

Pharmacologie n°10

Jeudi 16/12/10

10h30-12h30

Pr Fabien CALVO

Ronéotypeuse: GOUVEIA Morgane

Ronéolectrice : DESGURSE Margot

LES THERAPIES CIBLEES **DANS LES CANCERS**

Introduction

- I. **Thérapies ciblées et cancer du sein**
- II. **Thérapies ciblées et leucémie myéloïde chronique**
- III. **Thérapies ciblées et autres cancers**
 - a) L'Imatinib et le dermatofibrosarcome de Darrier et Ferrand
 - b) Le Cetuximab et le cancer colorectal
 - c) Les inhibiteurs de tyrosine kinase spécifiques de l'EGFR: Erlotinib
- IV. **Les modulations médicamenteuses de l'angiogénèse dans le cancer**

Introduction

Les thérapies ciblées ont émergées dans les 10 dernières années, elles ciblent une caractéristique spécifique de la pathologie: dans le tissu lui-même et/ou dans son environnement.

En général, une molécule altérée est responsable de la pathologie.

Cela permet alors d'établir des sous-groupes spécifiques de pathologie (ex dans le cancer: cancer du sein, du poumon...qui ont des traitements et des pronostics différents).

On essaie au maximum d'avoir un traitement spécifique : traitement a priori actif sur le tissu tumoral et peu sur les tissus sains (toxicité la plus faible possible).

Les 1ères thérapies ciblées ont été faites en prévention du rejet de greffe par des anticorps (polyclonaux puis monoclonaux), grâce à des anti-CD3, à des ATG (sérum anti-lymphocytaires T, constitué d'Ac polyclonaux qui ciblait les cellules T humaines) et à des anti IL2-R (Récepteur à l'Interleukine 2).

Les thérapies ciblées dans les cancers sont de plusieurs types :

- Les traitements hormonaux dans les cancers du sein (cf. cours précédent) avec le Tamoxifène par exemple utilisé depuis 25-30 ans.
- Le ciblage des facteurs de croissance tumoraux et leurs récepteurs: anticorps monoclonaux et inhibiteurs de kinases (technique développée dans le traitement du cancer du sein, des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et du cancer du poumon)
- Le ciblage du microenvironnement des tumeurs : inhibition de l'angiogénèse par des anticorps et TKI.

I. Thérapies ciblées et cancer du sein

Dans le cancer du sein, on a identifié une spécificité qui est l'atteinte des récepteurs aux stéroïdes sexuels. En France, il y a 50 000 nouveaux cas de cancer du sein par an. Le cancer du sein représente 36,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. Avec plus de 11 000 décès par an, il se situe au 1er rang des décès par cancer chez la femme.

L'étude biologique de ce cancer nous a permis d'en identifier plusieurs sous types: HR+/-, HER2+/- (récepteur de type tyrosine kinase), Cytokératine (CK) +/-, triple négatif.

A partir de l'expression ou non de ces 3 marqueurs on va avoir une prise en charge différente, un ttt et un pronostic différent...

Nous disposons de différents outils pour cibler les caractéristiques des tumeurs (utilisés aujourd'hui en routine) :

-A partir d'une tumeur retirée dans le sein, on est capable de faire son analyse histologique.

- On peut extraire son ARN et faire des puces d'expression qui permettent de quantifier l'ensemble des gènes sur et sous exprimés.

- On peut utiliser des Ac monoclonaux spécifiques de protéines d'importance, ce qui permet de faire des multi-marquages sur les coupes pour faire des corrélations entre l'expression des ARNm et l'expression protéique.

-On peut aller bcp plus loin en faisant le protéome, c'ad l'ensemble des protéines exprimées par la tumeur en utilisant la technique des gels à 2D.

-A partir des expressions protéiques, on peut reconstruire l'analyse de l'ADN et définir un profil métabolique spécifique de chaque tumeur.

Le sein est constitué des glandes, ces glandes étant drainées par des canaux. Les tumeurs du sein se développent essentiellement aux dépens des cellules des canaux, on parle alors de cancer canalaire. (Plus rarement on peut aussi avoir affaire à des cancers lobulaires).

20 % des cancers du sein avant la ménopause et 70 % de ceux après la ménopause expriment le récepteur à l'œstradiol (ER) et/ou le récepteur à la progestérone (PR). L'expression de ces récepteurs permet de prédire la réponse au ttt, en effet les cancers ER+ et/ou PR+ sont sensibles aux traitements hormonaux. Il existe deux classes médicamenteuses:

-Les antioestrogènes (Tamoxifène-Raloxifène) : se lient au récepteur de l'œstradiol et vont inhiber les actions de ce récepteur au niveau nucléaire, en empêchant l'activation de la synthèse protéique (action directe au niveau du récepteur).

-Les inhibiteurs de l'aromatase : l'aromatase est une enzyme surrénalienne qui convertit les stéroïdes en œstrogènes (action de blocage de la synthèse du ligand).

L'HIC permet de mettre en évidence si la tumeur exprime ou non le ER ou le PR.

-Le Tamoxifène :

-C'est un médicament approuvé depuis 1998 pour les femmes ayant un cancer du sein positif pour les récepteurs hormonaux. C'est le premier choix thérapeutique chez les femmes non ménopausées ou en cas de contre-indication aux anti-aromatases chez les femmes post-ménopausées.

-Il réduit le risque de récurrence de 40% chez les femmes en post ménopause et de 30 à 50% en pré ménopause.

-Il réduit le risque de cancer controlatéral d'environ 50%.

-Il réduit la taille des grosses tumeurs ER+ avant la chirurgie.

-Il ralentit ou stoppe l'évolution des formes métastatiques en pré et post ménopause si la tumeur est HR+.

-En préventif, il réduit la fréquence de survenue des cancers chez les femmes à haut risque avant toute manifestation clinique.

-On a dit plus haut que le HER2 est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, on va maintenant voir de plus près cette famille :

C'est une grande famille contenant de nombreux récepteurs qui fixent différents facteurs de croissance (Récepteur à l'insuline, EGFR (4 sous-types : ERB1, 2, 3,4), PDGFR, VEGFR...)

Il est composé d'un segment intracellulaire contenant l'activité kinase, d'un segment transmembranaire qui est assez conservé d'un récepteur à l'autre, et d'un fragment extracellulaire qui est le site de liaison aux facteurs de croissance.

Le PDGFR et le FGFR ont des structures de types Ig en EC.

Historiquement, la plupart des ces récepteurs aux facteurs de croissance ont été identifiés comme protéines transformantes, c'est-à-dire protéines capables d'induire des cancers (par ex Her2 induit des tumeurs cérébrales chez la souris). Ces protéines sont issues à l'origine de virus dits oncogéniques ou transformants.

Or on a découvert plus tard que ce fragment transformant était présent dans les cellules normales, c'est ce qu'on appelle un proto-oncogène, c'est un récepteur au facteur de croissance qui lorsqu'il est muté, en particulier dans sa partie transmembranaire ou intracellulaire, va alors posséder une activité tyrosine kinase constitutionnelle.

Comment peut-on lutter contre cette activité transformante présente dans certains cancers ?

-On empêche le facteur de croissance d'arriver sur son récepteur : c'est le trapage circulant qui peut se faire par le biais d'Ac monoclonaux qui reconnaissent la forme circulante du facteur de croissance.

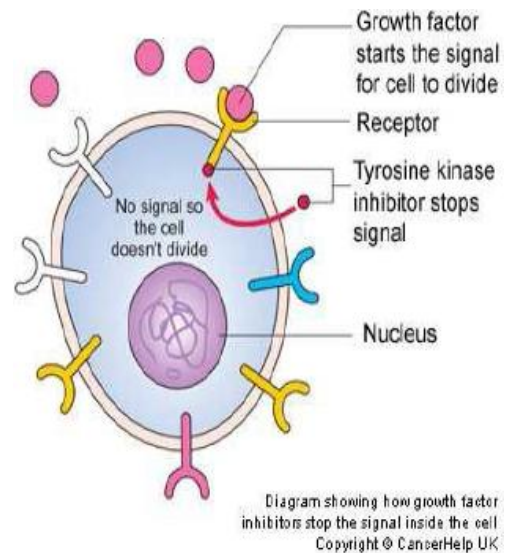
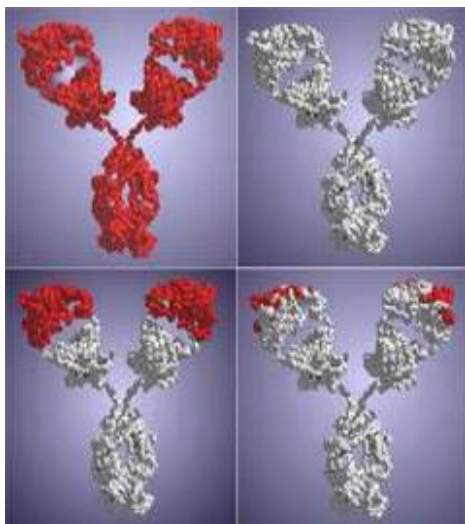
-On peut utiliser un Ac monoclonal qui va se fixer sur la partie du récepteur qui va lier le facteur de croissance et empêcher la liaison ligand-récepteur.

-On peut utiliser des molécules qui bloquent le site ATP en intracellulaire, empêchant la phosphorylation des ligands 2ndaires. (Parfois, quand RAS est actif constitutionnellement par ex, on a besoin de bloquer la voie plus en aval avec un inhibiteur spécifique de kinase).

-Comment arrive-t-on à cibler les tyrosine-kinases ?

1-Par des Ac monoclonaux

2-Par des ITK



-A gauche, le schéma représente l'évolution des Ac monoclonaux sur 20 ans :

1-Au début, on utilise des Ac entièrement murins qui reconnaissent les déterminants antigéniques humains. Mais ils posaient des problèmes car le corps humain produisait 2ndairement des Ac anti Ac de souris, ce qui aboutissait à la destruction des Ac murins circulants.

2-Ac chimériques possédant un domaine murin de reconnaissance à l'Ag, le reste du corpus étant humain.

3-Ac humanisé, le but étant de diminuer au maximum la « partie souris », ici elle se limite à la zone d'interaction Ac/Ag.

4-Ac humain à 100%.

-A droite, une façon de cibler les tyrosines kinases avec les Ac, qu'ils interagissent avec le facteur de croissance libre ou son site récepteur à l'extérieur de la cellule.

Cela peut être également par le biais de petites molécules qui sont des TIK, ce sont des médicaments qui vont aller sur la poche à ATP responsable de la phosphorylation de protéines et vont bloquer ce site. La poche ATP est relativement conservée entre toutes les tyrosines kinases, mais on peut avoir des TIK spécifiques d'un récepteur (effet fin sur la signalisation, toxicité modérée) ou au contraire une polyspécificité (action plus étendue, mais effet 2ndaires souvent plus marqués).

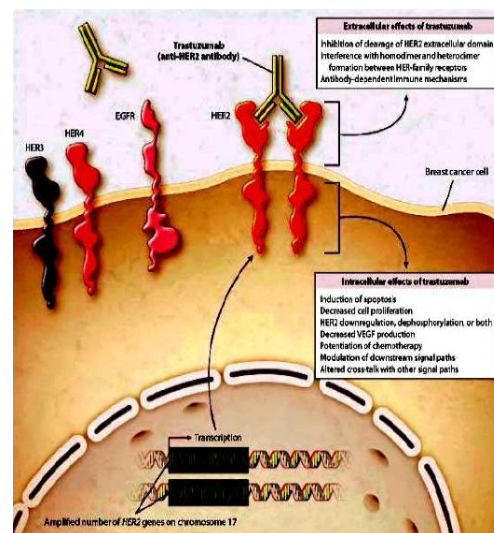
-La famille ERB, la famille des hérégulines : 4 sous-types de récepteurs (ERB1, 2, 3,4) ayant des activités extrêmement larges : action sur la transcription, la traduction, la survie,

l'apoptose, la mobilité cellulaire, la régulation de la MEC, l'invasion par les cellules tumorales et la vascularisation.

Les récepteurs de la famille ERB s'homo ou s'hétérodimérisent, ce qui permet une activité différente en fonction des associations → complexité de la signalisation et régulation fine.

On a identifié dans les années 90, le récepteur HER2 (qui a été initialement identifiée comme protéine transformante), porté par un virus transformant qui provoquait des tumeurs cérébrales chez la souris. On a ultérieurement identifié cette protéine dans le génome de tous les humains. Mais chez certaines personnes atteintes d'un cancer, ayant une mutation du récepteur au HER2, on va avoir une amplification du gène, du messenger et de la protéine (visible en HIC, en histologie ou en hybridation in situ). L'amplification du gène Her2 est visible dans 15% des cancers du sein.

Avec toutes ces avancées on a développé certains ttt par Ac monoclonaux, en particulier le trastuzumab-Herceptin (nom commercial)



L'Herceptin se fixe au site de liaison de Her2, ce qui entraîne une baisse de la signalisation. Quand le complément vient se fixer à son tour, cela entraîne une lyse tumorale, c'est ce qu'on appelle l'ADCC : antibody dépendant cytotoxicité.

Dans le cancer du sein HER2+ le ttt par l'Herceptin seul entraîne 15 à 20% de réponse dans les situations métastatiques. Quand il est associé avec la chimiothérapie (CT), on a une amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie seule. On privilégie l'association avec les Taxanes, car on a des manifestations toxiques cardiaques avec les anthracyclines. Il représente le traitement de 1ère ligne dans cancer du sein avec surexpression de HER2. Quand on associe la CT avec les Ac monoclonaux en phase précoce, on peut obtenir de vraies guérisons. On a 85% de rémission complète/survie à 5 ans quand on associe CT et Ac monoclonaux, contre 65% en CT seule.

-Lapatinib: inhibe la kinase HER1 (donc le récepteur à l'EGF) et la kinase HER2 (inhibiteur de kinase bispécifique).

Il agit sur l'activité enzymatique intracellulaire et peut bloquer les dimères HER2/HER2 ou HER2/HER1.

Tous les inhibiteurs de kinase ont un nom qui se termine par -nib et tous les monoclonaux se terminent par -mab (monoclonal antibody).

Le Lapatinib permet de rattraper une partie des 15% d'échecs précédents.

Au niveau thérapeutique, on peut à présent viser à la fois la partie externe du récepteur avec les Ac monoclonaux et la partie interne avec le Lapatinib.

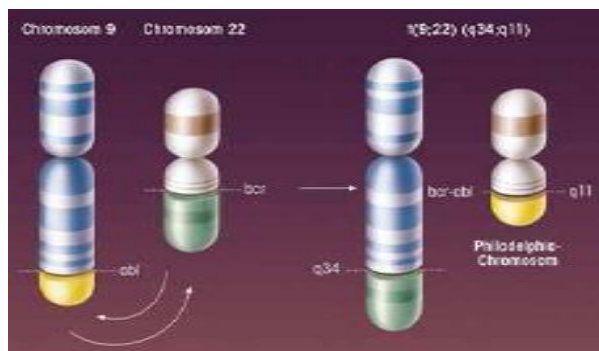
II. Thérapies ciblées et leucémie myéloïde chronique (LCM)

La LCM représente 15 à 20% des leucémies, elle survient le plus souvent après 50 ans. C'est une maladie rare, on a seulement 1 ou 2 cas pour 100.000 habitants par an.

Cette maladie a une évolution en 3 phases : Phase chronique (2 à 4 ans)- phase accélérée (qqes mois)- phase blastique ou aigüe.

Quand le malade arrive en phase blastique il devient très difficile à traiter, et dans quasiment 100% des cas l'issue de cette phase est la mort (sauf qqes cas de survie par allogreffe).

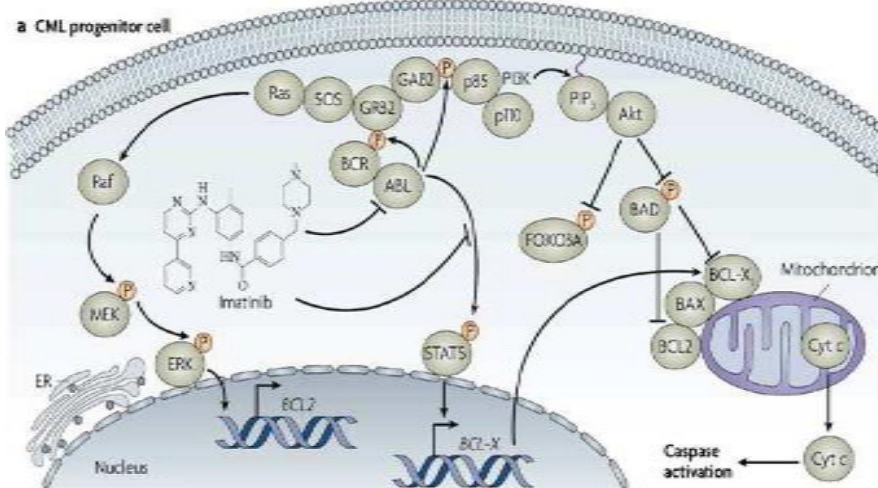
Au niveau génétique, on observe une translocation chromosomique entre les chromosomes 9 et 22 ce qui entraîne la fusion des gènes BCR et ABL qui sont maintenant en contact. Cela active l'activité Kinase d'ABL. Cette anomalie est à elle seule capable d'entraîner la leucémie.



La LCM est caractérisée par l'augmentation très importante du nombre de GB, on passe d'environ 5 000 GB à 500 000 GB circulants.

Dans cette maladie, on va avoir :

- une multiplication cellulaire due à l'activité kinase augmentée
- une inhibition de la synthèse des protéines pro-apoptotiques (protéines BCL2 et BCLXL)
- une action au niveau des mitochondries pour inhiber l'activation des caspases responsables d'une autre voie d'activation de l'apoptose.

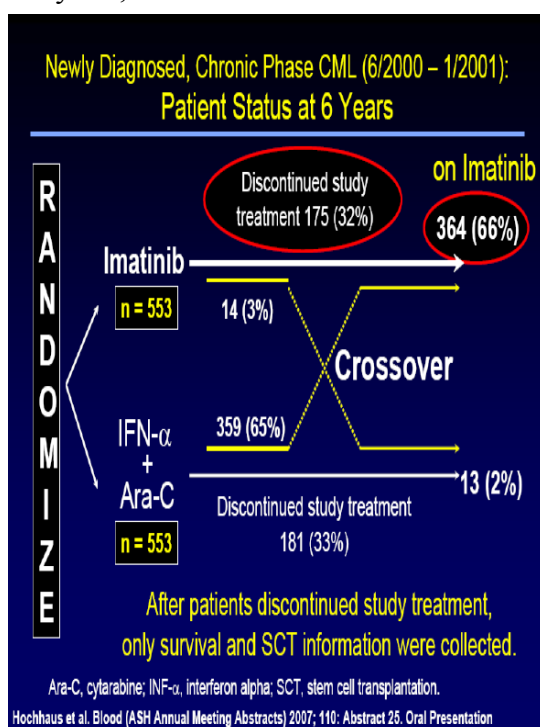


On a identifié une petite molécule, qui est une inhibitrice de kinase : L'Imatinib. Quand il se place dans la poche à ATP, va empêcher la phosphorylation des substrats, ce qui va entraîner une diminution de la prolifération et un rétablissement normal de l'apoptose.

Avant les années 2000, on n'avait pas vraiment de ttt efficaces contre cette maladie, on traitait les patients par interféron et aracytine.

On a alors fait une étude randomisée avec 50% des malades qui recevaient comme ttt de l'Imatinib et les autres 50% recevaient de l'interféron + aracytine. Pendant l'étude, si on constatait un échec du ttt en cours, on pouvait changer pour l'autre ttt. Les résultats parlent d'eux même : 66% des patients sous interféron+aracytine ont été obligés de changer de ttt, contre seulement 3% des patients sous Imatinib.

L'essai a d'ailleurs été interrompu car il devenait non éthique pour les patients qui recevaient le ttt interféron+aracytine, même si c'était le seul ttt connu antérieurement.



Après ttt à l'Imatinib, chez la majorité des malades, on ne trouve plus le recombinant BCR-ABL au niveau moléculaire.

Ce que nous avons appris avec ce type de molécules c'est que le traitement doit être poursuivi indéfiniment (sinon reprise de la maladie) et qu'il peut y avoir des résistances au traitement.

La résistance à l'imatinib est due à des mutations complémentaires à proximité du site catalytique (site ATP, de phosphorylation), ce qui déforme le site de fixation du médicament et empêche donc son action.

On peut traiter des patients en échec ou résistants par le Dasatinib (ITK de 2^{ème} génération) et ainsi en rattraper un certain nombre. Aujourd'hui on a même une concurrence entre l'imatinib et le dasatinib pour le ttt en phase chronique.

Face à des patients en échec à l'Imatinib 400, on avait 2 possibilités : soit doubler la dose d'imatinib, soit passer au ttt par dasatinib. Le dasatinib donne après étude de meilleurs résultats, mais la double dose d'Imatinib entraîne tout de même une amélioration.

Aujourd'hui on dispose d'autres molécules comme le Nilotinib, le Bosutinib...

On passe d'une maladie quasi 100% mortelle à une maladie où on guérit les malades dans 85% des cas.

L'Imatinib a ensuite été utilisé dans les tumeurs stromales (GIST : Gastro-intestinal stromal tumor). Les tumeurs stromales sont rares et sont de pronostic sévère (40% de survie à 1 an).

Le gène Kit est activé et amplifié dans ces tumeurs. L'Imatinib inhibe la kinase Kit et augmente donc la survie globale à 90% à un an, à 65% à 3 ans.

Le type de mutation activatrice est corrélé à la réponse thérapeutique (mutation exon 11 de bon pronostic, absence de mutation de mauvais pronostic).

III. Thérapies ciblées et autres cancers

a) L'Imatinib et le dermatofibrosarcome (DF) de Darrier et Ferrand

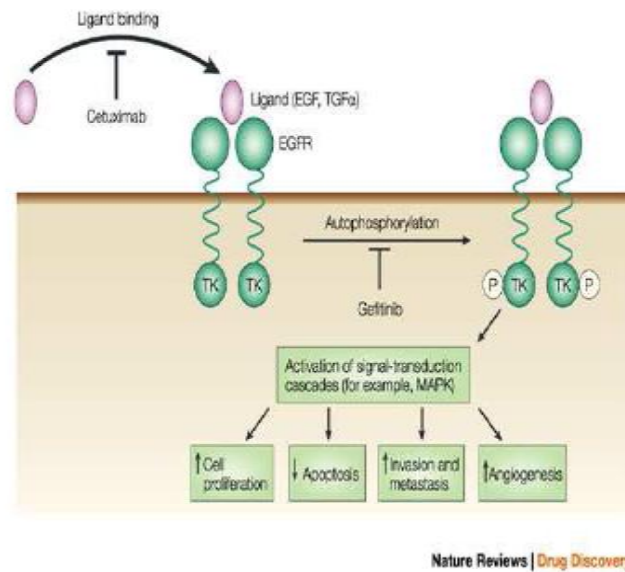
Le DF est un sarcome sous cutané, que l'on traite le plus souvent par chirurgie, mais le problème est que ce cancer est invalidant et qu'il a tendance à récidiver localement. De plus, le DF est résistant à la chimiothérapie. Au niveau génétique dans ce sarcome, on a une fusion des gènes Collagène1-PDGFR avec activation de la kinase du PDGFR. Ce sarcome répond bien à l'Imatinib. En effet, après ttt par l'Imatinib, on ne trouve plus de gènes de fusion en hybridation in situ et cliniquement les progrès sont remarquables.



b) Le Cetuximab et le cancer colorectal

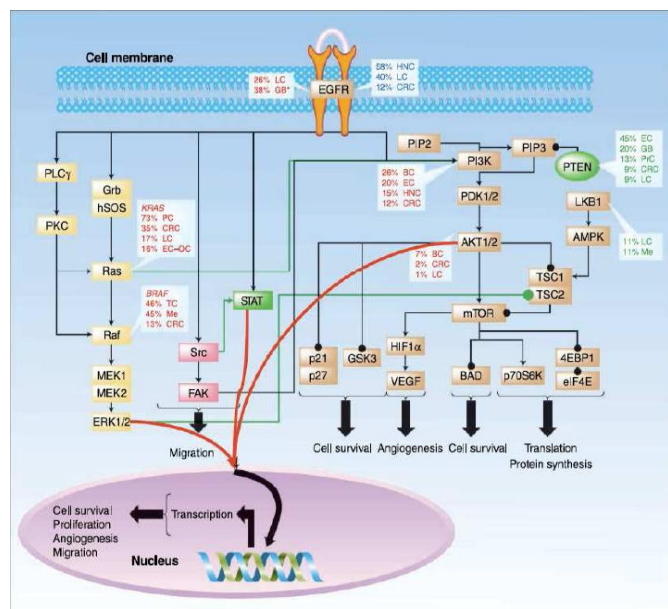
Le Cetuximab est constitué d'anticorps anti EGFR chimériques très affins (Ac anti Herb1). Il inhibe la liaison EGF-EGFR et bloque donc l'activité TK. En effet, le Cetuximab bloque la liaison du récepteur au peptide et bloque l'activité tyrosine kinase. Il bloque aussi la dimérisation du récepteur et induit son internalisation. Ces Ac monoclonaux qui se fixent à la surface des cellules entraînent une ADCC.

Jusqu'à présent on ne disposait dans le ttt du cancer colorectal métastatique que des CT classiques qui permettaient une survie un peu plus longue mais pas une guérison. Le ttt par Cetuximab est une avancée importante mais reste un ttt extrêmement coûteux (3 fois le prix d'un ttt par CT classique) !



Le Cetuximab est utilisé dans le ttt du cancer colorectal métastatique, sur-exprimant EGFR et réfractaire à l'Irinotécan (Chimiothérapie). Le Cetuximab est utilisé en 3^{ème} ligne thérapeutique.

On a étudié son efficacité au cours d'un essai randomisé : le 1^{er} groupe de patients était traité par CT et Cetuximab et le 2^{ème} groupe par Cetuximab seul. Quand on utilise la CT en association avec le Cetuximab, on obtient une potentialisation de la CT, ce qui permet de doubler l'espérance de vie des malades.



Les ttt sont généralement des Ac bloquant le récepteur à l'EGF et donc toute la signalisation en aval. Or certains patients sont en situation d'échec thérapeutique, par ex dans 35% des cancers du colon, la protéine RAS est mutée et entraîne donc une activation de la voie des MAPK. Le ttt n'a ici que peu d'effet car la protéine RAS est en aval du récepteur à l'EGF. On aura alors, après ttt par Ac monoclonaux, une survie des patients d'environ 7 mois quand RAS est muté contre 16 mois quand RAS n'est pas muté. Aujourd'hui, en thérapeutique, on teste les tumeurs des patients avant de proposer le ttt pour voir s'il y a ou non mutation de RAS, et donc proposer un ttt adapté.

Pour les patients atteints d'une mutation de RAS, on peut penser qu'un inhibiteur de RAF pourrait être efficace pour bloquer la voie de signalisation (si RAF n'est pas muté chez le patient évidemment). On peut aussi penser à des ttt par inhibiteurs de PI3K ou PTEN si ceux-ci sont mutés chez le malade.

→ **On utilise en fait un ttt spécifique à chaque anomalie génomique, et pour cela on doit avant le ttt analyser les différentes anomalies dans la voie de signalisation du malade.**

Conclusion :

1. Cancer du colon métastatique :

KRAS est le déterminant majeur de la réponse aux Ac anti-EGFR dans le cancer du colon métastatique.

Dans la population qui a un KRAS non muté, la mutation de BRAF indique un pronostic mauvais, une survie dégradée.

On a découvert à cette occasion, que la mutation de BRAF porte sur une zone très précise : le codon 600 de la protéine et qu'elle est aussi délétère qu'une mutation de KRAS.

L'absence de mutation du gène KRAS est pour nous une indication de bonne réponse au ttt par les Ac monoclonaux. Donc pour ceux qui ont une mutation de KRAS il est inutile de leur prescrire ce médicament qui présente en plus des risques de toxicité. On dispose maintenant d'un nouveau médicament qui agit sur BRAF, en aval de KRAS, et donc qui pourrait rattraper les patients qui ne pouvaient pas bénéficier du ttt par Ac anti-EGFR. On dispose aussi d'autres médicaments qui vont jouer sur la stabilité chromosomique... En 3 ans, on est passé d'un ttt unique par la CT classique à des ttt ciblés qui peuvent être adaptés à la tumeur colique.

2. Cancer du poumon :

Il y a 3 ans, la seule classification qu'on était capable de faire était une classification histologique, et tous les patients recevaient quand même le même ttt. Aujourd'hui on a des tests qui permettent d'identifier un certain nombre d'anomalies génétiques (mutation de KRAS dans 15%, mutation EGFR dans 10%, mutation de HER2 dans 5%, mutation de BRAF dans 5% des cancers du poumon). Récemment on a identifié une translocation nouvelle, qui met en présence 2 gènes : EML et ALK (dans 5% des cancers du poumon), ce qui entraîne

une activité kinase constitutive. On dispose actuellement d'un médicament qui est capable de guérir les patients ayant cette translocation dans 70% des cas.

3. Mélanome métastatique :

Cette maladie entraîne la mort dans 90% des cas à 5 ans, et on ne disposait auparavant d'aucun ttt. Aujourd'hui on étudie systématiquement le génome des patients atteints et on a découvert que 30-40% des mélanomes ont une mutation du gène RAF sur le codon 600. On se retrouve donc avec un ttt qui est un inhibiteur de BRAF. Idem avec des mutations de c-Kit, les patients pourraient alors bénéficier de ttt comme l'Imatinib par exemple.

On a développé un programme en France pour que tous ces tests soient réalisés de manière gratuite pour tous les médecins qui en font la demande pour leurs patients. Les résultats des tests sont connus sous environ 10j.

c) Les inhibiteurs de tyrosine kinase spécifiques de l'EGFR: Erlotinib

Dans 10% des cancers du poumon, on retrouve une activation de la tyrosine kinase spécifique de l'EGFR. En ttt des cancers du poumon on a développé des inhibiteurs spécifiques de la kinase EGFR, actifs en monothérapie (indépendant de la CT). Ils sont actifs préférentiellement chez: les femmes, les non fumeurs, les asiatiques et dans certains sous-types de cancer appelés adénocarcinomes.



Visible sur le scanner de droite : avant ttt, la tumeur empêche la ventilation du poumon, on a un « poumon blanc », et quelques semaines après ttt on observe une repermeabilisation de la bronche, l'air peut à nouveau circuler.

Sur la photo de gauche : on peut voir les effets de toxicité de ce type de traitement, avec une manifestation cutanée de type acnéiforme, et une manifestation unguéale (au niveau des ongles).

IV. Les modulations médicamenteuses de l'angiogénèse dans les cancers (concept développé par Folkman)

Ici ce type de ttt n'agit pas directement sur la cellule comme c'était le cas des ttt précédents, il agit sur le microenvironnement de la tumeur, en particulier sur sa vascularisation.

L'angiogénèse tumorale se déroule en 3 grandes étapes :

1. Activation de la sécrétion des différents VEGF
2. Activation de protéases matricielles (MMPs et TIMPS)
3. Prolifération et migration endothéliale

Pour qu'il puisse y avoir angiogénèse, il faut qu'il y ait prédominance des facteurs pro-angiogéniques sur les facteurs anti angiogéniques.

Il existe de multiples facteurs proangiogéniques :

- EGFs, FGFs, HGF, PDGF-BB, VEGF
- Protéases matricielles (MMP)
- Inducteurs de MMP (EMMPRIN), uPA
- Oncogènes (ras, src, raf)
- IL1, -6, -8, Endotheline, EPO, Thrombopoietine
- Proconvertases

Ainsi que de nombreux facteurs anti-angiogéniques :

- TIMP1 & 2
- PAI-1
- IL10, IL12
- Angiopoietin, Endostatin,
- Interferon, PF4
- Thrombospondine

Quand la tumeur atteint la taille critique de 100 micromètres, ses besoins deviennent très importants, et elle risque la nécrose si l'angiogénèse ne se met pas en place. La tumeur se met alors à sécréter des facteurs pro-angiogéniques (en particulier du VEGF) pour permettre sa vascularisation et ainsi l'apport en O₂ et nutriments nécessaires et le rejet des produits toxiques. Ce phénomène permet la prolifération, le développement tumoral et mais aussi le

développement de métastases par migration des cellules tumorales dans la circulation sanguine.

Physiologiquement, il existe un équilibre entre facteurs pro-angiogéniques et facteurs anti-angiogéniques, dans la tumeur on observe un déséquilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques. De plus les cellules de l'hôte aident la tumeur dans son développement, en effet quand la tumeur se met à sécréter des facteurs de croissance, les cellules de l'hôte vont en réponse se mettre aussi à sécréter des facteurs de croissance.

Différentes stratégies thérapeutiques sont à visée anti-angiogéniques et ont pour but d'agir sur les cellules endothéliales via le VEGF et le VEGFR : On peut avec des Ac monoclonaux trapper le VEGF dans la circulation et l'empêcher d'arriver à son récepteur. On peut également par des Ac monoclonaux bloquer le site de fixation du ligand sur le VEGFR. On peut avec des inhibiteurs de kinase inhiber la phosphorylation et donc la signalisation intracellulaire.

On obtient des bons résultats avec les Ac qui ciblent le fragment externe du VEGFR et les inhibiteurs de kinase.

Il existe par exemple un traitement extracellulaire par anticorps monoclonaux anti-VEGF: l'AVASTIN (bévacicumab). C'est le traitement de 1ère ligne des cancers du rein métastatiques pour lesquels on ne disposait d'aucun ttt vraiment actif il y a 5 ans.

-Tableau récapitulatif des traitements intracellulaires inhibiteurs de tyrosine kinase :

Produits	VEGFR	PDGFR	Autres kinases	Indications ou développement
Sutent (sunitinib)	Oui	Oui	C-kit-flt3	GIST, Cancer du rein
Nexavar (Sorafénib)	Oui	Oui	RAF kinase	Cancer du rein et du foie
Zactima (Vandétanib)	Oui		EGFR	CBNPC
Tukerb (Lapatinib)			EGFR et HER2	Cancer du sein, CBNPC
Pazopanib	Oui	Oui	C-kit	Différentes tumeurs

Au niveau pratique, il faut savoir que les Ac monoclonaux sont administrés en IV toutes les 3 semaines, le patient a donc besoin de venir à l'hôpital... alors que les inhibiteurs de kinase s'administrent par voie orale ce qui permet un gain de confort pour le malade. Attention, il faut tout de même surveiller la toxicité inhabituelle de ces médicaments.

Voilà j'ai essayé de résumer au mieux les 90 diapos du prof, histoire que ça soit pas trop long à apprendre ! Bon courage à tous pour les révisions et bonnes fêtes de fin d'année...

Et merci à Margot, the ronéoelectrice! ^^

Sinon, j'ai une bonne nouvelle pour vous...c'est le dernier cours du semestre !