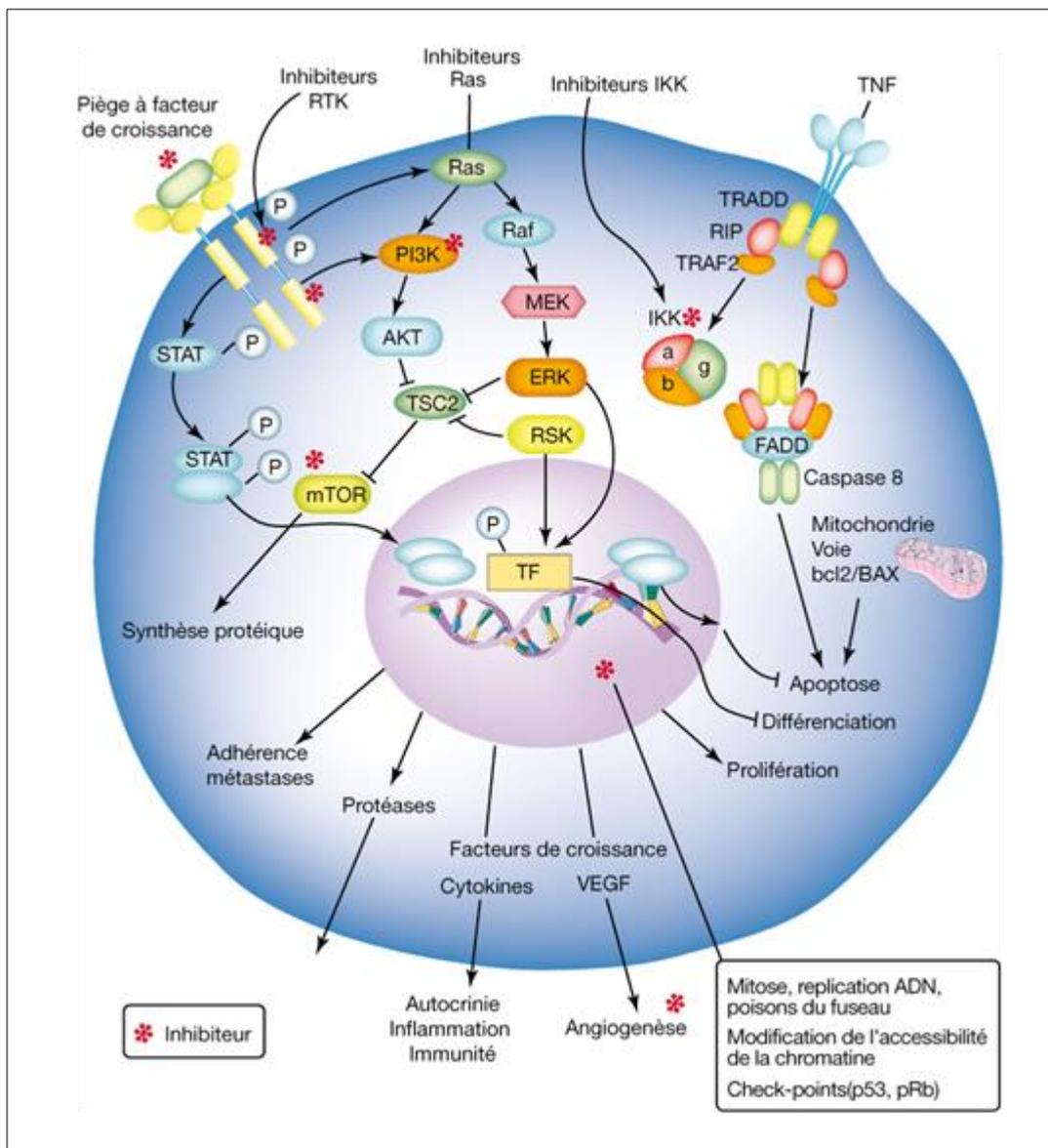


Figure 11 : Les cibles cellulaires des thérapies ciblées du cancer (21)

## II.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Ce sont des cytotoxiques intracellulaires ciblant les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase et bloquant leur activité tyrosine kinase.

### II.2.1. Récepteurs à activité tyrosine kinase

A l'heure actuelle, plusieurs centaines de gènes codant pour des tyrosines kinases présumées sont connus, mais seulement une soixantaine de récepteurs tyrosine kinase ont été à ce jour identifiés (9).

Les récepteurs à activité tyrosine kinase peuvent être divisés en deux groupes : les récepteurs tyrosine kinase (RTK) et les récepteurs couplés à une tyrosine kinase (RCKT). Dans le dernier cas les récepteurs sont dépourvus d'activité enzymatique.

En effet après fixation de leur ligand, une dimérisation ou une trimérisation de ces RCKT a lieu et entraîne le recrutement (au niveau de la membrane cellulaire) ainsi que l'activation de tyrosine kinase cytosolique telles que les *Janus Kinases (JAK)*.

Les récepteurs tyrosine kinase sont, quant à eux, impliqués dans la signalisation et donc dans le bon déroulement du cycle cellulaire. Ces récepteurs possèdent une hélice  $\alpha$  transmembranaire et une activité intrinsèque de protéine tyrosine kinase au niveau du domaine cytosolique. Ils sont composés de trois domaines : une région extracellulaire correspondant au domaine de liaison du ligand, une courte séquence transmembranaire et une région intracellulaire possédant le domaine à activité tyrosine kinase.

La liaison du ligand sur le RTK entraîne une transconformation de celui-ci aboutissant, pour la plupart des RTK, à une dimérisation des récepteurs. En effet, certains récepteurs sont dimérisés avant la fixation de leurs ligands comme le récepteur à l'IGF-1. La dimérisation déclenche, par la suite, l'activation de leurs domaines tyrosine kinase. Une fois activée, la tyrosine kinase catalyse la phosphorylation des RTK. Cette autophosphorylation crée des sites de fixation de protéines spécifiques qui sont à leur tour phosphorylées et recrutent d'autres protéines spécifiques (*Sos*, *GBR2* et *RAS*) jusqu'à l'activation de protéines kinases telles que *MAPK* et les protéines kinases de la voie *PKB/PDK*.

Plusieurs familles de RTK sont impliquées lors de la transition G0/G1. On y retrouve notamment les récepteurs de la famille HER (*Human Epidermal Growth Factor*), KIT, PDGFR (9,12).

#### II.2.1.1. Mécanismes moléculaires des récepteurs à activité tyrosine kinase

Le génome humain possède 518 kinases et beaucoup d'entre elles jouent un rôle important dans la croissance cellulaire et l'apoptose. Elles forment donc des cibles intéressantes pour le traitement des cancers. Pour comprendre les mécanismes d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase il est donc nécessaire d'expliquer tout d'abord les mécanismes moléculaires des tyrosines kinases.

Les protéines tyrosine kinase amplifient et contrôlent les signaux intracellulaires en effectuant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosines sur d'autres protéines

voire sur elles-mêmes. Lors de leur activation, les kinases lient l'ATP et le groupement phosphate terminal de l'ATP est transféré sur le substrat.

Les kinases possèdent une structure de liaison à l'ATP relativement commune. Le domaine catalytique des kinases est composé d'un lobe N-terminal constitué lui-même d'un brin  $\beta$  contenant une hélice  $\alpha$ , appelée hélice  $\alpha$ C. Le lobe C-terminal est quant à lui de nature  $\alpha$ -hélicoïdal et un brin court, appelé « région charnière », relie les deux lobes. Le site de liaison de l'ATP se situe entre les deux lobes où l'ATP constitue la liaison hydrogène critique interagissant avec la « région charnière ». La boucle P, riche en glycine également appelée boucle liant le phosphate, et la séquence G-X-G-X-X-G ont un rôle important dans la dynamique du domaine de la kinase. Leurs conformations sont déterminantes dans la forme du site de liaison de l'ATP.

Dans la forme active de la kinase, un motif Asp-Phe-Gly, appelé *DFG motif*, localisé juste avant la boucle d'activation, adopte une conformation particulière avec l'ensemble Asp et Phe tourné vers le site de liaison, c'est la conformation *DGF-in*.

Différents états inactivés des kinases ont été mis en évidence. L'un d'entre eux est appelé *DFG-out*. Dans ce cas, la Phe du *DFG motif* est positionnée dans le site de liaison de l'ATP bloquant efficacement l'accès de l'ATP à son site de liaison. Ainsi, la phosphorylation du résidu tyrosine à la boucle d'activation par une autre kinase est incompatible avec cette conformation.

Une seconde forme inactivée de la kinase conserve le motif *DFG-in* mais conduit à l'inactivation de la kinase par la rotation et le déplacement de l'hélice  $\alpha$ C, appelée forme inactive *C-helix-out*. Cette conformation peut altérer la nature du site de liaison de l'ATP. Par exemple, lors de la rotation de l'hélice  $\alpha$ C dans le récepteur *EGFR*, l'acide glutamique se retrouve orienté vers le solvant plutôt que vers le site de liaison de l'ATP. Cette conformation perturbe un pont de sel entre l'acide glutamique et le résidu lysine catalytique. Or ce pont est essentiel dans le positionnement des groupes phosphates  $\alpha$  et  $\beta$  de l'ATP et est donc primordial pour l'activité catalytique de la protéine. De plus, l'hélice  $\alpha$ C attire également la boucle P vers le bas et réduit donc la fente de liaison de l'ATP (52).

#### II.2.1.2. Les récepteurs de facteurs de croissance épidermique : HER

La famille HER (*Human Epidermal Growth Factor Receptor*) est composée de 4 types de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase : HER-1 (ou Erb-B1 ou

EGFR), HER-2 (ou HER-2/neu ou ERB2), HER-3 et HER-4. Leur structure globale est relativement proche et est composée d'un domaine extracellulaire de fixation du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase (figure 12). Chez les vertébrés on dénombre 11 facteurs de croissance se liant à ces récepteurs : EGF, Amphirégine, TGF $\alpha$ , Epigène, Bêtacelluline, HB-EGF, Epiréguline et 4 isoformes de Neurégulines (53).

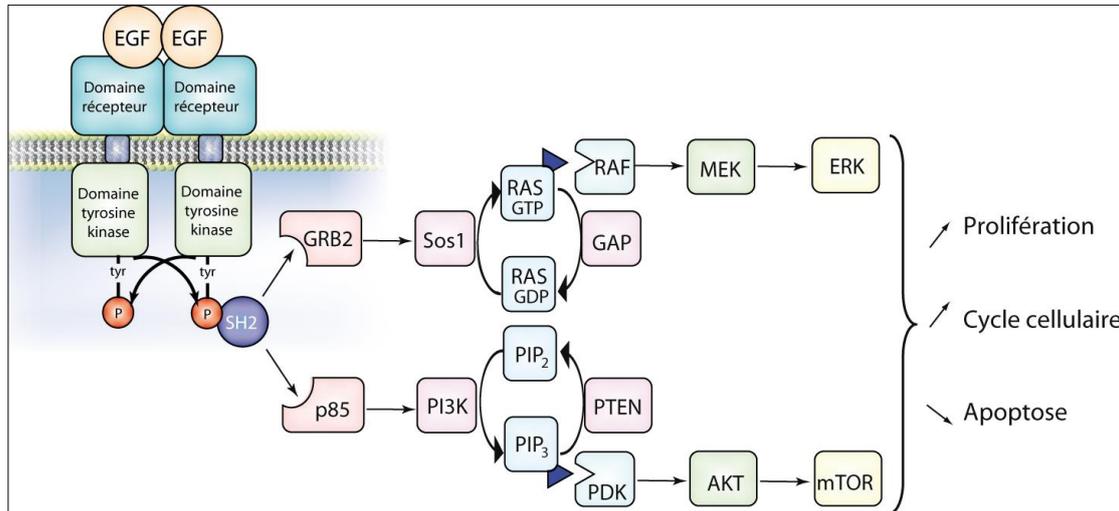


Figure 12 : Représentation schématique du récepteur de l'EGF et des deux voies importantes de transduction des signaux de prolifération et de survie cellulaires : la voie des MAPK et la voie de la PI3K (54).

Des altérations quantitatives et qualitatives des récepteurs HER-1 ont parfois lieu et expliquent ainsi leur rôle oncogénique (53,54) :

- La surexpression du récepteur HER-1, engendrée par une amplification ou une augmentation du degré de transcription de l'*EGFR*, est majoritairement observée dans les cancers d'origine épithéliale comme notamment les cancers de l'ovaire, du côlon, des voies aérodigestives supérieures, des cancers bronchiques non à petites cellules, du pancréas, etc.

- Les mutations du domaine extracellulaire de l'*EGFR*, d'une part, entraînant une configuration dépliée permanente et permettant la dimérisation du récepteur en absence de son ligand, sont observées dans de nombreux glioblastomes. D'autre part, des mutations, délétions et insertions, portant sur des exons, sont observées dans des cancers bronchiques non à petites cellules.

Le récepteur HER-2 est en permanence en configuration dite « ouverte » permettant l'exposition de son bras de dimérisation, situé sur le domaine II du récepteur, à un autre récepteur de la famille HER. Ainsi l'activation des récepteurs HER-2 n'est pas dépendante d'un ligand contrairement au récepteur HER-1. La dimérisation des récepteurs

HER-2 (homo- ou hétéro-dimérisation) conduit à leur autophosphorylation puis au recrutement de protéines possédant des motifs PTB ou SH2 comme *GRB2* ou *SOS* (figure 13).

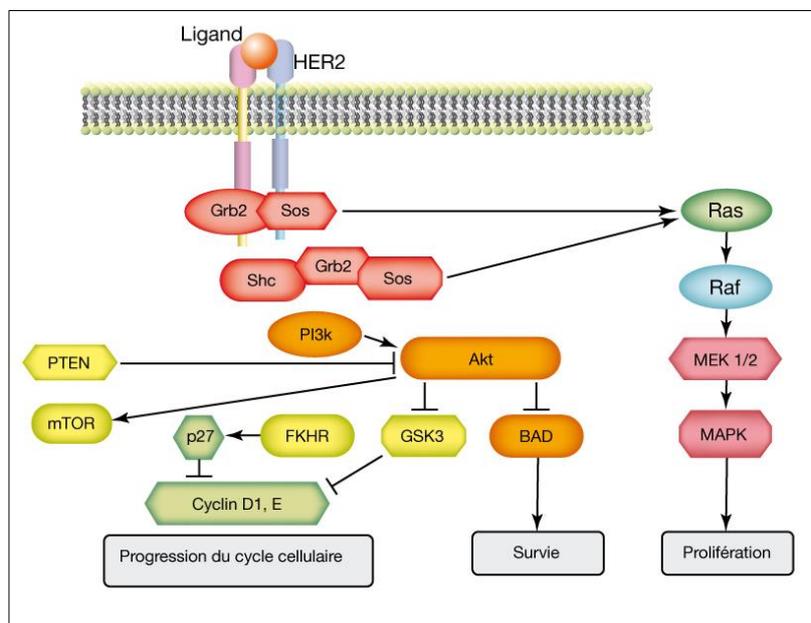


Figure 13 : Voie de signalisation intracellulaire induite par l'activation de HER2 (21)

La surexpression du récepteur HER-2, engendrée par une amplification génique, est retrouvée dans environ 10 % à 15% des cancers du sein non métastatiques et 20 % à 25 % des cancers gastriques métastatiques ou avancés (54).

### II.2.1.3. Les récepteurs du facteur de croissance des cellules souches : KIT

Les récepteurs KIT (*Hardy-Zucherman 4 feline sarcoma viral (V-KIT) oncogene homolog*) appartiennent à la famille des récepteurs tyrosine kinase et sont présents à la surface cellulaire à l'état de monomère inactif. La fixation de son ligand *SCF (Stem cell factor)* induit la dimérisation du récepteur, puis l'autophosphorylation des résidus tyrosine du récepteur. Ces résidus tyrosine phosphorylés servent de sites d'amarrage aux molécules adaptatrices comme la phosphatidylinositol-3-kinase. La phosphorylation de ces molécules adaptatrices entraîne l'initiation de nombreuses cascades de signaux d'activation cellulaire modulant notamment la prolifération cellulaire et l'apoptose.

La surexpression de KIT est mise en évidence dans de nombreux types tumoraux : leucémies, cancers bronchiques à petites cellules, cancers du sein et de l'ovaire, sarcomes des tissus mous dont les *GIST (gastro-intestinal stromal factor)*, etc... Les *GIST* sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif dans lesquelles des mutations du gène KIT sont présentes dans 95 % des cas (53,54,56).

#### II.2.1.4. Les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes : PDGFR

Les *PDGFR* sont composés de 2 types de récepteur : *PDGFR $\alpha$*  et *PDGFR $\beta$* . Ils possèdent un domaine extracellulaire composé de 5 types d'immunoglobuline et d'un domaine intracellulaire constitué de deux tyrosines kinases et d'un domaine C-terminal. Les deux types de récepteur peuvent s'associer pour former des homo- ou hétérodimères après fixation de leurs ligands actifs uniquement sous formes dimériques : *PDGFR-A*, *-B*, *-C*, et *-D*. Ainsi, l'activité tyrosine kinase du récepteur est déclenchée, conduisant à l'autophosphorylation de ce dernier et enfin à la transduction du signal de manière identique aux récepteurs KIT (53,54).

Les *PDGFR* sont impliqués dans de nombreuses voies de signalisation car ils interagissent avec plusieurs domaines SH2 (*Src Homology domain 2*), PTB (*Phosphotyrosine-Binding domain*) qui reconnaissent eux-mêmes les résidus tyrosine phosphorylés, SH3 (*Src Homology domain 3*) reconnaissant les régions riches en proline, et PH reconnaissant les phospholipides membranaires (*Pleckstrin homologie*). Ces différents domaines constituent de nombreuses enzymes comme la PI<sub>3</sub>-kinase (2 domaines SH2 sur sa sous-unité p85), la PLC- $\gamma$  (SH2 et SH3), la famille Src des tyrosines kinases, les GTPase activant la protéine *Ras* (2 domaines SH2) et bien d'autres encore. L'activation de la PI<sub>3</sub>-kinase déclenche la voie PI3k/Akt et l'activation de la protéine *Ras*, celle des MAPKinases expliquée précédemment. Ainsi les *PDGFR* interviennent donc dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose mais aussi dans la migration cellulaire (57).

De plus, des *PDGFR* sont également impliqués dans le processus d'angiogenèse. En effet des récepteurs au *PDGF-B* sont exprimés par les péricytes. Ces derniers correspondent à des cellules péri-endothéliales qui sont notamment nécessaires à la formation de néo-vaisseaux (58).

Des mutations « gain de fonctions » du *PDGFR $\alpha$*  sont ainsi détectées dans 5 à 10 % des *GIST* métastatiques et 20 % des *GIST* localisées. De plus, on observe des réarrangements chromosomiques, impliquant les gènes *COL1A1* et *PDGFR $\beta$* , dans la grande majorité des dermatofibrosarcomes de Darier-Ferrand (53,54).

#### II.2.1.5. Les récepteurs des facteurs de croissance des endothéliums vasculaires : VEGFR

La famille des récepteurs aux VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) est composée de 3 types de récepteur tyrosine kinase : VEGFR-1, 2 et 3 et de 2 corécepteurs : neuropiline et HSPG (*Heparan sulfate protéoglycans*). Ils sont présents essentiellement à la surface membranaire des cellules endothéliales. Les récepteurs sont constitués d'un domaine extracellulaire où se lie le ligand et contient 7 domaines de type immunoglobuline, d'un domaine transmembranaire ainsi que d'un domaine intracellulaire contenant le domaine tyrosine kinase. (59).

Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ligands de ces récepteurs, forment une famille de six polypeptides : VEGF-A, B, C, D, E et PlGF (*Placenta Growth Factor*). La liaison de ces ligands au domaine extracellulaire d'un récepteur VEGFR entraîne sa dimérisation et l'activation de son domaine tyrosine kinase par *trans*-autophosphorylation puis l'initiation du signal de transduction intracellulaire et entraîne l'activation des voies de prolifération cellulaire (voie Raf/MEK/ERK) et de survie (voie PI3K-AKT).

L'activation des récepteurs VEGFR entraîne de nombreuses réponses biologiques. Ils sont responsables de plusieurs processus comme l'angiogenèse, la perméabilité vasculaire, le recrutement des cellules de l'inflammation. De plus, le VEGF-A, qui est le plus étudié, joue un rôle clé dans l'angiogenèse en augmentant la survie des cellules endothéliales, la prolifération cellulaire et la capacité de migration et d'invasion des cellules (22,53,60–62).

Une expression importante de VEGF et VEGFR-2 est observée dans les carcinomes non à petites cellules et est signe d'un mauvais pronostic (4).

#### II.2.1.6. Les tyrosines kinases Janus Kinases : JAK

Les récepteurs couplés à une tyrosine kinase sont également ciblés par les ITK. Ce sont les récepteurs de cytokines. Ils ne possèdent pas d'activité enzymatique intrinsèque mais sont associés à des tyrosines cytoplasmiques appelées les *Janus kinases* (JAK).

Les cytokines correspondent à des médiateurs autocrines ou paracrines régulant la prolifération et la différenciation cellulaire. Elles sont impliquées notamment dans la réponse immunitaire, la réaction inflammatoire et l'hématopoïèse.

Les récepteurs de cytokines forment des dimères ou des trimères et sont associés avec 1 ou 2 des quatre *JAKs* suivantes : *JAK1*, *JAK2*, *JAK3* et *Tyk2*. Les *JAKs* sont dépourvues de domaines SH2 ou SH3.

Les récepteurs de cytokines sont généralement composés de 2 ou 3 chaînes polypeptidiques différentes :

- Une chaîne  $\alpha$  déterminant la spécificité et l'affinité de la liaison cytokine-récepteur,
- Une chaîne  $\beta$  et éventuellement  $\gamma$  permettant la transduction du signal.

Chaque chaîne possède :

- Une région extracellulaire N-terminale, composée d'un module de liaisons des cytokines présentant 2 domaines *CBD* (*cytokine binding domain*) et un motif conservé Trp-Ser-X-Trp-Ser où X est un acide aminé quelconque,
- Une courte séquence membranaire hydrophobe,
- Une région intracellulaire C-terminale dépourvue d'activité kinase mais associée à une *JAK*.

La liaison d'une cytokine à la chaîne  $\alpha$  du récepteur provoque la dimérisation ou trimérisation de celui-ci modifiant ainsi la transconformation de ces derniers. Cela permet le recrutement à la membrane d'une *JAK* et son activation. Par la suite, les *JAK* de chaque récepteur se transphosphorylent et phosphorylent leurs récepteurs créant ainsi un site d'ancrage pour des protéines cytosoliques, facteurs de transcription à domaines SH2, tels que les *Signal Transducer and Activator of Transcription* (*STAT*). Après fixation d'une protéine *STAT* aux sites d'arrimage de chaque récepteur, les *JAK* phosphorylent les *STAT* à leur tour. Cela a pour effet de dissocier les *STAT* des récepteurs et de les dimériser *via* leurs domaines SH2. Les *STAT* dimérisées se déplacent ensuite vers le noyau cellulaire où elles se lient à d'autres protéines régulatrices avant de se fixer à l'ADN. Cela entraîne la transcription de gènes codant pour de nombreuses protéines.

Il existe 5 types de protéine *STAT* et chacune sont composées d'un domaine SH2 possédant deux fonctions. Premièrement, il sert d'intermédiaire au niveau du site d'arrimage lors de la liaison entre le récepteur de cytokine phosphorylé et la protéine *STAT*. Deuxièmement, le domaine SH2 de la protéine *STAT* libérée sert également d'intermédiaire au niveau de la liaison entre les deux protéines *STAT* dimérisées.

Ils existent de nombreuses cytokines et hormones activant la voie de signalisation *JAK-STAT*. Ainsi, l'érythropoïétine (*EPO*) se lie à un récepteur de cytokine (*EPOR*) couplé

à une *JAK2* activant par la suite une *STAT5*. Cette dernière stimule la transcription des gènes impliqués dans la production d'érythrocytes (9,10,63).

Dans 90% des polyglobulies de Vasquez, et 50 % des splénomégalies myéloïdes et des thrombocytémies essentielles, une mutation G vers T du nucléotide 1849 (exon 12) du gène *JAK2* a été découverte. Cela provoque la substitution d'une valine en phénylalanine en position 617 de la protéine. Cette mutation est localisée dans le domaine *JH2* de la *JAK2*. Il s'agit d'un domaine pseudo-kinase impliqué dans l'auto-inhibition de l'activité tyrosine kinase (13).

### ***II.2.2. Pharmacologie des inhibiteurs de tyrosine kinase et effets secondaires***

Les inhibiteurs de tyrosine kinase interagissent tous avec des récepteurs tyrosine kinase présents sur la membrane des cellules tumorales mais ils ont des cibles différentes (EGFR, KIT ou PDGFR) et des actions différentes.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont classés selon leurs modes de liaison à leurs cibles (64,65):

- Les ITK de type I se lient à la conformation *DGF-in* de la kinase au niveau de la poche de l'ATP et empêchent la phosphorylation par inhibition compétitive du site de liaison de l'ATP.
- Les ITK de type II se lient à une poche hydrophobe directement adjacente au site de liaison de l'ATP présente dans la conformation *DGF-out* et bloquent ainsi la kinase en conformation inactive.
- Les ITK de type III sont allostériques et modifient donc la conformation spatiale du récepteur ainsi que le site de liaison à l'ATP.

Les ITK étudiés ci-après correspondent uniquement aux formes orales présentées à l'officine.

### II.2.2.1. Glivec® imatinib

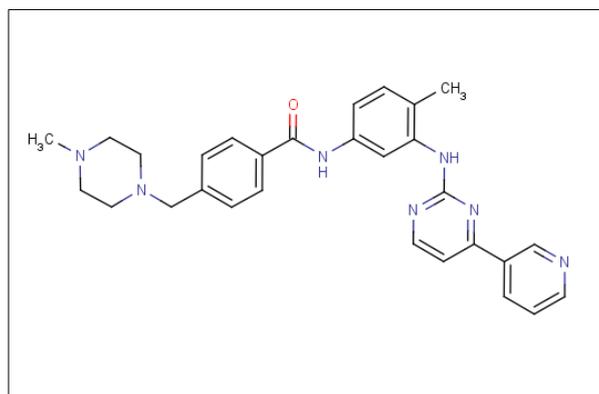


Figure 14 : Imatinib ou STI571 (66)

#### Mécanisme d'action :

L'imatinib (figure 14) également connu sous le nom de STI571 entre en compétition avec l'adénosine triphosphate nécessaire à l'activation des protéines kinases qu'il inhibe. Il inhibe principalement trois protéines kinases : la protéine *Bcr-Abl*, les récepteurs *KIT* et *PDGFR* (67).

L'imatinib est un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase *Bcr-Abl* *in vitro* et *in vivo* démontré par les essais cliniques du D<sup>r</sup> Brian J. Druker et stoppe la prolifération des cellules hématopoïétiques exprimant *Bcr-Abl* (68). Il inhibe ainsi la prolifération cellulaire et induit l'apoptose dans les lignées cellulaires *Bcr-Abl* positives et dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou LAL (leucémie aigüe lymphoblastique). C'est une thérapie de première ligne.

Naturellement, la protéine *C-Abl* (*Abelson murine leukemia viral oncogene*) favorise la ramification filamenteuse et l'extension d'appendices cellulaires donc elle intervient surtout dans le contrôle du cytosquelette et de la forme cellulaire. Or cette protéine à une activité kinase incontrôlée et permanente lorsqu'une translocation réciproque se produit. En effet, il s'agit d'une fusion entre le gène *Bcr* (*Breakpoint cluster region*) du chromosome 22 et une partie du gène *Abl* du chromosome 9. Cela entraîne la formation d'une oncoprotéine *Bcr-Abl*, appelée également « chromosome philadelphie », découverte en 1960 par Nowell et Hungerford. Dans 90% des cas cette cassure a lieu au niveau du chromosome 22 dans la région *M-Bcr* (*major*). La protéine *Bcr-Abl* est une protéine membranaire possédant un domaine à activité kinase provenant du domaine *SH1* de *Abl* et la partie *Bcr* possédant le site de dimérisation.

Bcr-Abl peut activer de nombreuses protéines transductrices de signaux intracellulaires même si celles-ci ne sont pas des substrats naturels de *Abl*. La kinase *JAK2* et la protéine *STAT5* sont donc activées par Bcr-Abl. Or *STAT5* est un facteur de transcription et se lie aux séquences promotrices. *STAT5* active la transduction de gènes impliqués dans l'activation de la transcription. Si la translocation chromosomique a lieu dans une cellule hématopoïétique de la moelle osseuse, cela peut aboutir à une leucémie myéloïde chronique (12,69).

L'imatinib inhibe également les récepteurs *KIT* d'après l'étude de Druker en 2000 (70). Lorsque les récepteurs *KIT* sont mutés, ils peuvent conduire à l'apparition de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Les GIST correspondent aux sarcomes du tube digestif les plus fréquents (67). L'imatinib inactive l'oncoprotéine c-KIT d'après l'étude de Tuveson de 2001 (71).

L'imatinib est également indiqué dans le traitement des patients atteints du syndrome myéloprolifératif correspondant à une variante du syndrome d'hyperéosinophilie (72). Le syndrome myéloprolifératif est caractérisé par une fusion aboutissant à la synthèse de la tyrosine kinase dérégulée *FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  (*Flip1-like1- Platelet Derived Growth Factor receptor  $\alpha$* ) (73). Le gène de fusion *FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  est produit par une délétion interstitielle de 800 kb au niveau du chromosome 4q12 (74). Chez chaque patient, le point de cassure dans *FIP1L1* et *PDGFR* est différent. Cette délétion entraîne l'activation de la tyrosine kinase *FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  aboutissant à une surproduction de cellules éosinophiles dans la moelle osseuse et le sang en induisant l'expression de *c-Myc* par la voie ERK et JNK précédemment décrites (75).

Relation structure/activité avec la protéine *Abl* :

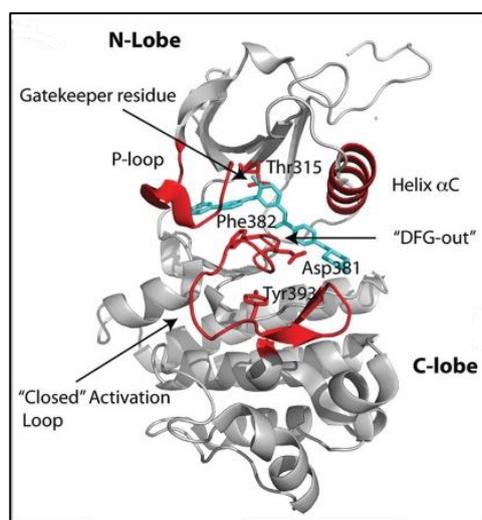


Figure 15 : Structure cristalline du domaine kinase de la protéine *Abl* dans le complexe ATPasique avec l'imatinib (76)

L'imatinib se lie entre les extrémités N- et C- terminales des lobes de *Abl* et s'étend sur la quasi-totalité de la kinase. Le phenyl central de l'imatinib se rapproche de la Thr315 de *Abl* contrôlant l'accès au domaine catalytique. Le domaine à droite de l'imatinib : la pyridine et la pyrimidine ainsi que le domaine à gauche : benzamide et pipérazine sont écartés d'un angle de 120° permettant à l'imatinib de se loger dans la poche de l'adénine (figure 15). La plupart des interactions entre l'imatinib et la protéine *Abl* sont de type Van Der Waals ou hydrophobe (76).

L'imatinib possède un groupement 1,3 diaminobenzène formant une liaison hydrogène avec Thr315 et une autre avec Glu286. L'azote du groupement pyridine forme une liaison hydrogène avec la Met318 et le carbonyle de l'amide donne une liaison hydrogène avec Asp381. De plus, l'imatinib possède un 4-méthyl-1-pipérazine participant à une liaison hydrogène avec Ile360 et His361 et jouant un rôle important dans la solubilité de la molécule (77).

L'imatinib forme un complexe avec la forme *DGF-out* de la protéine *Abl* et bloque donc la protéine en configuration inactive (52).

Relation structure/activité avec le récepteur KIT :

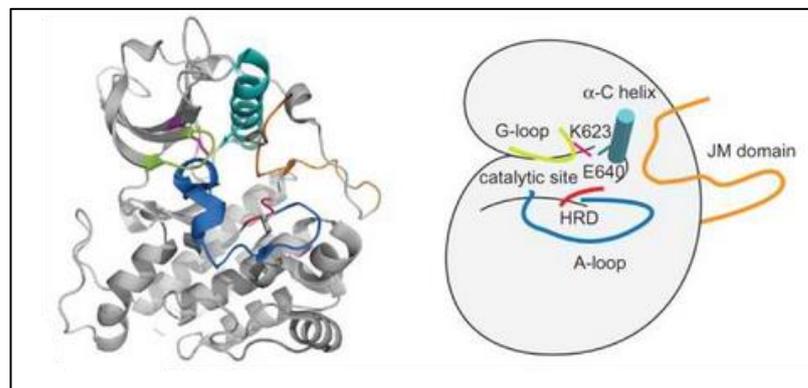


Figure 16 : Structure caractéristique du domaine catalytique KIT en conformation inactivée (67)

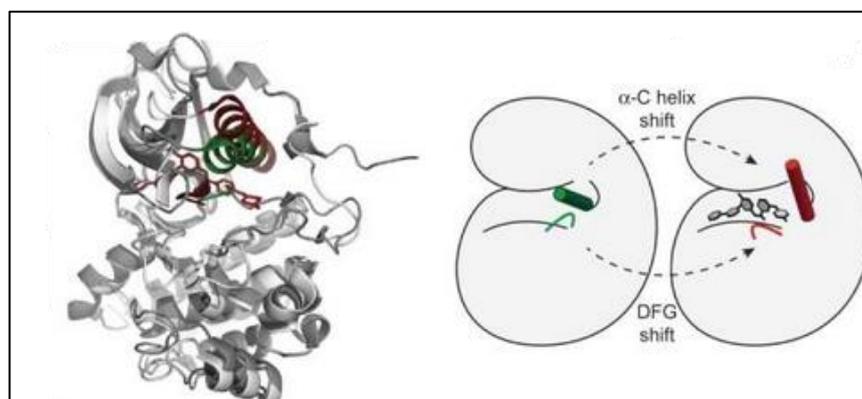


Figure 17 : Structure caractéristique du domaine catalytique KIT en conformation inactivée par l'imatinib (67)

Comme de nombreuses protéines kinases, *KIT* possède un domaine kinase bilobé avec une poche pour lier le substrat à l'ATP (figures 16 et 17). Ces lobes sont mobiles l'un en vers l'autre ce qui provoque l'ouverture ou la fermeture du site catalytique de la kinase grâce à l'hélice  $\alpha$ -C. Le domaine G-loop, K et A-loop permettent le positionnement de l'ATP et le transfert du groupement phosphate sur le substrat. La région juxtamembranaire est inhibée automatiquement et maintient la kinase en position fermée. Cependant la transphosphorylation de cette région permet d'ouvrir la kinase. La configuration activée de la kinase est ensuite stabilisée par la transphosphorylation de la *A-loop*. La *A-loop* est composée à son début d'un motif DFG pour D aspartate, F phenylalanine et G glycine. Une fois activée *DFG-in* est tournée vers la poche contenant le nucléotide et cela aide donc à coordonner la liaison avec l'ATP.

Lorsque l'imatinib se lie au domaine catalytique de KIT, cela empêche l'hélice  $\alpha$ -C et le motif DFG de la protéine KIT de se rapprocher et bloque donc la kinase en conformation inactivée (67).

#### Relation structure/activité avec le PDGFR :

La relation structure activité de l'Imatinib avec PDGFR n'est pas à ce jour documentée.

#### II.2.2.2. Sprycel® dasatinib

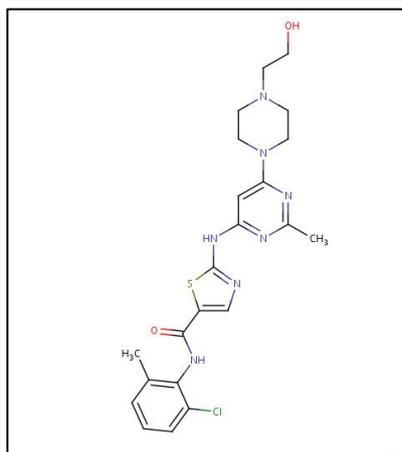


Figure 18 : Dasatinib ou BMS 354825 (78)

### Mécanisme d'action :

Dasatinib (figure 18), nommé également BMS-354825, est un inhibiteur de tyrosine kinase Bcr-Abl. L'efficacité du dasatinib dans le traitement des leucémies myéloïde chronique avec le chromosome Philadelphie positif a été approuvée en juin 2006 par la FDA (*Food and drug administration*) particulièrement en cas de résistance à l'imatinib ou d'intolérance. Dasatinib est également actif sur de nombreux autres récepteurs non utilisés en tant que cible thérapeutique actuellement mais responsables parfois d'apparition d'effets secondaires. BMS-354825 inhibe notamment PDGFR $\beta$  mais moins puissamment que Bcr-Abl (79).

Les mécanismes de résistance à l'imatinib reposent dans 70 à 90% sur des mutations ponctuelles de la protéine Bcr-Abl notamment au niveau du domaine kinase de Abl (mutations des acides aminés 248 à 255 de la boucle P, mutations de Thr315 formant une liaison hydrogène avec l'imatinib, mutations de Met351 interagissant avec le domaine SH2 et participant à l'autorégulation de l'activité de la kinase,...(80)). Ces mutations concernent directement les résidus impliqués dans la liaison de l'imatinib avec la protéine Abl ou bien avec des résidus important pour l'adoption de la conformation inactive de la kinase, laquelle est nécessaire dans la liaison avec l'imatinib.

L'imatinib se lie uniquement à la forme inactive de l'enzyme alors que dasatinib se lie à la fois à la forme active ou inactive (81). Dasatinib inhibe 325 fois plus puissamment que l'imatinib les cellules exprimant Bcr-Abl de type sauvage (82).

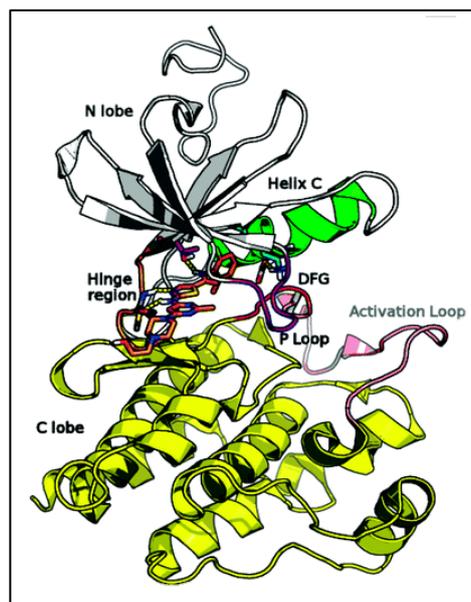


Figure 19 : Structure du cristal de la protéine Abl dans sa forme liée à dasatinib (52)

### Relation structure/activité Abl :

L'inhibiteur dasatinib se loge dans le site naturel de l'ATP enveloppé par les deux lobes de la tyrosine kinase *Abl*, le groupement aminothiazole de dasatinib occupant la place naturelle de l'adénine de l'ATP (figure 19). Le cycle phényl 2-chloro-6-méthyl de dasatinib s'étend à l'extérieur de la région de liaison à l'ATP et dans une poche hydrophobe près de la Thr315 qui n'est pas occupée par l'ATP. Le groupe piperazine de dasatinib longe la surface de la « région charnière » de la kinase.

Trois liaisons hydrogènes permettent de stabiliser le complexe entre dasatinib et *Abl* dont deux sont situées dans la région charnière de la kinase. Une liaison hydrogène a lieu entre l'azote 3 de l'aminothiazole de dasatinib et l'azote de l'amide de Met318, et l'autre liaison est localisée entre l'atome d'hydrogène du 2-amino de dasatinib avec l'oxygène de l'hydroxyle de Met318. La troisième liaison se produit entre l'azote de l'amide de dasatinib et le groupement hydroxyle de Thr315. De nombreuses interactions, entre dasatinib et la kinase *Abl*, de type Van Der Waals ont également lieu (81).

### II.2.2.3. Tassigna® nilotinib

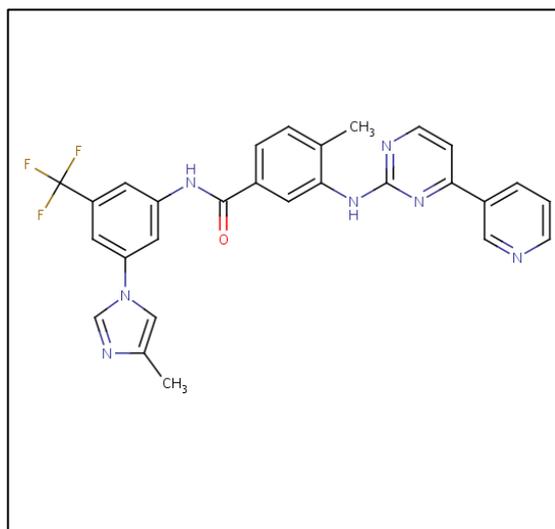


Figure 20 : Nilotinib ou AMN107 (83)

### Mécanisme d'action :

Nilotinib (figure 20), connu sous le nom AMN107, est reconnu comme un inhibiteur puissant de Bcr-Abl et est approuvé par la FDA en 2007 pour le traitement des patients atteints de LMC avec chromosome Philadelphie positif dans les phases chroniques ou accélérées, qui ont échoué à un traitement antérieur d'imatinib suite à une intolérance ou à une résistance. Nilotinib est également actif mais de manière moins puissante sur d'autres récepteurs comme le PDGFR responsables d'effets secondaires (77).

Il est 30 fois plus puissant que l'imatinib dans les lignées cellulaires de LMC sensibles à l'imatinib et il maintient une activité dans 32 des 33 lignées cellulaires mutantes du gène *Bcr-Abl* résistantes à l'imatinib. Comme l'imatinib, nilotinib inhibe la protéine *Bcr-Abl* dans sa forme *DGF-out* inactive (84). L'inhibiteur AMN107 est un inhibiteur de type II.

#### Relation structure/activité avec la protéine *Abl*:

Nilotinib est dérivé de l'imatinib après plusieurs modifications structurales. Les deux molécules gardent en commun le fragment N-(2méthylphényl)-4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinamine.

Les études structurales confirment que le mode de liaison de nilotinib avec la protéine *Abl* est analogue à celui de l'imatinib, excepté pour les interactions dans la poche de liaison hydrophobe dues à l'incorporation du groupe trifluorométhyl et du groupement lipophile 4-méthylimidazole. Il y a 4 liaisons hydrogènes entre nilotinib et la protéine *Abl*. Deux liaisons hydrogènes sont communes avec l'imatinib, elles ont lieu entre l'azote de la pyridine de nilotinib et la Met318 et entre l'amine de l'inhibiteur et la Thr315. Le carbonyle et le N-H de l'amide conservent leurs liaisons hydrogènes respectivement avec Asp381 et Glu26, malgré leurs positions inversées par rapport à l'imatinib.

Nilotinib reste inactif contre le mutant BCR/*Abl*<sup>T315L</sup>, malgré son efficacité démontré envers de nombreuses mutations résistantes à l'imatinib (64).

#### II.2.2.4. Sutent® sunitinib

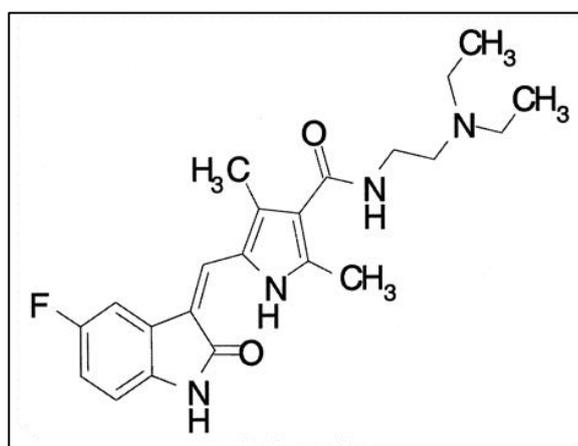


Figure 21 : Sunitinib ou SU11248 (85)

### Mécanisme d'action :

Le sunitinib (figure 21), également connu sous le nom SU11248, est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant le VEGFR1/2 et 3, KIT et le PDGFR $\alpha$  et  $\beta$  (85). C'est un agent anti-angiogénique utilisé dans les GIST en cas de résistance à l'imatinib et reconnu par la FDA en février 2007 en première ligne de traitement du Carcinome Cellulaire Rénale (CCR). Il induit l'apoptose des cellules tumorales de CCR par inhibition de la protéine STAT3 impliquée dans l'activation du récepteur de l'IL-6 mais il n'active pas la voie des MapKinases (86).

Une délétion du gène suppresseur de tumeur de von Hippel Lindau (*VHL*) est commune aux cellules claires tumorales présentent dans 75% des CCR. Les deux allèles du gène *VHL* sont inactivés par délétion, mutation ou hyperméthylation du promoteur. L'altération du gène *VHL* aboutit à une stimulation anarchique de la réponse hypoxique consécutive au dérèglement de la sous-unité  $\alpha$  du facteur inductible de l'hypoxie (*HIF-1 $\alpha$* ). Dans des conditions normales, VHL induit l'hydroxylation et la dégradation de *HIF-1 $\alpha$* . Cependant, la stimulation de *HIF* entraîne l'expression des gènes *VEGF* et *PDGF*. Ces deux facteurs de croissance se lient à leurs récepteurs tyrosine kinase respectifs *VEGFR* et *PDGFR* ayant pour conséquence de déclencher l'angiogenèse et l'invasion métastatique (87). Ainsi, le sunitinib est utilisé en première ligne pour le traitement des CCR car il améliore significativement la survie sans progression en réduisant le risque de rechute de 58 % par rapport à l'interféron  $\alpha$  d'après l'étude randomisée de Motzer en 2007 (88).

En février 2011, le résultat de 2 études de phase III, multicentriques, en double-aveugle, randomisées avec un contrôle placebo testant l'inhibiteur de VEGFR sunitinib dans les tumeurs pancréatiques endocrines (PET), a montré une réponse tumorale significativement positive avec une survie globale (89). Par la suite, la FDA a approuvé récemment le sunitinib dans le traitement des PET progressives, non résécables, localement avancées ou métastatiques (90). Les PET sont caractérisées par des anomalies moléculaires touchant le gène *MEN-1* et dérégulant la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR. De plus, une nouvelle connexion entre les tyrosines kinases de la famille Src et la voie de mTOR a été démontrée dans les cellules des PET entraînant la synthèse protéique et la prolifération cellulaire. Enfin, une hyperactivation de la voie PI3k peut être amenée par la surexpression de VEGFR1 dans le système vasculaire. En effet, des mutations dans le gène FLT1/VEGFR1 ont été détectées dans les cellules tumorales PET (91).

Une étude menée par Demetri en 2005, en double aveugle, multicentrique, randomisée de phase III, confirme l'efficacité et la tolérance du sunitinib en tant que

thérapie de deuxième ligne chez 312 patients atteints de GIST et montrant soit une progression de la maladie soit une intolérance à l'imatinib (92). Approximativement 12 à 14% des patients atteints de GIST sont résistants à l'imatinib dès la mise en place du traitement et 40 % des patients qui sont traités par imatinib développent une résistance entre 18 et 26 mois après le début du traitement (93). Les GIST correspondent à des tumeurs mésoenchymateuses rares de l'intestin avec une survie estimée dans 50% des cas à 5 ans. Environ 95% des GIST sont caractérisées par une mutation de l'oncogène *c-KIT*, entraînant une altération du domaine extracellulaire, juxtamembranaire ou kinase de la protéine. Cela aboutit à une tyrosine kinase hyperactive pouvant être le moteur d'un processus malin (94).

Les cellules tumorales des GIST avec une mutation oncogénique de *KIT* et *PDGFR $\alpha$* , activant principalement la voie des MapKinases *MEK* et la voie des *PI3K-Akt*, aboutissent dans les deux cas à une hyperprolifération cellulaire. Les cellules tumorales des GIST activent à un niveau moins important *STAT1* et *STAT3*. Cependant, les mécanismes d'action de la signalisation de *KIT* dépend de la localisation exacte et du type de mutation de l'oncogène *KIT* dans une GIST donnée (95). D'après l'étude de Ikezoe en 2006, le sunitinib induit l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales GIST augmentant ainsi le taux d'activité de la caspase 3 et le taux de Bcl-2. Le SU11248 inhibe l'autophosphorylation sur la tyrosine de *c-KIT* dans les cellules GIST. Cela a pour effet de bloquer puissamment la phosphorylation de la protéine Akt et *ERK* sans affecter la phosphorylation de *STAT3* et *STAT5*. Le SU11248 inhibe la prolifération des cellules tumorales GIST en inhibant *c-KIT* et ses effecteurs en aval notamment la voie de signalisation Akt (96).

#### Relation structure/activité VEGFR:

Le mécanisme à l'origine de la baisse constante des taux de VEGFR2 observé dans les études cliniques du SU11248 n'est pas entièrement élucidé à l'heure actuelle car la caractérisation biochimique de la protéine VEGFR2 naturelle n'a que récemment commencé. Le sunitinib se lie par des liaisons hydrogènes au domaine juxtamembranaire du récepteur VEGFR, engendrant une configuration *DGF-out* inactivée (65).

#### Relation structure/activité KIT :

Des études récentes ont montré que le SU11248 est actif dans le traitement des GIST résistantes à l'imatinib mais le mécanisme moléculaire d'inhibition du sunitinib reste mal élucidé. La plupart des mécanismes de résistance à l'imatinib sont liés à l'acquisition d'une seconde mutation sur le domaine tyrosine kinase de KIT comme les mutants de la poche de liaison à l'ATP V654A (substitution d'un acide aspartique par une valine) et T670I

(substitution d'une isoleucine par une thréonine) pour lesquels le sunitinib a montré son efficacité. Le sunitinib est assimilé à un compétiteur de l'ATP car il inhibe la forme active de l'enzyme. De plus, il est capable de se lier à la protéine inactive de KIT en conformation auto-inhibée au niveau de la poche de liaison à l'ATP, ce qui bloque son autoactivation. Le sunitinib se lie à la poche d'ATP entre le lobe N et le lobe C terminaux de telle sorte que l'anneau dihydrooxaindole soit accessible à la partie profonde de la poche, chevauchant ainsi partiellement l'espace occupé habituellement par l'anneau de l'adénine de l'ADP. (97)

#### Relation structure/activité avec PDGFR :

La relation structure activité de sunitinib avec PDGFR n'est pas à ce jour documentée.

#### *II.2.2.5. Nexavar® sorafénib*

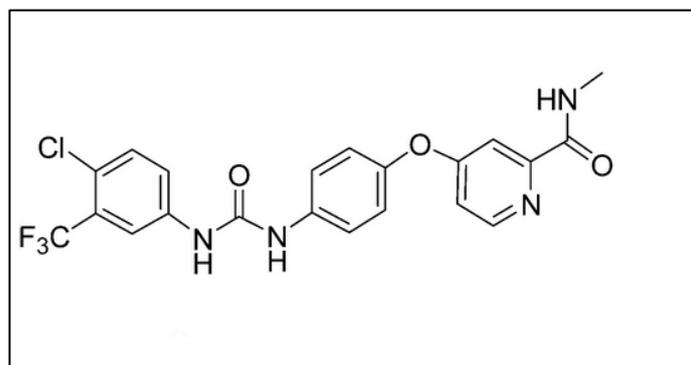


Figure 22 : Sorafénib ou BAY 43-9006 (98)

#### Mécanisme d'action :

Le sorafénib (figure 22), également nommé BAY 43-9006, a été approuvé par la FDA en décembre 2005 dans le traitement des CCR avancés et en 2007 dans les carcinomes hépatocellulaires non résécables (CHC). Le sorafénib est un inhibiteur de trois membres de la famille des protéines kinases Raf (a-Raf, b-Raf et c-Raf) ainsi que du PDGFR, VEGFR 2 et 3 et c-KIT. (99).

Le CCR métastasé est résistant dans les traitements conventionnels par chimiothérapie. Ce cancer prend son origine dans la muqueuse du tube contourné proximal. Il représente environ 3 % de tous les cancers et correspond au 3<sup>ème</sup> cancer urologique le plus fréquent après celui de la prostate et de la vessie. Dans environ 70 % des CCR, des carcinomes cellulaires de type clairs sont retrouvés. Ils sont souvent

associés à l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *VHL* aboutissant à la stimulation de l'angiogenèse par le facteur VEGF et son récepteur ciblé par le sorafénib (100). Dans un essai de phase II randomisé, impliquant 189 patients atteints de CCR métastasés, le sorafénib entraîne une survie sans progression similaire à celle observée avec un traitement par IFN- $\alpha$ -2 (5,7 mois pour sorafénib contre 5,6 mois pour IFN). Mais on note un meilleur taux de réduction de la taille de la tumeur sous traitement par sorafénib (68,2% contre 39,0% pour IFN) (101).

Le carcinome hépatocellulaire est engendré à la suite de nombreuses modifications génétiques : altérations génétiques ou épigénétiques, aberrations chromosomiques, mutations de gènes et des voies moléculaires altérées. Le sorafénib cible le PDGFR, le VEGFR et les kinases de la famille Raf agissant ainsi sur l'angiogenèse et le signal intracellulaire (102). Un essai clinique de phase III (SHARP), impliquant 602 patients atteints de CHC avancé, a montré une diminution de 31% du risque de décès avec une survie médiane avec le traitement par sorafénib de 10,6 mois contre 7,6 mois pour le placebo. De plus le temps de progression médian est de 5,5 mois avec le sorafénib et de 2,8 mois pour le placebo (103).

#### Relation structure/activité avec VEGFR:

Le sorafenib se lie au VEGFR-2 dans la conformation *DGF-out*. C'est un inhibiteur de type II (65). Le mécanisme d'action du sorafenib envers le VEGF demeure inconnu à l'heure actuelle (104).

#### II.2.2.6. Caprelsa® vandétanib

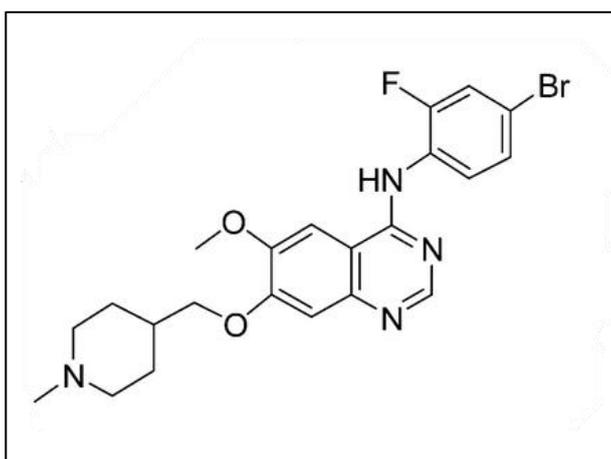


Figure 23 : Vandétanib ou ZD 6474 (98)

### Mécanismes d'action :

Le vandétanib (figure 23), également nommé ZD 6474, est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGFR-2 et 3, *rearranged during transfection receptor* ou RET et EGFR.

Il a été approuvé en 2011 par la FDA pour la prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde métastatiques ou avancés non éligibles à la chirurgie. Le cancer de la thyroïde est fréquent, 60 000 nouveaux cas diagnostiqués par an aux Etats-Unis d'Amérique. Cependant les décès sont rares.

Dans un essai clinique de phase III ZETA impliquant 331 patients en 2012, le vandétanib a montré une différence de survie sans progression hautement significative : une réponse positive a été observée chez 45 % des patients recevant vandétanib contre 13% recevant le placebo.

La voie du VEGF joue un rôle important dans le cancer de la thyroïde et de nombreuses autres tyrosines kinases sont activées dans cette maladie d'où l'intérêt d'utiliser des inhibiteurs de protéine kinase multiples. Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5 à 8 % des cancers de la thyroïde et a pour origine les cellules C de la thyroïde produisant une hormone « la calcitonine ». Environ 75% des cas sont sporadiques et 25 % héréditaires. Ces derniers sont également appelés « Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 » ou NEM2. Les mutations du gène RET somatiques sont présentes dans près de 6 % des cas sporadiques et on retrouve dans 95 % des cancers héréditaires des mutations germinales de RET (105).

L'activité thérapeutique de vandétanib est probablement due à l'inhibition de RET, une tyrosine kinase hyperactivée par des mutations dans le cancer médullaire de la thyroïde (98). Le proto-oncogène RET code pour un récepteur de tyrosine kinase activé par les ligands de la famille de facteur neurotrophique dérivés de la lignée des cellules gliales (GDNF) comme neurturine, artémine et perséphine. Des mutations aboutissant à une hyperactivation de RET sont impliquées dans le CMT comme la mutation M918T RET impliquée dans des CMT sporadique et des NEM2. La voie de signalisation RET est essentielle pour le développement, la survie, et la régénération de nombreuses cellules neuronales notamment pour le système nerveux entérique et sympathique et les reins. (106).

### Relation structure/activité avec RET :

Le ZD6474 inhibe la conformation active du domaine kinase de RET ou RET-KD et peut donc cibler les formes phosphorylées ou non phosphorylées de la tyrosine kinase. Le vandétanib se positionne dans la poche de liaison de l'ATP. Le site accueillant le ZD 6474

est plus grand que lorsqu'il accueille l'AMP car la boucle de fixation des nucléotides s'ajuste et un bombement du fragment de résidus 804-808 a lieu. Le fragment quinazoline de ZD 6474 forme une liaison hydrogène avec Ala807 de la région charnière de la tyrosine. Le groupement bromofluorophényl de vandétanib occupe la petite cavité hydrophobe située à l'arrière du site de liaison de l'ATP où la Val 804 contrôle l'accès à la poche de liaison du ligand (106).

#### Relation structure/activité avec VEGFR :

La relation structure activité de vandétaninib avec VEGFR n'est pas à ce jour documentée.

#### II.2.2.7. Tarceva® erlotinib

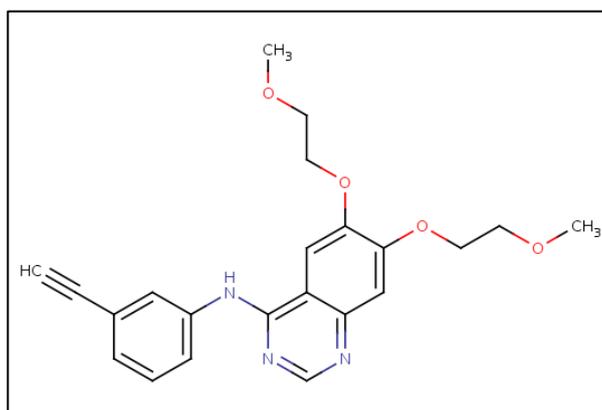


Figure 24 : Erlotinib ou OSI 774 (107)

#### Mécanisme d'action :

L'erlotinib (figure 24), nommé également OSI-774, a été approuvé par la FDA en novembre 2004 et par l'Agence européenne d'évaluation des médicaments en octobre 2005 pour le traitement des patients touchés par un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après échec des traitements de chimiothérapie de première intention ainsi que pour le traitement des patients dont la maladie n'a pas progressé après quatre cycles de chimiothérapie de première ligne à base de platine. L'erlotinib cible EGFR (108).

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde et 85 à 90% des patients avec un cancer du poumon ont une forme appelée cancer bronchique non à petites cellules (109). Les mutations les plus souvent observées sur le

domaine tyrosine kinase de EGFR dans les CBNPC correspondent à de courtes délétions sur l'exon 19 et une mutation spécifique de l'exon 21 au niveau du codon 858. Ces deux mutations regroupent environ 80 à 90 % des mutations EGFR détectées (108). Un essai de 2011 multicentrique, randomisé en phase III compare l'efficacité et la tolérance de l'erlotinib contre les traitements de chimiothérapie de première intention, gemcitabine et carboplatine, dans les CBNPC avancés avec des mutations EGFR positives. Une survie sans progression significativement bénéfique avec l'erlotinib a été observée (médiane de 13,1 mois contre 4,6 mois) ainsi qu'une meilleure tolérance (110).

L'adénocarcinome du pancréas est une maladie mortelle et actuellement la chirurgie offre 5 années de survie dans moins de 5% des cas. Le cancer du pancréas est la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde occidental. Il est souvent diagnostiqué tardivement cela s'explique par l'absence de symptôme dans la maladie précoce. L'EGFR est surexprimé dans les cancers du pancréas. Cela conduit à la transduction du signal par trois principales voies mitogènes : la cascade des MAPK, la voie de PI3K et la voie de la transduction de signal et activation de la transcription STAT, promouvant la division cellulaire (111).

L'erlotinib a été approuvé par la FDA en novembre 2005 pour le traitement en première ligne des cancers pancréatiques avancés non opérables ou métastatiques en combinaison avec gemcitabine (112). Un essai de 2007 de phase III randomisé, impliquant 569 patients avec un cancer avancé du pancréas, montre une meilleure survie avec un traitement de gemcitabine combiné avec l'erlotinib par rapport aux patients traités par gemcitabine en monothérapie (médiane de 6,4 mois contre 5,9 mois) (113).

#### Relation structure/activité avec EGFR :

L'erlotinib inhibe de manière réversible EGFR et se lie au domaine tyrosine kinase de EGFR par inhibition compétitive de liaison de l'ATP (108). OSI-774 se lie à la conformation active et inactive du récepteur à EGF. Deux molécules de H<sub>2</sub>O (W1 et W2) situées dans la poche de liaison interviennent dans la liaison entre l'erlotinib et le récepteur. L'amide de la chaîne dorsale de Met769 forme une liaison hydrogène avec l'azote N1 du fragment quinazoline de l'erlotinib. Le carbonyl de la chaîne dorsale de Gln767 et ceux des chaînes latérales de Thr766 et Thr830 participent à plusieurs liaisons hydrogènes avec les molécules de H<sub>2</sub>O W1 et W2 et l'azote N3 du groupement quinazoline de OSI-774 (114).

### II.2.2.8. Iressa® géfitinib

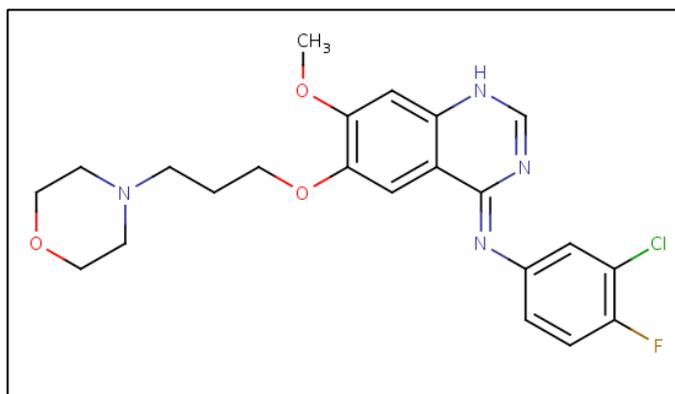


Figure 25 : Géfitinib (115)

#### Mécanisme d'action :

Le géfitinib cible EGFR et a été approuvé pour la première fois en Europe en 2009 pour le traitement des CBNPC avec des mutations de EGFR (108).

Dans un essai clinique de 2010 incluant 230 patients, géfitinib a été comparé au carboplatine/paclitaxel chez les patients atteints de CBNPC avancés avec des mutations EGFR. Après une analyse intérimaire planifiée, cet essai a été interrompu en raison d'une médiane de survie sans progression significativement plus longue pour géfitinib (10,8 mois contre 5,4 mois) (116).

#### Relation structure/activité avec EGFR :

Le géfitinib (figure 25) est un inhibiteur réversible se liant au site de liaison de l'ATP de la protéine EGFR. L'anneau de la quinazoline de géfitinib est orienté avec l'azote N1 dans le fond de la poche de liaison de l'ATP où l'azote N1 forme une liaison hydrogène avec l'amide de la chaîne principale de Met793 situé dans la région charnière de la kinase. Géfitinib ne forme qu'une seule liaison hydrogène avec la kinase. Le groupement 3-chloro-4-fluoro aniline s'étend jusque dans la poche hydrophobe située dans le fond de la poche de liaison de l'ATP. Le cycle aniline forme approximativement un angle de 45° avec le plan de la quinazoline et le groupement chloro est orienté vers le haut et est entouré par les chaînes latérales de Lys745, Leu788 et Thr790 de la kinase. Le groupement méthoxy en position 7 de la quinazoline forme une liaison de Van Der Waals avec la Gly796 de la protéine (117).

### II.2.2.9. Tyverb® lapatinib

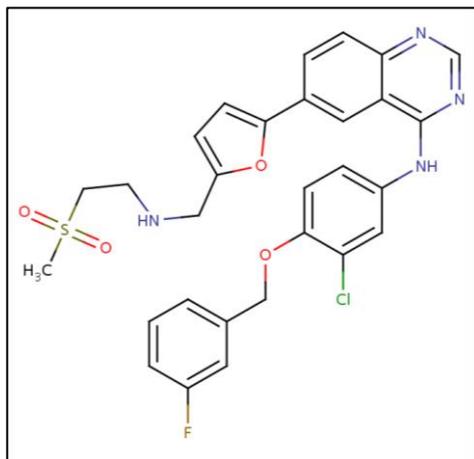


Figure 26 : Lapatinib ou GW572016 (118)

#### Mécanisme d'action :

Le lapatinib (figure 26), nommé également GW572016, est un inhibiteur réversible de tyrosine kinase ciblant EGFR-1 et 2 en exerçant une compétition avec l'ATP au niveau de son site de liaison. Il a été approuvé par la FDA en 2007 pour le traitement des cancers du sein réfractaires au traitement de première ligne (Herceptin® trastuzumab) avancés ou métastasés et surexprimant HER2. Il est utilisé pour deux indications. Premièrement, en Europe et aux Etats Unis, il est utilisé en association avec la capecitabine pour les patients ayant un cancer du sein avancé ou métastasé surexprimant le récepteur HER-2 et toujours en progression après une première chimiothérapie. Deuxièmement, lapatinib est associé, en Europe, avec un anti-aromatase, et, aux Etats Unis, avec letrozole, pour le traitement du cancer du sein chez les femmes ménopausées si l'hormonothérapie est possible (119).

Le gène HER-2 est amplifié et surexprimé dans 25 à 30 % des cancers du sein métastasés et est associé à une grande taille de la tumeur, une mauvaise différenciation cellulaire et de mauvais résultats cliniques. La surexpression de EGFR est observée dans tous les sous types de cancer du sein mais est fréquemment observé dans le cancer du sein triple négatif et le cancer du sein inflammatoire qui sont particulièrement agressifs (120).

Dans une phase I d'un essai clinique, lapatinib a montré une activité clinique positive chez les patients atteints de cancer du sein réfractaire au trastuzumab Herceptin® : 4 patients sur 59 positifs pour HER-2 ont eu une réponse partielle (121).

### Relation structure/activité avec EGFR-2 :

GW57206 se lie à la kinase EGFR au niveau de la fente de liaison de l'ATP. L'azote N1 du noyau quinazoline forme une liaison hydrogène avec la région charnière de la kinase au niveau de la Met769 et l'azote N3 forme une liaison hydrogène par l'intermédiaire d'une molécule de H<sub>2</sub>O avec la chaîne latérale de Thr830. Le noyau quinazoline est bloqué entre en haut la chaîne latérale de Leu820 et en bas celle de Ala719. Le groupement 3'-chloro-4' aniline est orienté à l'arrière de la poche d'ATP et forme des interactions de Van Der Waals avec la kinase (122).

### *II.2.2.10. Jakavi® ruxolitinib*

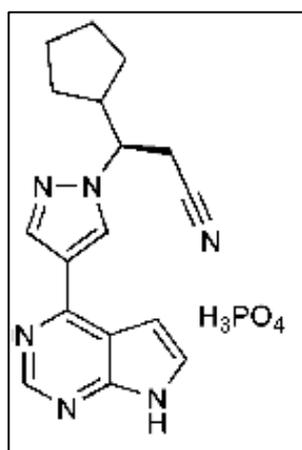


Figure 27 : Ruxolitinib ou INCB08424 (123)

### Mécanisme d'action :

Ruxolitinib (figure 27), également nommé INCB018424, est un inhibiteur de JAK1 et 2 et a été approuvé par la FDA en novembre 2011 pour le traitement des myélofibroses de risque élevé et intermédiaire, incluant les patients avec une myélofibrose primitive, une polyglobulie de Vasquez et une thrombocytémie essentielle.

Une mutation de JAK2<sup>V617F</sup> est observée chez 95 % des patients ayant une polyglobulie de Vasquez et dans plus de 50% des patients touchés par une thrombocytémie essentielle et une myélofibrose primitive (124).

Un essai, nommé COMFORT I, en double aveugle, randomisé, de ruxolitinib contre placebo, impliquant 309 patients âgés de 40 à 91 ans avec une myélofibrose résistante au traitement et une splénomégalie palpable, a été réalisé en 2012. Après 24 semaines de

traitement, une réduction de plus de 35% du volume de la rate a été observée chez 41,9% des patients traités par ruxolitinib et seulement 0,7% dans le groupe placebo (125).

Un autre essai, nommé COMFORT II, randomisé en double aveugle, de ruxolitinib contre les meilleurs traitements disponibles (les corticostéroïdes, les agents stimulants l'érythropoïèse, les androgènes, les IFN) pour la myélofibrose primaire, la myélofibrose post-polyglobulie de Vasquez et la myélofibrose post-thrombocytémie essentielle, impliquant 219 patients a été réalisé à la suite de l'essai COMFORT I. Après 48 semaines de traitement, une réduction de plus de 35% du volume de la rate a été observée chez 28% des patients traités par ruxolitinib et 0% dans le groupe recevant les traitements disponibles. La durée médiane prédéfinie (61,1 semaines) de la réponse avec ruxolitinib n'a pas été atteinte, mais 80 % des patients avaient toujours une réponse à un suivi médian de 12 mois (126).

#### Relation structure/activité JAK:

La relation structure activité de ruxolitinib avec JAK n'est pas à ce jour documentée.

### **II.3. Effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase**

Comme tous les médicaments, les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent engendrer des effets secondaires. Ils sont très nombreux, peuvent être plus ou moins graves pour la santé du patient. Certains effets secondaires peuvent même être à l'origine de l'arrêt temporaire ou définitif du traitement anticancéreux et d'autres avoir une répercussion plus ou moins importante sur la vie quotidienne et le bien-être du patient.

Les effets secondaires de chaque inhibiteur de tyrosine kinase cités ci-dessus ont été répertoriés d'après le résumé caractéristique de chacun d'eux afin de déterminer les plus fréquents et les effets secondaires de classe. Les tableaux résumant les effets indésirables principaux sont exposés en annexe (5 à 14). Lorsque l'effet secondaire est caractérisé « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ) la note de 2 lui est attribué et lorsqu'il est « fréquent » ( $\geq 1/100$  et  $\leq 1/10$ ) il est noté 1. Le tableau 3 présenté ci-dessous résume cette recherche.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets secondaires principaux des ITK

	Vandétanib	Ruxolitinib	Imatinib	Sunitinib	Erlotinib	Dasatinib	Lapatinib	Géfitinib	Sorafénib	Nilotinib	Total
Diarrhée	2		2	2	2	2	2	2	2	2	18
Eruption cutanée / rash / prurit / photosensibilisation / peau sèche	2		2	2	1	2	2	2	2	2	17
Nausée / vomissement	2		2	2		2	2	2	2	2	16
Céphalée	2	2	2	2		2	2			2	14
Fatigue / asthénie	2		2	2			2	2	2	2	14
Alopécie	1		1	1	1	1	2	1	2		10
Douleur	2			2			2		2	1	9
Epistaxis	1	2	1	2			2	1			9
Flatulences / douleurs abdominales		1	2			2	2			1	8
Stomatite / mucite	1			2			2	2	1		8
Syndrome main-pied	1			2			2		2		7
Insomnie	2		1	1		1	2				7
Fièvre	1		1	1				1	1	1	6
Toux			1	1		2					6
Crampes / spasmes musculaires			2			2				2	6
Ongles	2			1			2	1			6
Dysgueusie	1		1	2		1					5
Sécheresse oculaire / conjonctivite	1		1		1	1		1			5
Infections urinaires	2	2									4
Sécheresse buccale	1		1					1			3

### III. Application à l'officine : prise en charge des effets secondaires des ITK

---

Les effets secondaires peuvent détériorer la qualité de vie des patients et compromettre le bon déroulement du traitement anticancéreux. Pour ces raisons, il est essentiel de savoir les identifier le plus précocement possible afin de mieux les prendre en charge.

Il n'existe pas de données chiffrées concernant l'ensemble des inhibiteurs de tyrosine kinase, seules des études par catégorie d'ITK ont été réalisées. Celles-ci regroupées permettent de mettre en évidence des effets secondaires apparaissant plus fréquemment que d'autres. En croisant les données du tableau 3 et les données de la littérature, les effets secondaires développés ci-après correspondent à ceux les plus souvent décrits lors de l'utilisation des ITK (127–133).

#### III.1. Affections du tissu cutané et du tissu sous-cutané

##### III.1.1. *Syndrome main-pied ou syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*

Le syndrome main-pied (SMP) survient fréquemment au cours du premier mois de traitement particulièrement avec sunitinib, lapatinib et sorafénib entre la deuxième et la quatrième semaine. Ce mécanisme semble être dose-dépendant et régresse le plus souvent lors de la diminution des doses. Le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire touche préférentiellement les zones de pression des pieds comme les têtes des métatarses et les zones de microtraumatismes comme des cors ou durillons préexistants. Les mains sont atteintes aux niveaux des articulations interphalangiennes ou métacarpophalangiennes et des zones de préhension. Ces zones cibles deviennent par la suite inflammatoires, douloureuses et elles sont généralement accompagnées d'un halo-érythémateux périlésionnel. Les sensations de brûlure et de paresthésie peuvent parfois être ressenties avant l'installation de ces lésions (130).

La gravité du SMP est évaluée selon *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.03 en trois grades (134) :

- Grade 1 ou léger : modifications cutanées minimales, sans douleur (érythème),

- Grade 2 ou moyen : modifications cutanées (desquamation, phlyctène, œdème) avec douleur sans retentissement sur les activités quotidiennes,
- Grade 3 ou sévère : modifications cutanées avec douleur et retentissement sur les activités quotidiennes.

Le traitement de ce phénomène est donc important car même si le pronostic vital n'est pas engagé, un retentissement majeur sur le confort du patient et sur sa qualité de vie peut avoir lieu. Une diminution des doses voire l'arrêt du traitement transitoire ou définitif sera alors nécessaire et donc, à terme, cela peut modifier le pronostic du cancer traité (130).

La prise en charge de ce syndrome doit être rigoureuse et débiter avant le début du traitement en informant le patient de ce risque et en lui décrivant les prodromes et symptômes liés afin de détecter son apparition le plus tôt possible. Des gestes de préventions pourront être conseillés notamment éviter le port de chaussures et chaussettes trop serrées, éviter l'eau trop chaude, privilégier le port de gants en cotons protecteurs.

De plus, un examen podologique approfondi doit être réalisé avant la mise en place du traitement afin de localiser et traiter les zones d'hyperkératoses préexistantes et mettre en place le cas échéant des semelles orthopédiques spécifiques afin d'effectuer une mise en décharge. Les patients devront éviter toutes activités traumatiques et privilégier le repos en particulier entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement où la majorité des patients développent un SMP.

Aucune étude randomisée n'a permis d'élaborer de consensus sur le traitement du SMP, seules des « *positions papers* » ont été proposées selon les grades (135) :

- Grade 1 : le traitement anticancéreux peut être poursuivi aux mêmes doses, les patients doivent éviter l'eau chaude et utiliser des crèmes hydratantes kératolytiques composées d'urée entre 20 et 40 % (Xérial®30) ou d'acide salicylique à 6 %. Une attention renforcée des mains et des pieds doit être mise en place dans les semaines suivantes afin d'observer l'évolution des symptômes.
- Grade 2 : Les recommandations du grade 1 doivent être poursuivies et une application d'une pommade composée à 0,05% de clobétasol 2 fois par jours est préconisée. Pour diminuer la douleur, des topiques antalgiques à base de lidocaïne 2 % peuvent être utilisés. Attention, une évaluation rénale sera nécessaire avant toute administration orale d'anti-inflammatoire non stéroïdiens, codéine ou prégabaline. Une diminution de 50 % de la dose

totale pourra être envisagée pendant 7 à 8 jours jusqu'à amélioration des symptômes au grade 1 ou 0.

- Grade 3 : les recommandations données pour les grades 1 et 2 doivent être poursuivies. Le traitement devra être interrompu pendant minimum 7 jours jusqu'à ce que le SMP revienne au grade 1 ou 0 puis il faudra alors reprendre le traitement à 50 % de la dose initiale. Si le SMP ne s'aggrave pas de nouveau, les doses pourront être augmentées jusqu'à la dose complète.

Une fois l'érythème traité, des zones de lésions hyperkératosiques peuvent se former. Dans ce cas, il est recommandé d'appliquer 2 fois par jours un topique inhibant la prolifération des kératinocytes à base de tazarotène 0,1 %, de fluorouracile 5 % ou une préparation magistrale composée d'urée à 40 %.

Avant la mise en place du traitement et lors de l'apparition des premières lésions, le pharmacien peut donner des conseils préventifs et aider le patient lors du choix des crèmes hydratantes à utiliser. Il devra le cas échéant inciter le patient à consulter son médecin dès l'apparition des premières lésions et s'il juge les lésions trop importantes pour n'être traitées que par des crèmes kératolytiques.

### **III.1.2. Stomatite et mucite**

Les effets secondaires oraux doivent être traités dès les premiers symptômes sous peine d'affecter la sensibilité bucco-dentaire et d'entraîner l'apparition de la douleur. Une diminution de la capacité à se nourrir est possible avec des difficultés à mâcher et à avaler les aliments et les médicaments. A terme, un déficit en nutriments et en calories peut être observé ainsi qu'une élévation du risque d'apparition d'infections locales et systémiques. La stomatite et la mucite sont particulièrement observées lors des traitements par sunitinib, lapatinib, et géfitinib. D'après les CTCAE, la mucite buccale peut être évaluée par 5 grades allant du grade 1 légère douleur avec énanthème et ne gênant pas l'alimentation par voie orale au grade 5 correspondant à la mort.

La stomatite désigne une inflammation et une ulcération de la muqueuse buccale. Alors que la mucite est un terme plus spécifique utilisé pour décrire l'inflammation de la muqueuse buccale et une ulcération induite par les traitements anticancéreux (134,136).

On peut définir quatre phases de la mucite (137,138) :

- La phase 1 correspond à la phase d'initiation. L'irradiation ou la chimiothérapie provoquent des lésions directes entraînant une altération des

cellules et des brins d'ADN de l'épithélium basal et de la sous-muqueuse. Des radicaux libres (*Reactive Oxygen Species ou ROS*) sont alors créés.

- La phase 2 correspond à la réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN. Les ROS ainsi que l'altération des cellules et de l'ADN entraînent une cascade de réponses qui déclenche la production de cytokines inflammatoires. Ces dernières stimulent plusieurs voies de signalisation aboutissant à des lésions ou à la mort cellulaire par apoptose.
- La phase 3 est la phase d'amplification du signal.
- La phase 4 correspond à la phase d'ulcération où les lésions douloureuses deviennent sujettes à la colonisation bactérienne.

Un groupe d'experts réuni par *Association of Supportive Care in Cancer* et *International Society for Oral Oncology* a étudié la littérature publiée entre 1966 et 2002 permettant de rédiger un rapport sur les lignes directrices de la pratique clinique pour les soins des patients atteints de mucite buccale. Le groupe d'expert suggère d'utiliser des protocoles de soins buccaux dentaires qui comprennent l'éducation du patient et il recommande d'utiliser l'analgésie contrôlée par le patient avec la morphine pour le traitement des douleurs liées à une mucite buccale (139).

Il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire afin de réaliser détartrage et avulsions dentaires avant le début du traitement anticancéreux. De plus pour prévenir la mucite, une élimination soigneuse et fréquente de la plaque dentaire est conseillée. L'hygiène bucco-dentaire doit être rigoureuse et le pharmacien aura pour rôle de rappeler les bons gestes (138,140,141) :

- Une brosse à dents extra souple en nylon type « post-chirurgicale Inava® », une brossette inter-dentaire et du fil de soie dentaire doivent être privilégiés pour le brossage des dents. Un appareil à jet d'eau faible puissance peut également être utilisé.
- Les brosses à dents électrique et les cures dents sont à proscrire.
- Le brossage des dents doit être réalisé après chaque repas avec une pâte gingivale, en allant de la gencive vers les dents par mouvements de balayage sans appuyer.
- En cas de prothèse dentaire, enlever et nettoyer la régulièrement.
- En prévention, 8 à 10 bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% devront être réalisés tous les jours. Le flacon ne devra pas être conservé après 8 heures d'ouverture. Il est nécessaire de garder le bicarbonate en bouche 30 à 60 secondes en gargarisme avant de le recracher et de les réaliser à distance des repas.

- En revanche l'utilisation d'antiseptiques à base d'alcool, de chlorhexidine et de Fungizone® est contre indiqué pour la prévention des mucites.
- Les aliments épicés, chauds et acides sont à éviter.

En cas d'apparition de lésions douloureuses de grade 1 ou supérieure, le pharmacien devra orienter le patient vers son médecin pour une prise en charge rapide.

### ***III.1.3. Eruption cutanée, prurit, rash photosensibilisation***

Les toxicités cutanées, comme les éruptions cutanées, le prurit, la photosensibilisation, la sécheresse cutanée, le rash, l'érythème, ou bien la dermatite acnéiforme sont observés le plus souvent sous traitements par vandétanib, imatinib, sunitinib, dasatinib, lapatinib, géfitinib, sorafénib et nilotinib. Les mécanismes d'action n'ont pas encore été élucidés mais il semblerait qu'ils soient probablement dûs à l'action anti-EGFR pour vandétanib, erlotinib, lapatinib et géfitinib et à l'action anti-PDGFR (cible thérapeutique ou non) pour imatinib, sorafénib, dasatinib, nilotinib et sunitinib (127,142).

En octobre 2006, à Chicago, lors d'un forum international et interdisciplinaire concernant la toxicité dermatologique des antagonistes des EGFR, les interventions thérapeutiques couramment utilisées pour traiter ces effets secondaires ont été évaluées afin de mettre en place des consensus. Le groupe d'experts était composé d'oncologues, d'infirmières en oncologie, de pharmaciens et de dermatologues ayant tous une expérience dans la gestion des toxicités cutanées associées aux antagonistes des récepteurs à l'EGF. En effet, une toxicité cutanée apparaît chez plus de 50 % des patients traités par EGFR dont 60 à 80 % développent un rash cutané et 4 à 35 % une sécheresse cutanée. Il s'agit donc d'un effet de classe (143).

Un essai clinique de phase II, impliquant 57 patients atteints de CBNPC recevant 50 mg/jr de erlotinib, a permis de mettre en évidence une relation entre le grade CTCAE d'apparition d'un rash et l'efficacité du traitement. En effet, la médiane de survie augmente lorsque le grade du rash augmente : ainsi on observe une médiane de survie de 1,5 mois lorsqu'un rash de grade 0 est observé et une médiane de 19,6 mois pour un rash de grade 2-3 (128). Des résultats similaires ont été observés avec géfitinib (144).

La gravité d'un rash cutané a été notée en 5 grades d'après la CTCAE (134):

- Grade 1 : éruptions maculo-papuleuses ou érythèmes sans symptôme associé,

- Grade 2 : éruptions maculo-papuleuses ou érythèmes avec prurits ou d'autres symptômes associés, desquamations localisées ou d'autres lésions recouvrant moins de 50 % de la surface corporelle,
- Grade 3 : lésions sévères, érythrodermie généralisée ou éruptions maculeuses, papuleuses, ou vésiculeuses ; desquamations recouvrant plus de 50 % de la surface corporelle,
- Grade 4 : exfoliation généralisée, dermatite ulcéralive ou bulleuse,
- Grade 5 : décès

La CTCAE décrit 3 grades pour la peau sèche (134) :

- Grade 1 : recouvrant moins de 10% de la surface corporelle et non associée à un érythème ou à un prurit,
- Grade 2 : recouvrant entre 10 et 30 % de la surface corporelle et associée à un érythème ou à un prurit et avec une répercussion sur les activités de la vie quotidienne,
- Grade 3 : recouvrant plus de 30 % de la surface corporelle et associée à un prurit avec une répercussion sur les activités de la vie quotidienne.

D'après ce forum d'Octobre 2006 (Chicago), il est notamment conseillé, dès le début de la mise en place du traitement, d'hydrater la peau deux fois par jour en privilégiant les émoullients sans alcool. Une exposition minimisée au soleil est recommandée ainsi que l'utilisation quotidienne d'une crème solaire avec un indice solaire de 15 à plus. Les écrans physiques sont privilégiés aux écrans chimiques et doivent être appliqués 1 à 2 heures avant l'exposition et renouvelés régulièrement (143).

En cas d'apparition de toxicité cutanée suite à un traitement par antagonistes des récepteurs à l'EGF, les interventions suivantes sont suggérées et sont différentes selon la sévérité de la réaction (143) :

- Lors d'une toxicité légère avec une réaction localisée et peu de symptômes sans surinfection et aucun impact sur les activités de la vie quotidienne, il est recommandé de ne pas changer le dosage du traitement anticancéreux et de traiter les lésions légères par un topique à l'hydrocortisone 1% à 2,5% ou composé de clindamycine 1%.
- En cas de toxicité modérée avec une réaction cutanée généralisée accompagnée de prurit et ayant un impact minime sur les activités de la vie quotidienne et aucun signe de surinfection, il est recommandé de traiter les lésions avec un corticoïde 2,5 % en local, ou de la clindamycine 1 % en gel ou pimecrolimus 1 %, en association avec doxycycline 100 mg 2 fois par

jour *per os* ou minocycline 100 mg. Le dosage du traitement anticancéreux ne doit pas être modifié. Le tacrolimus sera privilégié en France au pimecrolimus non commercialisé.

- En cas de toxicité sévère, avec une réaction cutanée généralisée accompagnée d'un prurit sévère et ayant un impact important sur les activités de la vie quotidienne avec un fort potentiel de surinfection, il est conseillé de réduire la posologie du traitement anticancéreux en plus des recommandations utilisées en cas de toxicité modérée et en ajoutant la prise de méthylprednisolone. Si la toxicité ne diminue pas après 2 à 4 semaines, malgré le traitement, alors l'interruption du traitement par antagoniste aux récepteurs de l'EGF est recommandée. Le traitement des lésions cutanées doit cependant être poursuivi après l'arrêt du traitement anticancéreux jusqu'à la diminution des symptômes.

De plus un autre groupe d'experts en soins de soutien de cancer a établi un « *guideline* » en 2011 de la prise en charge des traitements de la toxicité cutanée des antagonistes aux récepteurs de l'EGF basé sur de nombreuses études en privilégiant les essais cliniques randomisés. Ce groupe d'experts est appelé *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Skin Toxicity Study Group* et est composé de dermatologues, oncologues, et d'experts en pharmacovigilance et en qualité de vie relatif à la santé (142).

Pendant les premières semaines voire les premiers mois de traitement par antagonistes des récepteurs à l'EGF, le rash acnéiforme est la toxicité dermatologique la plus souvent observée. D'après des essais randomisés, il est recommandé de mettre en place un traitement préventif sur la base de la fréquence élevée des éruptions cutanées chez les patients traités par ces anticancéreux. L'application d'hydrocortisone 1% associée à une crème hydratante, et une crème solaire deux fois par jour ainsi que la prise orale de doxycycline 100 mg deux fois par jour sont donc suggérées pendant les 6-8 premières semaines du début du traitement par antagoniste des récepteurs à l'EGF. La prise de minocycline 100mg une fois par jour est favorisée en cas d'insuffisance rénale mais cette molécule est plus photosensibilisante.

Pour le traitement curatif du rash il est suggéré d'appliquer de la clindamycine 1% en association avec la prise orale de doxycycline 100 mg deux fois par jour ou minocycline 100 mg une fois par jour ou isotrétinoïne à faible dose 20 à 30 mg une fois par jour (142).

Le prurit apparaît chez environ la moitié des patients traités par antagoniste des récepteurs à l'EGF et nécessite rarement une modification ou l'arrêt du traitement

anticancéreux. Le prurit accompagne souvent le rash acnéiforme ou une peau sèche, il est donc important de traiter la cause du prurit en premier lieu. Pour lutter contre la peau sèche et traiter préventivement le prurit, Il est recommandé d'utiliser des huiles de bains ou des savons doux hydratants et une eau tiède pour le bain, d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes et d'éviter les températures extrêmes et l'exposition directe au soleil. Le traitement curatif consiste à appliquer de l'hydrocortisone 1 % ou du menthol 0,5% pour la sensation de froid apaisante ainsi qu'un corticoïde en topique de moyenne à haute puissance comme propionate de fluticasone 0,05%, acétonide de triamcinolone ou désônide 0,05%. En association, une prise orale d'antihistaminique est recommandée de loratadine ou hydroxyzine (142).

L'application de topiques (corticoïde, immunosuppresseur ou antibiotique) devra se poursuivre pendant 7 jours au-delà de la réduction des lésions dermatologiques. Cependant l'utilisation ininterrompue de corticoïdes topiques n'est pas recommandée car elle peut engendrer une toxicité cutanée en augmentant le risque de surinfection bactérienne ou virale. L'utilisation de corticoïdes topiques ne devra pas excéder 14 jours de traitement sans interruption. Un arrêt de 7 jours alterné à un traitement de 14 jours est souvent recommandé (143).

#### **III.1.4. Ongles**

Les patients traités par un inhibiteur de EGFR ont un risque élevé de développer des altérations des ongles débutant le plus souvent après 2 mois de traitement ou plus. En effet, dans une étude rétrospective, des patients traités par inhibiteurs de EGFR pendant plus de 6 mois, on observe l'apparition d'une inflammation périunguéale douloureuse des doigts et des orteils chez 9 patients sur 16. Le gros orteil est le plus souvent touché et concerne 5 des 9 patients atteints (145).

D'après le tableau 3, les modifications des ongles sont très fréquentes lors de l'utilisation de lapatinib et vandétanib et fréquentes pour sunitinib et géfitinib.

Les modifications des ongles les plus souvent retrouvées sont les périonychie (inflammation des replis périunguéraux) et les lésions de granulome pyogénique périunguérales caractérisés par une excroissance tissulaire vascularisée et friable sur les replis cutanés latéraux de l'ongle. Le mécanisme de ces excroissances n'est pas clairement établi mais il semblerait qu'ils soient liés à l'inhibition de EGFR interrompant le métabolisme de l'acide rétinoïque. Des saignements sont souvent rapportés. Les périonychie peuvent potentiellement se surinfecter.

Il n'existe aucune recommandation pour les modifications des ongles associés aux traitements par ITK ni d'études randomisées évaluant les traitements des périonychie. Les recommandations suivantes sont donc basées sur l'opinion d'experts et des rapports anecdotiques. Des stratégies peuvent être mises en place afin de minimiser l'apparition de ces symptômes comme éviter les traumatismes périunguéraux, prévenir la surinfection et l'élimination du tissu de granulation excessive. Le port de chaussures confortables est recommandé, ainsi que la coupe des ongles en évitant les manucures agressives et le port de gants lors du ménage ou de la vaisselle est préconisé. (142).

Les périonychie engendrées par la prise d'antagonistes à l'EGFR peuvent être traitées par la prise orale de 100 mg de doxycycline deux fois par jour jusqu'à résolution des lésions (146).

L'utilisation combinée de topique à haut pouvoir stéroïde et d'agent antifongique correspond au traitement de première ligne. Les corticoïdes par voie orale peuvent être prescrits sur une courte période aux patients ayant des périonychie sévères ou réfractaires afin de diminuer l'inflammation et la douleur. Les périonychie récalcitrantes à ces traitements pourront être traitées chirurgicalement par excision du pli impliqué (147).

### **III.1.5. Alopecie**

D'après le tableau 3, les modifications des cheveux sont très fréquemment observés lors des traitements anticancéreux par sorafénib et lapatinib, et fréquents pour vandétanib, imatinib, sunitinib, erlotinib, géfinitinib et dasatinib.

Les effets secondaires touchants les cheveux peuvent apparaître après 2 ou 3 mois de traitement anticancéreux et sont plus souvent engendrés par un inhibiteur de EGFR comme erlotinib (148). De plus, des modifications de la chevelure sont également observées sous traitement par sunitinib provoquant une décoloration des cheveux après 5 à 6 semaines de traitement ainsi que des zones de dépigmentation après 4 semaines. Avec sunitinib, une pigmentation normale avec un aspect zébré est observée après une pause thérapeutique de 2 semaines. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le blocage de la voie de signalisation de c-kit qui a terme module l'expression des enzymes de la mélanogenèse (131,149).

La voie de signalisation de EGFR est impliquée dans le cycle normal du cheveu. En effet, EGFR est exprimé dans les kératinocytes dans la couche externe du follicule pileux et a pour rôle de déclencher ou d'arrêter le début ainsi que la fin de la phase anagène du cycle du cheveu. Cette phase correspond à la phase de croissance du cheveu. L'inhibition de la voie de signalisation EGFR conduit à l'arrêt de progression du cycle du cheveu et

donc à la désorganisation de la formation du follicule pileux. Par la suite, une inflammation du follicule se met en place engendrant une nécrose et l'alopecie. La désorganisation du cycle du cheveu peut également provoquer un retard de croissance du cheveu aboutissant à des cheveux cassants. Aucune thérapie adéquate n'est approuvée et le casque réfrigérant utilisé pour les pertes de cheveux sous chimiothérapie n'a jamais été essayé probablement parce que le traitement par ITK est pris au quotidien et serait donc trop contraignant pour le patient (148).

Sous traitement par erlotinib, on peut observer un allongement des cils ou trichomégalie ainsi qu'une hypertrichose du visage. A contrario, la croissance des cheveux est plus lente et ils deviennent plus fins, cassants et prennent une forme spiralée et bouclée. Ce phénomène peut être comparé à une alopecie-androgénique (131).

L'alopecie induite par sorafénib est rapportée chez 27% des patients et est souvent réversible à l'arrêt du traitement et parfois avant même la fin du traitement. L'arrêt ou la diminution du traitement par sorafenib n'est pas indiqué en cas d'alopecie (150).

Il n'existe pas de recommandation pour la gestion de la modification des cheveux, seul des conseils pourront être préconisés avant la mise en place du traitement. En effet aucune étude n'a permis de mettre en évidence le bénéfice d'apport de cystine et vitamine B6 ou bien l'utilisation de minoxidil avec les ITK. L'avertissement, avant la mise en place du traitement, de la possibilité de perte des cheveux semble être nécessaire. Les cheveux pourront être coupés court afin d'éviter les chutes par plaques inesthétiques. L'utilisation de teinture ou tout autre produit agressif pour les cheveux est à proscrire le temps du traitement. En fin, si la gêne occasionnée est trop importante, une prothèse capillaire pourra être prescrite ainsi que le port de toques, turbans ou foulards.

### ***III.1.6. Sécheresse oculaire et conjonctivite***

D'après le tableau 3, la sécheresse oculaire et les conjonctivites sont rapportées fréquemment lors de traitement par vandétanib, imatinib, erlotinib, dasatinib et géfitinib.

Une diminution des sécrétions lacrymales est à l'origine d'une sécheresse oculaire. En effet, le film lacrymal s'appauvrit puis se déchire laissant des zones de la cornée ainsi que de la conjonctive exposées directement à l'air libre et pouvant entraîner la formation de petites ulcérations superficielles. La sécheresse oculaire provoque une gêne oculaire décrite le plus souvent par une sensation de grain de sable sous la paupière, des yeux rouges, des picotements voire des brûlures oculaires avec des démangeaisons, photophobie, une hausse du nombre de clignements des paupières et un larmoiement important.

Il n'existe pas d'étude démontrant l'efficacité de traitement préventif pour la sécheresse oculaire ou les conjonctivites induites par l'utilisation d'ITK. Cependant des conseils simples peuvent être préconisés. Il est recommandé d'arrêter le tabac, de limiter l'exposition à la fumée, les lieux climatisés ou faiblement humides, et limiter le temps de lecture et l'usage de l'ordinateur. Le port de lunette de soleil est fortement conseillé en cas d'exposition au vent et au soleil. Une alimentation riche en oméga 3 et oméga 6 est conseillée ainsi que boire au minimum 2 litres d'eau par jour.

En cas de sécheresse oculaire légère, l'utilisation de solutions salines peut être conseillée comme les larmes artificielles, les collyres à base de povidone ou bien d'acide polyvinyle. Ces collyres sont bien tolérés mais ont une faible rémanence.

En cas de sécheresse oculaire modérée, des substituts lacrimaux plus visqueux seront utilisés :

- Les carbomères de lubrification capable de capter l'eau pourront être préconisés car ils sont bien tolérés et ont une excellente rémanence.
- Les dérivés de la cellulose (hydroxypropylmethylcelluloses ou HPMC, carboxymethylcellulose) ont un pouvoir de rétention hydrique important et une forte viscosité.
- L'hydroxypropyl-guar présente une forte viscosité et une longue rémanence.
- Les polymères d'acide hyaluronique.
- L'erythritol et la lévocatine lubrifient et hydratent les cellules de la surface cornéenne par un processus osmotique.

Lors de sécheresse oculaire importante, des correcteurs de sécrétion lacrymale par voie orale seront prescrits comme la pilocarpine ou l'anétholtrithione.

Le port de lentille sera à éviter et le lavage régulier des mains préconisé afin de limiter la manutention de germes. En cas d'irritation, un spray oculaire à base de lécithine de soja à vaporiser quatre fois par jour sur les paupières fermées peut être conseillé (151).

Une surveillance régulière est préconisée afin de détecter au plus vite une inflammation, des rougeurs au niveau des paupières ou bien un écoulement anormal des sécrétions lacrymales. Lors de conjonctivite supposée bactérienne ou bien virale sans signe de gravité, un lavage oculaire suivi de l'utilisation d'antiseptiques locaux seront recommandés. En cas d'écoulement purulent un collyre, un gel ou une pommade antibiotique (tobramycine, rifamycine, ..) pourront être prescrits.

### **III.1.7. Sécheresse buccale et dysgueusie**

D'après le tableau 3, la dysgueusie, correspondant à une perception anormale du goût, est observée très fréquemment lors de l'utilisation de sunitinib et fréquemment pour vandétanib, dasatinib et imatinib. La sécheresse buccale est fréquemment rapportée lors de traitement par vandétanib, géfitinib et imatinib.

La dysgueusie correspond à l'altération des cellules sensorielles présentes au niveau de la langue. Ainsi, la perception amère et acide est souvent altérée en cas de dysgueusie (152). Lors d'un traitement anticancéreux par sunitinib une fréquence accrue de l'apparition d'une dysgueusie est constatée chez 46 % des patients (153).

Les données concernant les effets secondaires oraux induits par les thérapies ciblées sont limitées. Il n'existe pas d'étude démontrant l'efficacité de thérapie traitant la dysgueusie ou la sécheresse buccale lors de l'utilisation d'ITK.

Des conseils peuvent cependant être donnés afin d'améliorer le quotidien et limiter les complications. En effet, la dysgueusie peut entraîner une diminution de l'apport alimentaire et donc une perte de poids pouvant mettre en danger la santé du patient ainsi que la réussite du traitement. La sécheresse buccale peut favoriser la formation de caries et empêcher une reminéralisation correcte de l'émail des dents. L'hyposialie peut être traitée par voie orale en utilisant des cholinergiques comme la pilocarpine (Salagen®) ou des cholérétiques comme l'anétholtritione (Sulfarlem S25 ®) à raison d'un comprimé matin, midi et soir. Des substituts salivaires (Artisial®) ayant une composition proche de la salive peuvent être pulvérisés 4 à 8 fois par jour sur la muqueuse buccale ainsi que des eaux thermales en spray ayant des propriétés apaisante, anti-irritante et adoucissante (152). De plus une gamme bouche sèche Bioextra du laboratoire Gum a été élaborée afin de limiter le désagrément de la sécheresse buccale. Les quatre produits de cette gamme sont composés de colostrum contenant des immunoglobulines et des enzymes naturellement présentes dans la salive comme la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysosyme. On y retrouve un gel humectant pouvant être utilisé directement sur les gencives, la langue, ou le palais. Le gel contient du xylitol stimulant la salivation et des dérivés de la cellulose retenant l'eau, tout comme le spray pouvant être utilisé à tout moment de la journée. Le monofluorophosphate de sodium présent dans le bain de bouche et le dentifrice favorise la reminéralisation de l'émail dentaire (154).

Une étude, basée sur de nombreuses publications, concernant le sunitinib et la gestion des effets secondaires, a été publiée en janvier 2010. Ces publications ont été évaluées par des experts soit « fortement en accord » ou « totalement en désaccord ». Ainsi des recommandations ont été élaborées après validation par 70% des experts

cliniciens expérimentés dans l'utilisation de sunitinib. Ainsi, en cas d'altération du goût, les aliments savoureux et l'ajout d'épice sont jugés utiles. Des bonbons durs ou bien des gommes à la menthe sans sucre permettent de diminuer les sensations amères ou métalliques (155).

## III.2. Affections gastro-intestinales

### III.2.1. Diarrhée

D'après le tableau 3, les diarrhées sont très fréquentes lors d'un traitement par vandétanib, imatinib, sorafénib, erlotinib, dasatinib, lapatinib, sunitinib, géfitinib et nilotinib. En effet, on observe ces effets secondaires chez 30 à 50 % des patients sous sorafénib et sunitinib avec moins de 10% de diarrhées de grade 3. Lors de l'administration de imatinib, 30% des patients ont des diarrhées mais elles sont rarement graves (156).

La CTCAE décrit 5 grades pour la diarrhée (134) :

- Grade 1 : augmentation de moins de 4 selles par jour ou bien légère augmentation de la production de la stomie par rapport à la base.
- Grade 2 : augmentation de 4 à 6 selles par jour ou augmentation modérée de la production de la stomie.
- Grade 3 : augmentation d'au moins 7 selles par rapport à la base, incontinence, l'hospitalisation est indiquée, ou bien augmentation sévère de la production de la stomie par rapport à la base et limitant les activités de la vie quotidienne.
- Grade 4 : conséquences mortelles, une intervention urgente est indiquée.
- Grade 5 : décès

Des conseils diététiques peuvent être mis en place dès les premiers symptômes comme l'éviction d'aliments aggravant la diarrhée : les aliments riches en fibres ou en lactose, l'alcool, les aliments épicés, les jus de fruits et les boissons à base de caféine. Les patients devront privilégier les aliments ralentissant le transit comme les bananes, le riz et le pain grillé et boire plus de 3 litres d'eau par jour (129,140).

Des recommandations pour le traitement des diarrhées induites par les traitements anticancéreux ont été élaborées par *l'American Society of Clinical Oncology* et publiées au *Journal of Clinical Oncology* en juillet 2004 (157). Ces recommandations sont basées sur de nombreuses littératures depuis 1998. Selon la gravité des symptômes, le praticien classera le patient comme « *uncomplicated* » ou « *complicated* ».

Les patients dits « *uncomplicated* » ont une diarrhée de grade 1 ou 2 sans signe de complication et sans facteur de risque. Les mesures hygiéno-diététique décrites précédemment devront être appliquées et le patient devra enregistrer et rapporter tous les symptômes comme la fièvre ou les étourdissements. Pour les diarrhées de grade 2, le traitement anticancéreux sera maintenu mais une réduction des doses pourra être envisagée. Une dose initiale de 4 mg de lopéramide sera administrée et suivi d'une dose de 2 mg toutes les 4 heures après chaque selle liquide.

Les patients classés « *complicated* » ont une diarrhée de grade 3 ou 4 ou grade 1 avec des signes de complications comme des crampes, nausées et vomissements d'un grade supérieur à 2, de la fièvre, une neutropénie ou une déshydratation. Ils seront admis à l'hôpital où une injection de octreotide 100 à 150 µg leur sera administrée. Si besoin des antibiotiques comme la fluoroquinolone seront administrés par voie intraveineuse et le traitement anticancéreux devra être arrêté jusqu'à la disparition des complications. Lors de la reprise du traitement, des doses réduites seront administrés.

### **III.2.2. Nausée et vomissement**

Les nausées et vomissements correspondent aux effets indésirables des traitements anticancéreux les plus redoutés par les patients. En effet, ils peuvent avoir un impact sur leur qualité de vie notamment lors de leurs activités professionnelles, quotidiennes, ainsi que dans leurs vies sociales. Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) peuvent également être à l'origine de complications métaboliques graves comme des saignements et des ulcères.

Le risque d'apparition de NVCI est plus important chez les femmes, les sujets de moins de 55 ans, les patients anxieux ou ayant des antécédents de mal des transports. De plus chaque molécule anticancéreuse a un potentiel plus ou moins émétogène qui est également dépendant de la dose administrée. Ce potentiel émétogène est déterminant dans la prise en charge des NVCI (158).

D'après la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* et Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network*, les médicaments anticancéreux peuvent être classés selon quatre catégories : très faiblement, faiblement, moyennement et hautement émétisant (159,160). Le tableau 4 regroupe certains inhibiteurs de tyrosine kinase concernés.

Tableau 4 : Exemples d'émétogénicité de certains ITK en absence de prophylaxie antiémétique

<b>Très faiblement</b> Risque de NVCI < 10%	<b>Faiblement</b> Risque de NVCI entre 10 et 30%	<b>Moyennement</b> Risque de NVCI entre 31 et 90%	<b>Hautement</b> Risque de NVCI > 90%
Dasatinib	Nilotinib	Imatinib	
Erlotinib			
Gefitinib			
Lapatinib			
Sorafénib			
Sunitinib			

Afin de diminuer le risque d'apparition de ces effets secondaires, notamment dans le cas de l'imatinib, il est recommandé de l'administrer pendant les repas et si cela est insuffisant on pourra fractionner la dose et la prendre à des repas séparés (400mg/jr pris en deux fois 200 mg). Certains patients préfèrent même prendre l'ITK au coucher car ainsi ils sont endormis lors des nausées (133,161).

Des recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements chimio-induits ont été élaborées par Durand J-P. et Scotté F. en 2009. Ils se sont basés sur des publications de sociétés savantes internationales pour élaborer ce « *guideline* ». Ainsi, il est recommandé d'utiliser en prophylaxie primaire pour les chimiothérapies continues, telles que la prise quotidienne d'inhibiteurs de tyrosine kinase, un anti-D2. Une administration orale une heure avant la prise d'antitumoral de 30 mg de métoprolol est recommandée. En cas d'échec, un sétron (ondansétron, granisétron) en prise unique journalière, par voie orale 1 heure avant la prise d'antitumoral sera privilégié (158).

### III.3. Troubles généraux

#### III.3.1. *Fatigue, asthénie et insomnie*

D'après le tableau 3, la fatigue ou l'asthénie est très fréquemment décrite lors de l'utilisation de vandétanib, imatinib, sunitinib, lapatinib, géfitinib, sorafénib et nilotinib.

La fatigue peut être liée au cancer lui-même mais également correspondre à un effet secondaire des traitements anticancéreux. La fatigue induite par le cancer est caractérisée par une lassitude débilante non améliorée par le repos et diminuant les

capacités. Alors que la fatigue induite par les traitements est prévisible et elle augmente en sévérité en fonction des doses. La fatigue engendrée par l'utilisation de sorafénib et du sunitinib est plus fortement ressentie 3 à 4 semaines après le début du traitement (140).

Les effets secondaires attendus, sont mieux gérés lorsque les patients et leurs familles sont informés au préalable sur la maladie et les traitements administrés. En effet, une étude randomisée incluant 84 patients avec un cancer de la prostate a montré que lorsque les patients sont informés au préalable de leurs traitements et des effets secondaires, ils ont moins de perturbation de leurs activités quotidiennes, pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après, que les patients non informés (162). La remise d'information sur l'asthénie et les facteurs favorisants peut être effectuée par des documents ou bien lors d'entretien avec le personnel soignant. De nombreuses mesures pour minimiser les symptômes peuvent être mises en place comme la planification des activités dans la semaine, la demande d'aide auprès de l'entourage en cas d'activités physiques plus importantes, les techniques de relaxation diverses permettant de réduire le stress comme le yoga, l'hypnose, la méditation, les activités distrayantes comme la musique et la lecture (163).

Des causes secondaires doivent être recherchées et traitées avant toute prise en charge de la fatigue. En effet, la fatigue peut être provoquée par une hypothyroïdie, une anémie, une dépression, une insomnie, la douleur, les co-médications (les opioïdes, les antidépresseurs tricyclique ou les antihistaminiques) ou la malnutrition (155).

Le traitement de la fatigue liée au cancer montrant le plus d'efficacité correspond à l'entraînement physique léger à modéré. En effet, la théorie soutenant l'exercice physique comme traitement de la fatigue, repose sur le fait que la réduction de la capacité physique est engendrée par une diminution de l'activité physique pendant les traitements et l'accumulation des effets toxiques des anti-cancéreux. Ainsi, la fatigue est augmentée, lorsque les patients veulent réaliser des activités de la vie courantes car ils doivent fournir des efforts plus importants et donc dépenser plus d'énergie. On appelle ce phénomène le « déconditionnement ». Un entraînement physique permet de réduire voire d'éviter la perte des capacités physiques entraînant une diminution des efforts à fournir ainsi que l'asthénie. Plusieurs études randomisées, misent en avant par Mock en 2004, montrent que l'activité physique est bénéfique pour traiter les patients atteints d'un cancer et les survivants après un cancer (164). L'exercice physique permettrait une diminution de 50% de l'asthénie. Selon les études, plusieurs types d'exercices physiques ont été utilisés comme la marche, le vélo, la natation, sur une durée allant de 6 semaines à 6 mois. Il faut noter cependant que ces études ont été réalisées avec des effectifs de patients réduits. De plus, les patients ayant suivi ces études étaient probablement sélectionnés et motivés entraînant une bonne

adhérence au programme d'entraînement. Lors de l'instauration d'un programme d'entraînement, plusieurs paramètres doivent être pris en compte comme le statut physique initial du patient, l'âge, le sexe, le type de cancer et le traitement. Ensuite, l'intensité, la fréquence, la durée et la progression de l'activité physique pourront être déterminées. Un suivi plus important devra être mis en place pour les patients avec des métastases osseuses (risque de fractures), en cas de thrombopénie (risque de saignement), ou bien en cas de métastases cérébrales (risque de chutes). La supplémentation diététique hyperprotéinée, une bonne hydratation et des traitements vitaminiques correspondent à d'autres mesures non pharmacologiques mais elles n'ont pas été évaluées scientifiquement (163).

Il n'existe pas d'études randomisées sur l'utilisation de traitement pharmacologique permettant la mise en place des recommandations sur la gestion de la fatigue liées au cancer, excepté l'EPO en cas d'anémie. Dans quelques données publiées, l'utilisation de corticostéroïdes en faibles doses semble améliorer la fatigue liée au cancer chez des patients métastatiques et les patients ayant un syndrome de fatigue chronique mais les indications de ce traitement sont limitées par l'apparition d'effets secondaires des corticostéroïdes utilisés au long court. Aux Etats-Unis, le méthylphénidate est utilisé pour traiter la dépression, la somnolence induite par les morphiniques, les troubles cognitifs et l'asthénie liés aux cancers malgré le faible nombre d'études réalisées. En France, la Ritaline® n'a pas d'AMM en oncologie. Un autre stimulant du système nerveux central, le pémoline, a des indications semblables au méthylphénidate mais il a été étudié uniquement dans la sclérose en plaque et non en oncologie actuellement. Enfin, un nouveau psychostimulant du système nerveux central, le modafinil, a reçu l'autorisation de commercialisation de la FDA dans l'indication de la narcolepsie, cependant aucune étude n'a encore été publiée pour lutter contre l'asthénie liée au cancer (163).

### ***III.3.2. Douleurs musculosquelettiques et crampes***

Les douleurs musculosquelettiques sont très fréquemment décrites lors de l'utilisation de nilotinib, dasatinid et imatinib d'après le tableau 3. En effet, Ils affectent environ 40% des patients sous imatinib (165) et surviennent dans 10 à 15% des patients traités par nilotinib et chez moins de 10% avec dasatinib (132).

Les crampes musculaires ont une intensité légère à modérée et sont généralement localisées aux niveaux des mains, des pieds, des cuisses et des mollets. Les crampes peuvent survenir la nuit mais aussi lors d'activité musculaire. Les températures basses et l'exercice peuvent favoriser leurs apparitions (166).

Les douleurs musculaires sont la plupart du temps gérées sans réduction des doses d'imatinib et conduisent rarement à l'arrêt du traitement. Un bon apport en fluide et une supplémentation orale en calcium et en magnésium permettent de traiter les crampes musculaires. La dose journalière de calcium recommandée est d'environ 1500mg (132).

Les douleurs osseuses sont décrites chez plus de 30% des patients traités par imatinib, 10 à 15% avec nilotinib et moins de 10% pour dasatinib. Généralement, l'utilisation d'anti-inflammatoire et d'antalgique suffisent à traiter la douleur. Les douleurs osseuses tendent à diminuer tout au long du traitement.

Le mécanisme d'action des douleurs musculosquelettiques restent inconnus actuellement. Cependant, une hypophosphatémie pendant le traitement par imatinib a été observée et l'effet est rapide dès l'initiation du traitement et corrélé avec le jeune âge et la haute dose d'imatinib administrée. L'une des hypothèses retenues est que l'imatinib diminue le développement et l'activité des ostéoblastes en inhibant le PDGFR (132).

## CONCLUSION

---

Les protéines à activité tyrosine kinase sont nombreuses et forment des cibles de choix dans le traitement des cancers car elles régulent la prolifération cellulaire, la survie et la progression du cycle cellulaire et en cas de défaillance peuvent aboutir à la formation d'une cellule tumorale.

Elles amplifient et contrôlent les signaux intracellulaires en effectuant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosines sur d'autres protéines voire sur elles-mêmes déclenchant par la suite l'initiation de nombreuses cascades de signaux d'activation cellulaire. Les kinases lient l'ATP lors de leur activation et possèdent une structure de liaison à l'ATP relativement commune.

Ainsi, le mode de liaison des inhibiteurs de tyrosine kinase est fortement lié au site de liaison à l'ATP. Les ITK de type I se lient à la conformation *DGF-in* de la kinase au niveau de la poche de l'ATP et empêchent la phosphorylation par inhibition compétitive du site de liaison de l'ATP. Les ITK de type II se lient à une poche hydrophobe directement adjacente au site de liaison de l'ATP présente dans la conformation *DGF-out* et bloquent ainsi la kinase en conformation inactive. Et enfin, les ITK de type III sont allostériques et modifient donc la conformation spatiale du récepteur ainsi que le site de liaison à l'ATP.

La prise orale à domicile des ITK facilite et améliore la qualité de vie des patients ainsi que leur délivrance à l'officine. Pour continuer à améliorer leur qualité de vie, il est nécessaire de diminuer l'impact des effets secondaires.

En effet, malgré une spécificité plus importante de ces nouveaux anticancéreux dirigés vers des cibles moléculaires spécifiques, les effets secondaires sont encore nombreux. Le dialogue et l'attention portée au patient peuvent permettre de les mettre en évidence. C'est le rôle des professionnels de santé dont le pharmacien. Les premiers soins de certains effets indésirables ainsi que de nombreux conseils pour prévenir leurs apparitions ou ralentir leurs évolutions peuvent être délivrés à l'officine. Le pharmacien devra savoir rassurer et orienter le patient vers son médecin référent le cas échéant.

Il n'existe pas de traitement unique pour chaque type de cancer, la combinaison de plusieurs traitements anticancéreux agissant sur des cibles différentes permet dans certains cas d'augmenter l'efficacité du traitement. Les traitements de thérapies ciblées peuvent être associés par exemples à des traitements de chimiothérapie.

D'autres molécules anticancéreuses également appelées « thérapies ciblées », existent et ciblent notamment les vaisseaux sanguins néoformés indispensables aux cellules tumorales. On peut nommer notamment Avastin® (bevacizumab), un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF et largement utilisé dans les cancers coliques métastasés. Stivarga® (regorafenib) est un inhibiteur de nombreuses protéines kinases impliqués dans l'angiogenèse et utilisé dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Il est administré par voie orale mais n'est disponible qu'à l'hôpital car il nécessite une surveillance particulière.

Xalkori® (crizotinib) et Votrient® (pazopanib) sont des ITK arrivés tout récemment à l'officine, ils sont administrés par voie orale. Xalkori® était soumis à une ATU et a été utilisé dans le cadre d'essais cliniques dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules *anaplastic lymphoma kinase* positif et avancé. Votrient® est indiqué en première ligne du cancer du rein des formes avancées ou chez des patients préalablement traités par des cytokines et également dans le traitement des sous-types de sarcome des tissus mous avancés chez des patients préalablement traités par chimiothérapie. De nombreuses autres molécules continuent chaque jour d'être développées et seront certainement bientôt disponibles à l'officine confirmant ainsi l'intérêt de former et de sensibiliser les officinaux à l'utilisation de ces molécules et à la prévention de leurs effets indésirables.

## ANNEXES

---

*Annexe 1 : Tableau récapitulatif des substances cancérigènes présentes dans la fumée de tabac de cigarettes non filtrées et dans le tabac sans fumé (28)*

<b>Classes chimiques</b>	<b>Substances</b>
<b>Aldéhydes volatiles</b>	Formaldéhyde Acétaldéhyde Crotonaldéhyde
<b>N-Nitrosamines</b>	N-Nitrosodiméthylamine N-Nitrosodiéthylamine N-Nitrosopyrrolidine
<b>Nitrosamines spécifiques au tabac</b>	N'Nitrosornicotine (NNN) 4-(Méthylnitrocamino)-1-(3-pyrydy)-1-butanone (NNK) 4-(Méthylnitrocamino)-1-(3-pyrydy)-1-butanol (NNAL) N'Nitrosoanabasine (NAB)
<b>Métaux</b>	Nickel Cadmium Polonium 210 Uranium 235 et 238 Arsenic
<b>Hydrocarbures polycycliques aromatiques</b>	Benzo(a)pyrène Benzo(a)anthracène Benzo(b)fluoranthène Chrysène Dibenzo(a,l)pyrène Dibenzo(a,h)anthracène

*Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs des relations probables et convaincantes entre facteurs nutritionnels et risque de cancer (30)*

<b>Augmentation du risque</b>		
<b>Facteurs nutritionnels</b>	<b>Localisation du cancer</b>	<b>Niveau de preuve</b>
<b>Boissons alcoolisées</b>	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum chez l'homme Sein chez la femme (pré et post-ménopause)	Convaincant
	Foie, côlon-rectum chez la femme	Probable
<b>Surpoids et obésité</b>	Œsophage, pancréas, côlon-rectum, sein (post-ménopause), endomètre, rein	Convaincant
	Vésicule biliaire	Probable
<b>Excès d'adiposité abdominale</b>	Côlon-rectum	Convaincant
	Pancréas, sein (post-ménopause), endomètre	Probable
<b>Taille à l'âge adulte</b>	Côlon-rectum, sein (post-ménopause)	Convaincant
	Pancréas, sein (pré-ménopause), ovaire	Probable
<b>Prise de poids au cours de la vie adulte</b>	Sein (post-ménopause)	Probable
<b>Poids de naissance élevé</b>	Sein (pré-ménopause)	Probable
<b>Viande rouge</b>	Côlon-rectum	Convaincant
<b>Charcuterie</b>	Côlon-rectum	Convaincant
<b>Aflatoxine</b>	Foie	Convaincant
<b>Arsenic dans l'eau</b>	Peau	Probable

potable		
Supplémentation en $\beta$ -carotène	Poumon	Convaincant
Aliments et produits salés	Estomac	Probable
Sel	Estomac	Probable
Poisson salé à la cantonaise	Naso-pharynx	Probable
Alimentation riche en calcium	Prostate	Probable
Maté	Œsophage	Probable

Diminution du risque		
Facteurs nutritionnels	Localisation du cancer	Niveau de preuve
Activité physique	Côlon-rectum	Convaincant
	Sein (post-ménopause), endomètre	Probable
Allaitement	Sein (pré et post-ménopause)	Convaincant
Légumes non féculents	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac	Probable
Légumes de la famille des alliums (ail, oignon, poireau, échalote, ciboulette)	Estomac	
Ail	Côlon-rectum	
Fruits	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, poumon, estomac	
Aliments contenant des fibres	Côlon-rectum	
Aliments contenant de l'acide folique	Pancréas	

<b>Aliments contenant des caroténoïdes</b>	Bouche, larynx, pharynx, poumon	
<b>Aliments contenant du <math>\beta</math>-carotène</b>	Œsophage	
<b>Aliments contenant du lycopène</b>	Prostate	
<b>Aliments contenant de la vitamine C</b>	Œsophage	
<b>Aliments contenant du sélénium</b>	Prostate	
<b>Lait</b>	Côlon-rectum	
<b>Supplémentation en calcium</b>	Côlon-rectum	Probable (mais non recommandé étant donné les effets délétères d'une supplémentation en $\beta$ -carotène)
<b>Supplémentation en sélénium</b>	Prostate	
<b>Surpoids et obésité</b>	Sein (pré-ménopause)	Probable

**Annexe 3 : Exemples d'effets potentiels de facteurs nutritionnels sur différentes cibles impliquées dans la cancérogenèse, observés sur des modèles cellulaires ou animaux (30)**

Ces effets ne sont pas directement extrapolables à l'Homme.

<i>Cibles biologiques</i>	<i>Effets potentiels de facteurs nutritionnels</i>	
	<i>Mécanisme protecteur</i>	<i>Mécanisme délétère</i>
<b>Statut rédox</b>	<b>Piégeage des radicaux libres :</b> Polyphénols Caroténoïdes Vitamines C et E	<b>Effets pro-oxydants :</b> Antioxydants pro-oxydant à forte dose Fer hémique (viandes rouges) Cuivre Ethanol, acétylaldéhyde
	<b>Cofacteur des enzymes antioxydantes :</b> Sélénium	
<b>Intégrité de l'ADN</b>	<b>Réplication correcte de l'ADN :</b> Folates	<b>Attaque de l'ADN :</b> Acétylaldéhyde Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) Amines aromatiques hétérocycliques (AAH) Nitrosamides
<b>N-nitrosation</b>	<b>Inhibition de la formation de nitrosamines :</b> Vitamine C	
<b>Métabolisme des xénobiotiques</b>	<b>Inhibition des enzymes de phase I, Induction des enzymes de phase II :</b> Polyphénols Caroténoïdes Glucosinolates Sulfures d'allyle	<b>Activation d'enzymes de phase I avec production de radicaux libres :</b> Alcool et $\beta$ -carotène
		<b>Activation de procancérogènes par les enzymes de phase I et II :</b> AAH activées, $\beta$ -carotène (active des procancérogènes du tabac)
		<b>Compétition de substrats :</b> Polyphénols Indol-3-carbinol des crucifères Curcumine
<b>Méthylation de l'ADN</b>	<b>Régulation :</b> Vitamines B6, B12, folates	<b>Hyperméthylation :</b> Acide folique
<b>Acétylation des histones</b>	<b>Hyperacétylation de gènes suppresseurs :</b> Sulfures d'allyle Butyrate Glucosinolates	

<b><i>Multiplication cellulaire</i></b>	<b>Arrêt :</b> Polyphénols Caroténoïdes Butyrate Sulfures d'allyle	<b>Stimulation :</b> Syndrome métabolique et obésité (synthèse des insulin-like growth factors, IGF) Acide folique
<b><i>Apoptose</i></b>	<b>Activation :</b> Polyphénols Isothiocyanates Sulfures d'allyle Phyto-œstrogènes AGPI longue chaîne oméga-3	
<b><i>Communications intracellulaires</i></b>	<b>Stimulation :</b> Vitamines A et D Caroténoïdes Polyphénols Sulfures d'allyle	<b>Inhibition :</b> HAP Succinate de tocophérol
<b><i>Différenciation cellulaire</i></b>	<b>Induction :</b> Vitamines A et D Butyrate Sulfures d'allyle Phyto-œstrogènes	
<b><i>Facteurs de croissance et activités hormonales</i></b>	<b>Diminution :</b> Activité physique Restriction calorique Curcumine Phyto-œstrogènes (effet antagoniste) Entérolignanes	<b>Augmentation :</b> Phyto-œstrogènes (effet agoniste) Apport énergétique excessif, obésité Alcool
<b><i>Inflammation</i></b>	<b>Inhibition :</b> Curcumine AGPI longue chaîne oméga-3	<b>Induction :</b> Acétaldéhyde AGPI oméga-6
<b><i>Angiogenèse</i></b>	<b>Inhibition :</b> Polyphénols AGPI longue chaîne oméga-3 Restriction calorique Activité physique	
<b><i>Invasion tissulaire et métastases</i></b>	<b>Inhibition :</b> Polyphénols Vitamines E	
<b><i>Défenses immunitaires</i></b>	<b>Augmentation :</b> Vitamines A, B6, B12, C, D, E Zinc, sélénium, cuivre, fer	



## RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS



### Activité physique

- Limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...).
- Chez l'adulte, pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging.
- Chez l'enfant et l'adolescent, pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée, sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport.



### Fruits et légumes

- Consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés (quelle que soit la forme : crus, cuits, frais, en conserve ou surgelés) pour atteindre au minimum 400 g par jour.
- Consommer aussi chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés et les légumes secs.
- Satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

### Allaitement

- Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, allaiter son enfant.
- Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois.





### **Boissons alcoolisées**

- La consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...).
- Ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque.
- En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation. En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge.
- Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées.

### **Surpoids et obésité**

- Maintenir un poids normal (IMC entre 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup>).
- Pour prévenir le surpoids et l'obésité :
  - pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...);
  - consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes.
- Surveiller le poids de façon régulière (une fois par mois).
- Pour les sujets présentant un surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), une obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ou une prise de poids rapide et importante à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager.

### **Viandes rouges et charcuteries**

- Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses.
- Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celle des charcuteries très grasses et/ou très salées.
- En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation.

### **Sel et aliments salés**

- Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages...) et l'ajout de sel pendant la cuisson ou dans l'assiette.

### **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène**

- Ne pas consommer de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.
- Sauf cas particuliers de déficiences et sous le contrôle d'un médecin, la consommation de compléments alimentaires n'est pas recommandée. Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

*Annexe 5 : Principaux effets secondaires de imatinib (167)*

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ et $\leq 1/10$ )
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Pancytopénie, neutropénie fébrile
Céphalées	Anorexie
Nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsies, douleur abdominale	Insomnie
Œdème périorbitaire, dermatite, eczéma, rash	Sensations vertigineuses, paresthésie, troubles du goût, hypoesthésie
Crampes, spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques	Œdèmes des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble
Rétention hydrique, œdème, fatigue	Bouffées vasomotrices, hémorragie
Prise de poids	Dyspnée, épistaxis, toux
	Flatulences, ballonnements, reflux gastro- œsophagien, constipation, sécheresse buccale, gastrite
	Elévation des enzymes hépatiques
	Prurit, œdème de la face, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction d'hypersensibilité
	Gonflement des articulations
	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité

**Annexe 6 : Principaux effets secondaires de dasatinib (168)**

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)
Infection bactérienne, virale, fongique	Pneumonie, Infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite, septicémie
Maux de tête	Neutropénie fébrile, pancytopénie
Hémorragie gastro-intestinale et du système nerveux	Anorexie, troubles de l'appétit, hyperuricémie
Epanchement pleural, dyspnée, toux	Dépression, insomnie
Diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales	Neuropathie périphérique, étourdissement, dysgeusie, somnolence
Rash cutané	Troubles visuels, sécheresse oculaire
Douleur musculosquelettique	Acouphènes
	Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie, palpitations
	Hypertension, flush
	Œdème pulmonaire, hypertension pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie
	Saignement gastro-intestinal, colite, gastrite, inflammation des muqueuses, dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
	Alopécie, dermatite, prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhidrose
	Arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, spasme musculaire
	Contusion

**Annexe 7 : Principaux effets secondaires de nilotinib (169)**

<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)</b>
Céphalées	Diminution de l'appétit
Nausées, constipation, diarrhée, vomissement	Douleurs abdominales supérieures, douleurs abdominales, dyspepsie
Eruption, prurit	Alopécie, sécheresse cutanée, érythème
Myalgie	Arthralgies, spasmes musculaires, douleurs aux extrémités, douleurs osseuses
Fatigue	Asthénie, œdème périphérique

**Annexe 8 : Principaux effets secondaires de sunitinib (170)**

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)
Thrombopénie, anémie	Leucopénie, lymphopénie
Diminution de l'appétit	Hypothyroïdie
Troubles du goût, céphalées	Déshydratation
Hypertension	Insomnie, dépression
Epistaxis	Paresthésie, sensation vertigineuse, neuropathie périphérique, hypoesthésie, hyperesthésie
Diarrhée, stomatite, vomissements, nausées, dyspepsie, douleur abdominale, constipation, glossodynie	Augmentation des sécrétions lacrymales, œdèmes des paupières
Coloration jaune de la peau, troubles de la pigmentation, Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, Rash, Modification de la couleur des cheveux, sécheresse de la peau	Bouffée vasomotrice, bouffée de chaleur
Douleurs des extrémités et des membres	Dyspnée, douleur oropharyngée, toux, dyspnée d'effort, sécheresse nasale, épanchement pleural, congestion nasale
Fatigue, Asthénie, Inflammation des muqueuses, Œdème périphériques et du visage	Douleur buccale, flatulence, sécheresse buccale, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, saignement gingival, aphte, chéilite, proctalgie, hémorroïdes, gêne buccale, hémorragie rectale, éructation, gêne gastrique
	Alopécie, Erythème, Réaction cutanée, Exfoliation cutanée, Prurit, Dermatite, Œdème péri-orbital, Altération de la couleur des ongles, Lésions cutanées, Ampoules, Hyperkératose, Acné, Hyperpigmentation de la peau
	Myalgie, arthralgie, Spasme musculaire, Mal de dos, Faiblesse musculaire, Douleur musculosquelettique

	Insuffisance rénale, Chromaturie
	Pyrexie, Frissons, Douleurs thoraciques, Douleur, Syndrome pseudogrippal
	Diminution de la fraction d'éjection, Perte de poids, Diminution des globules blancs, Elévation de la lipase, Diminution des plaquettes, Baisse du taux d'hémoglobine, Elévation de la CPK sérique, de l'amylase, de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase, de la créatinine sérique, augmentation de la TSH

**Annexe 9 : Principaux effets secondaires de sorafénid (171)**

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)
Lymphopénie	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie
Hypophosphatémie	Anorexie, hypocalcémie
Hémorragie cérébrale, gastro-intestinales et des voies respiratoires, hypertension artérielle	Dépression
Diarrhées, nausée, vomissement	Neuropathie sensitive périphérique
Rash, alopecie, syndrome main-pied, érythème, prurit	Acouphènes
Fatigue, douleur	Insuffisance cardiaque congestive, ischémie myocardique et infarctus du myocarde
Elévation de l'amylasémie et de la lipasémie	Enrouement
	Constipation, stomatite, dyspepsie, dysphagie
	Sécheresse cutanée, dermatite exfoliative, acné ; desquamation cutanée
	Insuffisant rénale
	Dysfonction érectile
	Asthénie, fièvre, syndrome pseudogrippal
	Perte de poids, élévation transitoires des transaminases

*Annexe 10: Principaux effets secondaires de vandétanib (172)*

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)
Nasopharyngite, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires	Pneumonie, sepsis, grippe, cystite, sinusite, laryngite, folliculite, furoncle, infection fongique, pyélonéphrite
Diminution de l'appétit, hypocalcémie	Hypothyroïdie
Insomnie, dépression	Hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie, déshydratation ; hyponatrémie
Céphalée, paresthésie, dysesthésie, sensation vertigineuse	Anxiété
Vision trouble, changement structurel de la cornée	Tremblement, léthargie, perte de conscience, troubles de l'équilibre, dysgueusie
Allongement de l'intervalle QT	Troubles de la vision, halo coloré, photopsie, glaucome, conjonctivite, sécheresse oculaire, kératopathie
Hypertension	Crise hypertensive, affection vasculaire cérébrale ischémique
Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissement, dyspepsie	Epistaxis, hémoptysie, pneumopathie
Réaction de photosensibilité, éruption et autres réactions cutanées, anomalie des ongles	Colite, sécheresse buccale, stomatite, dysphagie, constipation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale
Protéinurie, lithiase rénale	Lithiases biliaire
Asthénie, fatigue, douleur, œdème	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie
Allongement de l'espace QT	Dysurie, hématurie, insuffisance rénale, pollakiurie, impériosité mictionnelle
	Fièvre
	Augmentation du taux d'ASAT et d'ALAT

*Annexe 11 : Principaux effets secondaire de erlotinib(173)*

<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)</b>
Diarrhées	Kératite, conjonctivite
Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (ALAT, ASAT et bilirubine)	Epistaxis
	Hémorragies gastro-intestinales
	Alopécie, sécheresse cutanée, paronchie, folliculite, acné, dermatite acnéiforme, fissures de la peau

*Annexe 12 : Principaux effets secondaires de géfitinib (174)*

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)
Anorexie légère à modérée	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire
Diarrhée légère à modérée, vomissement, nausée, stomatite	Hémorragie (épistaxis et hématurie)
Augmentation de l'ALAT	Affections pulmonaires interstitielles
Réactions cutanées : éruption pustuleuse, prurit	Déshydratation secondaire à des diarrhées, vomissements et anorexie, bouche sèche
Asthénie	Augmentation de l'ASAT, bilirubine totale
	Affections unguéales
	Alopécie
	Augmentation asymptomatique de la créatininémie, protéinurie, cystite
	Fièvre

*Annexe 13 : Principaux effets secondaires de lapatinib (175)*

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)
Anorexie	Céphalées (association avec capécitabine)
Insomnie	Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Céphalées	Constipation
Bouffées de chaleur	Hyperbilirubinémie, hépatotoxicité
Epistaxis, toux, dyspnée	Affections de l'ongle (paronychie)
Diarrhée pouvant conduire à une déshydratation, nausée, vomissements, dyspepsie, stomatite, constipation, douleurs abdominales	
Rash, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, érythrodyesthésie palmo-plantaire, alopecie, prurit	
Douleurs au niveau des extrémités, douleurs dorsales, arthralgie	
Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie	

**Annexe 14 : Principaux effets secondaires de ruxolitinib (176)**

<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥1/100 et ≤ 1/10)</b>
Infections urinaires	Zona
Anémie, thrombopénie, neutropénie, saignements, ecchymoses, épistaxis, hématurie, hémorragie postopératoire	Hémorragie intracrânienne, hémorragie digestive
Prise de poids, hypercholestérolémie,	Flatulences
Etourdissement, céphalées	
Elévation ALAT et ASAT	

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER.** *Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2012* [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/695-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-rapport-2012>. 17 mars 2014.
2. **CHANOINE C, CHARBONNIER F.** *Biologie cellulaire & moléculaire de la cellule Eucaryote*. Paris : Ellipses Marketing, 2010. 430 p.
3. **MEIJER L.** *Le cycle de division cellulaire et sa régulation* [Internet]. <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/bdc/e-docs/00/04/18/DE/article.phtml?fichier=images.htm>. 24 avril 2014.
4. **LACAVE R, LARSEN C-J, ROBERT J.** *Cancérologie fondamentale*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2005. 437 p.
5. **MAILLET M.** *Biologie cellulaire*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) : Masson, 2006. 618 p.
6. **POLLARD T, EARNSHAW W.** *Biologie cellulaire*. Paris : Elsevier, 2004. .
7. **GALAS S, DESCAMPS S, MARTINEZ A-M.** *Le cycle cellulaire : Premier cycle-PCEM-Prépas*. Belgique : De Boeck, 2008. 115 p.
8. **RAYMOND E, COLLECTIF.** *Le concept de cible en cancérologie : Volume 2*. France : John Libbey Eurotext, 2009. 129 p.
9. **MOUSSARD C, MOUGIN C, OUDET P.** *Biologie moléculaire Biochimie des communications cellulaires*. Belgique : De Boeck, 2003. 311 p.
10. **ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J.** *Molecular biology of the cell*. New York : Garland Science, 2008. .
11. **COMBARNOUS Y.** *Communications et signalisations cellulaires*. Nouv. éd. France : Tec & Doc Lavoisier, 2004. 308 p.
12. **LODISCH H, BERK A, MATSUDAIRA P, ET AL.** *Biologie moléculaire de la cellule*. 3e édition. Espagne : De Boeck, 2005. 1030 p.
13. **REIFFERS J, VIENS P.** *Les cibles intracytoplasmiques*. France : John Libbey Eurotext, 2012. 96 p.

14. **MONTAGNE J, STEWART M, STOCKER H.** *Drosophila S6 Kinase: A Regulator of Cell Size* [Internet]. <http://www.sciencemag.org/content/285/5436/2126.full>. 7 octobre 2013.
15. **HAY N, SONENBERG N.** *Upstream and downstream of mTOR* [Internet]. <http://genesdev.cshlp.org/content/18/16/1926.long>. 7 octobre 2013.
16. **DREYER C, RAYMOND E, FAIVRE S.** *La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR*. Cancéro Digest 2009, 1, pp. 187-189.
17. **MARCHETTI P.** *L'apoptose : bases fondamentales et applications médicales* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1297958905002195#>. 25 septembre 2013.
18. **BOGARD M, LAMORIL J.** *Biologie moléculaire et cancer*. Biologie moléculaire en biologie clinique, tome 2. Applications en infectiologie et cancérologie. Paris : Elsevier France, 2000. p. 213 à 237.
19. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER.** *Les types de cancers* [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/generalites/les-types-de-cancers>. 26 juin 2012.
20. **MERTHELSMANN R, ENGELHARDT M, BERGER D, ET AL.** *Précis d'hématologie et d'oncologie*. Paris : Springer Verlag France, 2011. 1046 p.
21. **GISSELBRECHT S, KAHN AXEL A.** *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*. France : John Libbey Eurotext, 2008. 135 p.
22. **CORVOL P.** *Bases moléculaires de l'angiogenèse tumorale*. Annales de Pathologie. Novembre 2010, 30 (5, Supplement 1), pp. 32-36.
23. **MEJEAN A, LEBRET T.** *La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts*. Progrès en Urologie. Novembre 2008, 18, Supplement 7, pp. S156-S166.
24. **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE.** *Cancers et environnement* [Internet]. <http://www.inserm.fr/index.php/content/download/7157/55264/version/1/file/cancer+environnement.pdf>. 3 juillet 2012.
25. **INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE.** *Mortalité observée par cancer en France de 2004-2008* [Internet]. [http://archives.invs.sante.fr/applications/cancers/cancer\\_1984\\_2008/default.htm](http://archives.invs.sante.fr/applications/cancers/cancer_1984_2008/default.htm). 29 juin 2012.

26. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER.** *Cancer et tabac avril 2011* [Internet]. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/2338-freperetabacmai2009.pdf](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/2338-freperetabacmai2009.pdf). 29 juin 2012.
27. **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.** *Agents classified by the IARC Monographs* [Internet]. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>. 29 juin 2012.
28. **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.** *World Cancer Report 2008* [Internet]. [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr\\_2008.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf). 29 juin 2012.
29. **ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE DU CANCER.** *La prévention des cancers* [Internet]. [http://arc-cancer.net/Flips/brochure\\_prevention/PreventionDesCancers.html](http://arc-cancer.net/Flips/brochure_prevention/PreventionDesCancers.html). 9 janvier 2013.
30. **PLAN CANCER 2009-2013.** *Rapport ANSES nutrition et cancer- mai 2011* [Internet]. [http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/Livrables/axe3/rapport\\_anses\\_nutrition\\_cancer\\_2011.pdf](http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/Livrables/axe3/rapport_anses_nutrition_cancer_2011.pdf). 2 juillet 2012.
31. **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.** *Les causes du cancer* [Internet]. [https://www.google.com/url?q=http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000\\_Fr.pdf&sa=U&ei=Rh3rT7KOJlzB0gWQm73IBQ&ved=0CA8QFjAF&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNHt9VS4eVx-kwOegcp-e3EM-g7jZw](https://www.google.com/url?q=http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000_Fr.pdf&sa=U&ei=Rh3rT7KOJlzB0gWQm73IBQ&ved=0CA8QFjAF&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNHt9VS4eVx-kwOegcp-e3EM-g7jZw). 27 juin 2012.
32. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER.** *Brochure Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations* [Internet]. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/1435-brochure-pnns-nutrition](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1435-brochure-pnns-nutrition). 2 juillet 2012.
33. **GÜNFELD J-P.** *Rapport du Pr Günfeld: Recommandations pour le plan cancer 2009-2013* [Internet]. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/2466-rapportgrunfeld104pgessrmmars2009v3pdf](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/2466-rapportgrunfeld104pgessrmmars2009v3pdf). 27 juin 2012.
34. **RENEHAN A, TYSON M, EGGER M.** *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S014067360860269X>. 24 septembre 2013.
35. **RENEHAN A, ZWAHLEN M, MINDER C.** *Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis*

[Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0140673604160443>. 24 septembre 2013.

36. **CALLE E, KAAKS R.** *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms.* Nature Reviews Cancer 2004, 4, pp. 579-91.

37. **KRUK J, CZERNIAK U.** *Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence* [Internet]. [http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp\\_issues\\_view.php?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23991944&key=2013.14.7.3993](http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp_issues_view.php?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23991944&key=2013.14.7.3993). 24 septembre 2013.

38. **MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS, INPES, INVS.** *Etude NutriNet-Santé* [Internet]. <https://www.etude-nutrinet-sante.fr/fr/common/login.aspx>. 18 mars 2014.

39. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER.** *Rapport INCa / réseau NACRe - Alcool et risque de cancers* [Internet]. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/1064-rapportalcoolcancernov07pdf](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1064-rapportalcoolcancernov07pdf). 4 juillet 2012.

40. **HOMANN N, JOUSIMIES-SOMER H, JOKELAINEN K.** *High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications.* [Internet]. <http://carcin.oxfordjournals.org/content/18/9/1739.long>. 24 septembre 2013.

41. **SQUIER C, COX P, HALL B.** *Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol.* Journal of oral pathology and medicine 1986, 15, pp. 27669.

42. **DORGAN J, BAER D, ALBERT P.** *Serum Hormones and the Alcohol–Breast Cancer Association in Postmenopausal Women* [Internet]. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/93/9/710.long>. 24 septembre 2013.

43. **INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE.** *Rapport annuel 2011* [Internet]. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-annuels2>. 18 février 2013.

44. **CANCER ET ENVIRONNEMENT.** *Les dioxines* [Internet]. [http://www.cancer-environnement.fr/367-Dioxines.ce.aspx#Dioxines\\_et\\_cancers](http://www.cancer-environnement.fr/367-Dioxines.ce.aspx#Dioxines_et_cancers). 18 février 2013.

45. **BAAN R, GROSSE Y, STRAIF K.** *A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1470204509703584>. 24 septembre 2013.

46. **VIEL J-F, DANIAU C, GORIA S.** *Environmental Health | Full text | Non Hodgkin's lymphoma risk and past dioxin emissions from municipal solid waste incinerators* [Internet]. <http://www.ehjournal.net/content/7/1/51>. 24 septembre 2013.
47. **VIEL J-F, FLORET N, DECONINCK E.** *Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412010002394>. 24 septembre 2013.
48. **CANCER ET ENVIRONNEMENT.** *Pesticides* [Internet]. <http://www.cancer-environnement.fr/239-Pesticides.ce.aspx>. 18 février 2013.
49. **WIGLE D, TURNER M, KREWSKI D.** *A sytematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure.* 2009, *Environnemental Health Perspectives*, 117, pp. 1505-13.
50. **TIMOTHY J. KEY.** *Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women* [Internet]. <http://www.science-direct.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0039128X11000699>. 16 février 2013.
51. **SALMON D, GODOLPHIN W, JONES L.** *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer.* *Science* 1989, 244, pp. 707-12.
52. **BIKKER J, BROOIJMANS N, WISSNER A.** *Kinase Domain Mutations in Cancer: Implications for Small Molecule Drug Design Strategies* [Internet]. <http://pubs.acs.org.buadistant.univ-angers.fr/doi/full/10.1021/jm8010542>. 11 octobre 2013.
53. **VIGNOT S, SORIA J-C.** *Thérapies moléculaires ciblées : De la biologie aux applications cliniques.* Condé-sur-Noireau : John Libbey Eurotext, 2008. 265 p.
54. **BLAY J-Y, COLLECTIF.** *Les cibles membranaires de la cellule tumorale 1e partie.* France : John Libbey Eurotext, 2010. 87 p.
55. **BLAY J-Y.** *Les cibles membranaires de la cellule tumorale 1e partie.* France : John Libbey Eurotext, 2010. 87 p.
56. **DEMATTEO R, HEINRICH M, DEMETRI G.** *Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: Before and after STI-571* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0046817702000163>. 2 octobre 2013.

57. **HELDIN C-H, ÖSTMAN A, RÖNNSTRAND L.** *Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 19 Août 1998, 1378 (1), pp. F79-F113.
58. **BRIDGES EM, HARRIS AL.** *The angiogenic process as a therapeutic target in cancer.* Biochemical Pharmacology. 15 Mai 2011, 81 (10), pp. 1183-1191.
59. **BLAY J-Y, DES GUETZ G.** *Les thérapies ciblées.* Paris; Berlin; New York : Springer, 2008. 199 p.
60. **COUFFINHAL T, DUFOURCQ P, DUPLAA C.** *Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques.* Revue Médecine Interne. 2001, (22), pp. 1064-82.
61. **GRÜNEWALD FS, PROTA AE, GIESE A, ET AL.** *Structure–function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Mars 2010, 1804 (3), pp. 567-580.
62. **ROSKOSKI R.** *VEGF receptor protein–tyrosine kinases: Structure and regulation.* Biochemical and Biophysical Research Communications. Octobre 2008, 375 (3), pp. 287-291.
63. **ALBERTS B, BRAY D, HOPKIN K.** *L'essentiel de la biologie cellulaire.* Paris : Médecine-sciences Flammarion, 2005. .
64. **LAMBERT G, DUHME-KLAIR A, MORGAN T.** *The background, discovery and clinical development of BCR-ABL inhibitors* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1359644613001645#fig0020>. 24 octobre 2013.
65. **MAC TIGUE M, MURRAY B, KANIA R.** *Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3494931/#!po=13.8889>. 11 octobre 2013.
66. **CHEMIDPLUS ADVANCED.** *Imatinid RN: 152459-95-5* [Internet]. [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidheavy/ResultScreen.jsp&ROW\\_NUM=0&TXTSUPERLISTID=0152459955](http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidheavy/ResultScreen.jsp&ROW_NUM=0&TXTSUPERLISTID=0152459955). 23 janvier 2013.

67. **LINCH M, CLAUS J, BENSON C.** *Update on imatinib for gastrointestinal stromal tumors: duration of treatment* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735340/>. 26 septembre 2013.
68. **SAWYERS C, TALPAZ J, DRUKER B.** *Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study* [Internet]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/99/10/3530.long>. 26 septembre 2013.
69. **COSTELLO R, BOUABDALLAH R, SAINTY D.** *La leucémie myéloïde chronique, aspects biologiques* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/0248866396812483#>. 26 septembre 2013.
70. **HEINRICH M, GRIFFITH D, DRUKER B.** *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor* [Internet]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/96/3/925.long>. 26 septembre 2013.
71. **TUVESON D, WILLIS N, JACKS T.** *STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications* [Internet]. <http://www.nature.com/onc/journal/v20/n36/full/1204704a.html>. 26 septembre 2013.
72. **KLION A, ROBYN J, AKIN C.** *Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome* [Internet]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/103/2/473.long>. 26 septembre 2013.
73. **SAVAGE N, GEORGE T, GOTLIB J.** *Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review - Savage - 2013 - International Journal of Laboratory Hematology - Wiley Online Library* [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com.buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1111/ijlh.12057/full>. 26 septembre 2013.
74. **GOTLIB J, CROSS N, GILLILAND D.** *Eosinophilic disorders: Molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1521692605001003>. 26 septembre 2013.
75. **ISHIHARA K, KITAMURA H, HIRAIZUMI K.** *Mechanisms for the proliferation of eosinophilic leukemia cells by FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0006291X07026915>. 26 septembre 2013.

76. **PREMKUMAR REDDY E, AGGARWAL A.** *The Ins and Outs of Bcr-Abl Inhibition* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513788/#!po=18.4211>. 26 septembre 2013.
77. **MANLEY P, STIEFL N, COWAN-JACOB S.** *Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0968089610007716>. 21 octobre 2013.
78. **PROTEIN DATA BANK.** *N-(2-CHLORO-6-METHYLPHENYL)-2-({6-[4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YL]-2-METHYLPYRIMIDIN-4-YL}AMINO)-1,3-THIAZOLE-5-CARBOXAMIDE* [Internet]. <http://www.rcsb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=1N1>. 21 octobre 2013.
79. **TALPAZ M, SHAH N, DONATO N.** *Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa055229#t=articleBackground>. 21 octobre 2013.
80. **DEININGER M, BUCHDUNGER E, DRUKER B.** *The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia* [Internet]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/105/7/2640.long>. 21 octobre 2013.
81. **TOKARSKI S, NEWITT J, CHANG C.** *The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants* [Internet]. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/11/5790.long>. 26 septembre 2013.
82. **O'HARE T, WALTERS D, STOFFREGEN E.** *In vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants* [Internet]. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/11/4500.long>. 21 octobre 2013.
83. **PROTEIN DATA BANK.** *Nilotinib* [Internet]. <http://www.rcsb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=NIL>. 21 octobre 2013.
84. **KANTARJIAN H, GILES F, GATTERMANN N.** *Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance* [Internet]. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/110/10/3540.long>. 21 octobre 2013.

85. **MENDEL D, LAIRD A, XIN X.** *In Vivo Antitumor Activity of SU11248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-derived Growth Factor Receptors* [Internet]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/327.long>. 2 octobre 2013.
86. **XIN H, ZHANG C, YU H.** *Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664264/>. 30 septembre 2013.
87. **PAULE B, BASTIEN L, MOURAH S.** *Soluble Isoforms of Vascular Endothelial Growth Factor Are Predictors of Response to Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinomas* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873294/>. 2 octobre 2013.
88. **MOTZER R, HUTSON T, TOMCZAK P.** *Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma — NEJM* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa065044>. 2 octobre 2013.
89. **RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL J-L.** *Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors — NEJM* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003825#t=article>. 3 octobre 2013.
90. **CAPURSO G, DI FLORIO A, SETTE C.** *Signalling Pathways Passing Src in Pancreatic Endocrine Tumours: Relevance for Possible Combined Targeted Therapies* [Internet]. <http://www.karger.com/Article/FullText/336093>. 3 octobre 2013.
91. **CORBO V, BEGHELLI S, SCARPA A.** *Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3276319/>. 3 octobre 2013.
92. **LE TOURNEAU C, RAYMOND E, FAIVRE S.** *Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST)* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1936316/>. 2 octobre 2013.
93. **VERWEIJ J, CASALI P, ZALCBERG J.** *Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0140673604170980>. 2 octobre 2013.

94. **HOPKINS T, MARPLES M, STARK D.** *Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs)* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0748798307005896>. 2 octobre 2013.
95. **DUESING A, MEDEIROS F, SINGER S.** *Oncogene - Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs)* [Internet]. <http://www.nature.com/onc/journal/v23/n22/full/1207525a.html>. 2 octobre 2013.
96. **IKEZOE T, YANG Y, NISHIOKA C.** *Effect of SU11248 on gastrointestinal stromal tumor-T1 cells: Enhancement of growth inhibition via inhibition of 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling - Ikezoe - 2006 - Cancer Science - Wiley Online Library* [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1349-7006.2006.00263.x/full>. 7 octobre 2013.
97. **GAJIWALA K, WU J, DEMETRI G.** *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635778/#!po=10.4167>. 11 octobre 2013.
98. **MUSUMECI F, RADI M, BRULLO C.** *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptors: Drugs and New Inhibitors* [Internet]. <http://pubs.acs.org/buadistant.univ-angers.fr/doi/full/10.1021/jm301085w>. 28 octobre 2013.
99. **BUKHTIYAROVA M, NAMBOODIRI H, RAMCHARAN J.** *Analysis of Imatinib and Sorafenib Binding to p38 $\alpha$  Compared with c-Abl and b-Raf Provides Structural Insights for Understanding the Selectivity of Inhibitors Targeting the DFG-Out Form of Protein Kinases* [Internet]. <http://pubs.acs.org/buadistant.univ-angers.fr/doi/full/10.1021/bi100070r>. 28 octobre 2013.
100. **ARRANZ J, CLIMENT M, GONZALEZ-LARRIBA J.** *Sorafenib in renal cell carcinoma* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1040842811000199>. 28 octobre 2013.
101. **ESCUDIER B, SZCZYLIK C, HUTSON T.** *Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma* [Internet]. <http://jco.ascopubs.org/content/27/8/1280.long>. 28 octobre 2013.

102. **LLOVET J, BRUIX J.** *Molecular Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma* [Internet]. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597642/#\\_\\_abstractid937225title](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597642/#__abstractid937225title). 28 octobre 2013.

103. **LLOVET J, RICCI S, MAZZAFERRO V.** *Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0708857#t=articleMethods>. 28 octobre 2013.

104. **ZHU A, DUDA D, SAHANI D.** *HCC and angiogenesis: possible targets and future directions* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266719/>. 6 novembre 2013.

105. **HADDAD R.** *New Developments in Thyroid Cancer* [Internet]. <http://www.jnccn.org/content/11/5S/705.long>. 6 novembre 2013.

106. **KNOWLES P, MURRAY-RUST J, KJAER S.** *Structure and Chemical Inhibition of the RET Tyrosine Kinase Domain* [Internet]. <http://www.jbc.org/content/281/44/33577.long>. 7 novembre 2013.

107. **PROTEIN DATA BANK.** *Erlotinib* [Internet]. <http://www.rcsb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=AQ4>. 11 novembre 2013.

108. **ROENGVORAPHOJ M, TSONGALIS G, DRAGNEV K.** *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: Focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0305737213000935>. 11 novembre 2013.

109. **MING LEE S, KHAN I, BOSHOFF C.** *First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488187/>. 12 novembre 2013.

110. **ZHOU C, WU L, CHEN G.** *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S147020451170184X>. 11 novembre 2013.

111. **ABBAS S.** *Molecular biology of adenocarcinoma of the pancreatic duct, current state and future therapeutic avenues* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0960740412000928>. 12 novembre 2013.

112. **BARESCHINO M, SCETTINO C, TROIANI T.** *Erlotinib in cancer treatment.* Annals of Oncology 2007, 18, pp. 35-41.

113. **MOORE M, GOLDSTEIN D, HAMM J.** *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.* Journal of Clinical Oncology 2007, 15, pp. 1960-6.

114. **PARK J, LIU Y, LEMMON M.** *Erlotinib binds both inactive and active conformations of the EGFR tyrosine kinase domain* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507260/>. 11 novembre 2013.

115. **PROTEIN DATA BANK.** *3-CHLORO-4-FLUORO-N-[(4Z)-7-METHOXY-6-(3-MORPHOLIN-4-YLPROPOXY)QUINAZOLIN-4(1H)-YLIDENE]ANILINE* [Internet]. <http://www.rcsb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=IRE>. 18 novembre 2013.

116. **MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K.** *Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0909530#t=abstract>. 18 novembre 2013.

117. **YUN C, BOGGON T, ECK M.** *Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: Mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1939942/>. 18 novembre 2013.

118. **PROTEIN DATA BANK.** *N-{3-CHLORO-4-[(3-FLUOROBENZYL)OXY]PHENYL}-6-[5-{{2-(METHYLSULFONYL)ETHYL}AMINO}METHYL)-2-FURYL]-4-QUINAZOLINAMINE* [Internet]. <http://www.rcsb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=FMM>. 28 novembre 2013.

119. **OPDAM F, GUCHELAAR H, BEIJNEN J.** *Lapatinib for Advanced or Metastatic Breast Cancer* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336826/>. 28 novembre 2013.

120. **MASUDA H, ZHANG D, UENO N.** *Role of Epidermal Growth Factor Receptor in Breast Cancer* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832208/>. 28 novembre 2013.

121. **BURRIS H, HURWITZ H, DEES E.** *Phase I Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity Study of Lapatinib (GW572016), a Reversible Dual Inhibitor of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases, in Heavily Pretreated Patients With Metastatic*

*Carcinomas* [Internet]. <http://jco.ascopubs.org/content/23/23/5305.long>. 28 novembre 2013.

122. **WOOD E, TRUESDALE A, YUAN D.** *A Unique Structure for Epidermal Growth Factor Receptor Bound to GW572016 (Lapatinib)* [Internet]. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/64/18/6652.long>. 28 novembre 2013.

123. **HANAN E, ABBEMA A, BARRETT K.** *Discovery of Potent and Selective Pyrazolopyrimidine Janus Kinase 2 Inhibitors* [Internet]. <http://pubs.acs.org.buadistant.univ-angers.fr/doi/full/10.1021/jm3012239>. 6 décembre 2013.

124. **MASCARENHAS J, MUGHAL T, VERSTOVSEK S.** *Biology and Clinical Management of Myeloproliferative Neoplasms and Development of the JAK Inhibitor Ruxolitinib* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480698/>. 6 décembre 2013.

125. **VERSTOVSEK S, MESA R, GOTLIB J.** *A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110557#t=abstract>. 6 décembre 2013.

126. **HARRISON C, KILADJIABN J, GISSLINGER H.** *JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110556>. 6 décembre 2013.

127. **BRAZZELLI V, GRASSO V, BORRONI G.** *Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience* [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com.buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1111/jdv.12172/full>. 11 septembre 2013.

128. **PEREZ-SOLER R, CHACHOUA A, HAMMOND L.** *Determinants of Tumor Response and Survival With Erlotinib in Patients With Non—Small-Cell Lung Cancer* [Internet]. <http://jco.ascopubs.org/content/22/16/3238.long>. 12 décembre 2013.

129. **EISEN T, STERNBERG C, ROBERT C.** *Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Review of Adverse Event Management Strategies* [Internet]. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/104/2/93.long#T3>. 8 janvier 2014.

130. **SIBAUD V.** *Toxicité cutanée induite par les thérapies ciblées anti-angiogéniques - Springer* [Internet]. <http://link.springer.com.buadistant.univ-angers.fr/article/10.1007/s10269-009-1068-7>. 10 septembre 2013.

131. **DESLANDRES M, SIBAUD V, CHEVREAU C.** *Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0151963808700930>. 29 janvier 2014.
132. **MAURO M, DEININGER M.** *Management of Drug Toxicities in Chronic Myeloid Leukaemia* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1521692609000334>. 17 février 2014.
133. **JOENSUU H, TRENT J, REICHARDT P.** *Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0305737210000861>. 7 janvier 2014.
134. **NATIONAL CANCER INSTITUTE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.** *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03* [Internet]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. 10 septembre 2013.
135. **LACOUTURE M, WU S, ROBERT C, ET AL.** *Evolving Strategies for the Management of Hand–Foot Skin Reaction Associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib* [Internet]. <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/13/9/1001.long>. 10 septembre 2013.
136. **BOERS-DOETS C, EPSTEIN J, RABER-DURLACHER J.** *Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review* [Internet]. <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/17/1/135.long>. 11 septembre 2013.
137. **CAILLOT E, DENIS F.** *Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1278321812001266>. 12 septembre 2013.
138. **AFSOS.** *Recommandations pour la prévention et le traitement des mucites* [Internet]. <http://www.afsos.org/-Recommandations-de-BPC-.html>. 12 septembre 2013.
139. **RUBENSTEIN E, PETERSON D, SCHUBERT M.** *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy–induced oral and gastrointestinal mucositis* [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20163/full>. 12 septembre 2013.

140. **EDMONDS K, HULL D, SPENCER-SHAW A.** *Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: Recommendations from a European nursing task group* [Internet]. [http://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(11\)00083-4/abstract](http://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(11)00083-4/abstract). 12 septembre 2013.

141. **OMIT.** *Observatoire Inter-régional des Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique de l'Oeust: fiches pour les professionnels de santé* [Internet]. <http://www.omit-ouest.org/bibliotheque/>. 12 septembre 2013.

142. **LACOUTURE E, ANADKAT J, MASCC SKIN TOXICITY STUDY GROUP.** *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128700/#!po=14.4444>. 12 décembre 2013.

143. **LYNCH T, KIM E, EABY B.** *Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor–Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm in Clinical Management* [Internet]. <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/5/610.long#F2>. 11 décembre 2013.

144. **PEREZ-SOLER R.** *Rash as a Surrogate Marker for Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Lung Cancer* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1525730411705356>. 12 décembre 2013.

145. **OSIO A, MATEUS C, SORIA J-C.** *Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors* [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com.buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x/full>. 13 janvier 2014.

146. **SUCH K, KINDLER H, MEDENICA M.** *Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab* [Internet]. <http://onlinelibrary.wiley.com.buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1111/j.1365-2133.2005.07010.x/full>. 23 janvier 2014.

147. **SHEMER A, DANIEL R.** *Common nail disorders* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0738081X13001442>. 13 janvier 2014.

148. **GALIMONT-COLLEN A, VOS L, LAVRIJSEN A.** *Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor*

*receptor (EGFR) inhibitors* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0959804906010288#>. 29 janvier 2014.

149. **MATEUS C, ROBERT C.** *Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0248866309000563>. 23 janvier 2014.

150. **ISHAK S, ABI AAD S, KYEI A.** *Cutaneous manifestations of anti-angiogenic therapy in oncology: Review with focus on VEGF inhibitors* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1040842813002540>. 23 janvier 2014.

151. **BERTHELEMY S.** *Un patient se plaignant de sécheresse oculaire* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S051537001300373X>. 30 janvier 2014.

152. **BONNOT J, PILLON F.** *Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0515370012000079>. 30 janvier 2014.

153. **MOTZER R, HUTSON T, TOMCZAK P.** *Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646307/>. 29 janvier 2014.

154. **VIDAL.** *Gum Bouche Sèche BioXtra* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>. 31 janvier 2014.

155. **GRUNWALD V, KALANOVIC D, MERSEBURGER A.** *Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach* [Internet]. <http://link.springer.com/buadistant.univ-angers.fr/article/10.1007%2Fs00345-010-0565-z/fulltext.html>. 29 janvier 2014.

156. **STEIN A, VOIGT W, JORDAN K.** *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management* [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126005/>. 8 janvier 2014.

157. **BENSON III A, AJANI J, CATALANO R.** *Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea* [Internet]. <http://jco.ascopubs.org/content/22/14/2918.long>. 12 septembre 2013.

158. DURAND J-P, MADELAINE I, SCOTTE F. *Recommandations pour la prévention et le traitement des Nausées et Vomissements Chimio-Induits* [Internet]. <http://www.afsos.org/-Recommandations-de-BPC-.html>. 7 janvier 2014.
159. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. *Antiemesis Clinical Practice Guidelines in Oncology* [Internet]. <http://www.jnccn.org/content/7/5/572.long>. 7 janvier 2014.
160. ROILA F, HESKETH P-J, HERRSTEDT J. *Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference* [Internet]. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/17/1/20.long>. 7 janvier 2014.
161. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. *Practical Management of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib* [Internet]. <http://jco.ascopubs.org/content/21/8/1637.full>. 7 janvier 2014.
162. JOHNSON E. *Self-regulation theory and coping with physical illness* [Internet]. [http://onlinelibrary.wiley.com/buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1002/\(SICI\)1098-240X\(199912\)22:6%3C435::AID-NUR2%3E3.0.CO;2-Q/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1002/(SICI)1098-240X(199912)22:6%3C435::AID-NUR2%3E3.0.CO;2-Q/abstract). 15 février 2014.
163. PAVIC M, SEVE P, ROUSSET H. *Prise en charge de l'asthénie associée au cancer* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0755498208000857#>. 31 janvier 2014.
164. MOCK V. *Evidence-Based Treatment for Cancer-Related Fatigue* [Internet]. <http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2004/32/112.long>. 15 février 2014.
165. DEMETRI G, BLANKE C, EISENBERG B. *Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors* [Internet]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa020461#t=article>. 19 février 2014.
166. JOENSUU H, TRENT J, REICHARDT P. *Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST* [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0305737210000861>. 17 février 2014.
167. VIDAL. *Glivec 400 mg cp pellic - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 24 octobre 2013.

168. VIDAL. *Sprycel 140 mg cp pellic - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 24 octobre 2013.

169. VIDAL. *Tasigna 200 mg gél - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 24 octobre 2013.

170. VIDAL. *Sutent 50 mg gél - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 24 octobre 2013.

171. VIDAL. *Nexavar 200 mg cp pellic - effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 28 octobre 2013.

172. VIDAL. *Caprelsa 300 mg cp pellic - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 6 novembre 2013.

173. VIDAL. *Tarceva 150 mg cp pellic - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 12 novembre 2013.

174. VIDAL. *Iressa 250 mg cp pellic - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 18 novembre 2013.

175. VIDAL. *Tyverb 250 mg cp pellic - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. 28 novembre 2013.

176. VIDAL. *Jakavi 20 mg cp - Effets indésirables* [Internet]. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>. 6 décembre 2013.