



HAL
open science

Les inhibiteurs de mTOR : intérêt et développement en oncologie

Angeline Depaquis

► **To cite this version:**

Angeline Depaquis. Les inhibiteurs de mTOR : intérêt et développement en oncologie. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01733905

HAL Id: hal-01733905

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733905v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

LES INHIBITEURS DE mTOR :

INTERET ET DEVELOPPEMENT EN CANCEROLOGIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 décembre 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Angéline DEPAQUIS
née le 01 juillet 1985 à Bar le Duc (55)

Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur de biologie cellulaire oncologique, Faculté de Pharmacie, Nancy et Unité de Biologie des Tumeurs, Centre Alexis Vautrin

Juges : M. Khemaies SLIMANE, Médecin Projets Thérapeutiques, Novartis Pharma
M. Lionel GEOFFROIS, Médecin Oncologue, Centre Alexis Vautrin
Mme Fadila CHERGUI, Pharmacien Hospitalier, Centre Alexis Vautrin

Liste du personnel enseignant-chercheur

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

DOYEN HONORAIRE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Gérald CATAU
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique,
Audioprothèse	
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à
domicile	
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation
pharmaceutique	

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Mycologie
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique

Joël DUCOURNEAU
acoustique
Florence DUMARCAY
François DUPUIS
Raphaël DUVAL
Béatrice FAIVRE
Adel FAIZ
Luc FERRARI
Stéphane GIBAUD
Thierry HUMBERT
Frédéric JORAND
Olivier JOUBERT
Francine KEDZIEREWICZ
Alexandrine LAMBERT
Faten MERHI-SOUSSI
Christophe MERLIN
moléculaire
Blandine MOREAU
Maxime MOURER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Caroline PERRIN-SARRADO
Virginie PICHON
Anne SAPIN
Marie-Paule SAUDER
Nathalie THILLY
Gabriel TROCKLE
Marie-Noëlle VAULTIER
Mohamed ZAIYOU
Colette ZINUTTI

Biophysique, audioprothèse,
Chimie thérapeutique
Pharmacologie
Microbiologie clinique
Hématologie
Biophysique-acoustique
Toxicologie
Pharmacie clinique
Chimie organique
Santé et environnement
Toxicologie, sécurité sanitaire
Pharmacie galénique
Informatique, Biostatistiques
Hématologie biologique
Microbiologie environnementale et

Pharmacognosie
Pharmacochimie supramoléculaire
Informatique
Chimie organique
Pharmacologie
Biophysique
Pharmacie galénique
Mycologie, Botanique
Santé publique
Pharmacologie
Biodiversité végétale et fongique
Biochimie et Biologie moléculaire
Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS

Bactériologie

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

Serment des Apothicaires

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

*A mon Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Jean Louis MERLIN,
Vous avez accepté avec gentillesse de diriger cette thèse,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.*

Aux membres du Jury,

*Monsieur le Docteur Khémaies SLIMANE
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du Jury,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

*Madame le Docteur Fadila CHERGUI
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du Jury,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

*Monsieur le Docteur Lionel GEOFFROIS
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du Jury,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

Egalement un grand merci...

*A mes parents,
Pour votre soutien durant toute ma vie étudiante,
Pour vos encouragements et votre investissement permanent.
Pour votre confiance.*

*A mes frères Stéphane et Anthony,
Pour votre patience et votre aide à de nombreuses reprises.*

*A mes grands-parents,
Pour votre présence depuis toujours à mes côtés et votre dévouement.*

*A toute ma famille,
Pour votre gentillesse et vos encouragements.*

*A Grégoire,
Pour ton soutien et ta patience.*

*A toute sa famille,
Pour votre intérêt et vos conseils.*

*A Camille, Stéphanie et Sidonie,
Pour votre bonne humeur et votre aide précieuse.*

A tous mes amis.

A tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment.

Table des matières

1.	INTRODUCTION.....	1
2.	LES THERAPIES CIBLEES EN CANCEROLOGIE	7
2.1.	CONCEPT DE CIBLE.....	7
2.2.	LES DEUX GRANDES VOIES PRINCIPALES DE SIGNALISATION.....	10
2.3.	CIBLES MEMBRANAIRES.....	11
2.3.1.	<i>Les anti tyrosine-kinases</i>	<i>12</i>
2.3.2.	<i>Les anticorps monoclonaux.....</i>	<i>13</i>
2.4.	CIBLES A ACTIVITE KINASE	14
2.4.1.	<i>Kinases.....</i>	<i>14</i>
2.4.2.	<i>Inhibiteurs de kinases.....</i>	<i>15</i>
2.5.	CIBLES LIEES A L' APOPTOSE	15
2.6.	CIBLES DU STROMA ET DU SYSTEME ANGIOGENIQUE.....	16
2.7.	CIBLES LIEES AU METABOLISME ET A LA SYNTHESE DES PROTEINES : SIGNALISATION DE mTOR.....	16
3.	LA SIGNALISATION DE mTOR.....	18
3.1.	PRESENTATION DE mTOR	18
3.2.	VOIE PI3K/Akt/mTOR EN AMONT DE mTOR	18
3.2.1.	<i>Régulation PI3K/Akt-PTEN</i>	<i>18</i>
3.2.2.	<i>Activation de mTOR par PI3K/Akt</i>	<i>21</i>
3.3.	FOCUS SUR LES PROPRIETES DE TRANSDUCTION DE mTOR EN AVAL DE mTOR.....	24
3.4.	IMPLICATION DE mTOR DANS LES FONCTIONNEMENTS CELLULAIRES NORMAL ET TUMORAL.....	29
3.4.1.	<i>mTOR régule la prolifération cellulaire</i>	<i>31</i>
3.4.2.	<i>mTOR régule l'angiogenèse.....</i>	<i>32</i>
3.4.3.	<i>mTOR régule le métabolisme cellulaire.....</i>	<i>35</i>
3.4.4.	<i>Implication de mTOR dans les cancers.....</i>	<i>38</i>
4.	INHIBITION DE mTOR.....	45
4.1.	INHIBITION MOLECULAIRE CIBLEE DE mTOR.....	45
4.2.	INTERET DE L'INHIBITION DE mTOR EN CANCEROLOGIE	46
4.2.1.	<i>Moindre disponibilité des nutriments pour les cellules cancéreuses.....</i>	<i>47</i>
4.2.2.	<i>Blocage de l'angiogenèse.....</i>	<i>48</i>
4.2.3.	<i>mTOR et autres thérapies ciblées.....</i>	<i>49</i>
4.2.4.	<i>mTOR et autres thérapies antitumorales.....</i>	<i>50</i>
4.3.	INHIBITEURS DE mTOR : RELATION STRUCTURE-FONCTION ET UTILISATION ACTUELLE.....	51
4.3.1.	<i>Structure et utilisation.....</i>	<i>51</i>
4.3.2.	<i>Fonction des différents groupements.....</i>	<i>59</i>
5.	DEVELOPPEMENT DES INHIBITEURS DE mTOR DANS LE CANCER DU REIN	61
5.1.	CARCINOME RENAL.....	61
5.1.1.	<i>Epidémiologie/facteurs de risques</i>	<i>61</i>
5.1.2.	<i>Histoire naturelle.....</i>	<i>62</i>
5.1.3.	<i>Diagnostic.....</i>	<i>64</i>
5.1.4.	<i>Traitement.....</i>	<i>65</i>
5.2.	RATIONNEL DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE mTOR DANS LE CANCER DU REIN	66
5.2.1.	<i>Changements moléculaires importants impliquant la voie de signalisation de mTOR</i>	<i>67</i>
5.2.2.	<i>Implication de VHL/HIF-1α dans le carcinome rénal.....</i>	<i>68</i>
5.2.3.	<i>mTOR : une cible thérapeutique majeure dans le carcinome rénal.....</i>	<i>70</i>
6.	DEVELOPPEMENT DU TEMSIROLIMUS	72
6.1.	HISTORIQUE DE LA MOLECULE.....	72
6.2.	PRINCIPAUX RESULTATS D'ESSAIS IMPLIQUANT LE TEMSIROLIMUS DANS LE CANCER DU REIN	72
6.2.1.	<i>Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie</i>	<i>72</i>
6.2.2.	<i>Phase I d'association</i>	<i>73</i>

6.2.3.	Phases II.....	74
6.2.4.	Essai de phase III ayant conduit à l'AMM dans le carcinome rénal	74
6.3.	MONOGRAPHIE DU TORISEL®.....	82
6.3.1.	Pharmacodynamie	82
6.3.2.	Pharmacocinétique	82
6.3.3.	Indication thérapeutique.....	83
6.3.4.	Posologie	83
6.3.5.	Contre-indications	84
6.3.6.	Interactions médicamenteuses.....	84
6.3.7.	Grossesse/allaitement/femme en âge de procréer.....	84
6.3.8.	Effets indésirables à dose thérapeutique	85
6.3.9.	Conditions de prescription et de délivrance	85
6.4.	DEVELOPPEMENT CLINIQUE ACTUEL DU TEMSIROLIMUS DANS LE CANCER DU REIN	86
6.4.1.	Phase I.....	86
6.4.2.	Phase II.....	87
6.4.3.	Phase III.....	92
6.5.	AUTRES VOIES DE DEVELOPPEMENT ET ENJEUX FUTURS	93
6.5.1.	Phase I d'association	94
6.5.2.	Phase II.....	96
6.5.3.	Phase III ayant conduit à une extension d'indication dans le lymphome du manteau.....	98
6.6.	ETUDES DE PHASE IV : SUIVI DE L'UTILISATION EN PRATIQUE DU TORISEL®	100
7.	DEVELOPPEMENT DE L'EVEROLIMUS	103
7.1.	HISTORIQUE DE LA MOLECULE.....	103
7.2.	PRINCIPAUX RESULTATS D'ESSAIS IMPLIQUANT L'EVEROLIMUS DANS LE CANCER DU REIN	104
7.2.1.	Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie	104
7.2.2.	Phases I d'association.....	104
7.2.3.	Phases II.....	105
7.2.4.	Essai de phase III ayant conduit à l'AMM initiale dans le carcinome rénal.....	107
7.3.	MONOGRAPHIE DE AFINITOR®	115
7.3.1.	Pharmacodynamie	115
7.3.2.	Pharmacocinétique	115
7.3.3.	Indication thérapeutique.....	116
7.3.4.	Posologie	116
7.3.5.	Contre-indications	116
7.3.6.	Interactions médicamenteuses.....	116
7.3.7.	Précautions.....	116
7.3.8.	Grossesse/allaitement/femme en âge de procréer.....	117
7.3.9.	Effets indésirables à dose thérapeutique	117
7.4.	DEVELOPPEMENT CLINIQUE ACTUEL DE L'EVEROLIMUS DANS LE CANCER DU REIN	119
7.4.1.	Phase I.....	119
7.4.2.	Phase II.....	127
7.5.	AUTRES VOIES DE DEVELOPPEMENT ET ENJEUX FUTURS	134
7.5.1.	Principaux résultats d'essais de phase I impliquant l'everolimus dans divers cancers.....	134
7.5.2.	Principaux résultats d'essais de phase II impliquant l'everolimus dans divers cancers.....	137
8.	DEVELOPPEMENT DU RIDAFOROLIMUS	142
8.1.	ETUDES DE PHARMACOCINETIQUE/PHARMACODYNAMIE.....	142
8.2.	DEVELOPPEMENT DANS LE CANCER DU SEIN.....	142
8.3.	DEVELOPPEMENT DANS LE CANCER DE L'ENDOMETRE	144
8.3.1.	Principaux résultats d'un essai de phase II.....	144
8.3.2.	Essais en cours.....	144
8.4.	DEVELOPPEMENT DANS LE CANCER DES POUMONS NON A PETITES CELLULES	146
8.5.	DEVELOPPEMENT DANS LE SARCOME	148
8.5.1.	Principaux résultats d'un essai	148
8.5.2.	Essais en cours.....	148
8.5.2.1.	Phase II	148

8.6.	DEVELOPPEMENT DANS LE CANCER DE LA PROSTATE.....	150
8.7.	AUTRES PISTES DE DEVELOPPEMENT DANS LES CANCERS AVANCES.....	151
8.7.1.	<i>Phase I pédiatrique</i>	151
8.7.2.	<i>Phase d'extension</i>	152
8.7.3.	<i>Phase I d'association ridaforolimus plus MK0646</i>	153
8.7.4.	<i>Phase I d'association ridaforolimus plus bevacizumab</i>	154
8.8.	RECAPITULATIF : RESULTATS DES PRINCIPAUX ESSAIS DE PHASE II ET III IMPLIQUANT LES INHIBITEURS DE mTOR	155
9.	CONCLUSION	156
	BIBLIOGRAPHIE	160

Table des illustrations

Liste des figures

FIGURE 1 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA VOIE DE LA MAP KINASE	10
FIGURE 2 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA VOIE DE LA PI3 KINASE	11
FIGURE 3 : MECANISMES D'ACTION DES PRINCIPAUX COMPOSES ANTI-TYROSINE KINASES ET ANTICORPS MONOCLONAUX.....	12
FIGURE 4 : LES ANTICORPS MONOCLONAUX : UNE EVOLUTION BIOTECHNOLOGIQUE CONSTANTE	13
FIGURE 5 : SEQUENCES DE mTOR	18
FIGURE 6 : STRUCTURE HETERODIMERIQUE DES PI3 KINASES.....	19
FIGURE 7 : ORGANISATION EN DOMAINE DES DIFFERENTES SOUS-UNITES CATALYTIQUES DES PI3 KINASES	19
FIGURE 8 : DIFFERENTS HOMOLOGUES DES DOMAINES REGULATEURS DE LA PI3 KINASE.....	20
FIGURE 9 : CYCLE DE FORMATION DE PIP3 INDUITE PAR PI3K ET REGULEE PAR PTEN	21
FIGURE 10 : DOMAINES STRUCTURAUX ET SITES DE PHOSPHORYLATION DE TSC1 ET TSC2.....	22
FIGURE 11 : VOIE DE SIGNALISATION DE mTOR	24
FIGURE 12 : STRUCTURES DES COMPLEXES mTORC1 ET mTORC2.....	25
FIGURE 13 : DOMAINES STRUCTURAUX COMPOSANTS mTORC1 ET mTORC2	26
FIGURE 14 : CIBLES D'AVANT DES COMPLEXES PROTEIQUES FORMES PAR mTOR : mTORC1 ET mTORC2.....	26
FIGURE 15 : CONTROLE DE LA TRADUCTION PAR mTOR ET FORMATION DU COMPLEXE D'INITIATION	28
FIGURE 16 : REGULATION DE L'ACTIVITE TRADUCTIONNELLE PAR mTOR	29
FIGURE 17 : mTOR EST UN REGULATEUR CENTRAL DE LA CROISSANCE ET DU METABOLISME.....	30
FIGURE 18 : IMPACT DE mTOR SUR LE CYCLE CELLULAIRE.....	31
FIGURE 19 : SECRETION DES FACTEURS DE CROISSANCE ANGIOGENIQUES	33
FIGURE 20 : CONTROLE DE LA CROISSANCE DES CELLULES VASCULAIRES	34
FIGURE 21 : REGULATION DU METABOLISME PAR mTOR	36
FIGURE 22 : AUGMENTATION DE LA CAPTURE DES NUTRIMENTS PAR L'ACTIVATION DE mTOR	37
FIGURE 23 : COORDINATION DE LA CROISSANCE DES CELLULES CANCEREUSES PAR mTOR	39
FIGURE 24 : CROISSANCE DES CELLULES TUMORALES SUPPORTEE PAR L'ACTIVATION DE mTOR.....	40
FIGURE 25 : ORGANES CIBLES DES CANCERS SUITE A LA DEREGLATION DE mTOR	41
FIGURE 26 : PROTEINES CIBLES DE LA DEREGLATION DE LA VOIE DE SIGNALISATION PI3K/Akt/mTOR DANS LES CANCERS HUMAINS	44
FIGURE 27 : CIBLES MOLECULAIRES DES INHIBITEURS DE mTOR.....	46
FIGURE 28 : EFFETS EN CHAINE DANS LA CELLULE SUITE A L'INHIBITION DE mTOR	47
FIGURE 29 : CONSEQUENCES D'UNE MOINDRE DISPONIBILITE EN NUTRIMENTS.....	48
FIGURE 30 : MECANISME DU BLOCAGE DE L'ANGIOGENESE	49
FIGURE 31 : STRATEGIE D'ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR DE mTOR AVEC UNE AUTRE THERAPIE CIBLEE	50
FIGURE 32 : STRATEGIE D'ASSOCIATION D'UN INHIBITEUR DE mTOR AVEC UNE AUTRE THERAPIE ANTITUMORALE	51
FIGURE 33 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA RAPAMYCINE.....	52
FIGURE 34 : INHIBITION DE L'INITIATION DE LA TRADUCTION PAR LA RAPAMYCINE.....	52
FIGURE 35 : MECANISME D'INHIBITION DE LA PROLIFERATION ET DE L'AVANCEMENT DU CYCLE CELLULAIRE EN PHASE G1 PAR LA RAPAMYCINE	53
FIGURE 36 : BOITES DE RAPAMUNE®	54
FIGURE 37 : STRUCTURE MOLECULAIRE DU TEMSIROLIMUS	55
FIGURE 38 : MECANISME D'ACTION DU TEMSIROLIMUS.....	56
FIGURE 39 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE L'EVEROLIMUS.....	57
FIGURE 40 : MECANISME D'ACTION DE L'EVEROLIMUS	58
FIGURE 41 : STRUCTURE MOLECULAIRE DU RIDAFOROLIMUS	59
FIGURE 42 : SITE DE FIXATION DE LA RAPAMYCINE	59
FIGURE 43 : DIFFERENCES STRUCTURALES ENTRE LA RAPAMYCINE ET SES DERIVES.....	60
FIGURE 44 : PRINCIPAUX TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCER DU REIN	63
FIGURE 45 : COUPE SAGITTALE DU REIN GAUCHE.....	64
FIGURE 46 : CHANGEMENTS MOLECULAIRES IMPLIQUES DANS LA VOIE DE mTOR	68
FIGURE 47 : CONSEQUENCES D'UNE DEFICIENCE OU D'UNE NON-EXPRESSION DE LA PROTEINE VHL	69
FIGURE 48 : ESTIMATIONS DES DUREES DE SURVIE GLOBALE (A) ET DES DUREES DE SURVIE SANS PROGRESSION DE LA MALADIE (B) PAR KAPLAN-MEIER.....	79
FIGURE 49 : BOITE DE TORISEL®	84

FIGURE 50 : ESTIMATIONS DES DUREES DE SURVIE SANS PROGRESSION DE LA MALADIE PAR KAPLAN-MEIER	111
FIGURE 51 : SSP (ANALYSES DE SENSIBILITE ET SOUS-GROUPES PREDEFINIS, COMITE INDEPENDANT DE LECTURE)	112
FIGURE 52 : ESTIMATIONS DES DUREES DE SURVIE GLOBALE PAR KAPLAN-MEIER.....	112
FIGURE 53 : BOITES DE AFINITOR®	116

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES CIBLES THERAPEUTIQUES EN CANCEROLOGIE	8
TABLEAU 2 : CRITERES DISCRIMINANTS DANS L'IDENTIFICATION DE THERAPEUTIQUE CIBLEE EN CANCEROLOGIE.....	8
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION ET EXEMPLES DES THERAPIES CIBLEES EN CANCEROLOGIE.....	9
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A LA BASELINE.....	77
TABLEAU 5 : RESUME DES RESULTATS D'EFFICACITE	80
TABLEAU 6 : EFFETS INDESIRABLES SURVENUS CHEZ AU MOINS 20 % DES PATIENTS.....	81
TABLEAU 7 : RESUME DES RESULTATS D'EFFICACITE	99
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE	109
TABLEAU 9 : RESUME DES RESULTATS D'EFFICACITE	111
TABLEAU 10 : EFFETS INDESIRABLES ET ANOMALIES DES TESTS DE LABORATOIRE RELATIFS AU TRAITEMENT (LES PLUS IMPORTANTS ET CEUX SURVENUS CHEZ PLUS DE 10 % DES PATIENTS)	114
TABLEAU 11 : INCIDENCE DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT	118
TABLEAU 12 : RECAPITULATIF DES RESULTATS DES PRINCIPAUX ESSAIS DE PHASE II ET III DES 3 INHIBITEURS DE mTOR	155

Liste des abréviations

Akt	protéine kinase B
ASC	Aire Sous la Courbe
ALAT	Alanine Amino Transférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	Aspartate Amino Transférase
ATP	Adénosine TriPhosphate
CDK	Kinase Cycline Dependent
Cmax	Concentration maximale
DLT	Dose Limiting Toxicity
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HIF	Facteur Inductible de l'Hypoxie
IGF	Insulin Growth Factor
IGFR	Insulin Growth Factor Receptor
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra Veineux
LCM	Lymphome à cellules du manteau
LKB1	sérine-thréonine kinase 11
MDR	Multi Drug Resistance
MTD	Maximum Tolerated Dose
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
PBMC	Plasma Blood Mononuclear Cells
PD	Pharmacodynamie
PDK1	Phosphoinositide Dependent Kinase 1
PK	Pharmacocinétique
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3'Kinase
PIP2	Phosphatidyl Inositol biphosphate
PIP3	Phosphatidyl Inositol triphosphate
PK	Pharmacocinétique
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
Raptor	Regulated associated protein of mTOR
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
Rheb	Ras homolog enriched in brain
Rictor	Rapamycin-insensitive companion of mTOR
RO	Réponse Objective
RTK	Récepteur à Tyrosine Kinase
S6K1	p70 ribosomal S6 Kinase
SAE	Serious Adverse Event
Ser/Thr	Sérine/thréonine
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TGF	Transforming Growth Factor
TK	Tyrosine Kinase
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
VEGF	Vascular Epithelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Epithelial Growth Factor Receptor

1. INTRODUCTION

La chimiothérapie des cancers qui a connu une progression continue au cours de la seconde moitié du 20^{ème} siècle est en profonde mutation avec l'apparition ces dernières années des thérapeutiques ciblées : il ne s'agit plus d'inhiber la prolifération cellulaire mais bien de viser des mécanismes cellulaires particuliers. Chaque tumeur est unique de par son histoire naturelle et ses altérations oncogéniques caractéristiques, ce qui définit autant de cibles potentielles pour l'action de nouvelles molécules. Ainsi, la prescription d'une thérapie ciblée ne peut se faire que si la présence d'altérations oncogéniques acquises a été caractérisée et que l'une d'elle correspond bien à la cible visée de la thérapie. La sélection préalable des patients pouvant en bénéficier est par conséquent indispensable (Robert J, 2007).

Les progrès fulgurants réalisés dans le domaine de la biologie des cancers ont permis d'identifier des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement tumoral et dans les interactions de la tumeur avec son environnement et qui sont aujourd'hui des cibles thérapeutiques pertinentes. Ces principaux mécanismes sont la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et la diffusion métastatique. Quelques molécules de thérapies ciblées ont déjà montré leur activité significative en clinique et ainsi apporté de nouvelles stratégies dans le traitement de certains cancers. Parallèlement, des avancées dans le domaine de la protéomique et de la génomique ont permis de mieux identifier certains biomarqueurs prédictifs de réponse nécessaires à l'optimisation de la sélection des patients pouvant tirer le meilleur bénéfice de ces traitements. Toutefois, de nombreux échecs persistent encore en cancérologie. Le choix des molécules dites ciblées, la sélection des patients sur certains critères et l'évaluation des marqueurs fonctionnels de réponse sont des points fondamentaux.

Les thérapies ciblées regroupent deux grandes classes : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de kinases. Parmi ces molécules, certaines sont très largement prescrites et ont fortement contribué à améliorer le traitement de certains cancers.

C'est le cas par exemple du trastuzumab (Herceptin®) qui est un anticorps monoclonal utilisé dans le cancer du sein, du cetuximab (Erbix®) qui est un anticorps monoclonal utilisé dans le cancer du colon en phase métastatique et les cancers de la tête et du cou, du bevacizumab (Avastin®), du sunitinib (Sutent®), de l'imatinib (Glivec®) etc. Certaines molécules de thérapie ciblée se sont même imposées en quelques années comme le traitement de référence

de certaines pathologies, grâce à leur remarquable efficacité (cas de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique par exemple).

Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à une nouvelle classe en plein développement : les inhibiteurs de mTOR ou analogues/dérivés de la rapamycine. Cette nouvelle classe compte actuellement 3 molécules : le temsirolimus (CCI779) développé par le laboratoire Wyeth, l'everolimus (RAD001) par Novartis et le ridaforolimus (AP23573) par Merck Sharp et Dohme Chibret.

La rapamycine, macrolide aux propriétés antifongiques et antibiotiques, fut isolée d'un sol de l'Ile de Pâques à partir du champignon *Streptomyces hygroscopicus* dans les années 1970. L'étude des propriétés cellulaires de la rapamycine a conduit à la découverte du rôle fondamental d'une protéine kinase dans la prolifération cellulaire, initialement découverte dans la levure et dénommée TOR (target of rapamycin) puis retrouvée chez les mammifères (mTOR pour mammalian target of rapamycin). mTOR est un contrôleur central de la croissance et de la prolifération cellulaire en réponse aux facteurs de croissance ou aux nutriments. L'activation de mTOR permet à la cellule d'entrer dans le cycle cellulaire en régulant la machinerie traductionnelle. Cette régulation fait intervenir deux effecteurs : l'activation de la p70S6 kinase et l'inhibition de 4E-BP1.

Les dérivés de la rapamycine ont montré qu'ils possédaient de nombreux potentiels thérapeutiques. De par son effet antiprolifératif sur de nombreux types cellulaires, la rapamycine est développée dans différentes voies en clinique : l'immunosuppression, la cancérologie et la prévention de la prolifération néo-intimale en cardiologie interventionnelle. En transplantation d'organes, la rapamycine a prouvé son efficacité dans la prévention du rejet aigu d'allogreffe. En pathologie coronarienne, les endoprothèses enrobées de rapamycine ont permis une réduction significative de la resténose des angioplasties coronaires. En oncologie, la rapamycine et des molécules apparentées exercent un effet antiprolifératif *in vitro* et *in vivo* sur un très grand nombre de lignées cellulaires tumorales. De nombreux essais cliniques de phases I à III dans divers cancers ont montré des résultats intéressants ou sont en cours et font l'objet d'un chapitre de ce travail.

Plus récemment, un intérêt des inhibiteurs de mTOR en diabétologie et dans la maladie d'Alzheimer a même été évoqué. Et plus étonnant, l'hebdomadaire « Le Point » publiait le 9 juillet 2009 un article intitulé « La rapamycine, nouvelle pilule de jeunesse ? » suite à une publication dans « Nature » d'une étude des chercheurs américains David Harrison et Randy

Strong. Cette étude faite chez 2000 souris a montré que, en ajoutant de la rapamycine dans la nourriture des souris âgées de 20 mois (l'équivalent de 60 ans pour un homme), ces dernières avaient une durée de vie supérieure à celles qui étaient nourries normalement. Leur espérance de vie à vingt mois a ainsi augmenté de 28 % pour les mâles et de 38 % pour les femelles.

Le travail réalisé ici a pour objectif de mettre en avant l'intérêt des inhibiteurs de mTOR en cancérologie et de faire un état de lieux sur le développement des trois molécules en question. Nous donnerons tout d'abord quelques généralités sur les thérapies ciblées, le concept de cible, les grandes voies de signalisation et les différentes cibles exploitées en thérapeutique. Ensuite nous expliquerons le rôle de la protéine mTOR dans le fonctionnement de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR.

Nous en arriverons à l'inhibition de mTOR : son mécanisme moléculaire d'action, son intérêt en cancérologie et une introduction sur les molécules inhibitrices de mTOR en développement en cancérologie.

Puis, nous présenterons un chapitre sur le développement général des inhibiteurs de mTOR dans le cancer du rein en insistant sur la raison du développement de ces molécules dans cette pathologie particulière.

Enfin nous nous intéresserons au développement de chacune des trois molécules : temsirolimus, everolimus et ridaforolimus, aussi bien dans le cancer du rein que dans d'autres cancers, en monothérapie ou plurithérapie, associées ou non à de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou autres.

2. LES THERAPIES CIBLEES EN CANCEROLOGIE

La thérapie ciblée est un traitement dirigé contre une cible cellulaire des cellules cancéreuses. Au lieu de se contenter d'inhiber la prolifération cellulaire comme les médicaments de chimiothérapie traditionnelle, elle vise à atteindre les mécanismes mêmes de l'oncogénèse. D'où le nom de thérapie ciblée faisant référence à ce ciblage de l'oncogénèse.

La recherche fondamentale sur ces mécanismes a permis la mise au point de ces nouveaux médicaments dits de « thérapie ciblée » qui pourront, dans les années à venir, renouveler et améliorer le traitement des cancers (Robert J, 2007).

L'application de cette thérapie ciblée ne peut se faire que si :

- la tumeur est bien caractérisée
- une sélection préalable des patients a été effectuée
- certains biomarqueurs prédictifs de réponse ont été identifiés

La thérapie ciblée permet le ciblage d'un mécanisme moléculaire impliquant par exemple la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogénèse, la diffusion métastatique... (Spano JP, 2007).

Il faut rappeler que la grande majorité des médicaments de chimiothérapie traditionnelle a été conçue pour bloquer la multiplication cellulaire en s'attaquant à l'ADN de la cellule ou au fuseau mitotique. L'inconvénient de ce mécanisme d'action est une relative « non spécificité » des médicaments qui n'épargnent pas les cellules saines. Il s'ensuit des effets secondaires courants : perte des cheveux, troubles digestifs...

Ce que l'on cible dans les thérapies ciblées, c'est l'oncogénèse et non plus la prolifération cellulaire (Raymond E, 2008).

2.1. Concept de cible

Les cibles passives n'ont aucun rôle ou un rôle mineur au sein de la cellule. Par exemple, le marqueur membranaire CD20 n'a pas de rôle clairement défini mais permet la reconnaissance des cellules tumorales par le rituximab (Tableau 1) (Raymond E, 2008).

Les cibles actives possèdent un ou plusieurs rôles fondamentaux au sein de la cellule. Ainsi, l'inhibition d'une de ces cibles aura des conséquences sur la biologie de la tumeur. Ce sont des cibles particulièrement intéressantes en cancérologie. Les cibles actives sont soit pro-oncogéniques soit anti-oncogéniques. Les pro-oncogéniques sont par exemple des kinases ou

le protéasome. Les thérapies ciblées visent soit à inhiber ces cibles soit à activer des processus de mort cellulaire. Les cibles anti-oncogéniques visent elles à inhiber les oncogènes tels les inhibiteurs de mTOR. Les cibles actives sont classées en 3 catégories : les vitales comme les récepteurs du VEGF (leur absence est létale), les secondaires comme la télomérase (l'absence et/ou l'inhibition est rapidement compensée par des mécanismes de recombinaison) et les cibles spécifiques des modèles tumoraux comme KIT, qui présentent un intérêt thérapeutique dans des affections précises (Raymond E, 2008).

Cibles passives	(exemple CD20)
Cibles actives (pro-oncogène/anti-oncogéniques gènes suppresseurs de tumeurs)	
Cibles vitales ou primaires	(exemple VEGF/VEGFR)
Cibles secondaires	(exemple télomérase)
Cibles spécifiques de modèles tumoraux	(exemple KIT)

Tableau 1 : Classification des cibles thérapeutiques en cancérologie

(Raymond E, 2008)

Pour être une cible efficace, de nombreux critères discriminants doivent être remplis (Tableau 2).

<ul style="list-style-type: none"> • Pertinence de cette cible dans le contexte du cancer • Validation de la cible comme importante sur plusieurs modèles expérimentaux de tumeurs (transgéniques et xénogreffés) • Validation de l'inhibition de la cible sur des modèles tumoraux par l'utilisation d'autres agents pharmacologiques inhibiteurs de cette cible (benchmarking) ou d'autres méthodes expérimentales (mutagenèse, siRNA, etc...) • Sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales et tolérance vis-à-vis des cellules saines • Spectre d'activité large ou limité par rapport aux autres médicaments existants (NCI-COMPARE) • Valeur thérapeutique sur des modèles résistants aux autres thérapies ciblées • Valeurs potentielles en stratégie multimodalités (association avec la chimiothérapie, la radiothérapie, les autres thérapies ciblées, la chirurgie, etc.)
--

Tableau 2 : Critères discriminants dans l'identification de thérapeutique ciblée en cancérologie

(Raymond E, 2008)

De nombreux exemples de thérapies ciblées en cancérologie répondent à ces critères et ont permis de réaliser des progrès thérapeutiques considérables (Tableau 3).

Type de thérapie ciblée	Cibles	
	Cellules tumorales	Cellules de la microvascularisation
Thérapie ciblée monospécifique		
Inhibiteur de cible passive	rituximab	
Inhibiteur de facteurs de croissance		bevacizumab
Inhibiteurs de récepteurs tyrosines kinases	<i>Anticorps</i> panitumumab (EGFR) cetuximab (EGFR) trastuzumab (HER2) <i>ATP mimétiques</i> imatinib (KIT) erlotinib (EGFR)	
Inhibiteurs de sérine/thréonine kinase	Imatinib (bcr-abl)	
Inhibiteurs de fonctions protéiques	temsirolimus (mTOR) everolimus (mTOR) bortezomib (protéasome)	temsirolimus (mTOR) everolimus (mTOR)
Inducteurs d'apoptose	agonistes de TRAIL	
Thérapie multiciblée		
Inhibiteurs multi-tyrosines kinases	sunitinib (VEGFR , PDGFR, RET, KIT)	
Inhibiteurs mixtes de kinase membranaires et cytoplasmiques	sorafenib (VEGFR, PDGFR, b-Raf)	
Agents multicibles non spécifiques	ecteïnascidine	Thalidomide lénalidomide

Tableau 3 : Classification et exemples des thérapies ciblées en cancérologie

(Raymond E, 2008)

Une approche stratégique de la thérapie ciblée viserait à prendre en compte (Raymond E, 2008) :

- une thérapie ciblée pour chaque cible moléculaire,
- une stratégie spécifique pour chaque tumeur,
- une thérapeutique individualisée pour chaque patient.

Des altérations génétiques de type « gain de fonction » (oncogènes) ou de type « perte de fonction » (gènes suppresseurs de tumeurs) entrent en jeu dans le processus de l'oncogénèse.

Les oncogènes sont par exemple :

- des protéines impliquées dans la transduction des signaux de prolifération (facteurs de croissance, récepteur des facteurs de croissance...),
- des protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire,
- des protéines régulant négativement l'apoptose,
- des protéines pro-angiogéniques (Robert J, 2006).

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont par exemple :

- des régulateurs négatifs de la transduction des signaux de prolifération,

- des régulateurs négatifs de l'avancée des cellules dans le cycle,
- des régulateurs positifs de l'apoptose,
- des protéines mises en jeu dans la réparation de l'ADN (Robert J, 2006).

2.2. Les deux grandes voies principales de signalisation

Deux voies de transmission du signal sont bien connues et peuvent être la source de nombreuses altérations oncogéniques (Raymond E, 2008) :

- la voie des MAP kinases dont les effecteurs principaux sont les protéines Ras, Raf, MEK et Erk (Figure 1),
- la voie PI3K/Akt/mTOR dont les effecteurs principaux sont les protéines PI3K, PTEN, Akt, mTOR (Figure 2).

Certaines de ces altérations oncogéniques constituent des cibles de choix pour la thérapie anticancéreuse.

D'ailleurs, des inhibiteurs des différentes sérine-thréonine kinases comme Ras, MEK, Erk, PI3K, Akt ou mTOR sont activement recherchés ou développés en clinique. Le paysage des thérapies ciblées se complexifie ainsi progressivement.

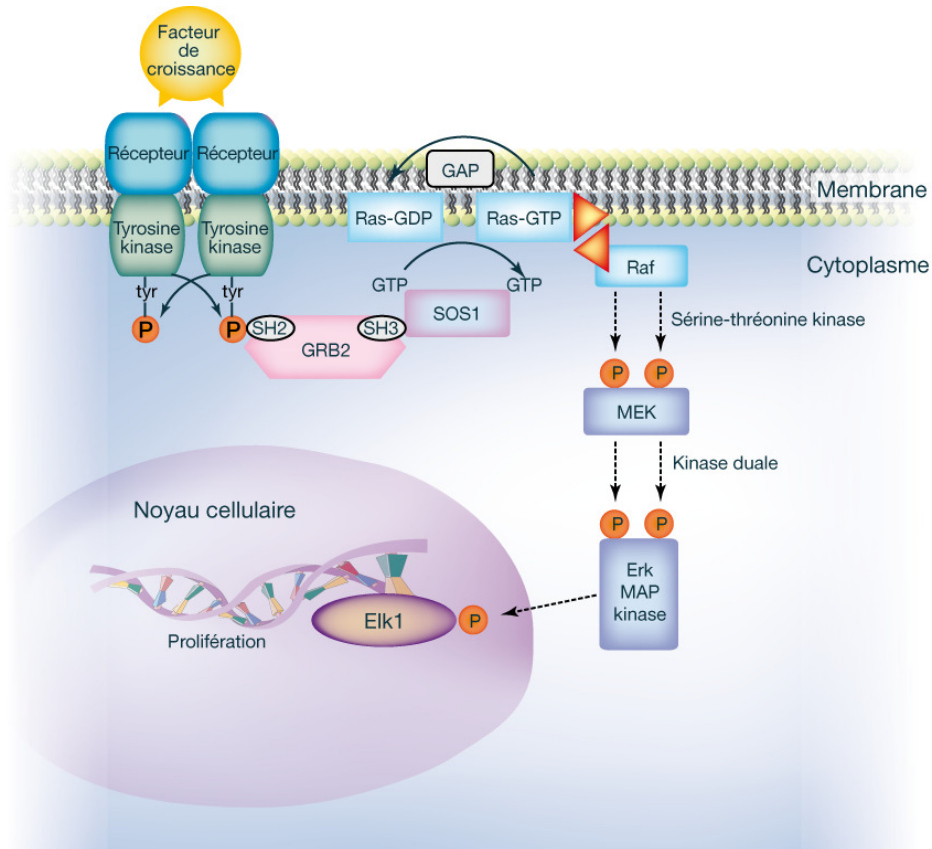


Figure 1 : Schéma simplifié de la voie de la MAP kinase

(Raymond E, 2008)

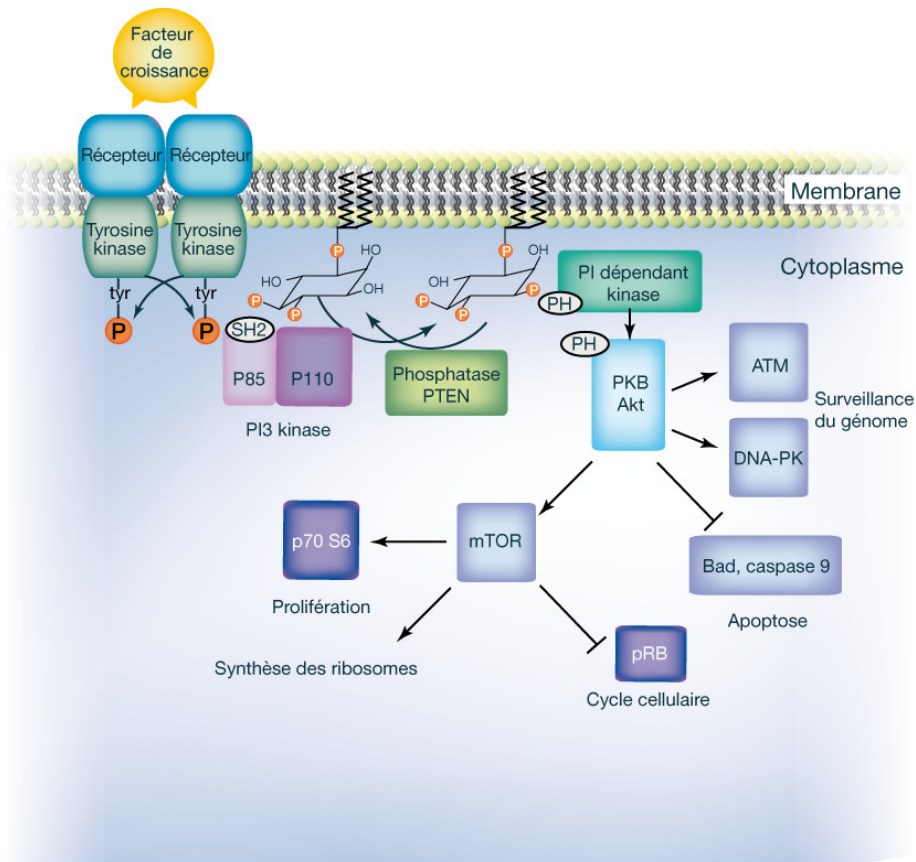


Figure 2 : Schéma simplifié de la voie de la PI3 kinase

(Raymond E, 2008)

Différents types de cibles seront abordés : membranaires, dotées d'une activité kinase, liées à la biologie du génome, modulatrices de l'apoptose, caractéristiques du stroma et du système angiogénique et régulant le métabolisme cellulaire.

2.3. Cibles membranaires

Les molécules spécifiques ces cibles membranaires englobent les anti-tyrosine kinases (TKI) et les anticorps monoclonaux (Raymond E, 2008).

Ces deux classes ont des mécanismes de ciblage membranaire différents (Figure 3) :

- l'anticorps monoclonal entre en compétition à l'extérieur de la cellule avec le ligand du récepteur à tyrosine kinase (RTK),
- le TKI pénètre la cellule et inhibe directement la partie tyrosine kinase par compétition avec l'ATP.

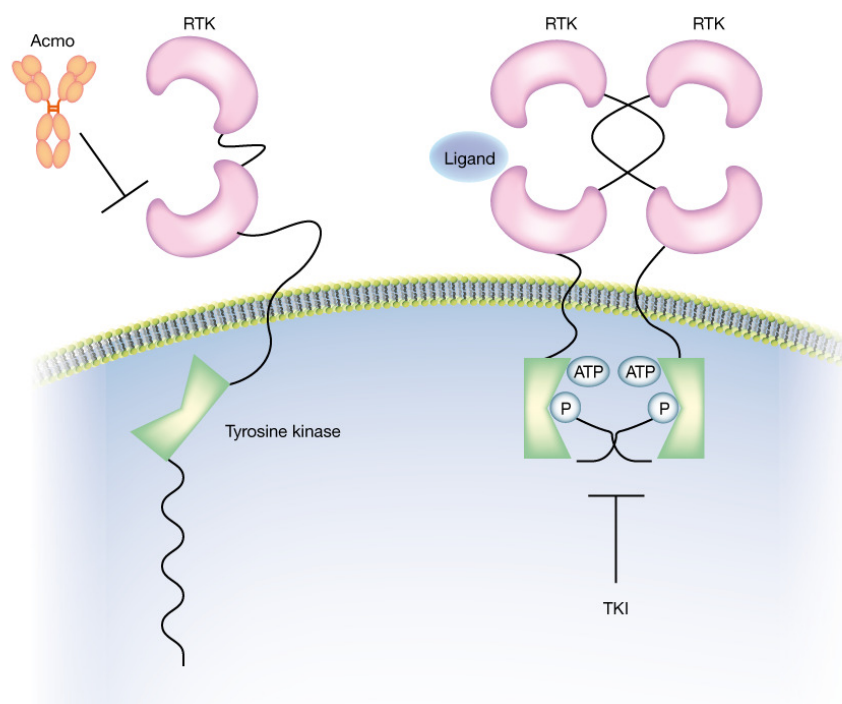


Figure 3 : Mécanismes d'action des principaux composés anti-tyrosine kinases et anticorps monoclonaux

(Raymond E, 2008)

Ces deux classes s'opposent par leur voie d'administration respective avec une prise orale quotidienne pour les TKI et des injections IV à distance pour les anticorps monoclonaux. Ces agents sont désormais incontournables dans la thérapie des cancers (Raymond E, 2008).

2.3.1. Les anti tyrosine-kinases

Les TKI sont des ATP mimétiques qui entrent en compétition avec l'ATP au niveau du site actif des tyrosine kinases. La plupart des TKI médicaments sont des inhibiteurs réversibles. De l'état conformationnel du récepteur cible va dépendre l'activité du TKI. En l'absence de ligand, l'accès à la poche d'ATP est impossible. L'interaction ligand-récepteur puis récepteur-récepteur entraîne un changement conformationnel qui va aboutir à l'ouverture du site actif : l'accès à l'ATP devient possible (Raymond E, 2008).

La majorité des TKI sont multicibles car les structures des sites actifs des récepteurs à tyrosine kinases sont très proches les uns des autres.

Parmi ces TKI, on trouve :

- des inhibiteurs de tyrosine kinase de la famille HER avec principalement le gefitinib, l'erlotinib et le lapatinib,

- des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques (anti-VEGFR et PDGFR surtout) avec principalement le sunitinib et le sorafenib.

2.3.2. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont été découverts dans les années 1975 et ont bien évolué depuis en devenant moins immunogènes notamment. Près d'une dizaine d'anticorps monoclonaux sont utilisés en thérapie anticancéreuse aujourd'hui.

Les avancées biotechnologiques ont permis de réduire la partie murine de l'anticorps, passant ainsi des anticorps monoclonaux chimériques à humanisés puis à totalement humains (Figure 4).

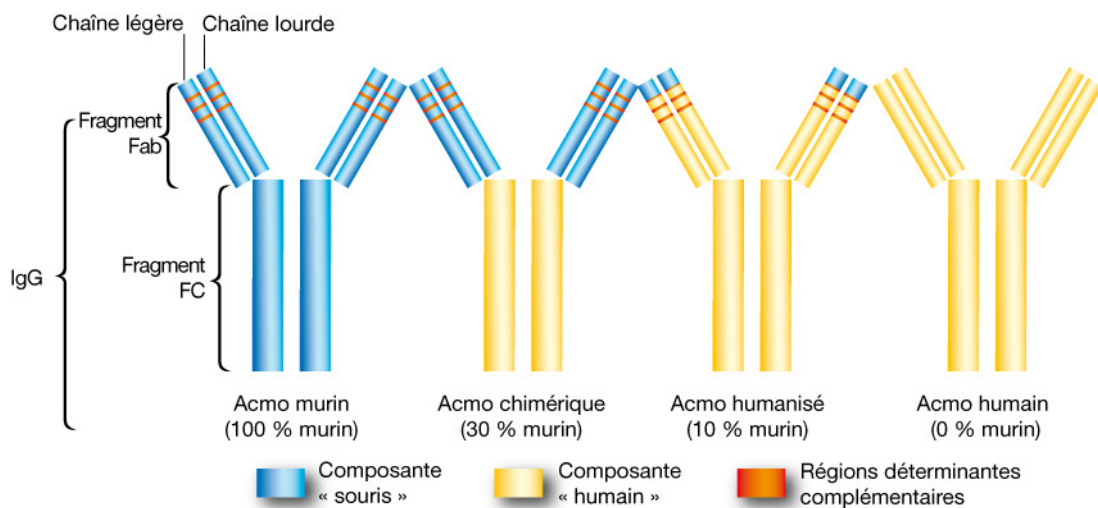


Figure 4 : Les anticorps monoclonaux : une évolution biotechnologique constante

(Raymond E, 2008)

La quasi-totalité des anticorps monoclonaux sont des IgG1 à l'exception du panitumumab qui est une IgG2.

Les anticorps monoclonaux ont des mécanismes d'action différents :

- neutralisation de facteurs solubles : comme le bevacizumab avec le VEGF,
- antagoniste de récepteurs : comme le...
 - o trastuzumab (HER2) qui empêche l'homodimérisation
 - o cetuximab (EGFR) qui s'oppose à la fixation du ligand
 - o panitumumab (EGFR) qui s'oppose à la fixation du ligand
 - o pertuzumab (HER2) qui empêche l'hétérodimérisation,

- agoniste de FAS ou TRAIL (Raymond E, 2008).

2.4. Cibles à activité kinase

2.4.1. Kinases

Les kinases sont des protéines qui ont une activité phosphatase : elles catalysent le transfert d'un résidu phosphate d'une molécule d'ATP sur un substrat. Cette phosphorylation est un processus rapide et réversible, sous la dépendance de deux systèmes enzymatiques opposés : les kinases et les phosphatases. Ils participent à de nombreux processus cellulaires fondamentaux : mitose, réparation de l'ADN, transcription, synthèse protéique, sécrétion, polarité, adhérence, migration et survie cellulaire (Raymond E, 2008).

On distingue deux types de kinases selon la nature du substrat qu'elles phosphorylent :

- nucléotides, sucres ou lipides : comme les PI kinases,
- protéines pour les protéine kinases.

2.4.1.1. Les tyrosine kinases

Les tyrosine kinases appartiennent à deux grands groupes : les récepteurs membranaires et les TK cytoplasmiques. Les RTK sont des protéines transmembranaires réceptrices de nombreux facteurs de croissance. Le couple facteur de croissance/RTK joue un rôle fondamental dans de nombreux processus cellulaires comme le métabolisme, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire, l'angiogénèse.

Dans des conditions physiologiques, RTK et TK cytoplasmiques interviennent dès les premières étapes de la réponse à des *stimuli* extérieurs. L'exacerbation de cette fonction est le mécanisme par lequel elles participent aux processus oncogéniques (Raymond E, 2008).

2.4.1.2. Les Ser/Thr kinases

Bien que cinq fois plus nombreuses que les tyrosine kinases, les Ser/Thr kinases sont sous-représentées au sein des protéines oncogéniques (Raymond E, 2008).

2.4.1.3. Les lipide kinases

La PI3K de classe 1a est la seule lipide kinase dont le rôle oncogénique a été clairement démontré (Raymond E, 2008).

2.4.2. Inhibiteurs de kinases

Le génome humain contient environ 5000 gènes codant des kinases.

Les premières molécules développées étaient peu sélectives puisqu'elles inhibaient à la fois les tyrosine kinases et les Ser/Thr kinases voire des enzymes utilisant l'ATP et étaient toxiques (Raymond E, 2008).

2.4.2.1. Les inhibiteurs ciblant l'interaction ligand/récepteur

Ces molécules peuvent cibler :

- des facteurs de croissance : en clinique, les molécules utilisées sont des formes solubles de récepteurs, des aptamères (comme le pegatanib qui cible le VEGF) et des anticorps monoclonaux humanisés (comme le bevacizumab qui cible aussi le VEGF),
- le domaine extracellulaire de RTK : le trastuzumab est le premier inhibiteur de kinase à avoir prouvé son efficacité dans le cancer du sein surexprimant HER-2 à la suite d'amplification génique. Plus tard, le cetuximab et le panitumumab, deux anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGF, ont prouvé leur efficacité dans d'autres cancers. L'intérêt des anticorps monoclonaux est leur très grande spécificité pour leur cible (Raymond E, 2008).

2.4.2.2. Les inhibiteurs chimiques

Les inhibiteurs chimiques sont des composés de petite taille qui sont soit des mimétiques (la grande majorité) soit des non mimétiques de l'ATP.

L'analyse de la relation structure/activité a montré que les inhibiteurs les plus spécifiques ne reconnaissent pas seulement le site de fixation de l'ATP ; les inhibiteurs sont en fait mixtes. C'est le cas par exemple de l'imatinib, qui en plus de sa capacité à inhiber le PDGFR α et β , inhibe aussi le récepteur KIT et Bcr-Abl.

Les inhibiteurs non mimétiques de l'ATP ciblent par exemple la kinase MEK (Raymond E, 2008).

2.5. Cibles liées à l'apoptose

L'apoptose est la forme de mort cellulaire qui semble contribuer le plus efficacement à l'élimination des cellules endommagées. Toute altération survenant au cours de ce processus peut contribuer à l'apparition d'une tumeur maligne (Raymond E, 2008).

L'apoptose met en jeu deux voies de signalisation principales :

- la voie intrinsèque qui implique les molécules de la famille Bcl-2, la mitochondrie et la caspase 9 initiatrice,
- la voie extrinsèque qui implique les récepteurs à domaine de mort de la membrane plasmique, les caspases initiatrices 8 ou 10 et selon les cellules, les molécules de la famille Bcl-2 et la mitochondrie.

La difficulté en cancérologie est d'induire spécifiquement la mort de la cellule tumorale.

Plusieurs voies de développement ont été étudiées :

- cibler les protéines de la famille Bcl-2,
- cibler les inhibiteurs des caspases,
- activer la voie extrinsèque de l'apoptose,
- cibler les protéines de stress,
- cibler le couple p53/Mdm2.

2.6. Cibles du stroma et du système angiogénique

Les interactions entre les cellules épithéliales tumorales et le stroma environnant sont variées et complexes. Les cellules cancéreuses détournent à leur avantage des interactions physiologiques entre les cellules épithéliales et le micro-environnement. La néo-angiogenèse tumorale a été établie comme étape clé et décisive dans le développement tumoral.

Le VEGF joue un rôle primordial dans la phase d'initiation de la néo-angiogenèse tumorale. D'autres facteurs comme l'adrenomédulline accompagnent le développement tumoral et font l'objet de recherches (Raymond E, 2008).

2.7. Cibles liées au métabolisme et à la synthèse des protéines : signalisation de mTOR

La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR est activée par la liaison de récepteurs membranaires à leurs ligands, par les protéines Ras activées, par le stress hypoxique, différents nutriments et acides aminés et est sensible à l'état énergétique de la cellule. Cette voie est souvent activée pour répondre à un besoin métabolique immédiat et va entraîner une synthèse protéique pour y répondre.

Le premier inhibiteur de mTOR développé est la rapamycine, découverte dans les années 1970. Le sirolimus étant une molécule de faible biodisponibilité et peu hydrosoluble, elle n'est pas facile d'administration. Trois dérivés de la rapamycine (temsirolimus, everolimus et

ridaforolimus) sont actuellement en développement clinique et ont pour certains obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis (Raymond E, 2008).

3. LA SIGNALISATION DE mTOR

3.1. Présentation de mTOR

mTOR est l'abréviation de mammalian Target Of Rapamycin (cible de la rapamycine chez les mammifères). C'est une kinase cytoplasmique impliquée dans différents mécanismes de croissance et de survie cellulaires. mTOR est la cible d'une famille récente de traitements antitumoraux : celle des analogues de la rapamycine ou rapalogues. mTOR est une protéine de type sérine thréonine kinase de 280 kDa. Elle agit comme un commutateur du métabolisme cellulaire et est active sous forme de complexes (Dreyer C, 2009).

mTOR est constituée d'environ 2549 acides aminés et possède plusieurs domaines (Figure 5). Son extrémité N-terminale est constituée d'une répétition de 20 motifs HEAT (Huntington, EF3, A subunit of PP2A, TOR1) qui seraient impliqués dans la médiation des interactions protéine-protéine. Le domaine FRB (FKBP12-rapamycin binding) permet la liaison du complexe FKBP12-rapamycine. Enfin, mTOR est constitué de deux autres domaines : FAT (FRAP, ATM, TRAP) et FATC (FAT C-terminus) qui pourraient être impliqués dans la modulation de l'activité Ser/Thr kinase de mTOR (Yang Q, 2007).

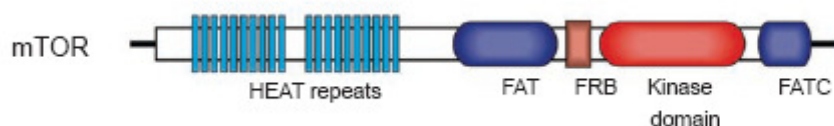


Figure 5 : Séquences de mTOR

(Yang Q, 2007)

3.2. Voie PI3K/Akt/mTOR en amont de mTOR

mTOR est situé à l'intersection de deux grandes voies de signalisation : l'une initiée par PI3K et l'autre par LKB1 (voie énergétique-sensorielle).

3.2.1. Régulation PI3K/Akt-PTEN

La régulation de l'activité mTOR par les facteurs de croissance fait intervenir la voie PI3K/Akt.

PI3K est un hétérodimère constitué d'une sous unité régulatrice p85 et d'une sous unité catalytique p110 (Figure 6) (Dreyer C, 2006).



Figure 6 : Structure hétérodimérique des PI3 kinases

(Dreyer C, 2006)

La partie catalytique contient des domaines SH2 et SH3 et un site de liaison à p110 (Figure 7). Le rôle des domaines SH2 est de faciliter la régulation de la fonction PI3K en augmentant l'activité de la sous-unité p110 et en facilitant le recrutement d'autres protéines kinases sous-membranaires. Le rôle de SH3, des régions riches en proline et du domaine BH est moins bien connu (Dreyer C, 2006).

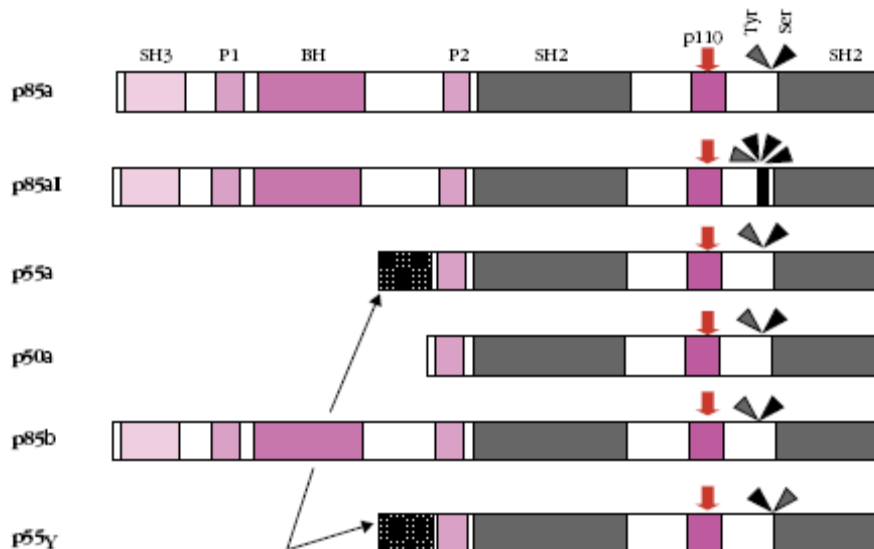


Figure 7 : Organisation en domaine des différentes sous-unités catalytiques des PI3 kinases

(Dreyer C, 2006)

La partie régulatrice comprend un site de liaison à la p85, des sites kinases et un site de liaison à Ras (Figure 8). Au total, cette famille comprend trois classes et deux sous-classes :

- les protéines de la classe 1a (hétérodimères avec une partie régulatrice et une partie catalytique) recrutées majoritairement lors de l'activation des récepteurs à l'insuline,
- les protéines de la classe 1b présentant de grandes homologies avec celles de la classe 1a,
- les protéines des classes 2 et 3 ont un rôle moins bien connu (Dreyer C, 2006).

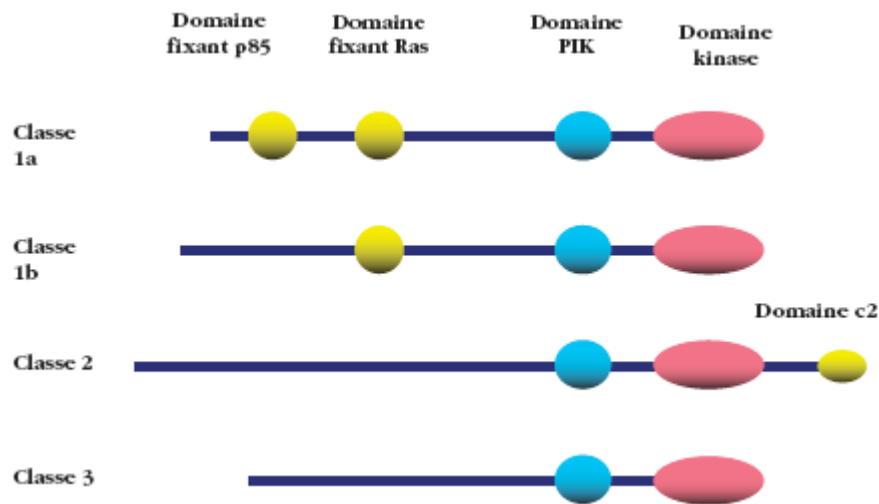


Figure 8 : Différents homologues des domaines régulateurs de la PI3 kinase
(Dreyer C, 2006)

L'engagement de récepteurs membranaires via l'action d'agents mitogènes, d'hormones, de facteurs de croissance (PDGF, EGF...) et de l'IGF active la PI3K qui phosphoryle le phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphate (PIP2) et produit le phosphatidyl-inositol-3,4,5-triphosphate (PIP3). Cette transformation est inhibée par la Phosphatase and TENSin homolog deleted on chromosom 10 (PTEN), une lipide phosphatase qui déphosphoryle PIP3 pour les convertir en leur forme inactive PIP2 (Figure 9) (Gunn RM, 2008). PTEN est également un gène suppresseur de tumeurs souvent muté dans de nombreux cancers ou syndromes apparentés. PIP3 activé va recruter Akt et la 3'-phosphoinositide dependent kinase 1 (PDK1) qui va à son tour activer Akt (Figure 11). Akt, sérine thréonine kinase, est également activée par le complexe mTORC2, composé d'une unité LST8/GβL, de mTOR et de rictor (Figure 11) (Mamane Y, 2006). Le complexe mTORC2 est responsable du contrôle spatiale de la

croissance cellulaire par l'intermédiaire de la voie de signalisation dépendante des RHO GTPases qui contrôle la formation du cytosquelette d'actine (Raymond E, 2008).

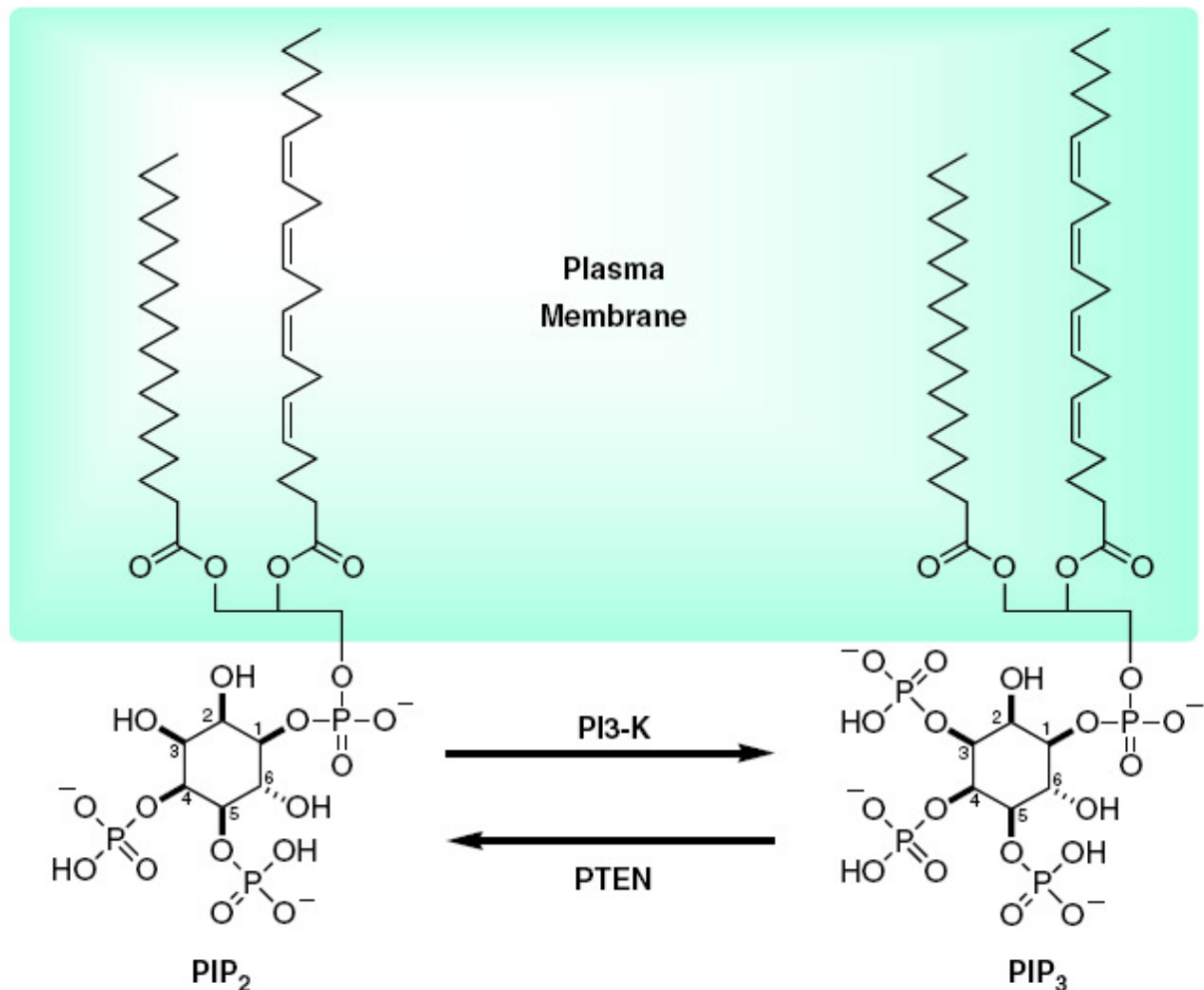


Figure 9 : Cycle de formation de PIP3 induite par PI3K et régulée par PTEN

(Gunn RM, 2008)

3.2.2. Activation de mTOR par PI3K/Akt

L'activation de mTOR met en jeu un complexe appelé TSC1/TSC2. Ce complexe forme un hétérodimère possédant une activité GTPasique capable d'inhiber Rheb (Ras homolog enriched in brain), laquelle active normalement mTOR. En fait, Akt inhibe le complexe TSC1/TSC2 en phosphorylant TSC2, ce qui permet l'activation de Rheb et par conséquent de mTOR (Figure 11) (Pallet N, 2006).

Le complexe TSC1/TSC2 se comporte comme un suppresseur de tumeur dont le rôle est d'inhiber Rheb. Il serait impliqué dans les phacomatoses et la polykystose rénale autosomique dominante. En effet, les phacomatoses (maladies au cours desquelles se développent des tumeurs bénignes (hamartomes) et des tumeurs malignes rénales) sont souvent liées à une activation de mTOR par l'intermédiaire d'une dysrégulation du complexe TSC1/TSC2.

Les mutations et la perte d'hétérozygotie des gènes TSC1 et TSC2 sont responsables notamment de la scléreuse tubéreuse de Bourneville (Pallet N, 2006).

TSC1 est un gène codant pour une protéine de 130 kDa appelée hamartine (**Figure 10**). TSC1 est constitué d'une transmembrane à l'extrémité N-terminale et d'un domaine coiled-coil à l'extrémité N-terminale. Thr447, Ser584 et Thr1047 sont des sites de phosphorylation cdc2-dépendants. Leur phosphorylation régule négativement le complexe TSC1/TSC2 (Inoki K, 2005).

TSC2 est un gène codant pour une protéine de 200 kDa appelée tubérine (**Figure 10**). TSC2 est constitué d'un domaine leucine zipper, de deux domaines coiled-coil et d'un domaine Rheb-GAP. Le domaine coiled-coil situé à l'extrémité N-terminale serait critique pour l'association avec TSC1. Ser939, Ser1130, Ser1132 et Thr1462 sont des sites de phosphorylation Akt-dépendants et Ser1254 est un site de phosphorylation pour MAPKAP-K2. La phosphorylation de TSC2 par Akt et MAPKAP-K2 inactive le complexe TSC1/TSC2. Thr1271 et Ser1387 sont des sites de phosphorylation pour AMPK.

La phosphorylation par AMPK active le complexe TSC1/TSC2 (Inoki K, 2005).

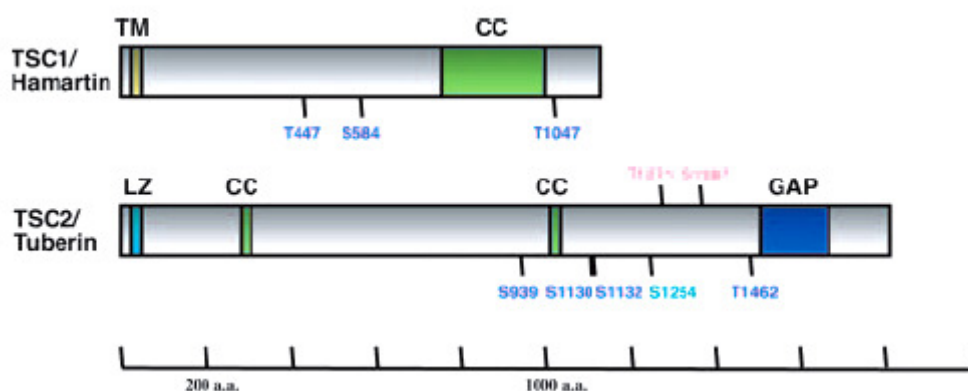


Figure 10 : Domaines structuraux et sites de phosphorylation de TSC1 et TSC2
(Inoki K, 2005)

Le complexe TSC1/TSC2 joue un rôle central dans la régulation de l'activité de mTOR :

- une carence énergétique (ratio AMP/ATP élevé) active ce complexe *via* LKB1 et AMPK. Cette dernière phosphoryle TSC2 ce qui augmente son activité et inhibe mTOR,
- les acides aminés inhibent l'activité du complexe TSC1/TSC2, ainsi Rheb n'est plus inhibé et mTOR est activé (Mamane Y, 2006) (Figure 11).

REDD1 induit par l'hypoxie active également le complexe TSC1/TSC2, ce qui inhibe mTOR (Figure 11) (Mamane Y, 2006).

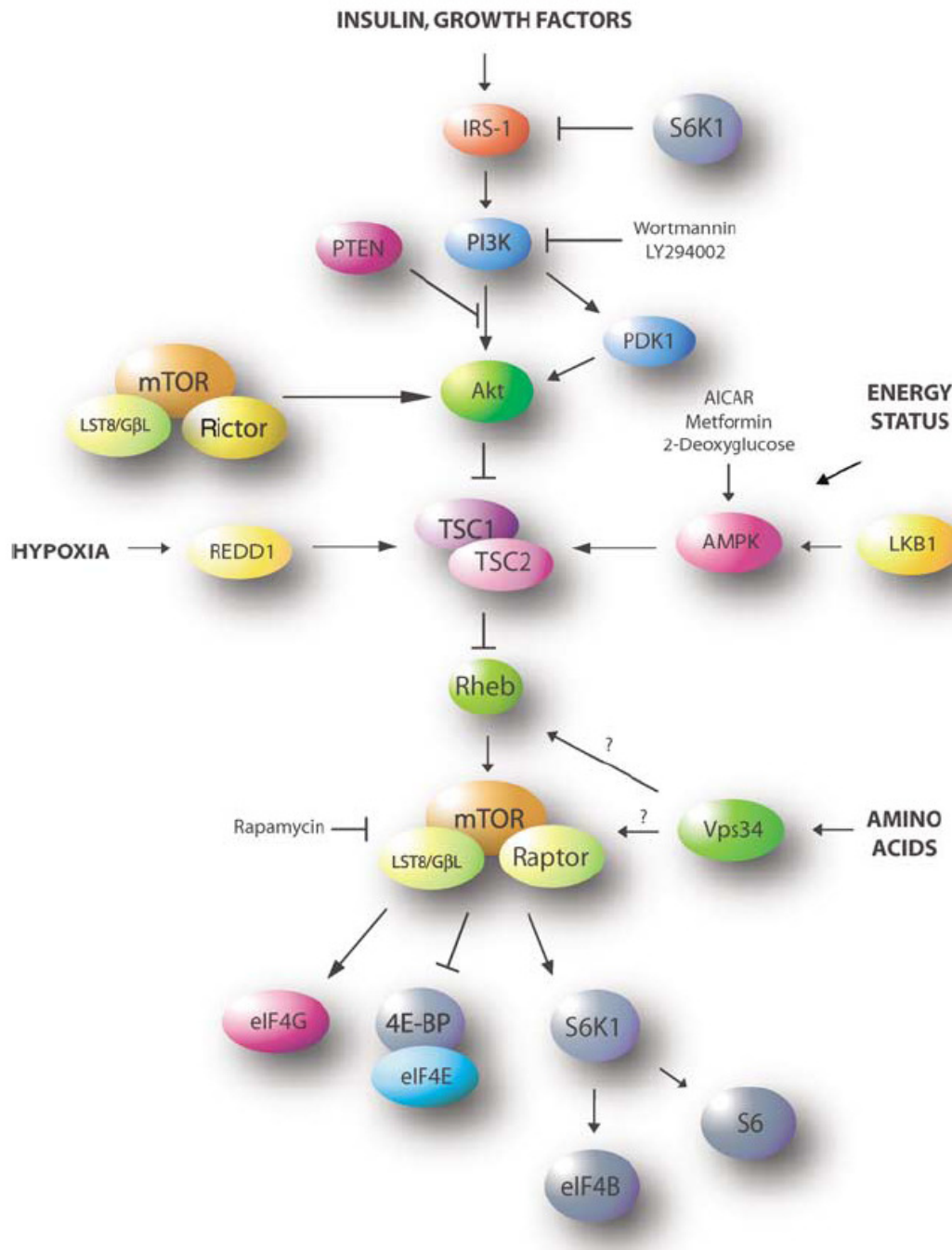


Figure 11 : Voie de signalisation de mTOR

(Mamane Y, 2006)

3.3. Focus sur les propriétés de transduction de mTOR en aval de mTOR

La régulation de la traduction *via* la voie de mTOR fait intervenir deux effecteurs : l'activation de la kinase S6K1 et la phosphorylation de 4E-BP1 (4E-binding protein 1) (Figure 11).

Les 4E-BP sont aussi des régulateurs de la croissance cellulaire.

Le complexe mTORC1 est constitué, outre la protéine mTOR, de la protéine raptor (regulatory associated protein of mTOR), de MLST8/GβL (mammalian lethal with sec-13) et de PRAS40 (proline rich AKT/PKB substrate 40 kDa). Rheb active mTOR par un mécanisme GTP-dépendant en se fixant au niveau de son domaine catalytique (Raymond E, 2008).

Le complexe mTORC2 associe mTOR à la protéine rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR), à MLST8 et à la protéine sin1 (Figure 12) (Raymond E, 2008).

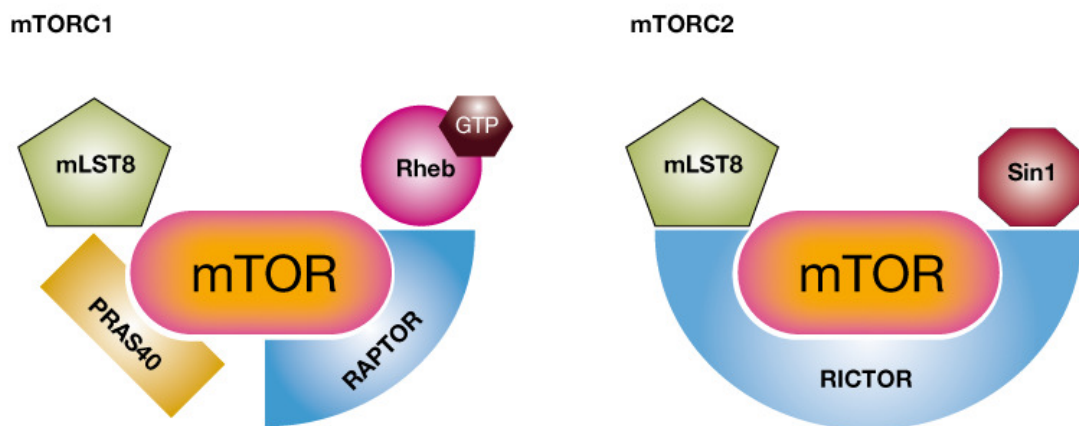


Figure 12 : Structures des complexes mTORC1 et mTORC2

(Raymond E, 2008)

Raptor est une sous-unité essentielle de mTORC1. Elle contient une région amine terminale hautement conservée, suivie par trois domaines HEAT et sept WD40 (40 acides aminés avec W et D conservés formant 4 brins bêta anti parallèles) (Yang Q, 2007).

mLST8 est une autre sous-unité de mTORC1 identifiée après raptor. Elle contient sept domaines WD40 et se lie à mTOR (Yang Q, 2007).

PRAS40 (proline-rich Akt substrate 40 kDa) a un mécanisme d'action qui n'est pas encore clairement défini (Yang Q, 2007).

Rictor est une grosse protéine de 190 kDa. Elle est constituée de plusieurs domaines dont la structure est relativement conservée mais dont les fonctions ne sont pas connues (Yang Q, 2007).

Sin 1 est constitué d'une structure conservée au milieu de sa séquence. Un domaine de liaison à Ras et un domaine PH en C terminal ont été récemment identifiés (Figure 13) (Yang Q, 2007).

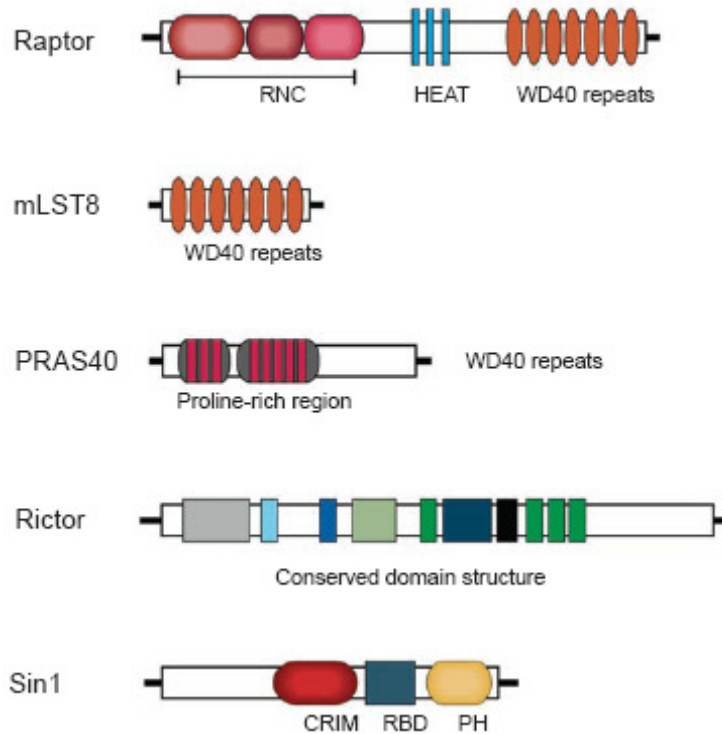


Figure 13 : Domaines structuraux composants mTORC1 et mTORC2

(Yang Q, 2007)

mTORC1 est impliqué dans les phénomènes de croissance et prolifération cellulaires et dans l'apoptose et peut être inhibé par la rapamycine, contrairement à mTORC2 (Figure 14) (Raymond E, 2008).

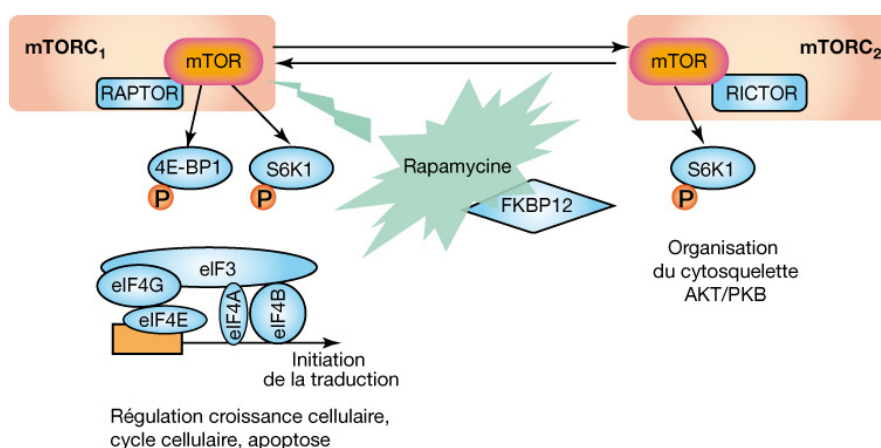


Figure 14 : Cibles d'aval des complexes protéiques formés par mTOR : mTORC1 et

mTORC2

(Raymond E, 2008)

Des stimuli extracellulaires (nutriments, facteurs de croissance, hormones et insuline) activent mTOR qui forme le complexe mTOR/raptor/LST8/GβL (mTORC1).

Ce complexe phosphoryle alors deux cibles : S6K et 4E-BP (surtout S6K1 et 4E-BP1). 4E-BP phosphorylé est libéré de eIF4E (eukaryotic initiation factor) (Figure 15) (Mamane Y, 2006).

En l'absence de stimuli extracellulaire, S6K1 est associé à eIF3.

En réponse à des stimuli extracellulaires, le complexe mTOR est recruté par eIF3 pour phosphoryler S6K1 et 4E-BP1. La phosphorylation et l'activation de S6K1 entraînent sa dissociation de eIF3. Ensuite S6K1 activé phosphoryle à son tour eIF4B sur le site sérine 422. eIF4B s'associe alors à eIF3 qui s'associe lui-même à eIF4G (protéine de structure), eIF4E et eIF4A. eIF4A, eIF4G et eIF4E forment le complexe eIF4F. Cette série d'interactions mène à l'initiation de la traduction cap-dépendante (Figure 15) (Mamane Y, 2006).

L'inhibition de mTOR empêche donc la phosphorylation de 4E-BP1 et, par conséquent, la libération du facteur traductionnel eIF4E (Mamane Y, 2006).

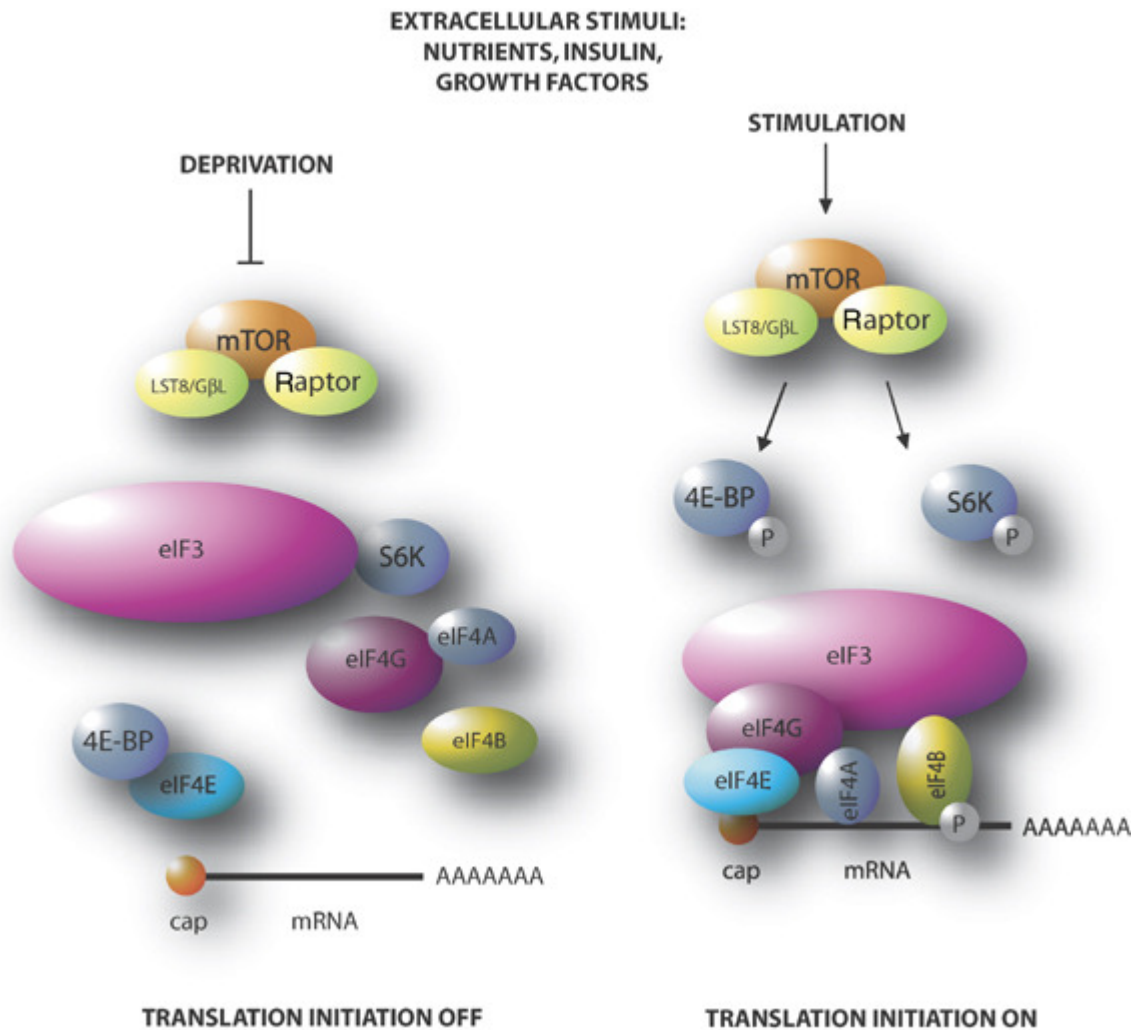


Figure 15 : Contrôle de la traduction par mTOR et formation du complexe d'initiation

(Mamane Y, 2006)

La traduction est une étape clé de l'expression génique impliquée dans la plupart des phases de métabolisme liées à la croissance cellulaire. La synthèse protéique est très contrôlée dès l'initiation de la traduction notamment par les facteurs d'initiation (eIF).

Le complexe eIF4E est le facteur clé de l'initiation de la traduction : il est en interaction avec la coiffe 7-méthyl-guanosine (m7G) et avec eIF4G. eIF4G se lie à l'ATP-hélicase eIF4A et à eIF3. Enfin eIF3 associe la sous unité 40S pour initier la traduction (Figure 16).

Le complexe eIF4F se fixe à la coiffe de l'ARNm à traduire (extrémité 5') et à la sous unité ribosomique 40S. Ceci entraîne un balayage qui va permettre de localiser le codon initiateur AUG. eIF4A et eIF4B dénaturent les structures secondaires de l'ARNm et facilitent la liaison du ribosome pour déclencher la synthèse protéique (Le Bacquer O, 2006, Pallet N, 2006).

mTOR phosphoryle également S6K1 et l'active, ce qui favorise le recrutement de la sous-unité ribosomale 40S dans les polysomes actifs pour la traduction et augmente la traduction d'ARNm contenant des régions riches en oligopyrimidines à leur extrémité 5' terminale, qui codent principalement des protéines de la machinerie de traduction (Raymond E, 2008).

La traduction a une grande importance physiopathologique : une suractivation peut conduire au cancer ou à d'autres pathologies.

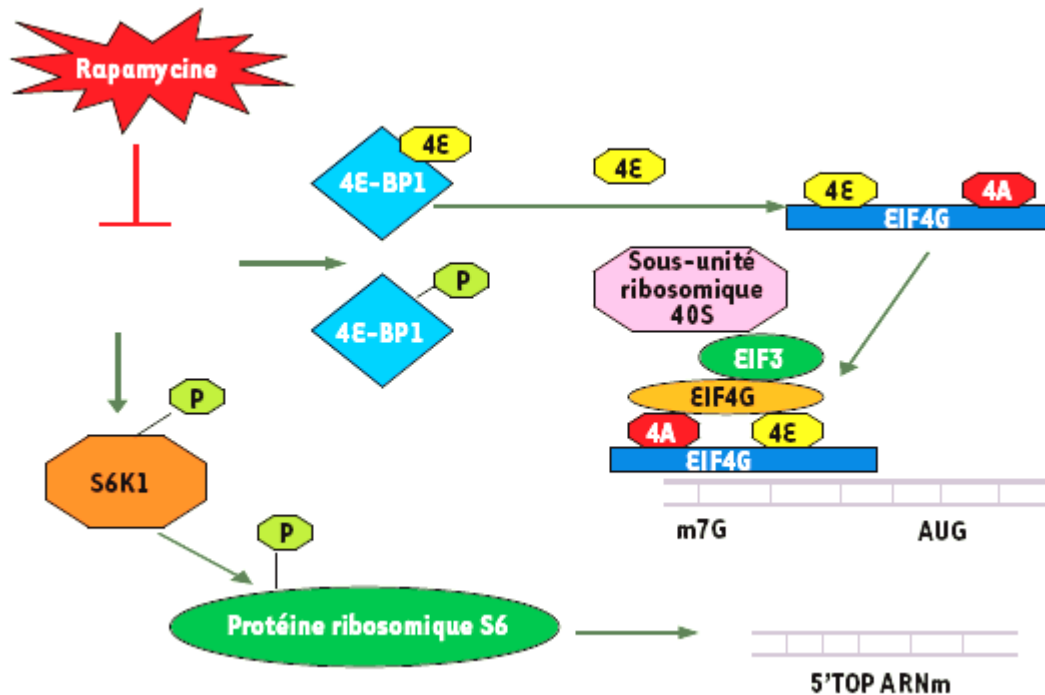


Figure 16 : Régulation de l'activité translationnelle par mTOR

(Pallet N, 2006)

3.4. Implication de mTOR dans les fonctionnements cellulaires normal et tumoral

mTOR est un régulateur central qui :

- détecte la disponibilité en nutriments (glucose, acides aminés, cholestérol et fer),
- détecte la disponibilité en facteurs de croissance,
- détecte la disponibilité en carburant/énergie.

La disponibilité en nutriments est un déterminant important du métabolisme cellulaire qui permet de générer de l'énergie (ATP) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

mTOR est capable d'intégrer tous ces signaux provenant de sources différentes et qui provoquent ainsi l'activation de mTOR ; ce qui élève le taux de synthèse protéique *via* l'activation des protéines de transcription S6K1 et 4EBP1. Cette activation stimule les effecteurs qui activent la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et régulent aussi le métabolisme cellulaire (Figure 17) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A) :

- mTOR augmente la transcription des protéines qui contrôlent la croissance et la division cellulaires, comme la cycline D1,
- mTOR augmente la transcription de HIF-1/HIF-2. Ce facteur de transcription contrôle l'expression de gènes de la réponse au stress hypoxique, incluant les facteurs de croissance angiogéniques comme le VEGF, le PDGF, le TGF- α et l'angiopoïétine-1,
- mTOR augmente la surface d'expression des récepteurs aux nutriments. Un accès à ces nutriments permet la croissance cellulaire et la survie.

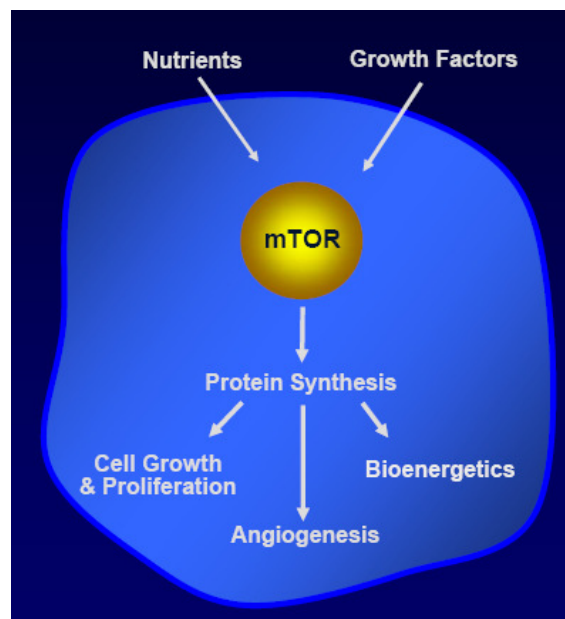


Figure 17 : mTOR est un régulateur central de la croissance et du métabolisme

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

3.4.1. mTOR régule la prolifération cellulaire

Les cyclines sont des protéines qui régulent l'activité d'enzymes appelées kinases cyclines-dépendantes (CDK). Ces CDK régulent alternativement la progression des cellules au cours du cycle cellulaire (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

En tout premier lieu, mTOR exerce ses effets régulateurs sur la prolifération cellulaire en contrôlant la production de cycline D1 ; cycline qui contrôle CDK4 et CDK6. Ces deux CDK régulent le passage du point de restriction par les cellules ; leur permettant ainsi de passer de la phase G1 à S du cycle (Figure 18) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Il a été montré récemment que la cycline D1 jouait un rôle dans la transcription, le métabolisme cellulaire et la migration cellulaire (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Dans de nombreux cancers, mTOR est suractivée suite à une activation anormale d'une ou plusieurs des voies de signalisation régulant l'activité de mTOR. Par conséquent, la cycline D1 est surexprimée. Cette surexpression a été associée à plusieurs cancers dont ceux du sein, du colon, de la prostate, le lymphome et le mélanome (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

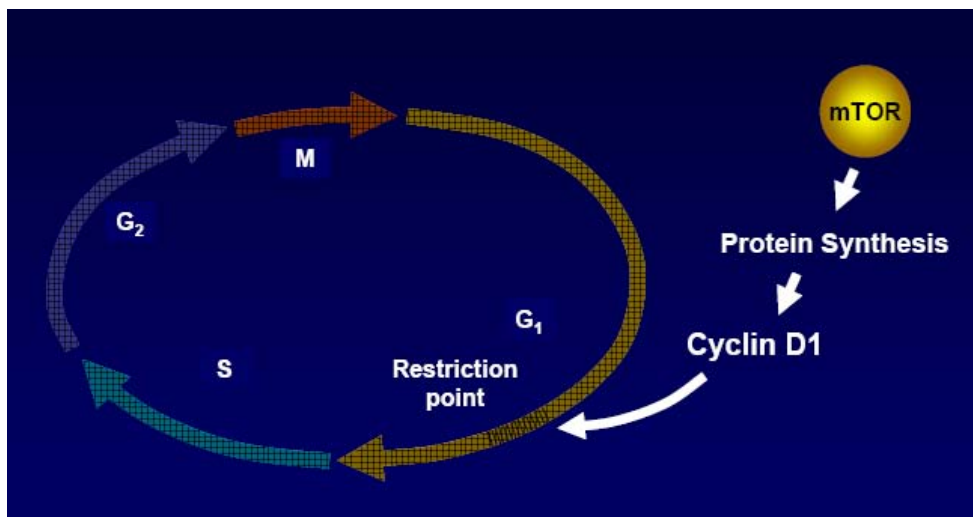


Figure 18 : Impact de mTOR sur le cycle cellulaire
(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

3.4.2. *mTOR régule l'angiogenèse*

mTOR joue un rôle dans l'angiogenèse c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux pour fournir de l'oxygène et des nutriments lors de la croissance et de la division cellulaires.

Plus précisément, mTOR contrôle la production des protéines HIF-1 α et HIF-1 β qui sont des sous-unités du facteur inductible de l'hypoxie HIF. HIF est un facteur de transcription majeur qui régule l'expression de nombreux gènes dont les produits jouent un rôle dans l'angiogenèse, le métabolisme cellulaire, la prolifération, la mobilité, l'adhésion et la survie.

HIF-1 est une des protéines les plus importantes pour réguler la réponse cellulaire à l'hypoxie. L'activité de HIF-1 est régulée par le taux de HIF-1 α disponible. La production de HIF-1 α est régulée en continu par mTOR (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

En conditions hypoxiques, HIF-1 α est surexprimée. HIF1- α est transloquée jusqu'au noyau cellulaire où elle se lie à HIF-1 β pour former HIF-1. HIF-1 promeut ensuite l'activation d'un certains nombres de gènes dont les produits permettent aux cellules de survivre en hypoxie :

- VEGF- α attire les cellules vasculaires endothéliales là où la formation de nouveaux vaisseaux est nécessaire et dirige la formation de ces nouveaux vaisseaux,
- Angiopoïétine-2 déstabilise les vaisseaux sanguins existants pour y ajouter des « extensions » qui sont créées par les cellules endothéliales attirées et guidées par le VEGF,
- PDGF- β ,
- GLUT1, un transporteur de glucose et d'autres enzymes glycolytiques.

Les facteurs de croissance angiogéniques sécrétés (VEGF et PDGF) promeuvent le développement et la stabilisation des vaisseaux sanguins (Figure 19) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

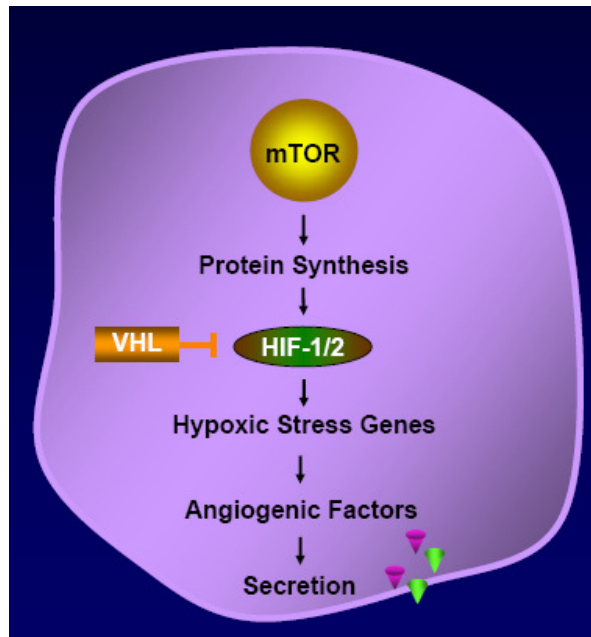


Figure 19 : Sécrétion des facteurs de croissance angiogéniques

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

Une sur-régulation de GLUT1 et des enzymes glycolytiques augmente la capacité des cellules à produire de l'énergie par des mécanismes oxygène-indépendant comme la glycolyse.

La sécrétion de facteurs pro-angiogéniques par les cellules cancéreuses initie la prolifération des cellules endothéliales et le recrutement des péricytes vasculaires, deux types cellulaires nécessaires pour la formation de nouveaux vaisseaux (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Quand ces facteurs de croissance sont sécrétés par les cellules cancéreuses, ils viennent se fixer aux récepteurs situés à la surface des cellules vasculaires (cellules endothéliales et péricytes). Ces récepteurs activés initient les signaux de croissance au sein des cellules vasculaires. Ce phénomène de croissance et de prolifération des cellules endothéliales et des péricytes est essentiel pour l'angiogenèse (Figure 20) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

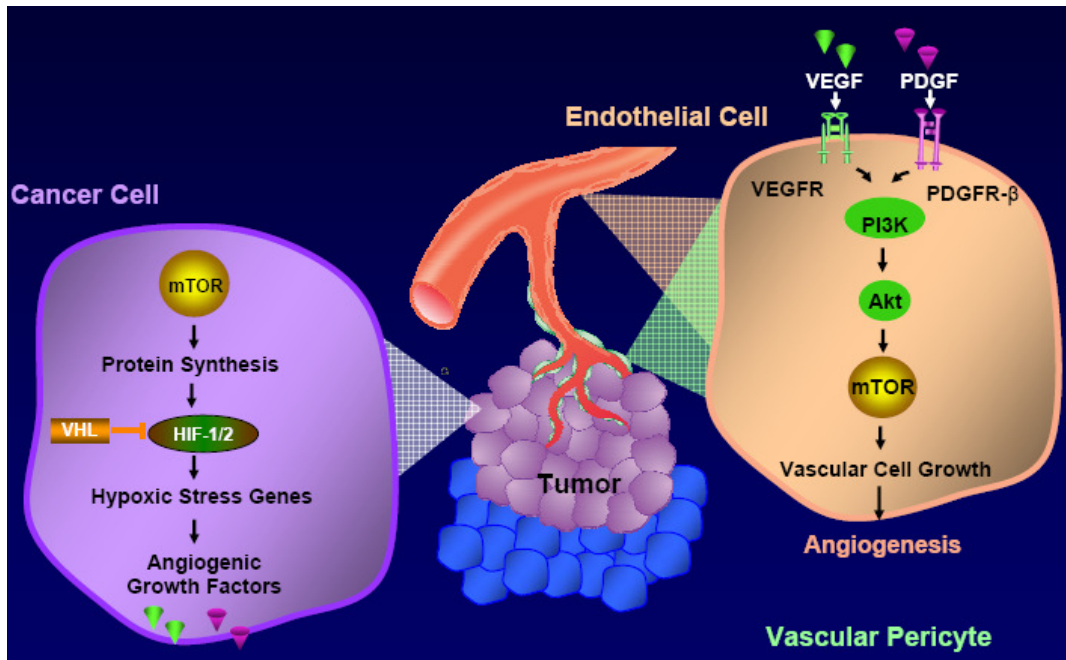


Figure 20 : Contrôle de la croissance des cellules vasculaires

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

Dans les cellules « normales », le processus d'angiogenèse est hautement contrôlé.

En présence d'une quantité adaptée d'oxygène (la formation de nouveaux vaisseaux n'est pas nécessaire), le HIF est rapidement inactivé et dégradé ; cette étape étant régulée en tout premier lieu par la protéine de Von Hippel Lindau (VHL). Dans les cellules « normales », un taux trop élevé de HIF mène à l'apoptose (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Dans de nombreux cancers, l'angiogenèse est dérégulée. Ceci peut être du à :

- mTOR est suractivé suite à une activation anormale d'une ou plusieurs voies de signalisation régulant l'activité de mTOR, ce qui entraîne une surproduction de HIF,
- la protéine VHL est absente ou déficiente donc le HIF n'est pas inactivé et dégradé.

Il a été montré que des taux trop élevés de HIF1- α et HIF1- β étaient corrélés à une mortalité plus importante dans un certain nombre de cancer : cervical, sein, poumon non à petites cellules, ovaires, tête et cou, stromal gastrointestinal. De plus, l'absence de la protéine VHL, qui entraîne une augmentation du taux de HIF1- α , est la cause principale de nombreux cas de carcinome rénal et a aussi été impliquée dans des cas de cancer pancréatique et de tumeurs neuroendocrines (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

3.4.3. *mTOR régule le métabolisme cellulaire*

mTOR est un régulateur critique des signaux qui coordonnent la croissance cellulaire.

Les facteurs de croissance comme IGF, VEGF, PDGF et EGF se fixent aux récepteurs situés à la surface des cellules et les activent (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Les cellules possèdent un système complexe qui leur permet de s'assurer que le taux de nutriments nécessaire à produire l'énergie pour leur croissance est bien disponible.

mTOR détecte la disponibilité en nutriments (acides aminés, glucose, cholestérol, fer, zinc) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A) :

- les acides aminés sont captés par la cellule *via* des transporteurs situés à la surface cellulaire. Quand les signaux cellulaires et /ou l'activité métabolique de la cellule sont augmentés, les besoins en acides aminés essentiels le sont aussi. Les cellules satisfont leurs besoins en synthétisant davantage de transporteurs, ce qui permet d'augmenter la capture des nutriments du milieu extérieur,
- selon les types cellulaires, le glucose peut être utilisé par les cellules soit comme source de carbone pour construire des acides gras, des acides aminés ou d'autres macromolécules, soit comme carburant métabolique pour fournir l'énergie nécessaire à la survie cellulaire.

mTOR détecte la disponibilité en ATP qui est la source d'énergie nécessaire aux processus cellulaires (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Ainsi :

- quand le taux de glucose (et / ou autre ressource) est bas, le taux d'ATP diminue, ce qui active l'AMPK. AMPK active le complexe TSC1/TSC2, ce qui inhibe l'activation de mTOR et mène à l'inhibition du métabolisme cellulaire et d'autres processus,
- quand le taux de glucose est adapté, le taux d'ATP augmente, ce qui inhibe l'AMPK et empêche l'activation du complexe TSC1/TSC2. Par conséquent, mTOR est activé et les protéines clé impliquées dans le métabolisme cellulaire peuvent être produites (Figure 21).

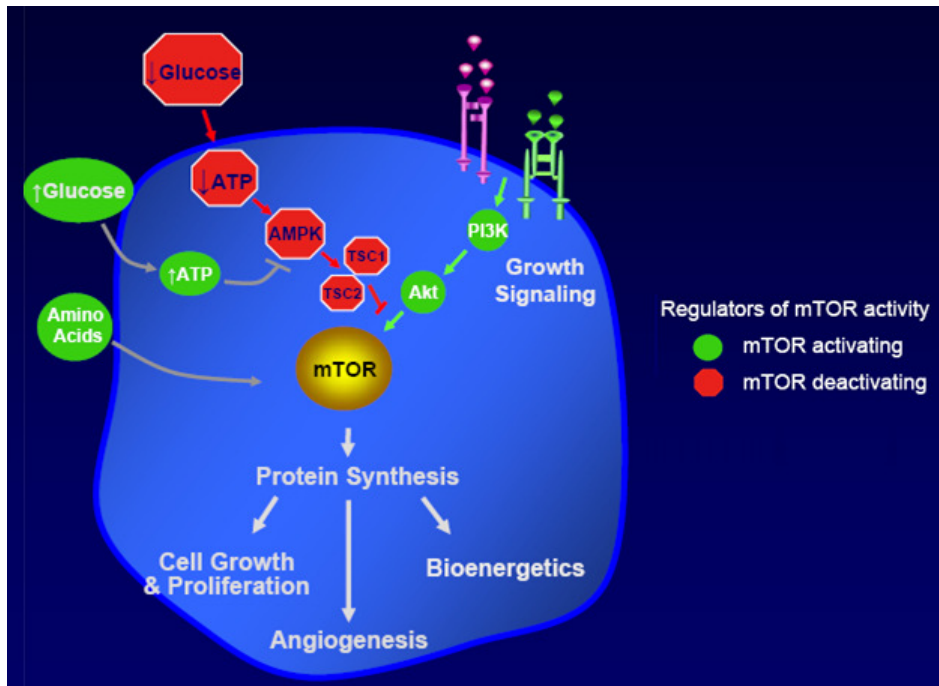


Figure 21 : Régulation du métabolisme par mTOR
(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

La bioénergétique est l'étude de l'obtention (capture de nutriments) et de l'utilisation de l'énergie par les cellules.

Les travaux de recherche en bioénergétique ont montré que mTOR jouait un rôle important dans la régulation du métabolisme cellulaire.

Quand des taux adéquats de nutriments sont disponibles (glucose, acides aminés, lipoprotéines, minéraux), mTOR est activé et met en route la machinerie transcriptionnelle. mTOR est responsable de la synthèse des protéines ayant un rôle primordial dans la croissance cellulaire et d'autres fonctions (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Les protéines clé liées au métabolisme et dont la production est sur-réglée quand mTOR est actif sont :

- protéines transporteuses de nutriments présentes à la surface cellulaire. Leur augmentation entraîne une plus grande consommation d'acides aminés et autres nutriments par les cellules,
- HIF1- α , qui régule l'expression d'un certain nombre de gènes qui codent pour des protéines impliquées dans l'angiogénèse, le métabolisme cellulaire, la prolifération, la mobilité, l'adhésion et la survie.

Par contre, quand le taux de nutriments est inadéquat, mTOR est inactivée, la synthèse protéique est inhibée et la croissance cellulaire arrêtée (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Dans de nombreux cancers, mTOR est suractivée suite à une activation anormale d'une ou plusieurs des voies de signalisation régulant l'activité de mTOR. Par conséquent, la capacité de mTOR à inhiber la synthèse protéique et la croissance cellulaire quand le taux de nutriments est insuffisant devient compromise (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Les cellules cancéreuses ont des besoins nutritifs et métaboliques supérieurs à ceux d'une cellule normale. Par exemple, de nombreux types cellulaires fonctionnent selon le mécanisme de la glycolyse et non de la phosphorylation oxydative pour répondre à leurs besoins en énergie, même quand l'oxygène est disponible. Ce qui explique que leurs besoins en glucose sont plus importants que ceux d'une cellule normale. Les cellules cancéreuses vont pallier à ces besoins en augmentant le nombre de transporteurs à la surface cellulaire (dont LAT1 et GLUT1) et permettre ainsi de capturer plus d'acides aminés et de glucose pour maintenir les processus cellulaires (Figure 22) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

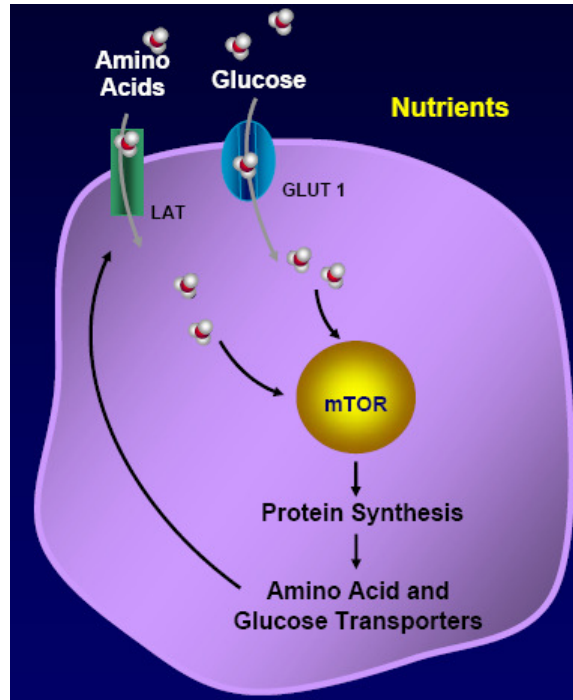


Figure 22 : Augmentation de la capture des nutriments par l'activation de mTOR

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

Une activation anormale de mTOR donnerait aux cellules cancéreuses un avantage compétitif de croissance par rapport aux cellules normales par :

- augmentation de l'angiogenèse, ce qui augmente le nombre de vaisseaux sanguins et donc la disponibilité en nutriments pour la tumeur,
- augmentation de la production des protéines transporteuses de nutriments, ce qui augmente la capacité des cellules à s'approvisionner en nutriments essentiels,
- augmentation de la production des enzymes indispensables à la glycolyse, ce qui permet aux cellules cancéreuses de survivre et de grossir en conditions hypoxiques (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

3.4.4. Implication de mTOR dans les cancers

3.4.4.1. Croissance des cellules cancéreuses

mTOR coordonne la croissance des cellules cancéreuses :

- l'activation de mTOR promeut l'entrée dans le cycle cellulaire, ceci menant à la division de la cellule,
- les cellules cancéreuses requièrent des ressources énergétiques et nutritives suffisantes pour satisfaire les besoins métaboliques. Elles doivent trouver des ressources en énergie et nutriments dès que les réserves de la cellule s'affaiblissent. Les cellules cancéreuses ont accès à ces ressources supplémentaires grâce à une meilleure captation des nutriments de l'extérieur et à l'angiogenèse,
- l'activation de mTOR entraîne une augmentation de l'expression des transporteurs à la surface cellulaire et augmente la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques de croissance comme le VEGF,
- la sécrétion de VEGF induit une croissance des capillaires à proximité des vaisseaux sanguins,
- les capillaires néoformés à proximité des cellules tumorales représentent pour elles une nouvelle source d'oxygène, de glucose et d'acides aminés,
- cette plus grande disponibilité en nutriments permet la croissance et la survie de la tumeur (Figure 23) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

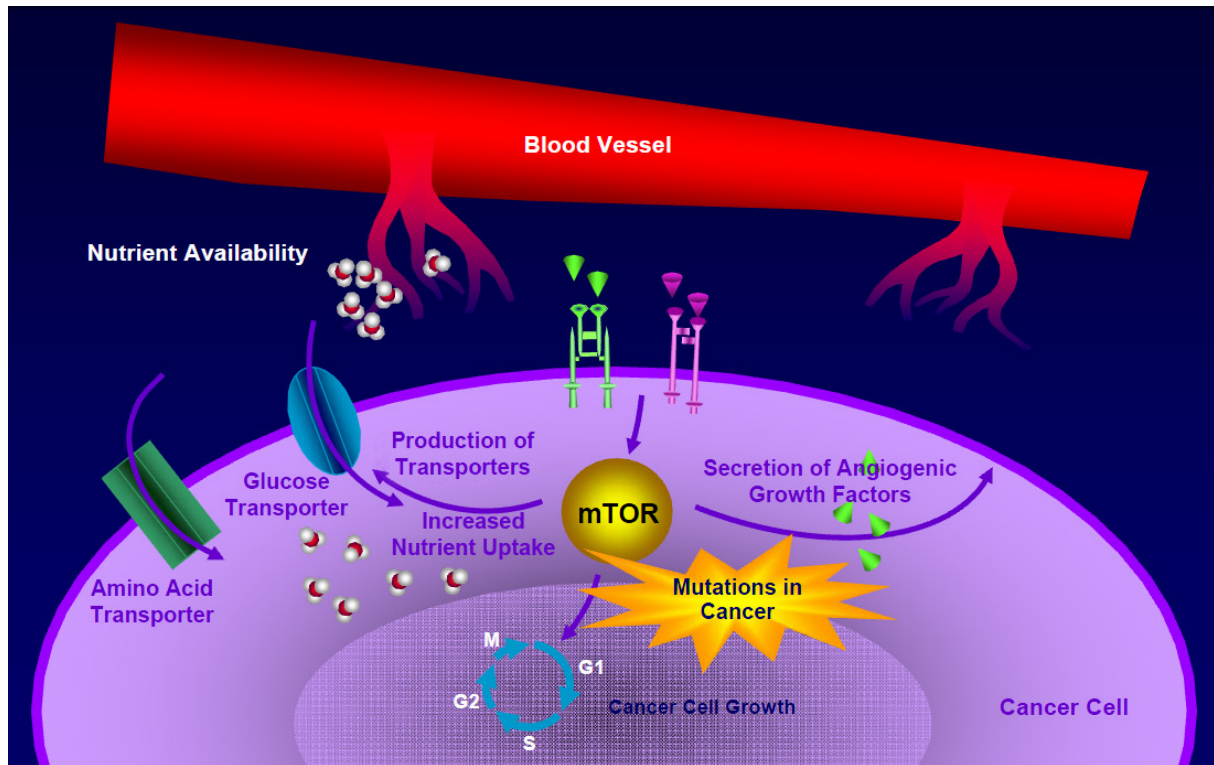


Figure 23 : Coordination de la croissance des cellules cancéreuses par mTOR

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

Les cellules cancéreuses ont une croissance dérégulée. Des protéines clé sont régulées par l'activation de mTOR : régulatrices du cycle cellulaire, facteurs pro-angiogéniques, transporteurs des acides aminés et du glucose (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

L'activation de mTOR supporte la croissance tumorale en stimulant la synthèse de protéines primordiales pour la croissance, l'angiogenèse, la capture des nutriments et le métabolisme :

- mTOR stimule et régule la synthèse de diverses protéines de la transcription par la phosphorylation de S6K1 et 4E-BP1,
- mTOR stimule la croissance cellulaire par la cycline D1,
- mTOR augmente la production de la protéine HIF-1 α , un régulateur de la transcription des facteurs angiogéniques de croissance comme VEGF ou PDGF,
- mTOR augmente l'expression des transporteurs d'acides aminés et de glucose, permettant ainsi à la cellule de capturer davantage de nutriments extracellulaires et de carburant métabolique (Figure 24) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

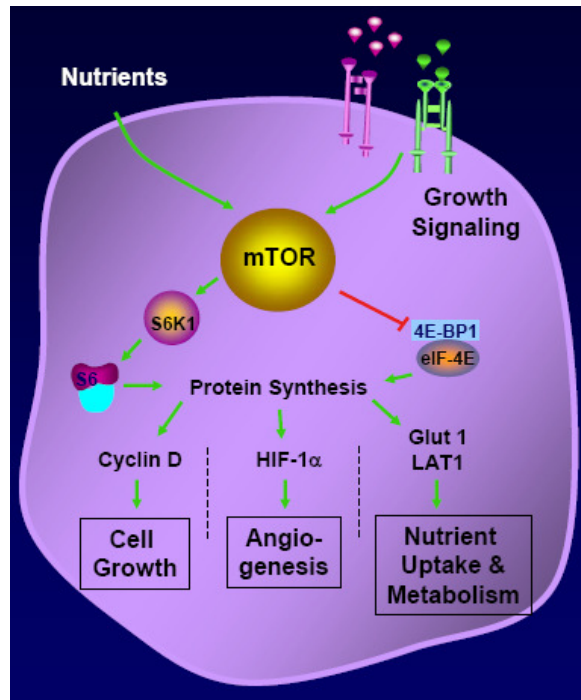


Figure 24 : Croissance des cellules tumorales supportée par l'activation de mTOR

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

3.4.4.2. Dérégulation de la voie PI3K/Akt /mTOR et cancers

Des mutations d'un certain nombre de protéines cellulaires et de voies de signalisation situées en amont de mTOR sont impliquées dans le développement et l'extension de plusieurs types de cancers (Figure 25) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Ces mutations incluent :

- surexpression / amplification d'un facteur de croissance ou récepteur d'un facteur de croissance (e.g., EGF/EGFR, HER2, IGF-1/IGF-1R, TGF, récepteur aux estrogènes),
- activation constitutive dérégulée d'un récepteur ou d'une protéine de signalisation (par exemple Bcr-Abl, Ras, PI3K),
- inactivation d'un suppresseur de tumeur ou d'autres protéines régulatrices qui ont normalement un rôle d'inhibition dans une voie de signalisation (par exemple PTEN, TSC1/TSC2).

Ces mutations et d'autres conséquences de l'activation anormale de mTOR peuvent conduire à une dérégulation de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse et du métabolisme cellulaire (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

De nombreuses mutations sélectives peuvent activer anormalement mTOR.

Des inhibiteurs de mTOR sont actuellement évalués en clinique dans ces cancers.

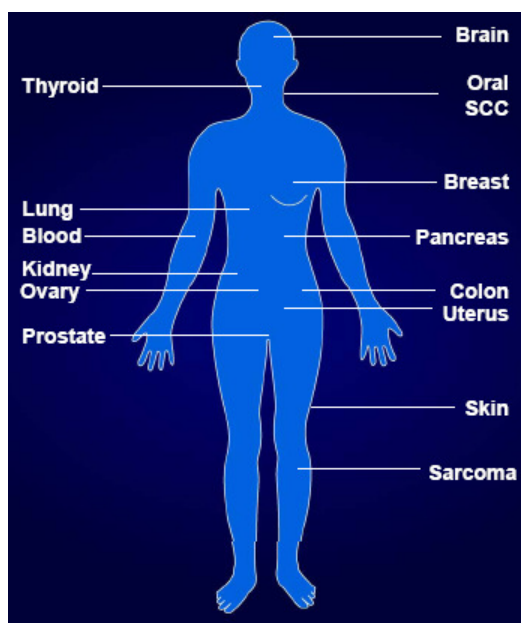


Figure 25 : Organes cibles des cancers suite à la dérégulation de mTOR

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

Plusieurs mécanismes intrinsèques peuvent être évoqués comme étant la cause de la dérégulation de la voie de mTOR :

- **surexpression ou mutation de RTKs**

La voie de signalisation de mTOR peut être activée par des oncogènes exogènes surexprimés ou mutés tels que les RTKs. IGF-1R, EGFR (ou Erb), PDGFR et FGFR font partie de ces RTKs. Leur surexpression et activation ont été mises en évidence dans de plusieurs types de cancers (Faivre S, 2006).

- **mutation dans la voie PI3K-Akt**

Les protéines PI3K (constituées de deux sous unités : p110 et p85) et Akt seraient impliquées par des mécanismes différents dans plusieurs pathologies :

- p110 serait impliquée dans des cancers de la tête et du cou et des ovaires par un mécanisme d'amplification génique ; du cerveau et gastrointestinaux par un mécanisme de mutation génique (Figure 26) (Faivre S, 2006),
- p85 serait impliquée dans des cancers du colon et des ovaires par un mécanisme de mutation génique (Figure 26) (Faivre S, 2006),

- Akt serait impliquée dans des cancers du sein, des ovaires et du colon par un mécanisme d'amplification génique ; des ovaires et du sein par un mécanisme de surexpression protéique (Figure 26) (Faivre S, 2006).

- **mutation de TSC1/TSC2**

TSC1/TSC2 serait impliqué dans le syndrome de sclérose tubéreuse par un mécanisme de mutation génique (Faivre S, 2006).

La sclérose tubéreuse est une maladie génétique à transmission autosomique dominante (il existe aussi des formes sporadiques). Son incidence est de 1 naissance sur 10000.

Deux gènes sont ciblés :

- *TSC1* situé au niveau du locus q34 du chromosome 9, codant la protéine hamartine,
- *TSC2* situé au niveau du locus p13.3 du chromosome 16, codant la protéine tubérine.

De nombreuses mutations touchent principalement le gène *TSC1*.

Les symptômes de la maladie se manifestent de diverses façons : apparition de tumeurs bénignes, atteinte cutanée, neurologique, rénale, rétinienne etc. Chez l'enfant, les symptômes peuvent être très discrets (www.orphanet.net).

- **mutation de LKB1**

La protéine LKB1 est une sérine thréonine kinase codée par le gène *LKB1* (ou *STK11*). Elle a été l'un des premiers gènes suppresseur découvert et serait impliquée dans le syndrome de Peutz-Jeghers.

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif, qui s'accompagne d'une lentiginose labiale de la muqueuse buccale, de la sphère anale et des doigts. Il confère un risque de tumeurs de l'ovaire (cellules de la granulosa), du testicule (cellules de Sertoli), du col utérin et du pancréas, et un risque plus controversé de cancers du sein et de la thyroïde. C'est une affection rare, et sa prévalence est probablement inférieure à 1 sur 50 000. Actuellement, au moins deux gènes distincts pourraient être alternativement impliqués. Le gène *STK11* (19p13.3), récemment identifié, est responsable de la maladie dans 70 % des familles. Les mutations siègent sur la totalité de la séquence codante, et la connaissance du spectre de mutations constitutionnelles ne permet pas de définir des

corrélations entre leur nature ou leur position et leurs conséquences pathologiques (www.orphanet.fr).

- **perte de fonction de PTEN**

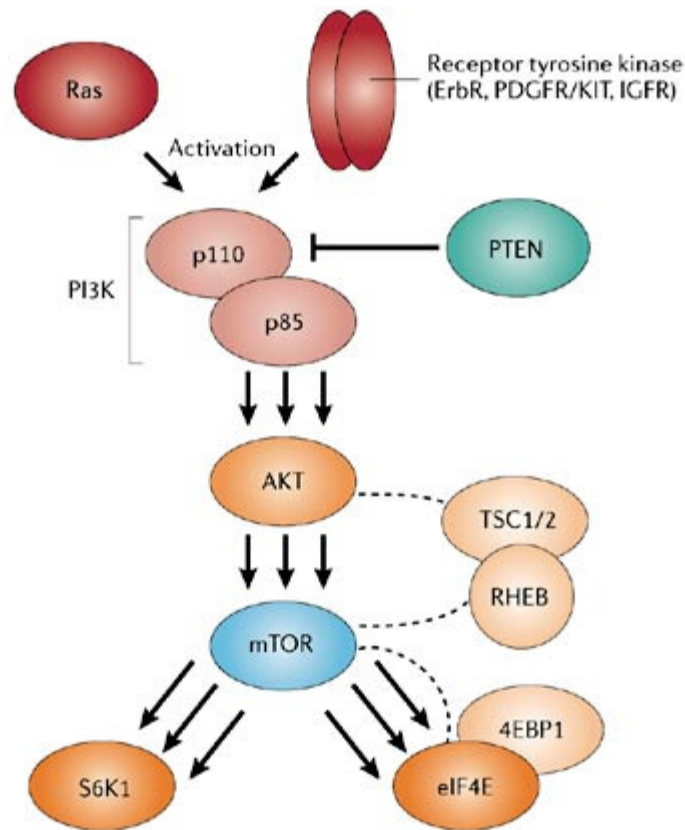
PTEN est un anti-oncogène situé sur le chromosome 10q23.

Par des mécanismes de mutation génique ou par délétion ou méthylation de son promoteur, *PTEN* subit une perte de fonction fréquemment retrouvée dans de nombreux cancers. L'inactivation de *PTEN* induit l'activation constitutive de PI3K/Akt et donc de mTOR (Faivre S, 2006).

PTEN serait ainsi impliqué dans des cancers de l'endomètre, de la thyroïde, de l'ovaire, du rein, de la prostate, du sein et dans les mélanomes (Faivre S, 2006).

- **effets sur les cibles en aval de mTOR**

- 4EBP1 et eIF4E seraient impliquées dans le cancer du sein par un mécanisme d'amplification génique ; dans l'adénocarcinome et le cancer des cellules squameuses par un mécanisme de surexpression protéique (Figure 26),
- S6K1 serait impliqué dans les cancers du sein et des ovaires par un mécanisme d'amplification génique (Figure 26) (Faivre S, 2006).



Protein	Dysfunction/effect	Tumour type
K-Ras	Mutation resulting in activation	Pancreatic, gastric, colon
Receptor tyrosine kinases	Receptor activation	Many tumour types
p110	Gene amplification Gene mutation	Head and neck, ovarian Gastrointestinal, brain
p85	Gene mutation	Colon, ovarian
PTEN	Gene mutation, deletion or promoter methylation (loss of function)	Endometrial, glioblastoma, thyroid, HCC, Cowden syndrome
AKT	Gene amplification Protein overexpression	Breast, ovarian, colon Ovarian, breast
TSC1/2	Gene mutation	TSC syndrome
4EBP1 and eIF4E	Gene amplification Protein overexpression	Breast Squamous cell, adenocarcinoma
S6K1	Gene amplification	Breast, ovarian

Figure 26 : Protéines cibles de la dérégulation de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR dans les cancers humains

(Faivre S, 2006)

4. INHIBITION DE mTOR

4.1. Inhibition moléculaire ciblée de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR empêchent le passage de la phase G1 à S du cycle cellulaire et facilitent le phénomène d'apoptose *via* une interaction avec des molécules clé du contrôle du cycle cellulaire (4EBP1, cycline D1 et p27) et de l'apoptose (BAD, BCL2 et p53) (Faivre S, 2006).

L'apoptose est stimulée par l'inhibition des protéines BAD et BCL2 et par l'activation du suppresseur de tumeur p53 (Faivre S, 2006).

La protéine BAD est pro-apoptotique alors que BCL2 est anti-apoptotique. Ces deux protéines appartiennent à la même famille et sont en interaction permanente pour réguler l'apoptose.

La protéine p53 (gène TP53) est responsable de la stabilité cellulaire et génétique. Ainsi, une lésion de l'ADN, une anomalie du cycle cellulaire ou une perturbation du métabolisme cellulaire active p53 et entraîne :

- un arrêt de la division cellulaire, une réparation de l'ADN et une résolution des anomalies et enfin une reprise du cycle cellulaire,
- l'apoptose avec élimination de la cellule endommagée.

L'avancement du cycle cellulaire est stoppé par l'activation de p27 et de la cycline D1 (*via* la cycline E et p34) et par l'inhibition de 4EBP1 (Faivre S, 2006).

L'inhibition de mTOR conduit à une augmentation du renouvellement de la cycline D1, au niveau à la fois des protéines et des ARNm, et à une baisse de l'élimination de l'inhibiteur de cycline-dépendante kinase p27. De plus, mTOR régule en aval l'activité de la kinase cycline A dépendante dans des cellules à croissance exponentielle. Son inhibition pharmacologique diminue le transit en G1 au cours du cycle cellulaire (Faivre S, 2006).

La division des cellules eucaryotes est réglée par des complexes cycline-CDK (kinases dépendantes des cyclines) qui contrôlent la progression des cellules dans chaque phase du cycle cellulaire. Ces CDK sont en partie activées par leur association aux sous-unités régulatrices, les cyclines, dont l'abondance varie au cours du cycle cellulaire.

p27 est un inhibiteur de kinase cycline-dépendante aux fonctions ayant une spécificité pour le complexe cdk2-cycline E (activité entre les phases G1 et S) (Figure 27).

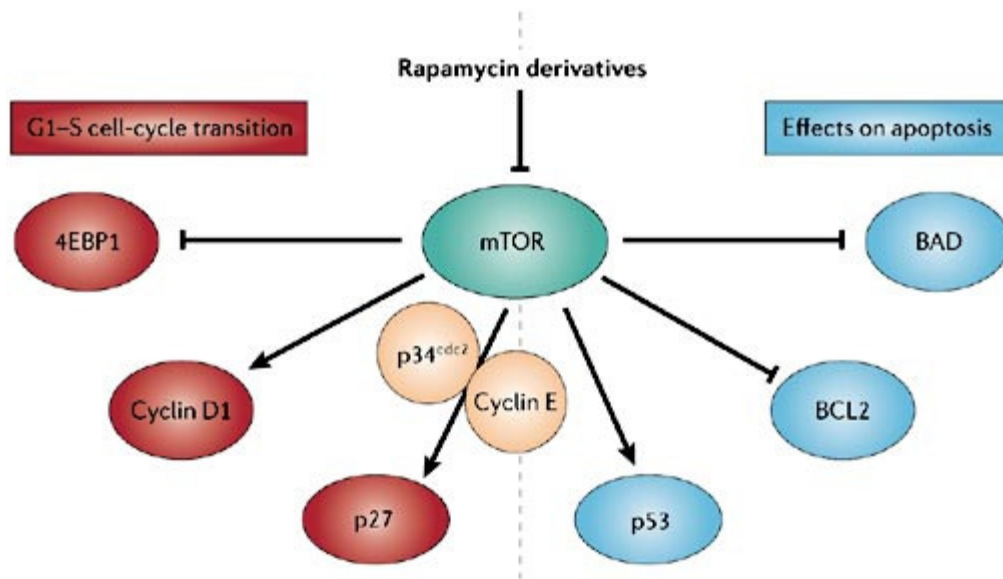


Figure 27 : Cibles moléculaires des inhibiteurs de mTOR

(Faivre S, 2006)

4.2. Intérêt de l'inhibition de mTOR en cancérologie

L'inhibition de mTOR pourrait perturber la croissance cellulaire de différentes façons :

- en stoppant / ralentissant l'entrée dans le cycle cellulaire en diminuant la transcription de la cycline D1,
- *in vitro*, les inhibiteurs de mTOR suppriment la transcription / sécrétion de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF et le PDGF,
- une diminution de la sécrétion du VEGF pourrait entraîner un approvisionnement moindre des cellules cancéreuses en facteurs angiogéniques de croissance,
- une diminution des réserves de facteurs angiogéniques dans le sang pourrait entraîner une moindre distribution des ressources nutritives (acides aminés, oxygène et glucose),
- une moindre distribution des nutriments associée à l'inhibition de mTOR pourrait constituer une barrière à la croissance cellulaire et à la survie de la tumeur (Figure 28) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

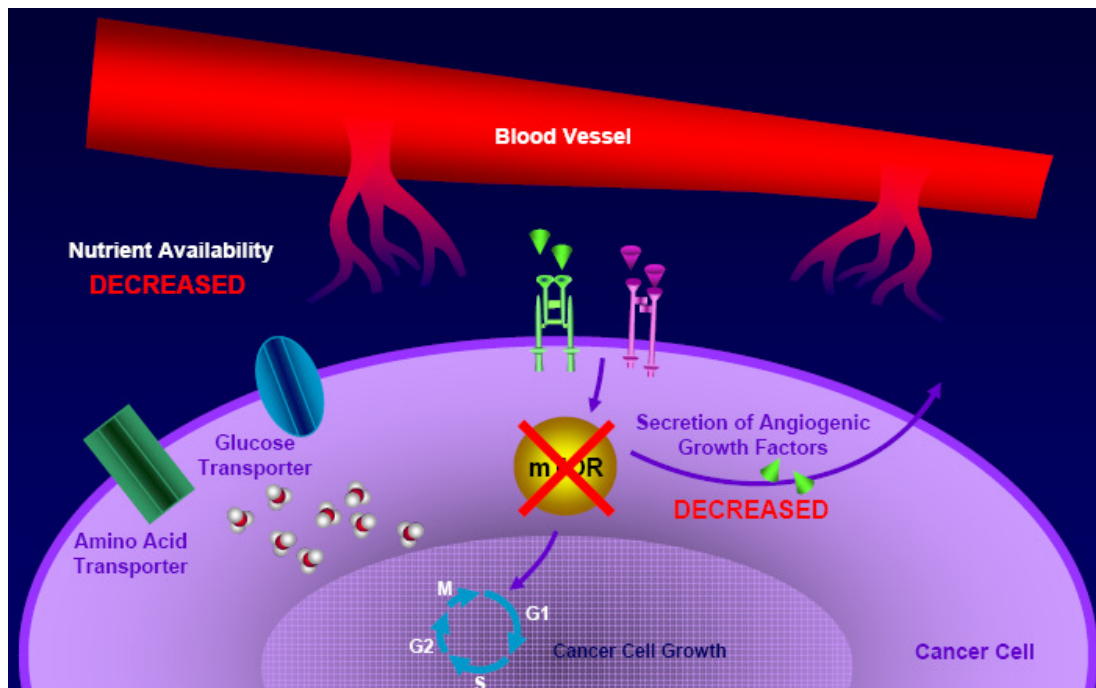


Figure 28 : Effets en chaîne dans la cellule suite à l'inhibition de mTOR

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

4.2.1. Moindre disponibilité des nutriments pour les cellules cancéreuses

L'inhibition de mTOR supprime la disponibilité des nutriments *via* deux mécanismes :

- dans la cellule cancéreuse :

- l'inhibition de mTOR supprime la disponibilité des nutriments en diminuant la synthèse de nouveaux transporteurs essentiels à la capture des nutriments du milieu extérieur,
- l'inhibition de mTOR pourrait diminuer la production et la sécrétion des facteurs angiogéniques de croissance par les cellules cancéreuses (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

- dans la cellule vasculaire (cellule endothéliale et péricyte vasculaire) :

- de par la diminution de la production et de la sécrétion des facteurs angiogéniques de croissance par les cellules cancéreuses, une moindre concentration de VEGF et de PDGF se fixera aux récepteurs des cellules vasculaires,
- une diminution des signaux de croissance entraîne une diminution de la croissance et de la prolifération des cellules vasculaires,
- l'inhibition de mTOR au sein des cellules vasculaires supprimerait en aval la croissance de ces cellules,

- le résultat de cette diminution de croissance endothéliale et des péricytes est une diminution de l'angiogénèse,
- la diminution de l'angiogénèse entraîne une moindre disponibilité de nouvelles sources de nutriments (Figure 29) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

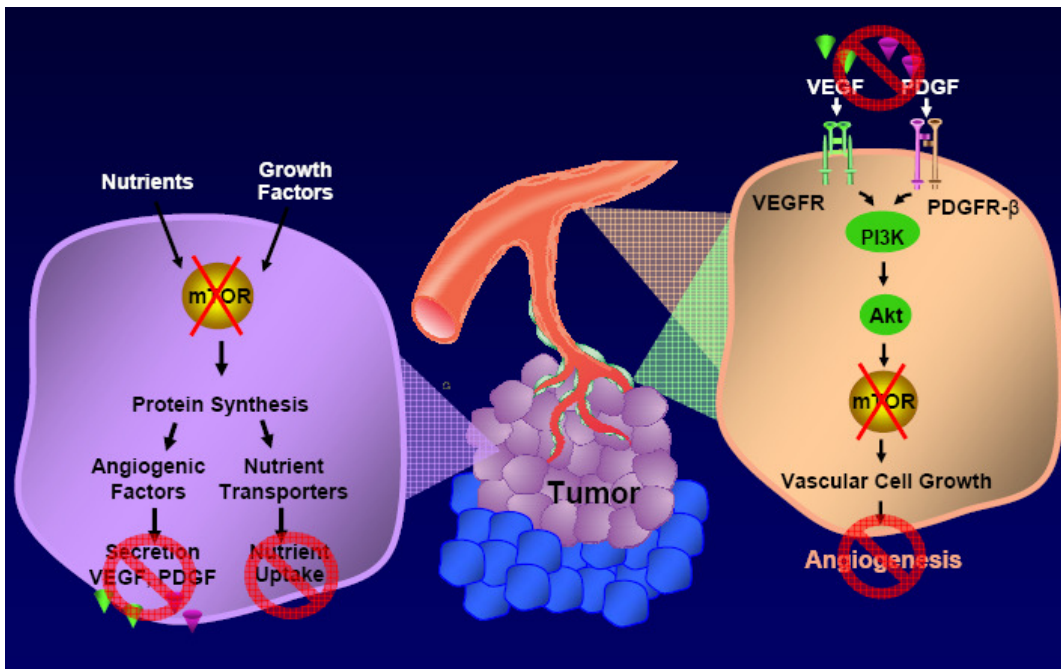


Figure 29 : Conséquences d'une moindre disponibilité en nutriments

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

4.2.2. Blocage de l'angiogénèse

Les inhibiteurs de l'angiogénèse font actuellement partie des thérapies de référence pour le traitement du cancer (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Les inhibiteurs de mTOR ont un double mécanisme d'action pour inhiber les cellules cancéreuses :

- en inhibant la croissance des cellules cancéreuses et vasculaires en diminuant la synthèse des protéines impliquées dans la croissance,
- en agissant indirectement sur les cellules vasculaires en bloquant la synthèse et la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques (VEGF, PDGF...), ce qui inhibe l'angiogénèse (Figure 30) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Les inhibiteurs de mTOR pourraient avoir une meilleure activité en association avec des anticorps monoclonaux anti-VEGF ou des inhibiteurs de tyrosine kinase.

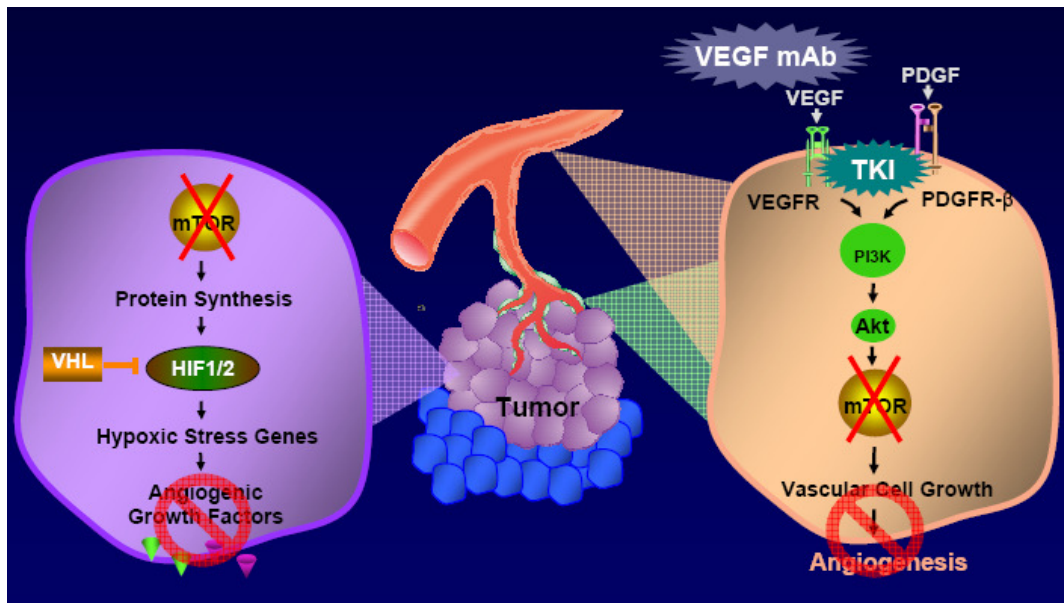


Figure 30 : Mécanisme du blocage de l'angiogénèse
(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

4.2.3. mTOR et autres thérapies ciblées

Les inhibiteurs des facteurs de croissance ciblent soit les facteurs de croissance soit leurs récepteurs à la surface cellulaire.

Les inhibiteurs de mTOR ciblent la croissance des cellules cancéreuses en aval des récepteurs de facteurs de croissance.

Associer un inhibiteur de mTOR à un inhibiteur de récepteur de facteur de croissance pourrait constituer une stratégie efficace dans le traitement du cancer (Figure 31) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

Les inhibiteurs de mTOR pourraient être efficaces chez les patients réfractaires à une thérapie par un inhibiteur de facteur de croissance (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A).

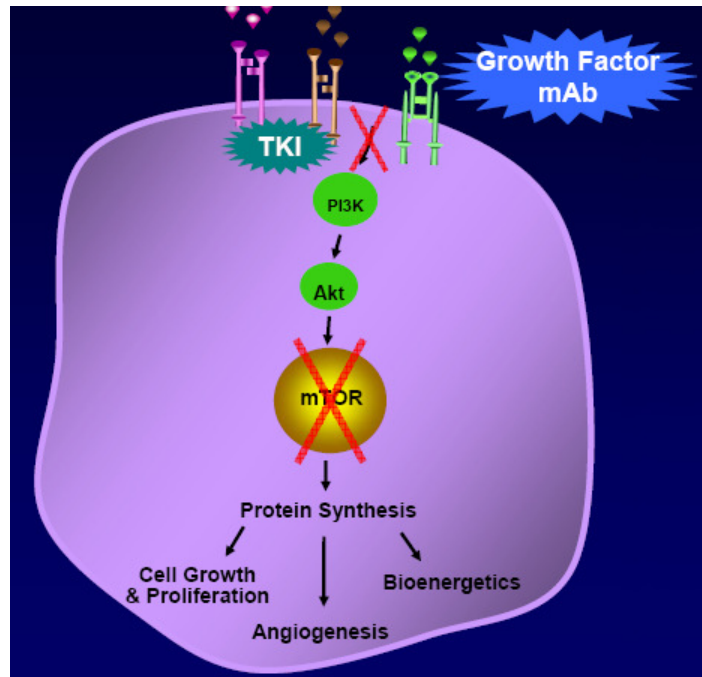


Figure 31 : Stratégie d'association d'un inhibiteur de mTOR avec une autre thérapie ciblée

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

4.2.4. mTOR et autres thérapies antitumorales

Les inhibiteurs de mTOR pourraient être administrés en association à d'autres thérapies comme les anti-estrogènes, la radiothérapie, la chimiothérapie, les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de facteurs de croissance (Figure 32) (Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A). De nombreux essais cliniques sont en cours dans divers cancers.

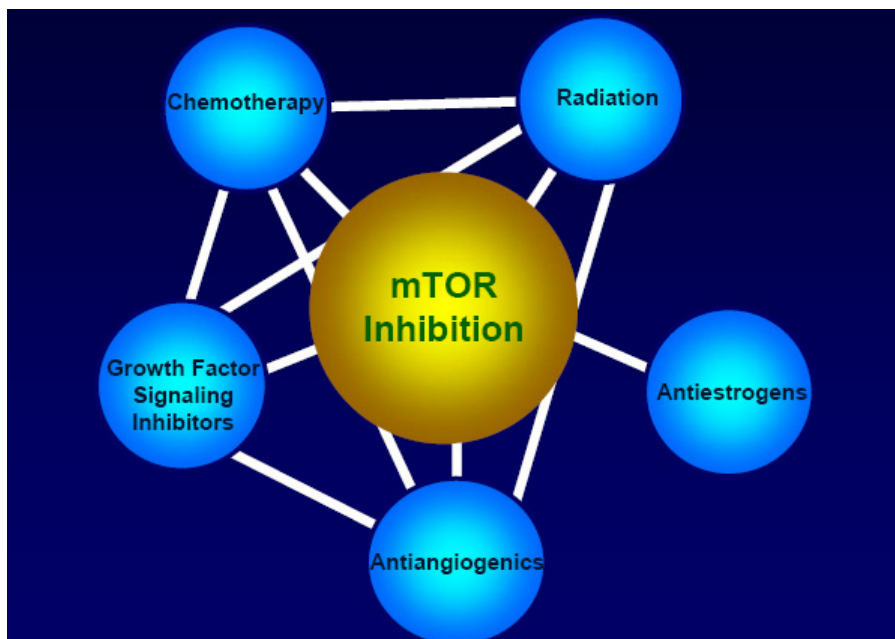


Figure 32 : Stratégie d’association d’un inhibiteur de mTOR avec une autre thérapie antitumorale

(Documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)

4.3. Inhibiteurs de mTOR : relation structure-fonction et utilisation actuelle

4.3.1. Structure et utilisation

4.3.1.1. Rapamycine ou sirolimus

La rapamycine est un macrolide cyclique synthétisé par la bactérie actinomycète *Streptomyces hygroscopicus*. Elle fut isolée d’un sol provenant de l’île de Pâques, dans les années 1970 par des chercheurs de Montréal (Cortot A, 2006).

Cette molécule fut d’abord connue pour ses propriétés antifongiques (notamment sur *Candida albicans*) puis immunosuppressives (inhibition de la croissance et de la prolifération des lymphocytes T). Son mécanisme d’action a été affiné par la suite (Cortot A, 2006).

La structure moléculaire de la rapamycine (ou sirolimus) est la suivante (Figure 33) :

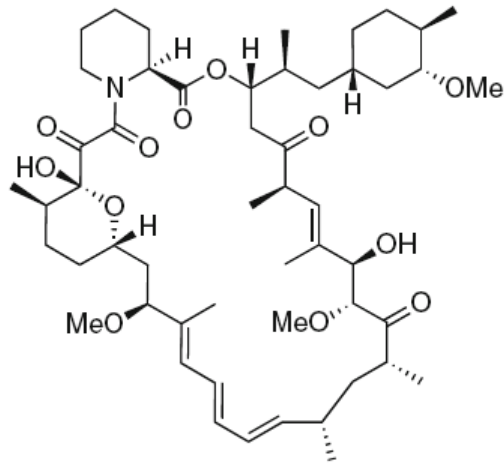


Figure 33 : Structure moléculaire de la rapamycine

(Cortot A, 2006)

L'initiation de la traduction est inhibée en réponse à la rapamycine, suite à l'interaction de eIF4E avec la forme déphosphorylée de 4EBP1 (Figure 34) (Beretta L, 1998).

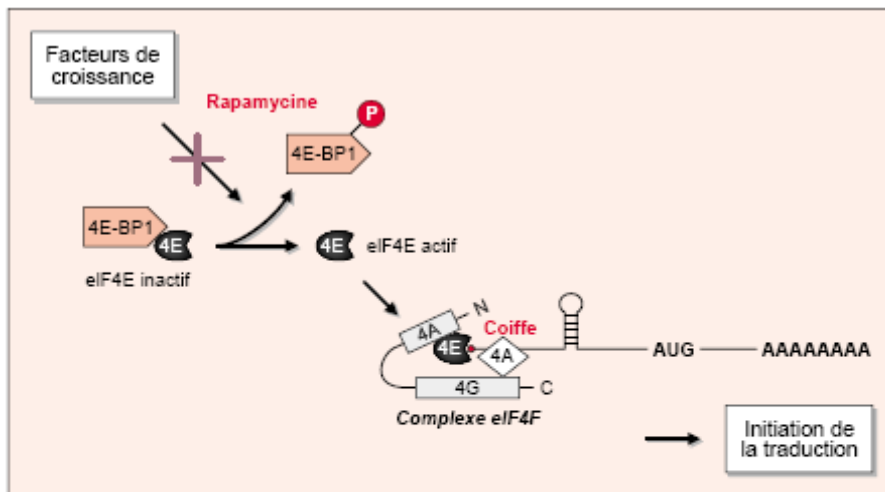


Figure 34 : Inhibition de l'initiation de la traduction par la rapamycine

(Beretta L, 1998)

Par sa liaison à FKBP12, la rapamycine inhibe mTOR puis 4EBP1 et S6K1 ce qui empêche l'initiation de la traduction et par conséquent l'avancement du cycle cellulaire. La prolifération des cellules cancéreuses est ainsi stoppée (Figure 35) (Beretta L, 1998).

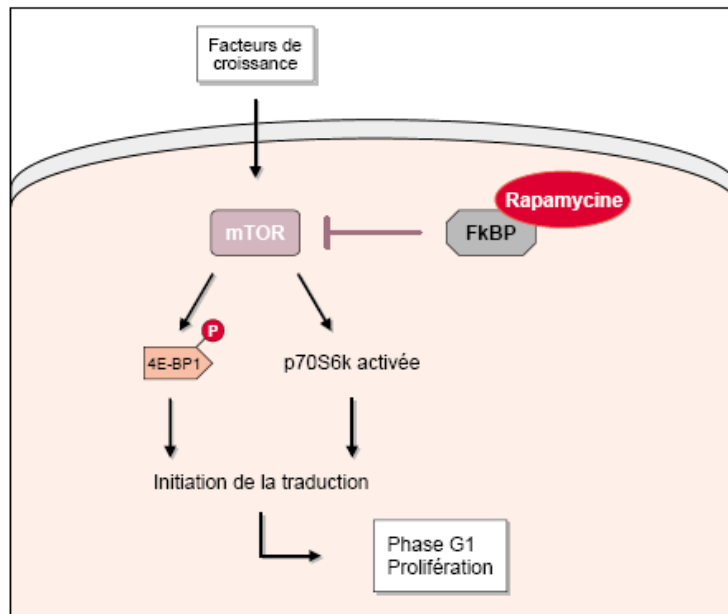


Figure 35 : Mécanisme d’inhibition de la prolifération et de l’avancement du cycle cellulaire en phase G1 par la rapamycine

(Beretta L, 1998)

La rapamycine, en inhibant mTOR, provoque une diminution de l’activation de S6K1 et 4EBP1 et ainsi inhibe la traduction. En effet, ces deux protéines ne seront pas phosphorylées et resteront liées à eIF3 et eIF4E respectivement. L’activité de traduction du complexe eIF4F s’en trouve inhibée.

Par ce mécanisme, la rapamycine induit un ralentissement de la croissance tumorale, de la néoangiogenèse et de la prolifération cellulaire ainsi qu’une induction de l’apoptose.

En inhibant mTOR, la rapamycine provoque (Cortot A, 2006) :

- une inhibition de la traduction par diminution de l’activation de S6K1 et de 4E-BP1, ce qui entraîne une diminution de la synthèse protéique globale d’environ 15 % et une diminution plus marquée des protéines à domaine 5’TOP et 5’UTR (protéines ribosomales, facteurs de croissance, c-myc, cycline D),
- un arrêt du cycle cellulaire en G1 par augmentation du turnover de la cycline D1, activation de p27 et diminution de la phosphorylation de Rheb. Le gène *cycline D1* code une holoenzyme qui, en s’associant avec la kinase cdk4, phosphoryle la protéine suppresseur de tumeur Rheb et l’inactive,
- un ralentissement de la croissance tumorale puisque la traduction de facteurs de croissance comme c-myc est inhibée. La protéine c-myc est impliquée dans les mécanismes de prolifération et de différenciation cellulaire et dans l’apoptose,

- un ralentissement de la néoangiogenèse puisque mTOR active la traduction du VEGF, le facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires,
- un ralentissement de la prolifération cellulaire, confirmé sur plusieurs types de tumeur,
- l'induction de l'apoptose dans certains modèles.

La combinaison de ces mécanismes d'induction de l'apoptose et d'inhibition de la traduction, du cycle cellulaire, du métabolisme et de réparation de l'ADN aboutit en théorie à la mort cellulaire (Cortot A, 2006).

Le sirolimus appartient à la classe chimique des macrolides et possède une activité de type immunosupresseur, au même titre que le tacrolimus ou la ciclosporine. Bien que la terminologie du nom soit semblable à celle du tacrolimus, le mécanisme d'action est différent : le sirolimus est un inhibiteur de mTOR (Beretta L, 1998).

Le sirolimus, commercialisé sous le nom de RAPAMUNE®, est administré par voie orale (comprimé ou forme buvable) et est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Il est recommandé d'initier le traitement par RAPAMUNE® en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. RAPAMUNE® peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (RCP de RAPAMUNE®).

Il existe différents dosages et formes de sirolimus : 1 mg comprimé enrobé, 1 mg/ml solution buvable et 2 mg comprimé enrobé qui ont obtenu une AMM respectivement en 2002, 2001 et 2003 par une procédure centralisée (Figure 36). Le titulaire de ces AMM est le laboratoire Wyeth.



Figure 36 : Boîtes de RAPAMUNE®

4.3.1.2. Temsirolimus ou CCI-779

Le temsirolimus est un dérivé de la rapamycine.

Sa formule moléculaire est : $C_{56}H_{87}NO_{16}$

Sa masse moléculaire est : 1030,30 g/mol.

Sa structure moléculaire est la suivante (Figure 37) :

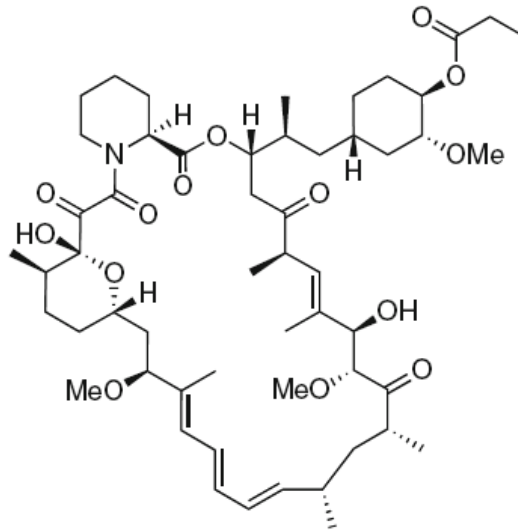


Figure 37 : Structure moléculaire du temsirolimus

(Cortot A, 2006)

Le temsirolimus se lie également à mTOR via son site de fixation FKBP12. Une fois l'activité de la protéine mTOR inhibée, sa capacité de phosphorylation, et par conséquent son aptitude à contrôler l'activité des facteurs de traduction des protéines 4E-BP1 et S6K1 qui régulent la division cellulaire, se trouve bloquée.

L'action antitumorale du temsirolimus peut également résulter, du moins en partie, de sa capacité à abaisser fortement les concentrations en HIF et VEGF au sein de la tumeur ou dans le microenvironnement de celle-ci, compromettant ainsi la formation des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur (Figure 38) (RCP TORISEL®).

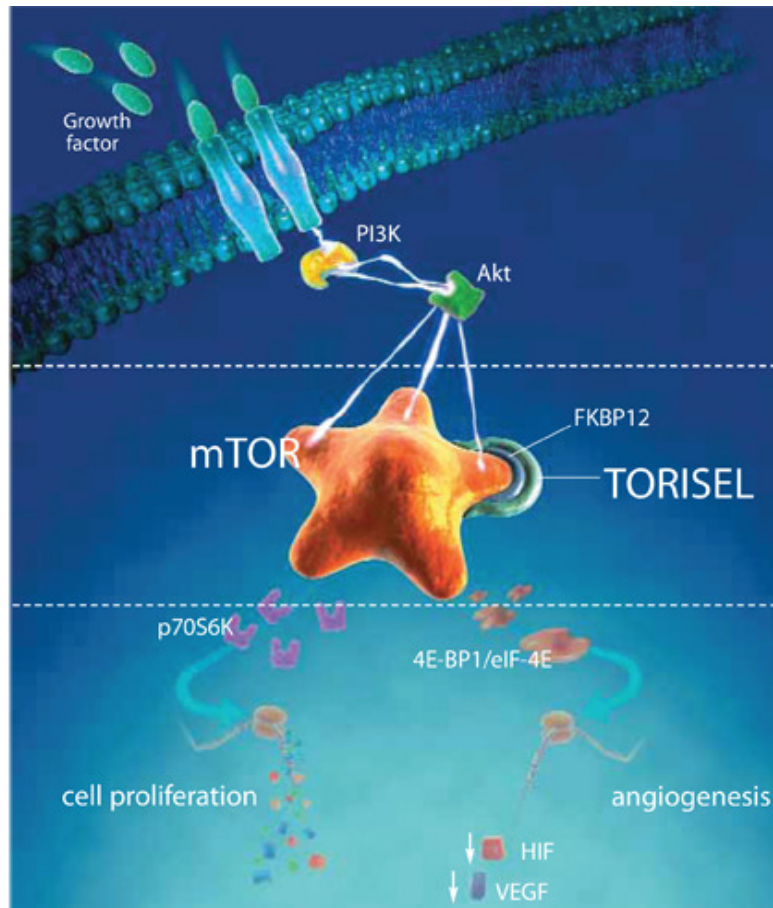


Figure 38 : Mécanisme d'action du temsirolimus

(<http://www.wyeth.com>)

4.3.1.3. Everolimus ou RAD-001

Le RAD001 ou everolimus est un dérivé hydroxyéthyl-éther de la rapamycine (40-O-(2-hydroxyéthyl)-rapamycine).

Sa formule chimique est : $C_{53}H_{83}NO_{14}$.

Son poids moléculaire est de : 958,25 g/mol (Oudard S, 2009).

La structure moléculaire de l'everolimus est la suivante (Figure 39) :

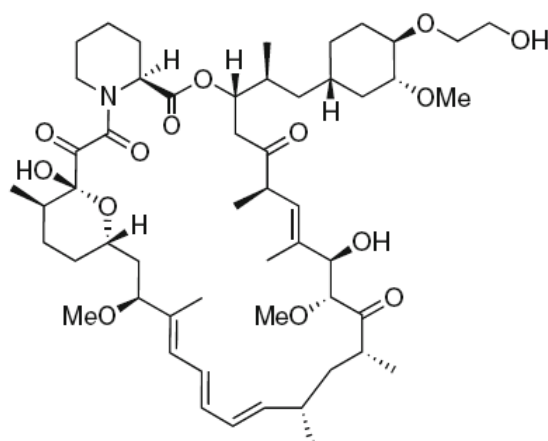


Figure 39 : Structure moléculaire de l'everolimus

(Cortot A, 2006)

L'everolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP12 formant un complexe qui inhibe l'activité de mTORC1. L'everolimus réduit le taux de VEGF qui potentialise le processus d'angiogénèse tumoral. L'everolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo* (RCP AFINITOR®).

L'everolimus, en se fixant à mTOR, inhibe la synthèse protéique et réduit ainsi la croissance et la prolifération cellulaires, l'angiogénèse et la capture des nutriments (Figure 40).

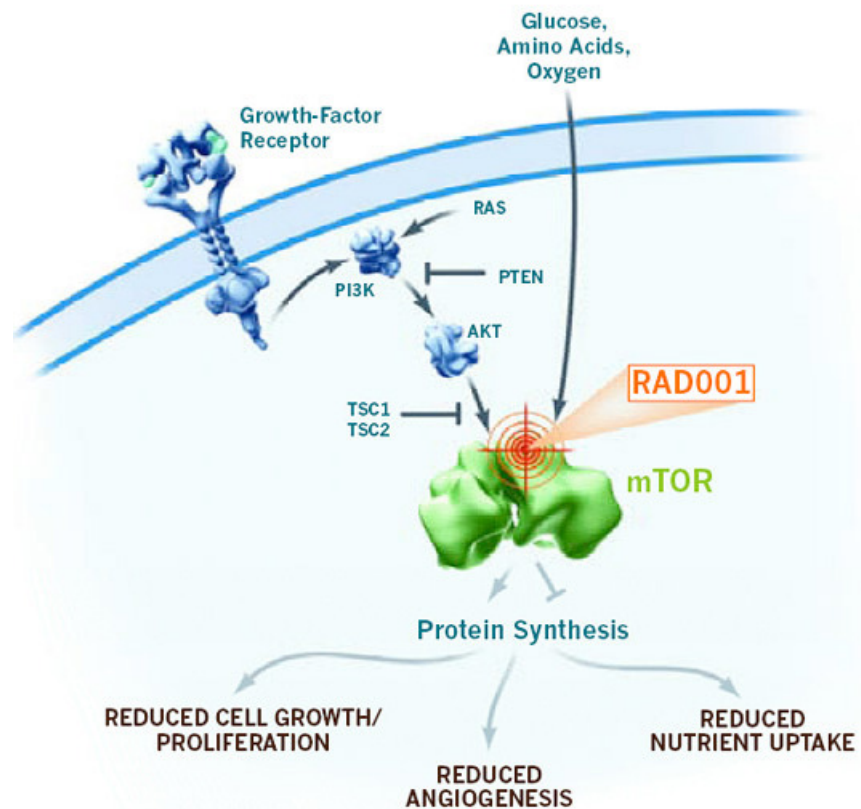


Figure 40 : Mécanisme d'action de l'everolimus

(<http://www.novartis oncology.com>)

4.3.1.4. Ridaforolimus ou AP23573

Le ridaforolimus (aussi connu sous son ancien nom deforolimus) agit selon le même mode d'action que les deux autres inhibiteurs de mTOR.

La structure moléculaire du ridaforolimus est la suivante (Figure 41) :

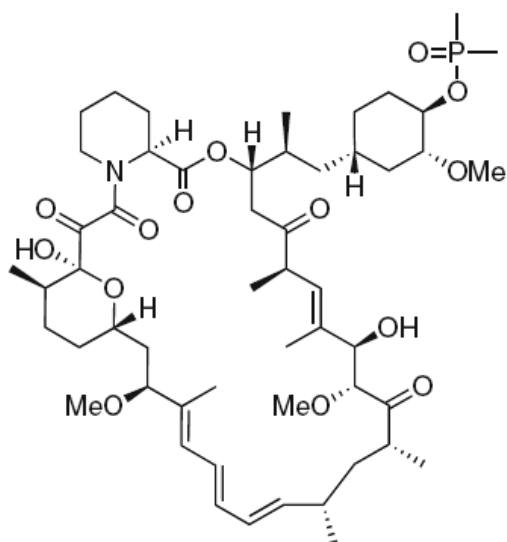


Figure 41 : Structure moléculaire du ridaforolimus

(Raymond E, 2008)

4.3.2. Fonction des différents groupements

La rapamycine possède deux sites de liaison indispensables à son mécanisme d'action :

- un pour sa liaison à FKBP12,
- un pour sa liaison à mTOR (Figure 42) (Vignot S, 2005).

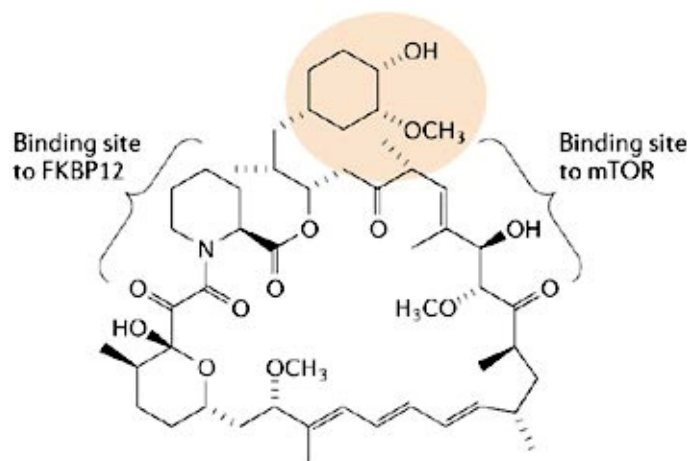


Figure 42 : Site de fixation de la rapamycine

(Vignot S, 2005)

Le groupement méthoxy de la rapamycine se fixe à la protéine FKBP12 appartenant à la famille des immunophilines. Le complexe ainsi formé se lie à mTOR *via* son site de fixation.

Ceci conduit à l'inhibition de la signalisation de mTOR dans les voies médiées par mTORC1 et mTORC2 (Vignot S, 2005).

Les trois dérivés de la rapamycine ont le même squelette moléculaire ; leur seule différence structurale se situant au niveau du macrocycle lactonique. Cette différence va se manifester par des voies d'administration différentes : intraveineuse pour le ridaforolimus et le temsirolimus et orale pour l'everolimus (Faivre S, 2006). Ces trois dérivés ont les mêmes sites de fixation à FKBP12 et à mTOR. Ces similitudes structurales des dérivés avec la rapamycine font que ces quatre molécules possèdent des propriétés similaires (Faivre S, 2006).

Les différences structurales entre la rapamycine et ses dérivés inhibiteurs de mTOR sont minimales : elles portent sur le carbone 43 (Figure 43) (Easton JB, 2004).

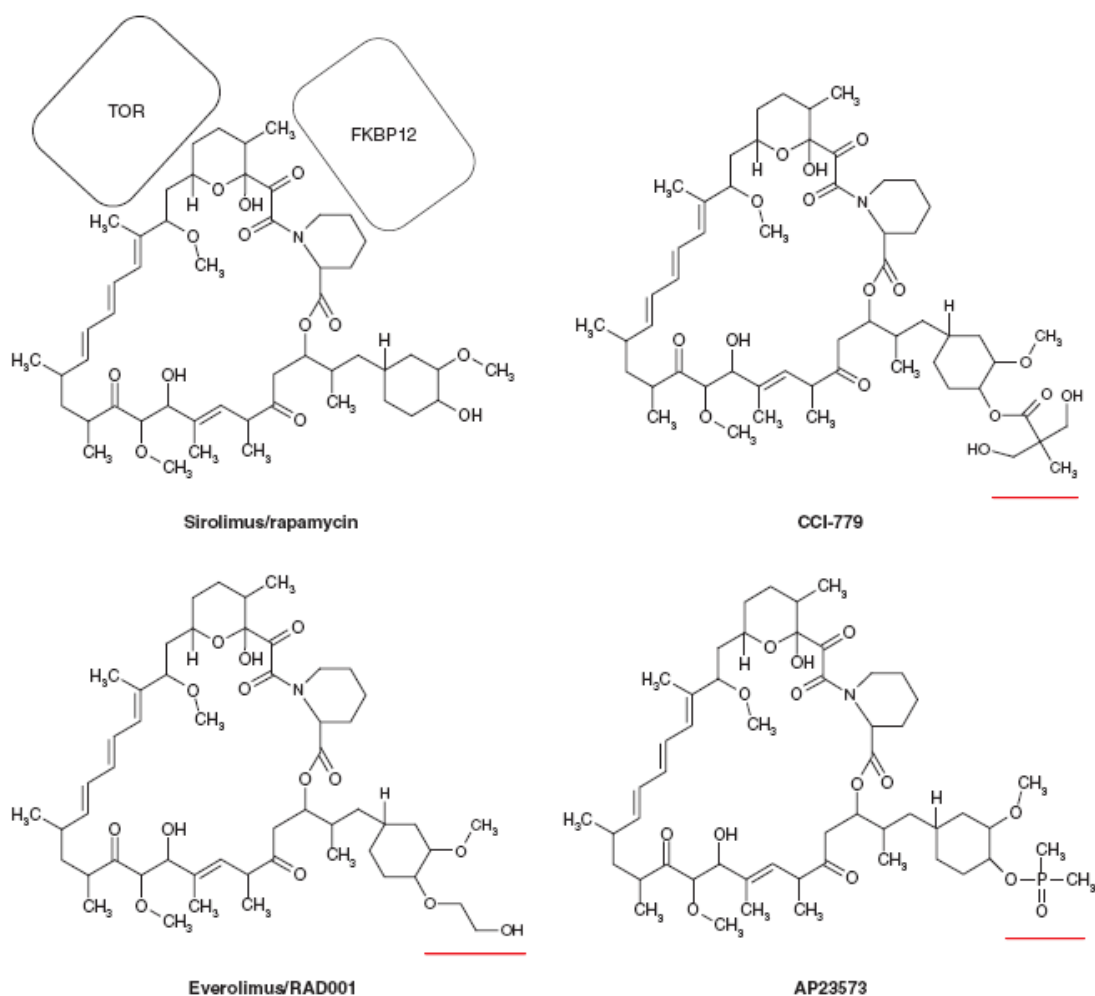


Figure 43 : Différences structurales entre la rapamycine et ses dérivés
(Easton JB, 2004)

5. DEVELOPPEMENT DES INHIBITEURS DE mTOR DANS LE CANCER DU REIN

A l'heure actuelle, seuls le temsirolimus et l'everolimus ont obtenu une AMM en Europe et aux Etats-Unis :

- le temsirolimus, commercialisé sous le nom de TORISEL® par le laboratoire Wyeth est indiqué dans l'adénocarcinome rénal et depuis peu dans le lymphome du manteau,
- l'everolimus, commercialisé sous le nom d'AFINITOR® par le laboratoire Novartis est indiqué dans l'adénocarcinome rénal.

L'European Medicines Agency (EMA) a délivré le statut de médicaments orphelins à ces deux médicaments.

Depuis le développement des inhibiteurs de mTOR, le carcinome rénal est la pathologie la plus anciennement explorée et qui a fait l'objet de nombreux essais cliniques, encore à ce jour.

Seront développés ci-dessous : un point sur le cancer du rein en France, un rationnel du développement et de l'utilisation des inhibiteurs de mTOR dans le cancer du rein, un état des lieux sur le développement clinique des trois inhibiteurs de mTOR dans cette pathologie.

5.1. Carcinome rénal

Il existe plusieurs types de cancer du rein, le plus fréquent étant l'adénocarcinome (90 % des cas) (www.e-cancer.fr).

Il représente 2 à 3 % des cancers de l'adulte et touche plus souvent l'homme que la femme.

Ce cancer est asymptomatique dans 50 % des cas, ainsi la découverte est souvent fortuite lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Toutefois, l'utilisation de plus en plus répandue de l'imagerie médicale permet un diagnostic plus précoce de la pathologie et donc une meilleure chance de guérison (www.e-cancer.fr).

5.1.1. *Epidémiologie/facteurs de risques*

Le cancer du rein se situe au 3^{ème} rang des cancers urologiques, après ceux de la prostate et de la vessie. Il se situe au 12^{ème} rang des décès par cancer (www.e-cancer.fr).

En 2005, près de 8000 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués.

Il semblerait que sa fréquence soit en augmentation.

Il est découvert de plus en plus tôt grâce à l'usage fréquent de l'imagerie médicale dans la population générale.

Son incidence varie selon les régions géographiques : il est plus fréquent en Europe occidentale, en Amérique du Nord et dans les pays scandinaves (www.e-cancer.fr).

Plus de 80 % des patients ont plus de 50 ans au moment du diagnostic.

Les facteurs de risque incriminés sont les suivants :

- appartenance à une famille à risque (maladie de Von Hippel Lindau, phacomatose),
- dysplasie multikystique acquise de l'hémodialysé,
- antécédent de transplantation rénale,
- obésité,
- hypertension artérielle,
- tabac ?,
- facteurs de risque professionnels (industrie sidérurgique, exposition au cadmium, aux solvants...) (www.e-cancer.fr).

5.1.2. Histoire naturelle

5.1.2.1. Origine et description

Il existe différents types de cancer (www.e-cancer.fr) :

- l'adénocarcinome (90 % des cas),
- le sarcome,
- l'hémangiome,
- la tumeur juxta-glomérulaire.

Le rein peut être la localisation de lymphome ou de métastases d'autres cancers. Les néphroblastomes sont très rares chez l'adulte.

Il a été montré au microscope que le cancer rénal naît des cellules du tube proximal.

Quatre types principaux d'adénocarcinome ont été décrits : à cellules claires, tubulo-papillaire, chromophile et sarcomatoïde (Figure 44).

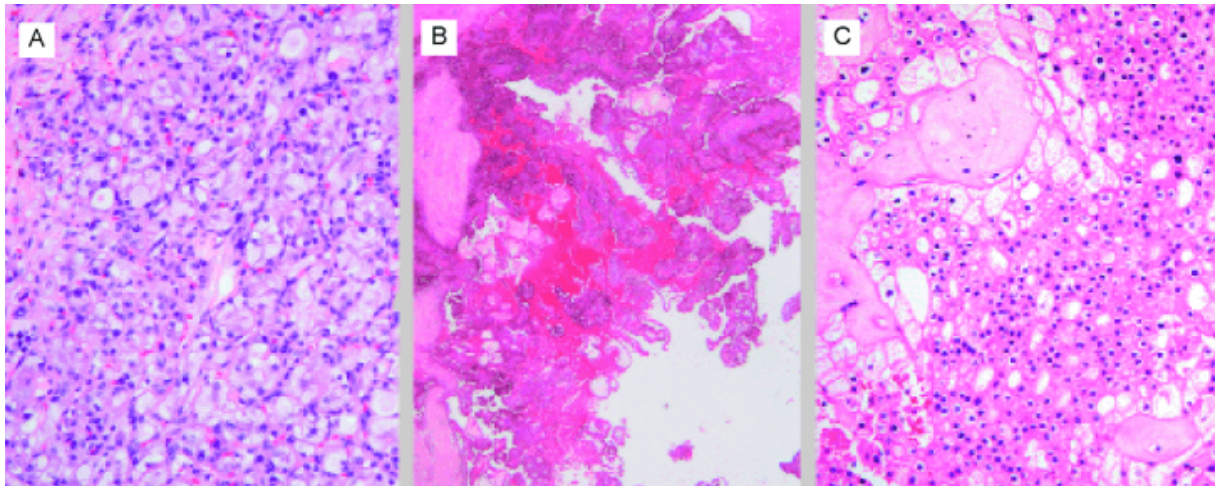


Figure 44 : Principaux types histologiques de cancer du rein

(A : carcinome rénal à cellules claires, B : carcinome rénal papillaire, C : carcinome rénal à cellules chromophobes) (HE x 200)

(Bodmer A, 2007)

La tumeur est presque toujours unique et unilatérale. Elle est solide, arrondie et grossit lentement, pouvant atteindre à l'extrême la quasi-totalité de la cavité abdominale.

5.1.2.2. Extension

L'extension peut être :

- locale : en dehors, c'est-à-dire du parenchyme vers la capsule ou en dedans, c'est-à-dire vers les voies excrétrices et le hile (Figure 45),
- régionale : vers la graisse péri-rénale et/ou la surrénale. Exceptionnellement, l'extension peut se faire dans les organes voisins : à gauche, le colon, la rate et la queue du pancréas ; à droite, l'angle colique, le duodénum et le foie,
- ganglionnaire : il existe une atteinte lombaire dans 10 à 15 % des cas. L'atteinte ganglionnaire constitue le facteur pronostique le plus défavorable. L'absence d'adénomégalie ne signifie pas l'absence d'atteinte ganglionnaire puisque l'envahissement est microscopique dans 5 à 10 % des cas,
- veineuse : la tumeur envahit d'abord les veine du hile, la veine principale, puis la veine cave inférieure sous hépatique, rétro et sus hépatique et parfois même l'oreillette droite,

- métastases : elles peuvent être uniques ou multiples. Les organes les plus fréquemment atteints sont les poumons, les os, le foie, les glandes surrénales et la thyroïde, l'autre rein, la peau ou le cerveau dans les formes très avancées (www.e-cancer.fr).

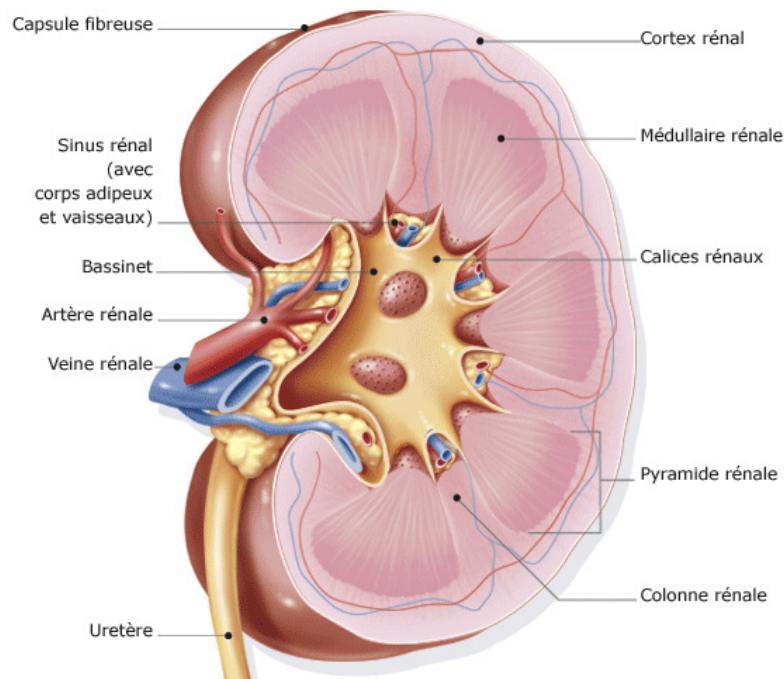


Figure 45 : Coupe sagittale du rein gauche

(www.sanofi-aventis.com)

5.1.3. Diagnostic

5.1.3.1. Symptômes

Les patients sont asymptomatiques dans la moitié des cas. La découverte se fait alors fortuitement lors d'une échographie ou d'un scanner. Cela permet de détecter des tumeurs de taille inférieure à celles symptomatiques et qui sont souvent localisées et de bas grade (www.e-cancer.fr).

Les signes cliniques et biologiques sont les suivants :

- hématurie : indolore, spontanée et récidivante. Elle est classique chez l'homme de plus de 50 ans,

- triade « douleurs, hématurie, masse du flanc » : caractérise une forme déjà avancée. Les signes liés à ce stade ne sont pas spécifiques : sueurs nocturnes, amaigrissement, fièvre. Très rarement, le cancer est révélé lors d'une varicocèle ou d'une hypertension artérielle,
- syndrome paranéoplasique : hypercalcémie très rare (www.e-cancer.fr).

D'une façon générale, il faut faire le rapprochement avec un cancer du rein devant un syndrome inflammatoire, une élévation de la vitesse de sédimentation, une fièvre inexpliquée, une hypercalcémie ou une polyglobulie, une varicocèle gauche, des douleurs lombaires ou abdominales, une atteinte suspecte de l'état général et surtout devant toute métastase, unique ou multiple, pulmonaire, osseuse, sous-cutanée ou cérébrale (www.e-cancer.fr).

5.1.3.2. Techniques

Les techniques de diagnostic sont les suivantes :

- scanner abdomino-pelvien : permet de diagnostiquer la tumeur solide du rein, d'en préciser les contours et ceux de la loge rénale, de la surrénale et des aires ganglionnaires. Le scanner renseigne de façon fiable dans la plupart des cas sur l'extension loco régionale du cancer,
- IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : permet d'apporter quelques précisions notamment l'envahissement de la veine cave inférieure et de faire le diagnostic différentiel avec une tumeur bénigne (www.e-cancer.fr).

5.1.4. Traitement

Avant de choisir une technique opératoire, il faut définir les pré-requis suivants :

- extension de la tumeur,
- caractère unique ou multiple,
- extension locale (tumeur localisée à un pôle, encore limitée par la capsule ou envahissant la loge),
- extension régionale (ganglions, veine cave et veine rénale),
- état de l'autre rein,
- extension générale : présence ou non de métastase (www.e-cancer.fr).

5.1.4.1. Traitement chirurgical

La chirurgie qui consiste à réaliser l'exérèse de la tumeur primitive s'appelle la néphrectomie. Elle peut être radicale et totale (exérèse du rein, de la loge rénale avec la surrenale et des ganglions) ou partielle (lorsque la tumeur est de petite taille, cela permet de conserver du parenchyme rénal sain). Cette chirurgie est réalisée par voie ouverte ou par coelioscopie (www.e-cancer.fr).

5.1.4.2. Traitement médical

Pour les patients qui ont déjà des métastases au moment du diagnostic, la situation est différente. La néphrectomie peut toujours être proposée comme geste de « propreté » pour éviter la survenue d'hématuries, d'infections et de douleurs (www.e-cancer.fr).

Cette tumeur étant radio-résistante, la radiothérapie n'a aucune indication dans son traitement. De même, l'hormonothérapie et la chimiothérapie n'ont pas montré leur efficacité dans ce traitement (www.e-cancer.fr).

Ainsi, pendant de nombreuses années, l'immunothérapie avec deux classes de cytokines (interféron-alpha et interleukine-2) était la seule thérapeutique utilisée dans le traitement du cancer rénal métastatique.

Depuis quelques années, l'immunothérapie est supplantée par les thérapies ciblées anti-angiogéniques comme le sunitinib (SUTENT®) ou le temsirolimus (TORISEL®) en 1^{ère} ligne et le sorafenib (NEXAVAR®) en 2^{ème} ligne (www.e-cancer.fr).

L'association AVASTIN® / interféron-alpha est également indiquée en première intention.

D'autres stratégies d'association font l'objet d'essais cliniques.

5.2. Rationnel de l'utilisation des inhibiteurs de mTOR dans le cancer du rein

La biologie moléculaire du carcinome rénal est complexe et reste partiellement connue.

Cependant, depuis plus de cinq ans, des défauts génétiques (et leurs conséquences) jouant sur la genèse, l'évolution et le pronostic du cancer ont été identifiés :

- augmentation de l'expression du HIF-1 α , qui devrait être médié par mTOR,
- protéine VHL déficiente ou absente, ce qui entraîne une accumulation anormale de HIF-1 (www.e-cancer.fr).

5.2.1. Changements moléculaires importants impliquant la voie de signalisation de mTOR

La voie de signalisation de mTOR fait l'objet de changements moléculaires importants dans la plupart des carcinomes rénaux :

- **IGF-1/IGF-1R** : l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) et son récepteur (IGF-1R) sont surexprimés dans le carcinome rénal. Cette double expression suggère que la stimulation de la croissance par l'IGF-1 jouerait un rôle important dans le carcinome rénal. Les patients atteints d'un cancer rénal à cellules claires à IGF-1R + auraient une chance de survie significativement plus courte que les patients IGF-1R négatif.
- **PTEN** : PTEN est une phosphatase qui assure un contrôle négatif sur mTOR. Des mutations génétiques du gène PTEN, suppresseur de tumeur, sont parmi les plus fréquemment observées dans les cancers.

Dans le carcinome rénal, la perte de l'expression de PTEN apparaîtrait précocement dans la carcinogenèse (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

Les tumeurs pour lesquelles PTEN est déficient/absent auraient une sensibilité diminuée aux inhibiteurs de mTOR.

- **Perte de TSC1/TSC2** : l'importance de mTOR dans le carcinome rénal est mise en évidence par la perte du complexe TSC1/TSC2 dans le syndrome de sclérose tubéreuse.

La perte de l'expression du complexe TSC1/TSC2 entraînerait une augmentation de l'incidence de plusieurs types de cancer dont le cancer du rein (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

- **Perte de VHL** : plus de 80 % des carcinomes rénaux métastatiques appartiennent au sous-type des cellules claires. Parmi ces 80 %, au moins 75 % ont perdu l'expression du gène VHL. Cette perte a pour conséquence une accumulation de HIF-1, protéine qui contrôle l'expression de gènes impliqués dans l'angiogenèse (Figure 46) (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

Les anti-angiogéniques qui réduisent l'activité du VEGF et PDGF sont utilisés pour traiter le carcinome rénal, toutefois il y a un besoin réel de nouvelles thérapies qui viseraient des cibles différentes.

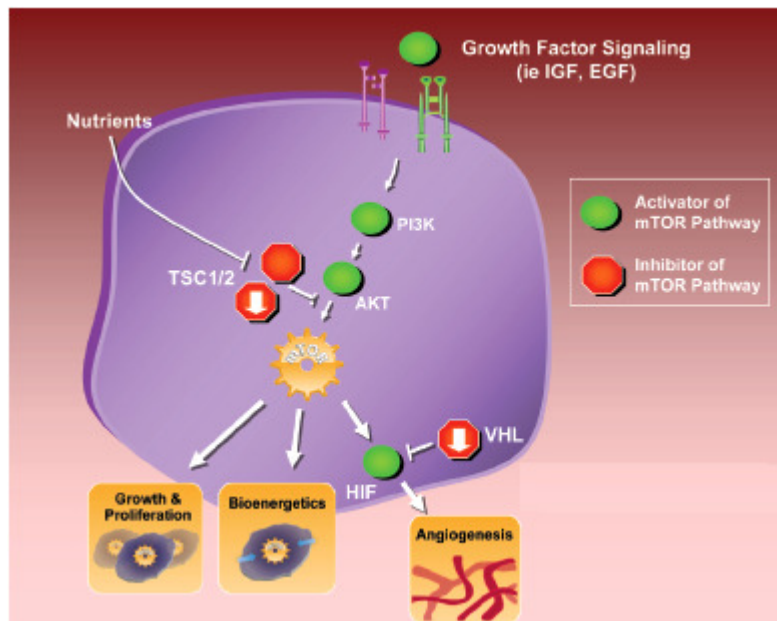


Figure 46 : Changements moléculaires impliqués dans la voie de mTOR

(<http://www.targetmtor.com>)

La protéine mTOR contrôle la production de HIF-1 ; l'inhibition de mTOR empêchant l'accumulation de HIF-1 dans les lignées de cellules rénales atteintes par le cancer et n'exprimant pas le gène VHL.

5.2.2. Implication de VHL/HIF-1 α dans le carcinome rénal

Le carcinome rénal est une tumeur hautement vascularisée qui est sous la dépendance d'une angiogénèse anormale.

Dans ce cancer, le taux de HIF-1 est anormalement élevé même en présence d'un taux d'oxygène cellulaire adapté.

Ceci peut résulter de ces deux défauts généralement associés :

- dérégulation de la voie PI3K/Akt/mTOR,
- protéine VHL déficiente ou absente (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

Un taux anormalement élevé de HIF-1 mène à une dérégulation de l'angiogénèse suite à une surexpression de VEGF, PDGF- β et d'autres facteurs pro-angiogéniques comme le TGF- β .

Une activité anormale de HIF-1 entraîne aussi une sur-régulation d'un certain nombre de protéines impliquées dans le développement et l'évolution du carcinome rénal :

- TGF- α , un facteur de croissance puissant qui active l'EGFR et joue un rôle clé dans la croissance des cellules tumorales,

- cycline D1 qui promeut la prolifération cellulaire,
- GLUT1 et d'autres enzymes glycolytiques qui permettent aux cellules cancéreuses de mieux survivre en conditions hypoxiques, en augmentant leur capacité à produire de l'énergie par un mécanisme oxygène-indépendant comme la glycolyse,
- MDR-1 qui confère une résistance à de nombreux agents anticancéreux (<http://www.novartisoncology.com>).

Dans les cellules normales, HIF-1 est rapidement dégradé notamment par la voie du VHL.

Cependant, chez un grand nombre de patients atteints de carcinome rénal, la protéine VHL est déficiente ou complètement inexprimée. Ceci résulte en une accumulation de HIF-1 et les gènes cibles de HIF-1 qui promeuvent l'angiogenèse, le métabolisme, la prolifération, la mobilité, l'adhésion et la survie cellulaires sont anormalement exprimés (Figure 47) (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

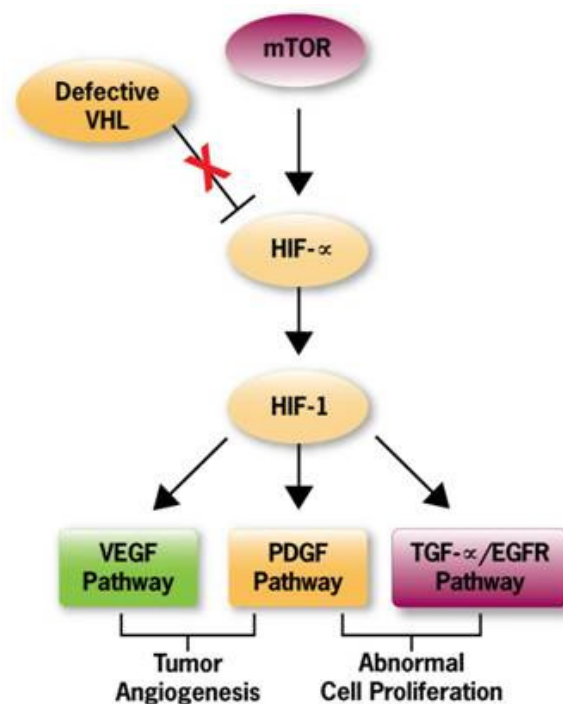


Figure 47 : Conséquences d'une déficience ou d'une non-expression de la protéine VHL

<http://www.targetmtor.com>

Des études précliniques ont montré qu'une augmentation de la fonction de HIF résultant d'une perte de VHL sensibilisait les cellules cancéreuses rénales à l'activité anti-angiogénique des inhibiteurs de mTOR.

Enfin, l'inhibition de la signalisation par mTOR :

- diminuerait la production de nombreux facteurs de croissance angiogéniques,
- inhiberait directement la prolifération des cellules vasculaires endothéliales et des péricytes (Documentation Novartis, référence ONC-800280),
- bloquerait l'angiogenèse (montré sur des modèles murins de tumeur) (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

5.2.3. mTOR : une cible thérapeutique majeure dans le carcinome rénal

De par ses fonctions complémentaires aux autres thérapies ciblées utilisées pour traiter le cancer du rein, les inhibiteurs de mTOR pourraient apporter une stratégie complémentaire de traitement car :

- l'inhibition de mTOR touche directement la croissance et la division cellulaires des cellules cancéreuses,
- une élévation des facteurs angiogéniques de croissance a été observée dans le sang de patients atteints de cancer du rein,
- dans un modèle de tumeur murin, le traitement de tumeur avancée par des anti-VEGF a entraîné une résistance en augmentant la sécrétion HIF-dépendante d'autres facteurs de croissance angiogéniques :
 - o les inhibiteurs de mTOR diminuent la production de ces facteurs angiogéniques,
 - o les inhibiteurs de mTOR bloquent la réponse mitogénique à ces facteurs de croissance des cellules endothéliales et des péricytes vasculaires,
- dans un modèle préclinique d'angiogenèse, l'inhibition de mTOR combinée à un inhibiteur du VEGFR entraîne une réponse synergique anti-angiogénique (Documentation Novartis, référence ONC-800280).

En conclusion, la voie mTOR est critique dans la pathogenèse du carcinome rénal :

- mTOR contrôle la production de HIF-1 α , une protéine dont la dérégulation de l'activité est une des causes de la pathogenèse du carcinome rénal,
- mTOR régule la production de divers facteurs de croissance angiogéniques intervenant dans le cancer du rein. mTOR contrôle la capacité des cellules néovasculaires à répondre aux facteurs de croissance. L'inhibition de mTOR offre la possibilité de bloquer l'angiogenèse en plusieurs points dans le processus de néovascularisation de la tumeur du rein,

- mTOR contrôle la croissance et la division des cellules tumorales du rein, lesquelles subissent des erreurs de signalisation en amont de mTOR dans la voie PI3K-Akt-mTOR,
- mTOR régule la consommation en nutriments et le métabolisme cellulaire et contribue ainsi aux échanges métaboliques caractéristiques dans le cancer (<http://www.novartisoncology.com>).

6. DEVELOPPEMENT DU TEMSIROLIMUS

Le temsirolimus, commercialisé sous le nom de TORISEL[®] en Europe et aux Etats-Unis est développé par le laboratoire Wyeth. Il est indiqué en traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal dans les formes avancées avec au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique et depuis peu dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire.

6.1. Historique de la molécule

Le laboratoire Wyeth a obtenu une AMM en Europe pour le temsirolimus le 19/11/2007 par une procédure centralisée. L'EMA lui a délivré le statut de médicament orphelin.

TORISEL[®] a montré un bon rapport bénéfice/risque dans le carcinome rénal et le LCM, qui lui a valu d'obtenir une approbation de l'EMA dans ces deux indications successives, dont la dernière délivrée le 21 août 2009 pour le LCM.

Le temsirolimus ou RAD001 (nom utilisé pendant son développement) a fait l'objet de nombreux essais cliniques de phase I et II qui ont finalement mené à un essai pivot de phase III, pour l'obtention des deux indications.

A l'heure actuelle, de nombreux essais cliniques sont en cours pour tester notamment des associations de temsirolimus avec d'autres thérapies, aussi bien dans le cancer du rein que dans d'autres cancers.

6.2. Principaux résultats d'essais impliquant le temsirolimus dans le cancer du rein

6.2.1. Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie

Le temsirolimus a été testé lors de plusieurs études mettant en œuvre des schémas et doses différents :

- administration quotidienne de 0,75 à 24 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs/semaine. La MTD était respectivement de 15 et 19,1 mg/m²/jour pour les patients traités précédemment soit lourdement soit faiblement,
 - administration de doses croissantes de temsirolimus de façon hebdomadaire jusqu'à 220 mg/m². Même si la MTD n'a pas été atteinte, l'escalade de dose a été stoppée à cause d'effets indésirables de grade 3 de type psychiatrique (euphorie et insomnie)
-

suivies de dépression) chez 2/9 patients. Ces toxicités sont réversibles à l'arrêt du traitement,

- administration de 25, 75 ou 250 mg de temsirolimus/semaine en IV,
- faisabilité de l'administration orale de temsirolimus pendant 5 jours consécutifs toutes les 2 semaines. Les données de PK ont montré une absorption rapide et modérée et une relation dose-concentration plasmatique croissante. La dose recommandée selon ce schéma a été fixée à 75 mg/jour.

Lors de ces études, les effets indésirables les plus fréquents étaient : mucite, réactions cutanées, myélosuppression, élévation des enzymes hépatiques, hypocalcémie, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. Tous étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Il n'a pas été relevé d'effets immunopresseurs avec apparition d'infections opportunistes. Il a été observé *in vitro* une moindre activation des facteurs intervenant en aval de mTOR : p70S6K, 4E-BP1, HIF-1 (Konings IRHM, 2009).

6.2.2. Phase I d'association

■ Temsirolimus + interféron- α

Dans un essai de phase I/II, le temsirolimus a été administré 1 fois/semaine (5, 10, 15, 20 ou 25 mg) en association à l'interféron- α (6 ou 9 MU) 3 fois/semaine. Soixante et onze patients ont été inclus pour recevoir un des 6 niveaux de dose. En fonction des DLT (stomatite, fatigue, nausées/vomissements), la dose recommandée était de 15 mg de temsirolimus + 6 MU d'interféron- α . Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient : leucopénie, hypophosphatémie, asthénie, anémie, hypertriglycéridémie. Parmi les 39 patients qui ont reçu la dose recommandée, 8 % ont obtenu une réponse partielle et 36 % une stabilisation de maladie à 24 mois. Pour tous les patients de l'étude, la survie médiane sans progression de la maladie était de 9,1 mois. La combinaison temsirolimus + interféron- α a montré une activité antitumorale et un profil de sécurité acceptable dans le cancer du rein avancé. Finalement, 15 mg temsirolimus + 6 MU interféron- α ont été recommandés pour la phase III (Motzer RJ, 2007).

■ Temsirolimus + bryostatine

Vingt trois patients atteints de carcinome rénal métastatique ont reçu du temsirolimus (10, 15, 25 ou 37,5 mg) + bryostatine (20 mcg/m²). Certains avaient déjà été traités précédemment. Sur les 17 patients évaluable, 3 ont obtenu une réponse partielle (chez des patients avec un carcinome à cellules claires ou un carcinome papillaire) et 9 une stabilisation de maladie. La

survie médiane sans progression de la maladie était de 7,8 mois pour tous les patients et de 5,7 mois pour ceux qui avaient déjà reçu un traitement. Les DLT de grade 3/4 relevées étaient : neutropénie, hypophosphatémie, thrombose, dyspnée, pneumonie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie (Plimack ER, 2009).

6.2.3. Phases II

Cet essai a consisté en un essai multicentrique en ambulatoire, randomisé et en double aveugle, ayant pour objectifs d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de trois paliers de dose de TORISEL® administrés à des patients porteurs d'un carcinome rénal avancé déjà traités. Le principal critère de jugement de l'efficacité était le taux de réponse objective (RO), et la SG était aussi évaluée. Cent onze patients ont été randomisés, dans la proportion de 1/1/1, pour recevoir 25 mg, 75 mg ou 250 mg de temsirolimus par perfusion IV une fois/semaine. Dans le bras 25 mg (n = 36), tous les patients étaient porteurs d'une forme métastatique ; 4 (11 %) d'entre eux n'avaient jamais reçu de chimiothérapie ou d'immunothérapie, 17 (47 %) avaient déjà reçu un traitement et 15 (42 %) au moins 2 traitements. Vingt-sept patients avaient subi une néphrectomie. Vingt-quatre présentaient un indice de performance ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group* - Groupe coopératif d'experts en oncologie de la Côte Est [des États Unis]) de 1 et 12 autres (33%) un indice ECOG de 0.

Pour les patients traités une fois par semaine avec 25 mg de temsirolimus, la médiane de SG a été de 13,8 mois (IC 95% : 9,0-18,7 mois), et la RO de 5,6 % (IC 95% : 0,7-18,7 %).

Les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquents étaient : rash maculopapuleux, mucite, asthénie, nausée.

Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient : hyperglycémie, hypophosphatémie, anémie, hypertriglycéridémie.

Le niveau de dose n'influçait ni la tolérance ni l'efficacité (Atkins MB, 2004) (RCP TORISEL®).

6.2.4. Essai de phase III ayant conduit à l'AMM dans le carcinome rénal

L'AMM de TORISEL® a été délivré par l'EMA le 7/11/2007 pour une indication dans le carcinome rénal.

6.2.4.1. Description de l'essai

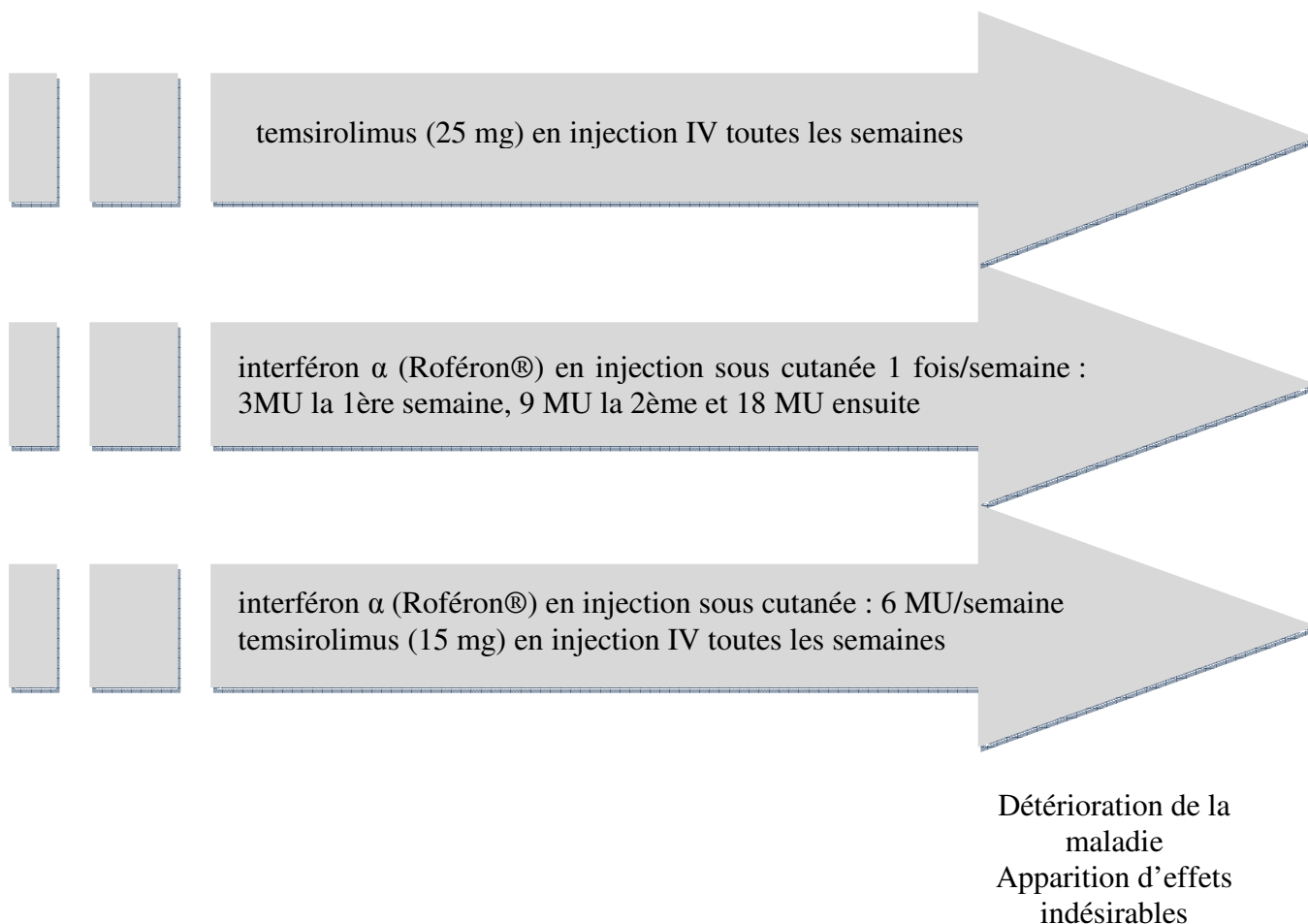
Titre de l'étude

A phase 3, three-arm, randomized, open-label study of

	interféron α alone, CCI-779 alone, and the combination of interféron α and CCI-779 in first-line poor-prognosis subjects with advanced renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00065468
Phase	III
Design	Randomisée, en ouvert, 3 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	Efficacité : comparaison des survies globales
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - SSP évaluée par les investigateurs et un comité indépendant (par imagerie et évaluation de la détérioration symptomatique des patients) - Taux de réponse objective - Taux de bénéfice clinique défini par la proportion de patients présentant une RO ou une stabilisation de la maladie pendant 24 semaines - Temps médian jusqu'à échec thérapeutique - Qualité de vie des patients évaluée selon deux critères : TWIST et Q-TWIST.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic histologique confirmé de cancer rénal avancé (stade IV) ou récidivant n'ayant jamais été traité par une thérapie - Présence de 3 des 6 facteurs de risque pronostique : <ul style="list-style-type: none"> • Taux de LDH > 1,5 fois la limite supérieure de la normale • Hémoglobiniémie inférieure à la limite inférieure de la normale • Calcémie corrigée > 2,5 mmol/l • Délai entre le diagnostic de carcinome rénal avancé et la randomisation inférieur à 1 an • Score de Karnofsky égal à 60 ou 70 • Au moins deux sites métastatiques - Pas de patients ayant des métastases du système nerveux central - Pas de précédente thérapie du cancer rénal avancé
Nombre d'inclusion prévu	626 (207 ont reçu l'interféron, 209 le temsirolimus et 210 la combinaison des deux)
Date de début	Mars 2001
Date de fin	Juin 2008
Promoteur	Wyeth

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude s'est déroulée selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



6.2.4.2. Résultats de l'essai

■ Caractéristiques de la population (Hudes G, 2007) (RCP TORISEL®)

Les patients ont été stratifiés en fonction de leur statut de néphrectomisés/non-néphrectomisés au sein des trois zones géographiques et ont été randomisés (1/1/1) pour recevoir soit l'interféron alfa (IFN- α) en monothérapie (n = 207), soit TORISEL® en monothérapie (25 mg par semaine, n = 209), soit l'association IFN- α plus TORISEL® (n = 210).

Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients des 3 branches de traitement (Tableau 4).

Les 3 groupes sont équilibrés sur l'âge, le sexe et l'indice de Karnofsky. Ainsi :

- l'âge médian était de 59 ans,
- 69 % des patients étaient des hommes et 31 % des femmes,
- 80 % des patients dans chaque groupe avaient un indice de Karnofsky ≥ 70 .

D'autre part :

- 80 % des patients avaient un carcinome rénal à cellules claires,
- 67 % des patients avaient déjà subi une néphrectomie,

- 80 % des cancers avaient été diagnostiqués dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude,
- 94 % des patients avaient au moins trois facteurs de mauvais pronostic.

Characteristic	Interferon (N=207)	Temsirolimus (N=209)	Interferon plus Temsirolimus (N=210)	Total (N=626)
Age				
Median—yr	60	58	59	59
Range—yr	23–86	32–81	32–82	23–86
<65 yr—no. (%)	142 (69)	145 (69)	153 (73)	440 (70)
≥65 yr—no. (%)	65 (31)	64 (31)	57 (27)	186 (30)
Sex—no. (%)				
Male	148 (71)	139 (66)	145 (69)	432 (69)
Female	59 (28)	70 (33)	65 (31)	194 (31)
Karnofsky performance score—no. (%)				
>70	34 (16)	41 (20)	33 (16)	108 (17)
≤70	171 (83)	168 (80)	177 (84)	516 (82)
Previous nephrectomy—no. (%)				
	139 (67)	139 (66)	141 (67)	419 (67)
Tumor histologic type—no. (%)				
Clear-cell	170 (82)	169 (81)	163 (78)	502 (80)
Other	37 (18)	40 (19)	47 (22)	124 (20)
Protocol-defined poor prognostic features—no. (%)				
Lactate dehydrogenase level >1.5 times upper limit of normal	48 (23)	36 (17)	33 (16)	117 (19)
Hemoglobin level <lower limit of normal	168 (81)	172 (82)	178 (85)	518 (83)
Corrected serum calcium level >10 mg/dl (2.5 mmol/liter)	72 (35)	54 (26)	58 (28)	184 (29)
Time from initial diagnosis to randomization <1 yr	164 (79)	174 (83)	179 (85)	517 (83)
Karnofsky performance score ≤70†	171 (83)	168 (80)	177 (84)	516 (82)
≥2 sites of organ metastasis	165 (80)	166 (79)	168 (80)	499 (80)
No. of poor prognostic features—no. (%)				
≥3 of 6	196 (95)	195 (93)	198 (94)	589 (94)
<3 of 6	11 (5)	14 (7)	12 (6)	37 (6)
MSKCC risk classification—no. (%)‡				
Poor risk (≥3 of 5 factors)	157 (76)	145 (69)	160 (76)	462 (74)
Intermediate risk (1 or 2 of 5 factors)	50 (24)	64 (31)	50 (24)	164 (26)

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à la baseline

■ Données d'efficacité (Hudes G, 2007) (RCP TORISEL®)

TORISEL® 25 mg a été associé à un avantage statistiquement significatif par rapport à l'IFN- α au niveau du critère de jugement principal, à savoir la SG, lors de la seconde analyse intermédiaire pré-spécifiée (n = 446 évènements, p = 0,0078). Le bras TORISEL® a montré un allongement de la SG médiane de 49 % comparativement au bras IFN- α . Quant aux

critères secondaires SSP, TET et taux de bénéfice clinique, TORISEL® a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport à l'IFN- α .

L'association de TORISEL® 15 mg plus IFN- α n'a pas entraîné un allongement significatif de la SG par rapport à l'IFN- α en monothérapie, ni lors de l'analyse intermédiaire (médiane 8,4 vs. 7,3 mois, risque relatif = 0,96, p = 0,6965), ni lors de l'analyse finale (médiane 8,4 vs. 7,3 mois, risque relatif = 0,93, p = 0,4902).

Dans cet essai clinique, 31% des patients ayant reçu TORISEL® avaient plus de 65 ans. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, la médiane de SG était de 12 mois (IC 95% : 9,9 - 14,2) avec un risque relatif de 0,67 (IC 95% : 0,52 - 0,87) par rapport à ceux traités par l'IFN- α .

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la médiane de survie globale était de 8,6 mois (IC 95% : 6,4 - 11,5) avec un risque relatif de 1,15 (IC 95% : 0,78 - 1,68) par rapport à ceux traités par l'IFN- α .

Les figures ci-dessous représentent des courbes de survie de Kaplan-Meier estimant les probabilités de SG et de SSP de la maladie en fonction des mois (Figure 48).

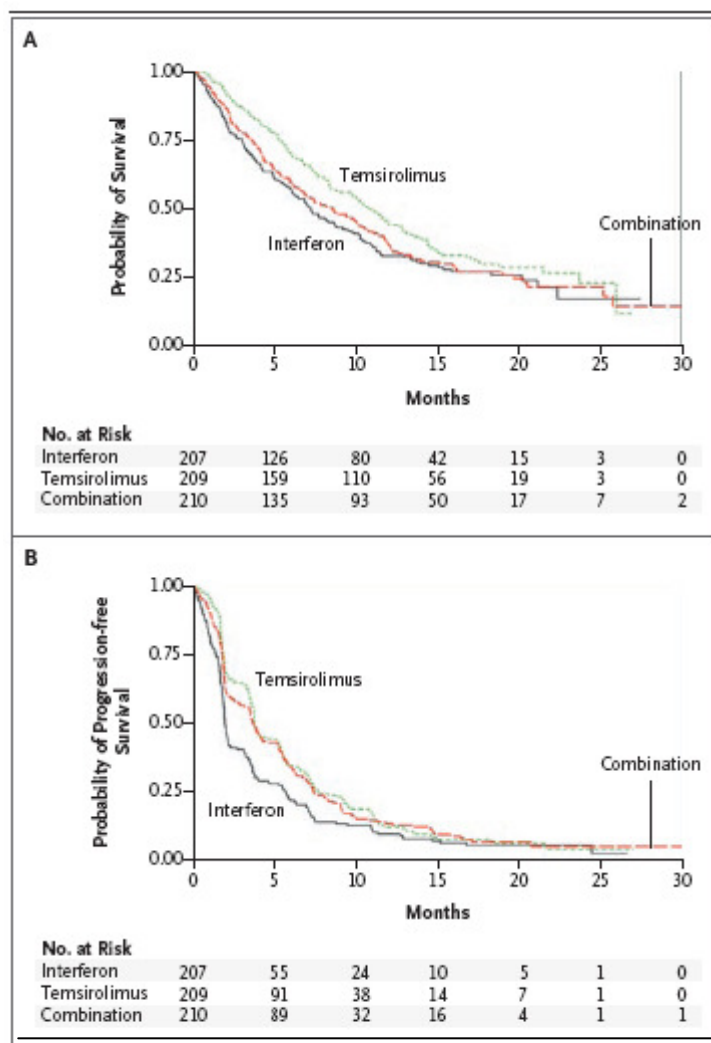


Figure 48 : Estimations des durées de survie globale (A) et des durées de survie sans progression de la maladie (B) par Kaplan-Meier

Le tableau ci-dessous reprend les résultats obtenus pour chaque critère d'évaluation dans les trois groupes (Tableau 5). Ainsi :

- la SG était de 7,3 mois pour l'interféron, 10,9 mois pour le tensirolimus et 8,4 mois pour la combinaison des deux,
- la SSP médiane de la maladie était de 1,9 mois pour l'interféron, 3,8 mois pour le tensirolimus et 3,7 pour la combinaison des deux.

End Point	Interferon (N = 207)	Temsirolimus (N = 209)	Interferon plus Temsirolimus (N = 210)
Median overall survival — mo (95% CI)	7.3 (6.1–8.8)	10.9 (8.6–12.7)	8.4 (6.6–10.3)
Median progression-free survival — mo (95% CI)			
Site investigators' assessment	1.9 (1.9–2.2)	3.8 (3.6–5.2)	3.7 (2.9–4.4)
Independent assessment*	3.1 (2.2–3.8)	5.5 (3.9–7.0)	4.7 (3.9–5.8)
Median time to treatment failure — mo (95% CI)†	1.9 (1.7–1.9)	3.8 (3.5–3.9)	2.5 (1.9–3.6)
Objective response rate — % (95% CI)*	4.8 (1.9–7.8)	8.6 (4.8–12.4)	8.1 (4.4–11.8)
Clinical benefit (objective response or stable disease for ≥24 wk) — % (95% CI)*	15.5 (10.5–20.4)	32.1 (25.7–38.4)	28.1 (22.0–34.2)

* This category includes only patients who underwent tumor assessment after the baseline assessment: 153 patients in the interferon group (74%), 192 patients in the temsirolimus group (92%), and 168 patients in the combination-therapy group (80%).

† The time to treatment failure was determined by the site investigators.

Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité

■ Données de tolérance (événements indésirables) (Hudes G, 2007)

Le tableau ci-après reprend les effets indésirables survenus pendant l'essai clinique, avec une distinction selon le stade de gravité et pour chaque branche de traitement (Tableau 6). Ainsi :

- les rashes, oedèmes périphériques, hyperglycémies et hyperlipidémies étaient plus fréquents dans le groupe temsirolimus,
- les asthénies étaient plus fréquentes dans le groupe interféron,
- le nombre de dyspnées, nausées, vomissements et diarrhée était similaire dans les trois groupes,
- les thrombocytopénies, leucopénies, anémies et leucopénies étaient plus fréquentes dans le groupe temsirolimus + interféron,
- il y a eu moins d'effets indésirables graves dans le groupe temsirolimus que dans le groupe interféron (p=0,02).

Adverse Event	Interferon (N=200)		Temsirolimus (N= 208)		Interferon plus Temsirolimus (N= 208)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grades 3 or 4
	<i>percentage of patients</i>					
Asthenia	64	26	51	11	62	28
Rash	6	0	47	4	21	1
Anemia	42	22	45	20	61	38
Nausea	41	4	37	2	40	3
Anorexia	44	4	32	3	38	8
Pain	16	2	28	5	20	6
Dyspnea	24	6	28	9	26	10
Hyperlipidemia	14	1	27	3	38	8
Infection	14	4	27	5	34	11
Diarrhea	20	2	27	1	27	5
Peripheral edema	8	0	27	2	16	0
Hyperglycemia	11	2	26	11	17	6
Cough	14	0	26	1	23	2
Hypercholesterolemia	4	0	24	1	26	2
Fever	50	4	24	1	60	3
Abdominal pain	17	2	21	4	17	3
Stomatitis	4	0	20	1	21	5
Constipation	18	1	20	0	19	0
Back pain	14	4	20	3	15	2
Vomiting	28	2	19	2	30	2
Weight loss	25	2	19	1	32	6
Headache	15	0	15	1	22	0
Increased creatinine level	10	1	14	3	20	3
Thrombocytopenia	8	0	14	1	38	9
Chills	30	2	8	1	34	1
Increased aspartate amino- transferase level	14	4	8	1	21	4
Neutropenia	12	7	7	3	27	15
Leukopenia	17	5	6	1	31	9

* The patients in this analysis did not include those who underwent randomization but received no treatment: seven in the interferon group, one in the temsirolimus group, and two in the combination-therapy group.

Tableau 6 : Effets indésirables survenus chez au moins 20 % des patients

Conclusion : comparativement à l'interféron alpha, le temsirolimus améliorerait davantage la SG des patients atteints de carcinome rénal métastatique avec un diagnostic sombre. Par contre, la combinaison du temsirolimus et de l'interféron n'améliorait pas la SG de ces patients.

6.3. Monographie du TORISEL®

6.3.1. Pharmacodynamie

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR.

Son mécanisme d'action se déroule en plusieurs étapes :

- liaison du temsirolimus à une protéine intracellulaire FKBP-12,
- liaison du complexe temsirolimus/ FKBP-12 à la protéine mTOR,
- inhibition de l'activité de mTOR,
- interruption sélective de la traduction des protéines régulatrices du cycle cellulaire (cyclines D, c-myc, ornithine décarboxylase...) et blocage du contrôle de l'activité des facteurs de traduction des protéines (4E-BP1 et S6K),
- arrêt de la croissance au stade G1 des cellules tumorales traitées (RCP de TORISEL®).

6.3.2. Pharmacocinétique

6.3.2.1. Absorption

Après administration d'une dose unique de 25 mg de temsirolimus en IV :

- la Cmax (concentration maximale) moyenne dans le sang total était de 585 ng/ml,
- l'aire sous la courbe (ASC) moyenne était de 1627 ng.h/ml (RCP de TORISEL®).

6.3.2.2. Distribution

Sa distribution résulte de sa liaison préférentielle à la protéine FKBP-12 dans les cellules sanguines.

La constante de dissociation moyenne de la liaison est de 5,1 ng/ml.

La distribution du temsirolimus est dose-dépendante.

Après administration d'une dose unique de 25 mg de temsirolimus en IV, le volume de distribution à l'équilibre moyen dans le sang total était de 172 l (RCP de TORISEL®).

6.3.2.3. Métabolisme

Le sirolimus est le principal métabolite chez l'homme après l'injection IV.

Après administration d'une dose unique de 25 mg de temsirolimus en IV, l'ASC du sirolimus s'est avérée 2,7 fois supérieure à celle du temsirolimus ; la demi-vie du sirolimus étant plus longue (RCP de TORISEL®).

6.3.2.4. Elimination

Après administration d'une dose unique de 25 mg de temsirolimus en IV, la clairance systémique moyenne du temsirolimus était de $11,4 \pm 2,4$ l/h.

La demi-vie moyenne du temsirolimus était de 17,7h ; celle du sirolimus de 73,3h.

Après administration du temsirolimus marqué au C¹⁴ :

- 78% de la dose était excrétée dans les fèces,
- la substance active et ses métabolites (soit 4,6% de la dose administrée) étaient éliminés par le rein (RCP de TORISEL®).

6.3.3. Indication thérapeutique

TORISEL® est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique suivants (RCP de TORISEL®) :

- moins d'un an entre le diagnostic initial du carcinome rénal avancé et la randomisation,
 - indice de Karnofsky égal à 60 ou 70,
 - hémoglobinémie au dessous de la limite inférieure de la normale,
 - calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl,
 - lactate déshydrogénase > 1,5 fois la limite supérieure de la normale,
 - plus d'un site métastatique.
- TORISEL® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire (RCP de TORISEL®).

6.3.4. Posologie

- Dans le carcinome rénal avancé : la posologie recommandée est de 25 mg administrés en perfusion IV sur 30 à 60 minutes, une fois par semaine (RCP de TORISEL®).
- Dans le LCM : le schéma posologique recommandé de temsirolimus est de 175 mg, administré en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant trois semaines, suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrées en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. La posologie initiale de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables, et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. La contribution des doses

initiales de 175 mg aux résultats d'efficacité n'est actuellement pas connue (RCP de TORISEL®).

- Dans les deux cas : La prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée (RCP de TORISEL®).



Figure 49 : Boîte de TORISEL®

6.3.5. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif, à ses métabolites ou à l'un des excipients (RCP de TORISEL®).

L'utilisation du temsirolimus chez les patients atteints de LCM présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée (RCP de TORISEL®).

6.3.6. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de ce médicament avec des agents possédant un fort potentiel d'induction du CYP3A4/5 (comme la rifampicine) ou un fort potentiel d'inhibition du CYP 3A4 (comme le kétonazole) doit être évitée (RCP de TORISEL®).

6.3.7. Grossesse/allaitement/femme en âge de procréer

Les études précliniques ont montré que le temsirolimus était fœtotoxique, embryotoxique et tératogène : il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser une contraception efficace, tant chez l'homme que la femme, pour exclure toute éventualité de grossesse.

L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement (RCP de TORISEL®).

6.3.8. Effets indésirables à dose thérapeutique

Parmi les effets indésirables cliniques peuvent apparaître :

- des troubles de l'état général : asthénie, fièvre, œdème, douleur thoracique...
- des troubles du système nerveux : agueusie, dysgueusie, hémorragie cérébrale...
- des troubles de la peau et des appendices : acné, prurit, sécheresse cutanée...
- des troubles du système immunitaire : arthrite, bronchite, autres cancers, candidoses, infections bactériennes et virales...
- des troubles des organes des sens : cataracte, conjonctivite...
- des troubles musculo-squelettiques : arthralgie, dorsalgie...
- des troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale, stomatite...
- des troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diabète...
- des troubles rénaux et génito-urinaires : insuffisance rénale aiguë ou chronique...
- des troubles cardiovasculaires : embolie pulmonaire, thrombose veineuse, hypertension artérielle...
- des troubles respiratoires : dyspnée, épistaxis, pneumopathie, toux...

Parmi les effets indésirables biologiques peuvent apparaître :

- des troubles du système immunitaire : bactériémie, hématurie...
- des troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie...
- des troubles hépato-biliaires : élévation de ASAT et ALAT...
- des troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypokaliémie, hypophosphorémie/hypophosphatémie...
- des troubles rénaux et génito-urinaires : hypercréatininémie (RCP de TORISEL®).

6.3.9. Conditions de prescription et de délivrance

TORISEL® est un médicament :

- de liste I,
- nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement,
- à prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et/ou hématologie,
- réservé à l'usage hospitalier (RCP de TORISEL®).

6.4. Développement clinique actuel du temsirolimus dans le cancer du rein

De nombreux essais cliniques de phase I à III sont actuellement en cours, testant plus particulièrement des associations de temsirolimus à d'autres traitements.

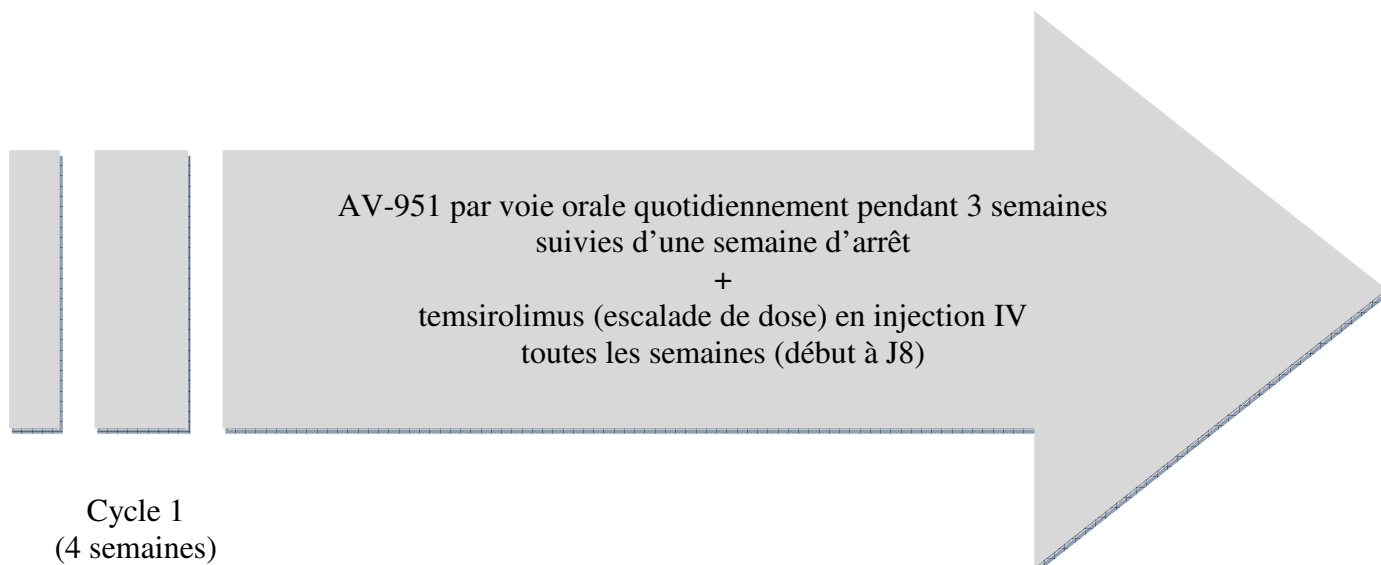
6.4.1. Phase I

6.4.1.1. Association temsirolimus plus AV-951

Titre de l'étude	A phase 1b, open-label, dose-finding study to evaluate the safety of AV-951 in combination with temsirolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00563147
Phase	Ib
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	Sécurité et tolérance de l'association
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Profil pharmacocinétique de l'association - Activité antitumorale de l'association - Dose maximale tolérée d'AV-951 associé à temsirolimus
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal à cellules claires histologiquement confirmé - Maladie mesurable par critère RECIST - Pas plus d'un traitement précédent par inhibiteur de VEGR - Pas de traitement précédent par temsirolimus ou autre inhibiteur de mTOR - Indice de Karnofsky > 70 % - Durée de vie \geq 3 mois
Nombre d'inclusion prévu	36
Date de début	Novembre 2007
Date de fin	Avril 2009
Promoteur	AVEO Pharmaceuticals, Inc.

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



6.4.2. Phase II

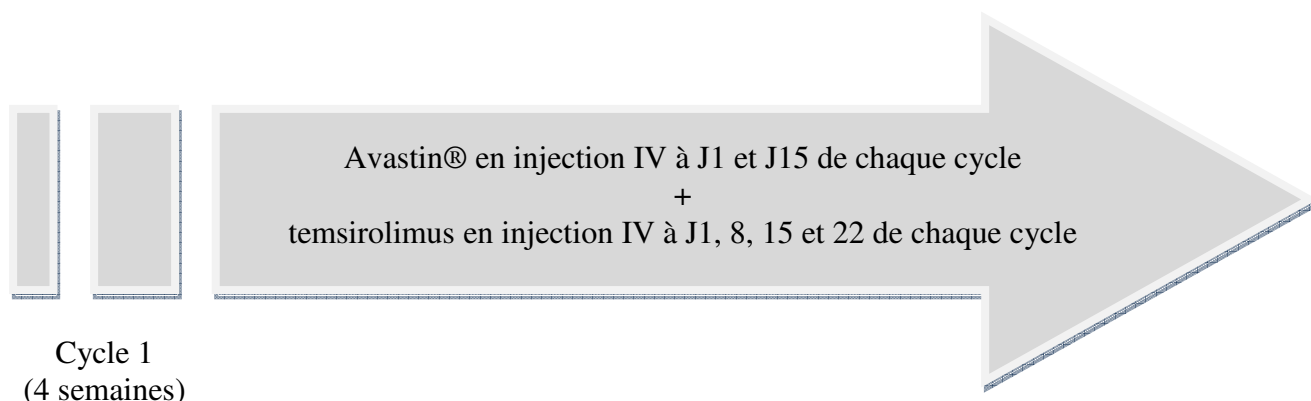
6.4.2.1. Association temsirolimus plus Avastin® (bevacizumab)

Titre de l'étude	A phase II trial of Avastin® and temsirolimus following tyrosine kinase inhibitor failure in patients with advanced renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00782275
Phase	II
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - RO - SG - Carcinome rénal à cellules claires histologiquement confirmé, avec métastases - Maladie a progressé sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGF ou toxicité ayant conduit à l'arrêt du traitement - Un seul traitement précédent par inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGF
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins deux semaines écoulées depuis le dernier traitement par inhibiteur du VEGFR - Lésions mesurables non curables par radiothérapie ou chirurgie - ECOG de 0 -1 - Tests de laboratoire corrects - Durée de vie > 3 mois - Pas d'autres cancers diagnostiqués dans les trois dernières années (sauf quelques exceptions)
Nombre d'inclusion prévu	46
Date de début	Janvier 2009

Date de fin	Septembre 2010
Promoteur	Beth Israel Deaconess Medical Center

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



6.4.2.2. Essai BeST : bevacizumab plus temsirolimus versus bevacizumab versus bevacizumab plus sorafenib versus temsirolimus plus sorafenib

Titre de l'étude	The BeST trial: a randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab, sorafenib and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00378703
Phase	II
Design	Randomisée, 4 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité - SG évaluée par la méthode de Kaplan Meier - RO - Nombre et pourcentage de patients ayant une maladie stable à 6 mois
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal à cellules claires histologiquement confirmé - Présence de métastases - Incurable par radiothérapie ou chirurgie - Néphrectomie antérieure sauf exceptions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur primaire ≤ 5 cm • Métastases hépatiques étendues (> 30 % du parenchyme hépatique) ou métastases osseuses multiples (> 5) • Tumeur primaire non résectable à cause d'une invasion des organes voisins ou si les veines

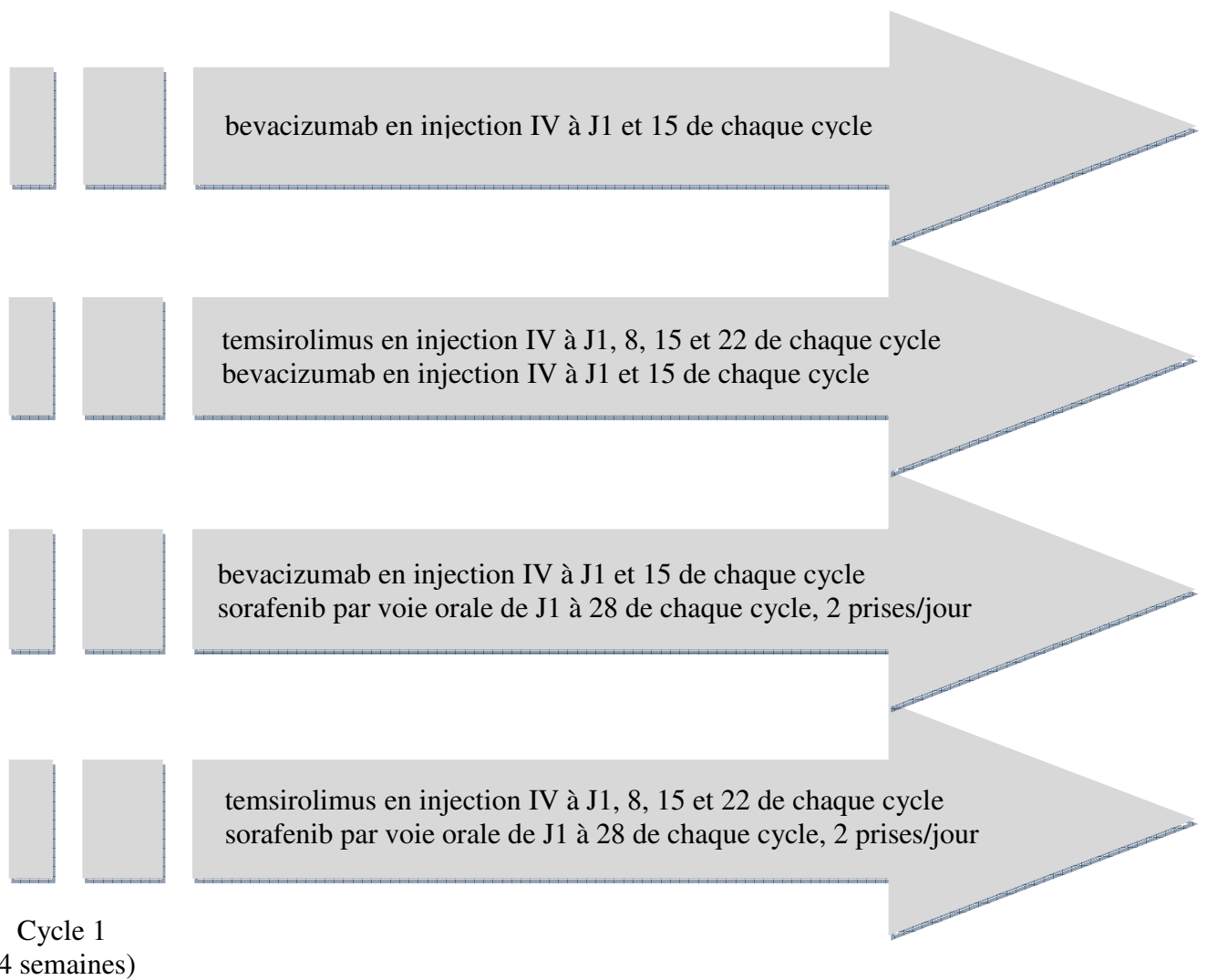
cave et aortique sont englobées

- Pas de maladie du système nerveux central, incluant cancer et métastases
- ECOG 0-1
- Durée de vie > 3 mois
- Granulocyte $\geq 1\ 200/\text{mm}^3$
- Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl
- Créatinine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale ou clairance de la créatinine > 55 ml/min
- Bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale
- ASAT/ALAT $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (5 fois la limite supérieure de la normale en cas de métastases hépatiques)
- INR $\leq 1,5$ et aPTT normal
- Cholestérol < 350 mg/dl
- Triglycérides < 400 mg/dl
- Test de grossesse négatif
- Pas d'infarctus du myocarde dans les 12 derniers mois
- Pas d'autre cancer sauf quelques exceptions
- Pas d'antécédent d'allergie aux médicaments de l'étude
- Pas de maladie mal contrôlée
- Pas de précédente thérapie anti-angiogénique
- Pas de précédent traitement pas bevacizumab, inhibiteurs de mTOR ou sorafenib
- Plus de 4 semaines écoulées depuis la dernière immunothérapie
- Plus de 2 semaines écoulées depuis la dernière radiothérapie
- Plus de 4 semaines écoulées depuis la dernière chirurgie majeure
- Pas de traitement antirétroviral ni d'autre traitement anticancéreux

Nombre d'inclusion prévu	360
Date de début	Septembre 2007
Date de fin	Mai 2012
Promoteur	Eastern Cooperative Oncology Group

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



6.4.2.3. Essai TORAVA : temsirolimus plus bevacizumab versus sunitinib versus bevacizumab plus interféron α -2a

Titre de l'étude	Open label, randomized, multicenter phase II study of a combination of Torisel® (temsirolimus) and Avastin® (bevacizumab) <i>versus</i> Sutent® (sunitinib) and <i>versus</i> a combination of Avastin® (bevacizumab) and Roféron® (interféron α -2a) in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma.
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00619268
Phase	II
Design	Randomisée, en ouvert, 3 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	Taux sans progression de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - RO - Durée de la réponse - Toxicité - Qualité de vie - SSP de la maladie et SG

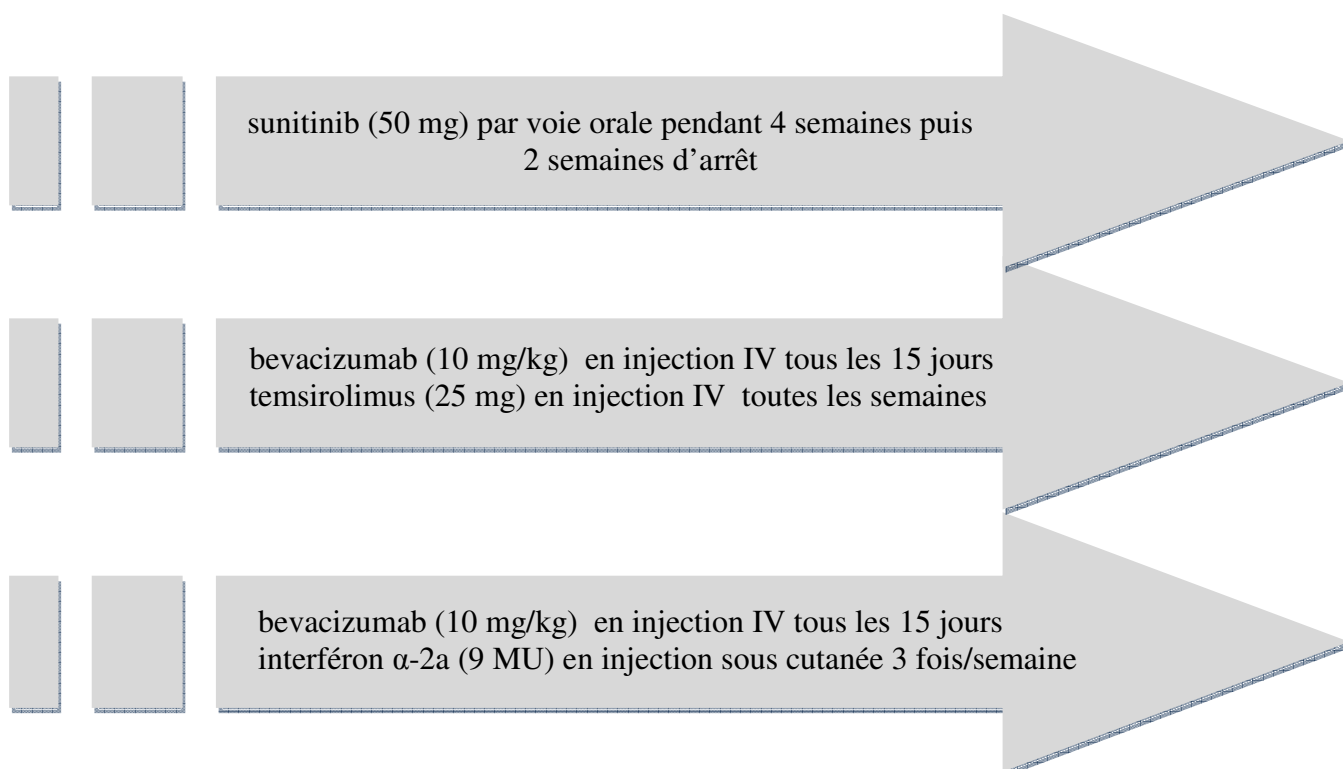
Critères d'inclusion

- Carcinome rénal histologiquement confirmé (sauf type papillaire)
- Pas d'antécédent de traitement pour le cancer rénal métastatique (chimiothérapie, immunothérapie, traitement anti-angiogénique ou traitement expérimental)
- Pas de métastase cérébrale
- ECOG 0-2
- Au moins une lésion mesurable (critère RECIST)
- Tests de laboratoire corrects (enzymes hépatiques, créatininémie etc)
- Pas de protéinurie

Nombre d'inclusion prévu	160
Date de début	Février 2008
Date de fin	Février 2012
Promoteur	Centre Leon Berard

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



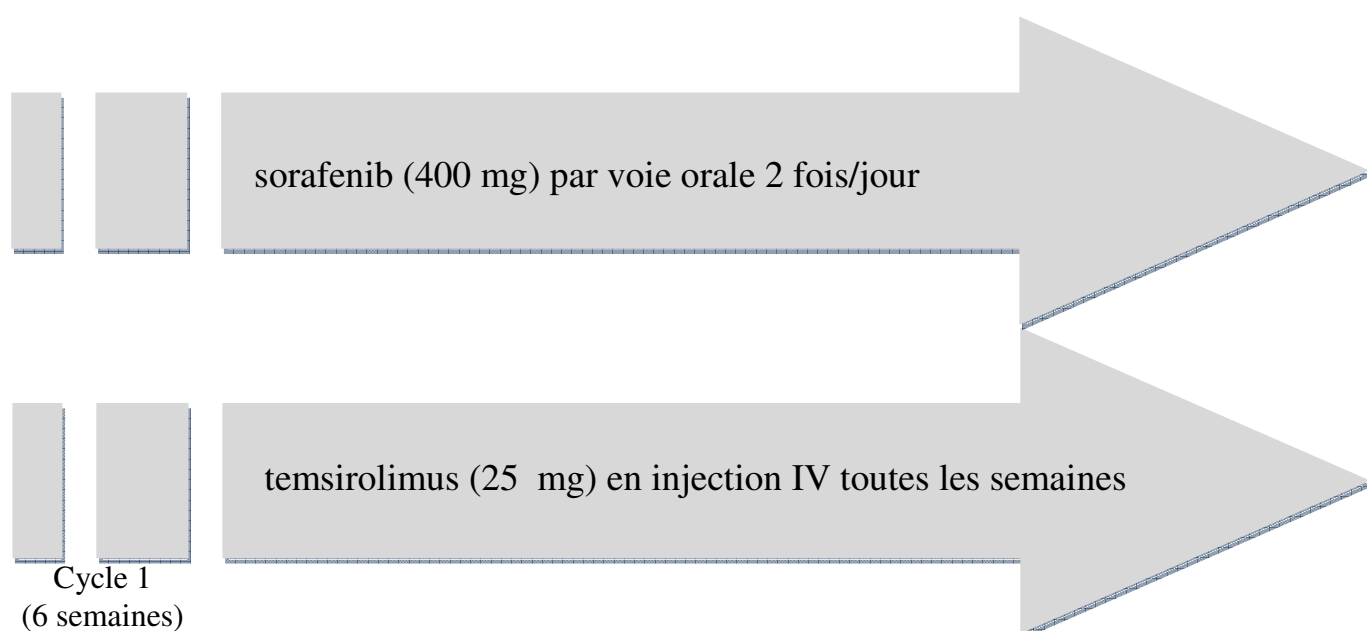
6.4.3. Phase III

6.4.3.1. Temsirolimus versus sorafenib en seconde ligne après un échec au sunitinib

Titre de l'étude	A randomized trial of temsirolimus <i>versus</i> sorafenib as second-line therapy in patients with advanced renal cell carcinoma who have failed first-line sunitinib therapy
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00474786
Phase	III
Design	Randomisée, en ouvert, 2 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	Sécurité, tolérance et efficacité (SSP)
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none">- Taux de réponse- Durée de la réponse- Carcinome rénal histologiquement confirmé- Au moins un cycle de traitement par sunitinib déjà reçu pendant 4 semaines consécutives- Au moins 2 semaines écoulées depuis le dernier traitement par sunitinib, radiothérapie et/ou chirurgie- Au moins une lésion mesurable par critère RECIST
Critères d'inclusion	
Nombre d'inclusion prévu	480
Date de début	Juillet 2007
Date de fin	Décembre 2009
Promoteur	Wyeth

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :

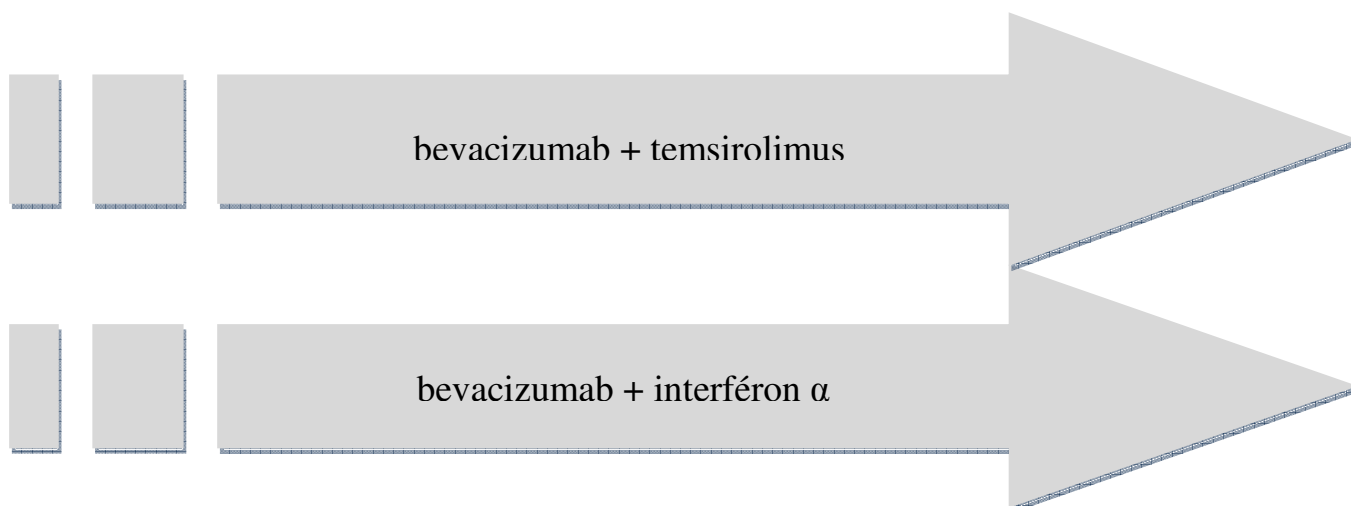


6.4.3.2. Essai INTORACT : temsirolimus plus bevacizumab versus bevacizumab plus interféron- α

Titre de l'étude	Phase 3b, randomized, open-label study of bevacizumab + temsirolimus <i>versus</i> bevacizumab + interféron- α as first-line treatment in subjects with advanced renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00631371
Phase	IIIb
Design	Randomisée, en ouvert, 2 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	- Sécurité - SG - RO
Critères d'inclusion	- Carcinome rénal à cellules claires histologiquement ou cytologiquement confirmé - Maladie mesurable par critère RECIST
Nombre d'inclusion prévu	800
Date de début	Mars 2008
Date de fin	Février 2012
Promoteur	Wyeth

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



6.5. Autres voies de développement et enjeux futurs

Le temsirolimus fait l'objet de nombreux essais cliniques aussi bien dans le cancer du rein que dans d'autres cancers.

6.5.1. Phase I d'association

■ Cancers avancés

L'association doxorubicine liposomale + bevacizumab + temsirolimus a été administrée à 12 patients. Six niveaux de dose étaient prévus. Sur les 6 patients évaluable, 2 patients (atteints d'un cancer de l'endomètre) ont eu une régression de la taille de leur tumeur de 25 % (critère RECIST) et un patient (cancer colorectal) a eu une régression de 15 %. Un patient a obtenu une stabilisation de maladie. Un des patients atteint d'un cancer de l'endomètre ayant régressé avait une maladie intra abdominale et a développé une fistule nécessitant l'hospitalisation. Les effets indésirables de grade 2 étaient : fatigue, stomatite. La dose retenue est : 20 mg/m² de doxorubicine et 5 mg/m² de bevacizumab tous les 21 jours + 25 mg de temsirolimus /semaine. Cette association a montré sa bonne tolérance et son activité antitumorale. Des analyses de biomarqueurs sont en cours (Moroney JW, 2009).

■ Tumeurs solides ou lymphomes

L'association temsirolimus (dose fixe à 25 mg/semaine) + IMC-A12 (3 doses croissantes) a été administrée à 11 patients. La MTD n'a pas encore été déterminé. Les effets indésirables de grade 1/2 les plus fréquents étaient : dysgueusie, fatigue, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, leucopénie, mucite, flash lumineux. Ceux de grade 3/4 étaient (durée < 7 jours) : nausée, vomissement, thrombocytopénie. Deux patients ont obtenu une stabilisation de maladie à 4 et 6 mois (atteints d'un cancer de la prostate et du sein métastatique respectivement). D'autres investigations sont en cours (Naing A, 2009).

■ Mélanome métastatique

L'association sorafenib + temsirolimus a été administrée à 22 patients. Cinq niveaux de dose étaient possibles. La MTD a été fixée à 400 mg le matin/200 mg l'après midi de sorafenib + 25 mg/semaine de temsirolimus. Les DLT relevées étaient : thrombocytopénie, syndrome main-pied, hypertriglycéridémie, élévation des enzymes hépatiques. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : rash, anorexie, flatulence, diarrhée, fatigue, insomnie, neuropathie, myalgie, céphalée, anémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypophosphatémie. Sur les 21 patients évaluable pour la réponse, 9 ont obtenu une stabilisation de maladie (Kim KB, 2009).

■ Tumeurs solides avancées

L'association temsirolimus + carboplatine + paclitaxel a été administrée à 31 patients. Six schémas de dose étaient possibles. Vingt sept patients étaient évaluables pour la tolérance et 26 pour la réponse. Trois DLT ont été relevées : fatigue, thrombocytopénie et infection. Sur les 26 patients évaluables, 10 ont obtenu une réponse partielle de durée médiane 7,1 mois et 12 une stabilisation de durée médiane 7,9 mois. La dose recommandée était de 175 mg/m² de paclitaxel au jour 1, AUC6 de carboplatine au jour 1 et 25 mg de temsirolimus aux jours 1 et 8 (Oza AM, 2009).

■ Glioblastome multiforme

○ Récidivant (phase I/II)

En phase I, l'association sorafenib + temsirolimus a été administrée à 13 patients. La MTD a été fixée à 400 mg de sorafenib 2 fois/jour + 25 mg de temsirolimus/semaine. Les DLT relevées étaient : thrombocytopénie, élévation des transaminases, hypophosphatémie, fatigue, diarrhée, hyperlipidémie. Il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique entre les deux produits.

En phase II, 19 patients ont été inclus. Tous les patients ont eu une progression de leur maladie à 6 mois. L'étude s'est arrêtée là. L'association temsirolimus + sorafenib n'a pas montré d'efficacité dans cette indication (Wen PY, 2009).

○ Récemment diagnostiqué

L'association temsirolimus (dose croissante) + temozolomide (TMZ)/radiothérapie a été administrée à 17 patients. Le temsirolimus était administré pendant le traitement par TMZ/radiothérapie et TMZ/radiothérapie était ensuite administré seul en adjuvant. Trois décès de cause infectieuse sont survenus durant cet essai. La combinaison temsirolimus + TMZ/radiothérapie était bien tolérée mais le régime adjuvant par TMZ/radiothérapie était associé à un risque fort d'apparition d'infections opportunistes (Sarkaria JN, 2009).

■ Gliome malin récidivant (phase I/II)

En phase I, l'association erlotinib + temsirolimus a été administrée à 22 patients atteints de gliome anaplasique ou de glioblastome multiforme. La MTD a été fixée à 150 mg d'erlotinib/jour + 15 mg de temsirolimus/semaine. Les DLT relevées étaient : rash, mucite, fonction hépatique anormale. Il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique entre les deux produits.

En phase II, 56 patients (dont 12 de la phase I traité à la MTD) ont été inclus. Chez les patients atteints de gliome anaplasique : 12,5 % de réponse partielle et autant de stabilisation de maladie ont été observées. La SSP de la maladie à 6 mois était de 6,25 %. Chez les patients atteints de glioblastome multiforme : aucune réponse partielle et 30 % de stabilisation de maladie ont été observées. La SSP de la maladie à 6 mois était de 12,5 % (Chang SM, 2009).

6.5.2. Phase II

■ Cancer du sein métastatique ou localement avancé

Cent neuf patientes ont reçu 75 ou 250 mg de temsirolimus par semaine en N^{ième} ligne de traitement. Dix réponses partielles ont été observées et le temps médian jusqu'à progression était de 12 semaines. L'efficacité était similaire pour les deux doses mais la toxicité plus importante à 250 mg (dépression de grade 3/4). Les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquents étaient : mucite, rash maculopapuleux et nausée. Ceux de grade 3/4 étaient : mucite, leucopénie, hyperglycémie, somnolence, thrombocytopénie, dépression (Chan S, 2005).

Par ailleurs, une part anti-angiogénique dans l'activité antitumorale du temsirolimus a été mise en évidence lors d'études sur des lignées cellulaires de cancer du sein (Del Bufalo D, 2006).

■ Cancer de l'endomètre métastatique ou récidivant

- pas de chimiothérapie préalable

Trente et une patientes (naïve de chimiothérapie, une hormonothérapie possible) ont reçu 25 mg de temsirolimus par semaine. Sur les 19 patientes évaluables pour la réponse : un taux de réponse partielle de 26 % (5 patientes), un taux de stabilité tumorale de 63 % (12 patientes) et un taux de progression de 11 % (2 patientes) ont été observés (Oza AM, 2006).

- Chimiothérapie préalable

Vingt sept patientes (ayant déjà reçu une chimiothérapie et éventuellement une radiothérapie ou une hormonothérapie) ont reçu 25 mg de temsirolimus par semaine. Un taux de réponse partielle de 7,4 % (2 patientes), un taux de stabilité tumorale (durée médiane de 3,5 mois) de 44 % (12 patientes) et un taux de progression de 41,7 % (10 patientes) ont été observés. Les effets indésirables de grade 3/4 survenus étaient : lymphopénie, anémie, pneumonie, mucite,

fatigue, douleurs abdominales, hypokaliémie, hyperglycémie, hypoalbuminémie, hypophosphatémie (Oza AM, 2008).

▣ Glioblastome multiforme récidivant

- Soixante cinq patients (ayant déjà reçu une chimiothérapie) ont été traités par 250 mg de temsirolimus par semaine. Des améliorations objectivées par l'IRM ont été observées chez 20 patients (36 %). La SSP de la maladie à 6 mois était de 7,8 % et la SG de 4,4 mois.

Le temps médian jusqu'à progression était de 2,3 mois et était significativement plus long chez les répondeurs que chez les non-répondeurs (5,4 mois contre 1,9 mois). Les effets indésirables non hématologiques de grade 3/4 étaient survenus chez 51 % des patients (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) et ceux hématologiques chez 11 % des patients (Galanis E, 2005).

- Quarante trois patients (ayant déjà reçu une chimiothérapie) ont été traités par 250 mg de temsirolimus par semaine. Deux réponses partielles et 20 stabilisations tumorales ont été observées. La SSP médiane n'était que de 9 semaines (Chang SM, 2005).

▣ Mélanome métastatique

Vingt et un patients déjà traités par chimiothérapie ou autre ont reçu 250 mg de temsirolimus par semaine. Une seule réponse à 2 mois a été observée. Le temps médian jusqu'à progression était de 10 semaines et la SG de 5 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : rash, stomatite, diarrhée, hyperlipidémie. Le temsirolimus n'a pas montré d'activité antitumorale dans cette indication (Margolin K, 2005).

▣ Carcinome bronchique à petites cellules

Quatre vingt cinq patients (ayant répondu ou non à une chimiothérapie par cisplatine ou carboplatine + etoposide ou irinotecan) ont reçu 25 ou 250 mg de temsirolimus. La SG était de 8,8 mois et la SSP à 1 an était de 4,7 %. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : thrombocytopenie, hypophosphatémie, fatigue, neutropénie. Le temsirolimus n'a pas montré d'activité antitumorale dans cette indication (Pandya KJ, 2007).

▣ Sarcome des tissus mous avancé

Quarante et un patients ont reçu 25 mg de temsirolimus par semaine. Quarante deux % des patients ont eu un effet indésirable de grade 3. Une progression de la maladie a été observée chez 28 patients et 10 patients sont décédés. Le temps médian jusqu'à progression était de 2 mois. Le temsirolimus n'a pas montré d'activité antitumorale dans cette indication (Okuno SH, 2006).

6.5.3. Phase III ayant conduit à une extension d'indication dans le lymphome du manteau

6.5.3.1. Présentation de la pathologie

Le LCM est une affection lymphoproliférative reconnue comme un sous-type clinico-pathologique du lymphome B. Le LCM représente approximativement 6 % des cas de lymphomes non-Hodgkiniens. Il est plus fréquent après l'âge de 50 ans, le ratio homme/femme étant d'au moins 3 :1 (www.orphanet.net).

6.5.3.2. Description et résultats de l'essai

Il s'agit d'un essai multicentrique en ambulatoire, en ouvert, randomisé et contrôlé, comparant deux schémas posologiques différents de temsirolimus avec une thérapie au choix de l'investigateur, chez 162 patients atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire (Hess G, 2008) (RCP TORISEL®). Etaient éligibles pour cette étude les sujets atteints de LCM (confirmé par histologie, immunophénotype, et analyse de la cycline D1) ayant reçu 2 à 7 traitements antérieurs, dont des anthracyclines et des agents alkylants, et le rituximab (et pouvant inclure la transfusion de cellules souches hématopoïétiques), et dont la maladie était en rechute et/ou réfractaire.

Les sujets ont été randomisés dans la proportion 1/1/1 pour recevoir 175 mg de temsirolimus IV (3 doses hebdomadaires successives) suivi par 75 mg une fois par semaine (n = 54), 175 mg de temsirolimus IV (3 doses hebdomadaires successives) suivi par 25 mg une fois par semaine (n = 54), ou la monothérapie au choix de l'investigateur (telle que spécifiée dans le protocole ; n = 54).

Les thérapies au choix de l'investigateur étaient les suivantes :

- gemcitabine (IV : 22 [41,5 %]),
- fludarabine (IV : 12 [22,6 %] ou orale : 2 [3,8 %]),
- chlorambucil (orale : 3 [5,7 %]),
- cladribine (IV : 3 [5,7 %]), étoposide (IV : 3 [5,7 %]),

- cyclophosphamide (oral : 2 [3,8 %]),
- thalidomide (orale : 2 [3,8 %]),
- vinblastine (IV : 2 [3,8 %]),
- alemtuzumab (IV : 1 [1,9 %]),
- lénalidomide (oral : 1 [1,9 %]).

Le critère primaire de jugement de l'étude était la SSP, évaluée par un radiologue indépendant et un examen oncologique. Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG et le taux RO.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Paramètre	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Choix de l'Investigateur n = 54	Valeur p	Risque relatif (IC 97,5%) ^a
Survie médiane sans progression ^b Mois (IC 97,5%)	4,8 (3,1 ; 8,1)	1,9 (1,6 ; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25 ; 0,78)
Taux de réponse objective ^b % (IC 95%)	22,2 (11,1 ; 33,3)	1,9 (0,0 ; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Survie globale Mois (IC 95%)	12,8 (8,6 ; 22,3)	10,3 (5,8 ; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49 ; 1,24)
Taux de survie à un an % (IC 97,5%)	0,47 (0,31 ; 0,61)	0,46 (0,30 ; 0,60)		

^aComparé au Choix de l'Investigateur sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox.

^bL'évaluation de la maladie est basée sur une évaluation radiographique par des radiologistes indépendants et sur une évaluation des données cliniques par des oncologistes indépendants.

^cComparé au Choix de l'Investigateur sur la base du test du *log-rank*.

^dComparé au Choix de l'Investigateur seul sur la base du test exact de Fisher.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; NA = sans objet.

Tableau 7 : Résumé des résultats d'efficacité

(RCP TORISEL®)

Le temsirolimus 175/75 (175 mg de temsirolimus une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par 75 mg une fois par semaine) a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au choix de l'investigateur chez les patients atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire (risque relatif = 0,44 ; valeur p = 0,0009). La médiane de la SSP dans le groupe temsirolimus 175/75 mg (4,8 mois) a été prolongée de 2,9 mois par rapport au groupe choix de l'investigateur (1,9 mois). La SG a été similaire.

Sur le critère secondaire du taux de RO, le temsirolimus a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport au choix de l'investigateur. Les évaluations de la SSP et du taux de RO étaient basées sur une évaluation radiologique indépendante de la réponse tumorale effectuée en aveugle, en utilisant les critères définis par l'International Workshop Criteria.

Le bras de traitement temsirolimus 175 mg (trois doses hebdomadaires successives) puis 25 mg par semaine n'a pas entraîné une augmentation significative de la SSP par rapport au choix de l'investigateur (médiane : 3,4 versus 1,9 mois ; risque relatif = 0,65 ; IC = 0,39 à 1,10 ; p = 0,0618).

Il n'y a pas eu de différence en termes d'efficacité concernant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique ou les caractéristiques de la maladie à l'inclusion des patients.

6.6. Etudes de phase IV : suivi de l'utilisation en pratique du TORISEL®

■ Etude prospective en Allemagne : mise en place d'un registre (Pelz HF, 2009)

En oncologie, la fréquence des Serious Adverse Events (SAE) spontanés est faible. Pour mieux identifier le vrai profil de sécurité des nouveaux médicaments approuvés, le relevé des données de pharmacovigilance post-commercialisation est essentiel. Une étude non interventionnelle est tout à fait utile pour cela.

Pour évaluer de façon prospective l'utilisation du temsirolimus dans le système de santé, un enregistrement des patients atteints de carcinome rénal avancé ou métastatique et traités par temsirolimus a débuté en Allemagne.

L'objectif primaire est le suivant : évaluation du profil de sécurité du temsirolimus.

Les objectifs secondaires sont :

- tolérance et activité du temsirolimus,
- profil, comorbidités et caractéristiques des patients,
- ordre des thérapies systémiques dans le traitement du carcinome rénal métastatique ou avancé.

Les critères d'inclusion sont :

- carcinome rénal avancé ou métastatique histologiquement confirmé et traité par TORISEL®,
- consentement signé par le patient.

Avec l'accord du comité d'éthique et des Autorités, l'enregistrement a commencé en Allemagne en janvier 2008. Cette étude est réalisée par le département médical des laboratoires Wyeth avec la collaboration d'un comité scientifique.

A la date du 15 décembre 2008, 124 centres avaient inclus 130 patients. Des données sont disponibles pour 68 patients (57 hommes et 11 femmes d'âge médian 65,8 ans et d'indice de Karnofsky médian de 75 %). Trente deux patients ont subi 90 SAE, dont 15 patients pour 40 SAE (16 considérés comme liés à la prise de TORISEL® et 24 comme non liés, par le médecin).

■ Etude rétrospective dans une clinique de Cleveland (Ohio, USA) (Schwandt A, 2009)

Une étude rétrospective des patients atteints de carcinome rénal métastatique traités par TORISEL® (et ayant déjà reçu un précédent traitement par une thérapie ciblant le VEGF) a été menée à la Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute.

Trente patients dont les caractéristiques sont détaillées ci-dessous y avaient été traités :

- âge médian : 60 ans,
- 70 % d'hommes,
- 83 % d'antécédent de néphrectomie,
- 70 % d'histologie « à cellules claires »,
- ECOG de 0 dans 67 % des cas et 1 dans 33 %,
- pronostic selon l'échelle MSKCC :
 - o favorable (20 %)
 - o intermédiaire (53 %)
 - o mauvais (17 %),
- pronostic selon l'échelle de la clinique :
 - o favorable (17 %)
 - o intermédiaire (43 %)
 - o mauvais (40 %),
- 83 % avaient plus de 3 sites métastatiques,
- 17 % avaient des antécédents de métastases traitées,
- tous les patients ont été traités par au moins une thérapie ciblant le VEGF (90 % sunitinib, 70 % sorafenib, 27 % un autre anti-VEGF et 63 % sunitinib et sorafenib).

A ce jour, la dose médiane délivrée est de 23 mg/semaine.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient :

- fatigue (90 %),
- anémie (66 %),
- hypertriglycémie (66 %),
- hyperglycémie (52 %),
- thrombocytopenie (45 %),
- hypercholestérolémie (45 %),
- rash (45 %),
- élévation de la créatinine (41 %),
- anorexie (38 %).

Cinquante trois % ont du avoir une interruption de traitement suite à la survenue d'effets indésirables.

Soixante deux % ont subi une toxicité de grade 3/4 : fatigue, rash, oedème, dyspnée, pneumonie, cytopénie, hyperkaliémie, insuffisance rénale et hypertriglycémie.

La meilleure réponse obtenue est une stabilisation de la maladie dans 67 % des cas. La SSP médiane de la maladie était de 3,7 mois et la SG de 6,6 mois.

Le traitement par temsirolimus après une précédente thérapie par un anti-VEGF est faisable, avec une fréquence d'effets indésirables plus élevée que chez des patients à mauvais pronostic non traités précédemment.

7. DEVELOPPEMENT DE L'EVEROLIMUS

L'everolimus, commercialisé aux Etats-Unis et en Europe sous le nom de AFINITOR® est développé par le laboratoire Novartis. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

7.1. Historique de la molécule

L'everolimus est une molécule déjà utilisée en clinique en immunothérapie sous le nom de CERTICAN®.

Le laboratoire Novartis a obtenu une AMM européenne pour le CERTICAN® le 15/04/2004 par une procédure de reconnaissance mutuelle, dans l'indication de prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque (RCP de CERTICAN®).

Depuis la découverte de l'intérêt des inhibiteurs de mTOR en cancérologie, l'everolimus (ou RAD001) fait partie d'un vaste programme de développement clinique. Il est testé dans diverses phases I à III dans de nombreux cancers (<http://www.rad001inoncology.com>) :

- adénocarcinome rénal avancé

Novartis a mis en place le programme RECORD (REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001, given Daily),

- tumeur neuroendocrine (pancréas, tumeur carcinoïde...)

Novartis a mis en place le programme RADIANT (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors),

- lymphome (lymphome de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien...)

Novartis a mis en place le programme PILLAR (PIvotaL Lymphoma triAls of RAD001),

- cancer colorectal

Novartis a mis en place le programme TRACT (Therapy with RAD001 for Advanced Colorectal cancer Treatment),

- cancer du sein

Novartis réalise plusieurs essais cliniques (CRAD001J2101 et CRAD001J2102),

- cancer des poumons non à petites cellules.
-

Le 30 mars 2009, la Food and Drug Administration (FDA, Autorité de Santé aux Etats-Unis) a accordé une AMM à AFINITOR®, dans l'indication de cancer du rein avancé après échec d'un traitement avec sunitinib et sorafenib.

En Europe, cette approbation par l'EMA a été donnée le 3 août 2009.

7.2.Principaux résultats d'essais impliquant l'everolimus dans le cancer du rein

De nombreux essais de phase I et II, en monothérapie ou en association, ont permis de tester l'everolimus en clinique. Les résultats obtenus ont mené à une phase III déterminante pour l'obtention de l'AMM.

7.2.1. Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie

Lors de ces études, l'everolimus a été administré de façon hebdomadaire à des doses allant jusqu'à 70 mg ou quotidiennement à des doses allant de 2,5 à 10 mg. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : rash faible à modéré, stomatite, fatigue, hyperlipidémie, neutropénie, hyperglycémie, nausée, vomissement, diarrhée, anorexie. Il n'y a pas eu d'infections sévères laissant supposer une immunosuppression. La MTD n'a pas été atteinte dans le schéma quotidien. Elle semblait être de 70 mg dans le schéma hebdomadaire. L'inhibition de mTOR a été atteinte aux doses de 20 mg/semaine ou 5 mg/jour, par mesure des activités de p70S6K dans les Plasma Blood Mononuclear Cells (PBMC) et des biomarqueurs dans les tissus tumoraux et de la peau. La corrélation avec l'activité antitumorale de l'everolimus a été faite plus tôt grâce à des mesures pharmacodynamiques chez un modèle de rat, montrant la réduction de la phosphorylation de p70S6K dans les PBMC et des modifications de l'expression de p70S6K et 4E-BP1 dans des échantillons de tissu prostatique humains. La combinaison de ces données a mené au développement d'un modèle PK/PD pouvant être utilisé pour de nouvelles études. Lors de ces études, 5/12 patients atteints de carcinome rénal ont obtenu une stabilisation de leur maladie à 6 mois. Enfin, la dose proposée était de 5/10 mg/jour ou 20-50 mg/semaine (Konings IRHM, 2009).

7.2.2. Phases I d'association

Les principaux résultats des études de phase I associant l'everolimus à d'autres molécules dans le cancer du rein sont les suivants :

■ **RAD001 + PTZ/ZK (inhibiteur de tyrosine kinase anti pan-VEGFR)**

Chez 13 patients ayant un cancer du rein métastatique, une réponse partielle pour 2 patients et une stabilisation > 3 mois pour 8 patients ont été obtenues.

La SSP médiane était de 6 mois. Les DLT étaient de grade 3 : diarrhée, fatigue, hypertriglycémie, asthénie et mucite (Specia JC, 2007).

■ RAD001 + sorafenib

Chez 10 patients ayant un cancer du rein à cellules claires métastatique, 3 patients ont obtenu une réponse partielle, 2 patients une stabilisation à 6 et à 9 mois et 5 une progression de la maladie. Il n'y aurait pas d'interaction pharmacocinétique entre les deux molécules. Les effets indésirables relevés étaient : lymphopénie, syncope, hypophosphatémie, diarrhée, œdème, hypoalbuminurie, hyponatrémie, infection dentaire, photosensibilité, hypertension etc (Rosenberg JE, 2008).

■ RAD001 + sorafenib

Treize patients atteints de carcinome rénal métastatique à cellules claires ont été inclus et 12 étaient évaluable. Sept patients ont obtenu une réponse partielle, 4 une stabilisation de leur maladie à 3 mois et 1 une progression de sa maladie. Les effets indésirables les plus fréquents de grade 1/2 étaient : syndrome main-pied, rash, diarrhée, stomatite et ceux de grade 3/4: syndrome main-pied, pneumonie, effusion pleurale et thrombocytopenie (Giessinger S, 2008).

7.2.3. Phases II

7.2.3.1. En monothérapie

■ RAD001 a été administré quotidiennement à la dose de 10 mg à des patients atteints de carcinome rénal métastatique à cellules claires (pas plus d'un traitement précédent). Quarante et un patients ont été inclus mais seulement 37 étaient évaluable pour la réponse et la tolérance. Douze réponses partielles et 19 stabilités de maladie à 3 mois ont été observées. La durée médiane du traitement était de 8 mois. La SG était de 11,5 mois. Les effets indésirables rapportés étaient : mucite, rash, pneumonie, hypophosphatémie, hyperglycémie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, thrombocytopenie, anémie etc (Jac J, 2007). Des patients supplémentaires ayant connu un échec par sunitinib ou sorafenib pourront être inclus.

■ RAD001 a été administré quotidiennement à la dose de 10 mg à des patients atteints de carcinome rénal métastatique à cellules claires (pas plus de deux échecs de thérapies précédentes dont un par sunitinib ou sorafenib). Vingt deux patients ont été inclus, traités et évalués pour la tolérance mais seulement 19 pour la réponse. Trois réponses partielles et 14 stabilités de maladie à 3 mois ont été observées. La SSP médiane de la maladie était de 5,5 mois et la SG de 8 mois. La plupart des effets indésirables était de grade 1/2 (sauf pneumonie de grade 3/4) (Jac J, 2008).

■ Dans le cancer du rein métastatique à cellules claires, 39 patients ayant déjà reçu au moins un traitement ont été traités par RAD001 (10 mg/jour). Chez les 37 patients évaluables pour la réponse :

- la SSP médiane de la maladie était de 11,2 mois,
- la SG était de 22,1 mois,
- 5 réponses partielles, 27 stabilisations de maladie > 3 mois et 21 stabilisations de maladie > 6 mois ont été observées.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées, anorexie, diarrhée, stomatite, pneumonie et rash (Amato RJ, 2009).

7.2.3.2.En association

■ RAD001 + imatinib

Dans le cancer du rein métastatique, 14 patients ayant déjà reçu un traitement précédent ont été traités par l'association RAD001 + imatinib. Sur les 10 patients évaluables pour la réponse, 3 n'ont pas eu de progression de leur maladie à 3 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausée, œdème, augmentation de la créatinine, fatigue, élévation des transaminases, thrombocytopénie, leucopénie, toux, diarrhée, rash, effusion pleurale, douleurs abdominales etc (Chan JS, 2007).

■ RAD001 + bevacizumab

Dans le cancer du rein récidivant, chez 59 patients dont la moitié avaient reçu un traitement par sorafenib ou sunitinib, l'everolimus a été administré en association au bevacizumab : un taux de réponse partielle de 21 % et un taux de stabilité tumorale de 69 % ont été observés (Whorf RC, 2008) (voir plus de détails ci-dessous).

7.2.4. Essai de phase III ayant conduit à l'AMM initiale dans le carcinome rénal

Cet essai fait partie du programme RECORD.

7.2.4.1. Description de l'essai

Une étude de phase III multicentrique internationale randomisée en double aveugle a été menée comparant AFINITOR® 10 mg/jour au placebo, administrés tous les deux en association avec un traitement symptomatique optimal (*BSC - best supportive care*) chez des patients ayant un cancer du rein métastatique dont la maladie avait progressé sous ou après un traitement par un VEGFR-TKI (inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (sunitinib, sorafenib ou sunitinib plus sorafenib)). Un traitement antérieur par le bevacizumab et l'interféron- α était également autorisé. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (groupes à risque faible *versus* intermédiaire *versus* élevé) et du traitement anticancéreux antérieur (1 *versus* 2 VEGFR-TKI).

Après documentation d'une progression radiologique, l'aveugle pouvait être levé par l'investigateur : les patients randomisés dans le groupe placebo ont pu alors recevoir AFINITOR® 10 mg/jour en ouvert. Le Comité indépendant de surveillance a recommandé d'arrêter cette étude au moment de la deuxième analyse intermédiaire car le critère principal avait été atteint (RCP AFINITOR®).

Titre de l'étude	A randomized, open-label, multicenter phase III study to compare bevacizumab plus RAD001 <i>versus</i> interferon α -2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00410124
Phase	III
Design	Randomisée, en double aveugle, contrôlé <i>versus</i> placebo
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie documentée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) et évaluée en aveugle par un comité d'évaluation centralisé indépendant.
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none">- SG- Taux de réponse tumorale objective et durée de la réponse- Sécurité d'emploi- Qualité de vie- Symptômes liés à la maladie

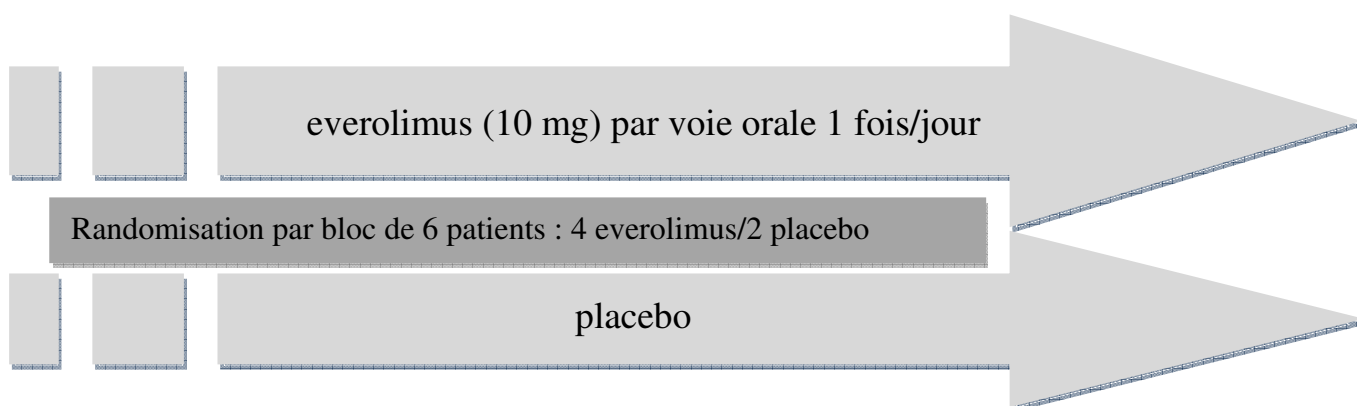
Critères d'inclusion

- A partir de 18 ans
- Carcinome rénal métastatique à cellules claires (confirmation histologique ou cytologique)
- Possibles traitements antérieurs par cytokines (interféron, IL-2) et/ou inhibiteurs des récepteurs au VEGF (bevacizumab)
- Indice de Karnofsky ≥ 70 %
- Fonctions rénale, hépatique et osseuse correctes
- Espérance de vie estimée > 3 mois
- Pas de patients ayant de métastase du système nerveux central
- Pas de précédente thérapie par un inhibiteur de mTOR (temsirolimus)
- Pas de conditions médicales instables (diabète, angor instable, infarctus du myocarde récent...)
- Pas de participation à un autre essai clinique dans les 4 semaines précédant la randomisation.

Nombre d'inclusion prévu	410 (272 ont reçu de l'everolimus et 138 le placebo)
Date de début	Octobre 2006
Date de fin	Décembre 2008
Promoteur	Novartis

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude s'est déroulée selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



7.2.4.2. Résultats de l'essai

■ Caractéristiques de la population (Motzer RJ, 2008) (RCP AFINITOR®)

Au total, 416 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir AFINITOR® (n = 277) ou le placebo (n = 139). Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées (âge médian 61 ans ; [intervalle 27-85 ans], hommes 78 %, caucasiens 88 %, nombre de traitements antérieurs par un VEGFR-TKI [1 -74 %, 2 -26 %]).

Le tableau ci-dessous représente les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients dans les deux groupes (Tableau 8).

La maladie a progressé chez 71 % des patients du groupe everolimus et 79 % des patients du groupe placebo lorsqu'ils étaient sous une autre thérapie. Le traitement était en cours pour 51 % des patients du groupe everolimus et 22 % du groupe placebo au moment de cette analyse intermédiaire.

	Everolimus group (N=272)	Placebo group (N=138)
Age (years)	61 (27–85)	60 (29–79)
Sex		
Male	212 (78%)	105 (76%)
Female	60 (22%)	33 (24%)
Karnofsky performance status		
100	75 (28%)	40 (29%)
90	98 (36%)	53 (38%)
80	70 (26%)	30 (22%)
70	28 (10%)	15 (11%)
Missing	1 (<1%)	0
MSKCC risk factors for second-line therapy*		
Favourable	79 (29%)	39 (28%)
Intermediate	153 (56%)	78 (57%)
Poor	40 (15%)	21 (15%)
Previous treatment with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors		
Sunitinib only	124 (46%)	60 (43%)
Sorafenib only	77 (28%)	42 (30%)
Both sunitinib and sorafenib	71 (26%)	36 (26%)
Other previous systemic therapy		
Interferon	138 (51%)	72 (52%)
Interleukin 2	60 (22%)	33 (24%)
Chemotherapy	36 (13%)	22 (16%)
Bevacizumab	24 (9%)	14 (10%)
Previous surgery (nephrectomy)	262 (96%)	131 (95%)
Previous radiotherapy	83 (31%)	38 (28%)
Common sites of metastases		
Lymph nodes	203 (75%)	98 (71%)
Lung	199 (73%)	112 (81%)
Bone	100 (37%)	43 (31%)
Liver	94 (35%)	49 (36%)
Number of disease sites†		
1	26 (10%)	14 (10%)
2	67 (25%)	35 (25%)
3	87 (32%)	41 (30%)
≥4	88 (32%)	45 (33%)

Data are median (range) or n (%). * Risk factors associated with shorter survival in second-line therapy were low serum haemoglobin, raised corrected serum calcium, and poor performance status; favourable=no risk factors, intermediate=one risk factor, poor=two or more risk factors.† As per baseline assessment for independent central radiology review; seven patients did not have centrally reviewed tumour assessments.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et de la maladie

(Motzer RJ, 2008)

■ Données d'efficacité (Motzer RJ, 2008) (RCP AFINITOR®)

AFINITOR® était supérieur au placebo sur le critère principal de SSP, avec une réduction statistiquement significative de 67 % du risque de progression ou décès.

Les taux de SSP à 6 mois étaient de 36 % dans le groupe AFINITOR® comparé à 9 % dans le groupe placebo.

Des réponses tumorales objectives confirmées ont été observées chez 5 patients (2 %) traités par AFINITOR® et chez aucun patient recevant le placebo. Ainsi, le bénéfice en termes de SSP concerne essentiellement la population présentant une stabilisation de la maladie (correspondant à 67 % du groupe de traitement par AFINITOR®).

Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été observée sur la SG (Hazard ratio 0,87 intervalle de confiance [0,65-1,17] ; $p = 0,177$). Le traitement par AFINITOR® en ouvert après progression chez les patients qui avaient reçu préalablement du placebo (cross over) ne permettait pas la mise en évidence d'une différence pour le critère de SG entre les deux bras.

Les différents résultats d'efficacité sont présentés ci-dessous (Tableau 9, Figure 50, Figure 51, Figure 52). Ainsi :

- la SSP médiane de la maladie était significativement plus allongée dans le groupe everolimus que placebo : 4 mois versus 1,9 mois (médiane),
- la probabilité à 6 mois que la maladie n'ait pas évolué est de 26 % pour le groupe everolimus contre 2 % pour le groupe placebo.

Des analyses exploratoires ont été réalisées pour confirmer l'homogénéité du traitement en fonction des sous groupes de patients (traitement précédent, age, géographie, sexe...)

La robustesse des résultats a également été confirmée.

	Everolimus group (N=272)	Placebo group (N=138)
Progression-free survival		
Number of progression events (independent central review)	101 (37%)	90 (65%)
Progression	85 (31%)	82 (59%)
Death	16 (6%)	8 (6%)
Censored	171 (63%)	48 (35%)
Best objective response (independent central review)		
Partial response rate	3 (1%)	0
Disease stabilisation*	171 (63%)	44 (32%)
Progressive disease	53 (19%)	63 (46%)
Disease could not be assessed	45 (17%)	31 (22%)
Overall survival		
Number of deaths	42 (15%)	26 (19%)

* Stable disease was defined as disease that remained unchanged for at least 56 days.

Tableau 9 : Résumé des résultats d'efficacité

(Motzer RJ, 2008)

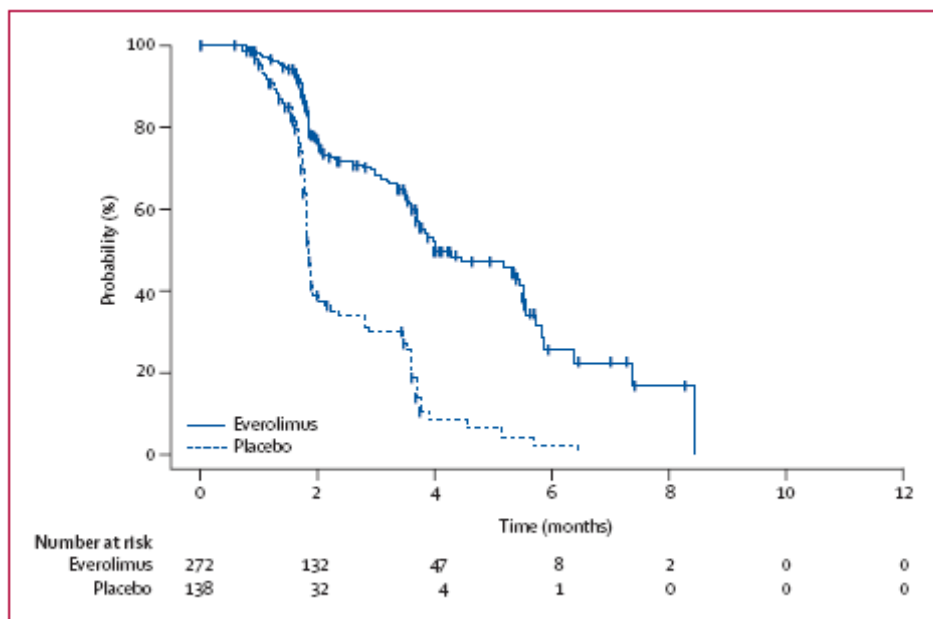
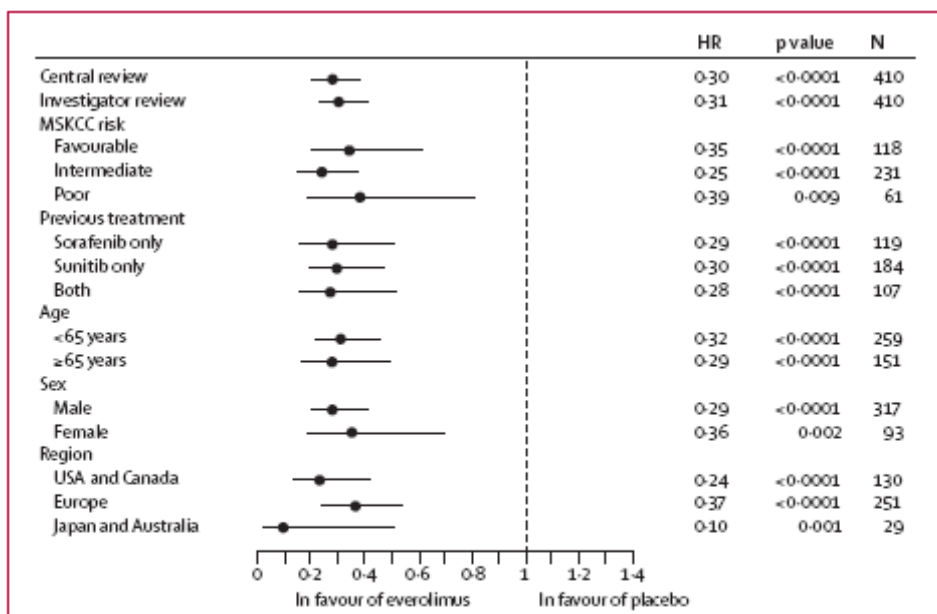


Figure 50 : Estimations des durées de survie sans progression de la maladie par Kaplan-

Meier

(Motzer RJ, 2008)



Les valeurs de p pour les analyses en sous-groupes sont basées sur un test log rank non stratifié. HR=hazard ratio

Figure 51 : SSP (analyses de sensibilité et sous-groupes prédéfinis, comité indépendant de lecture)
(Motzer RJ, 2008)

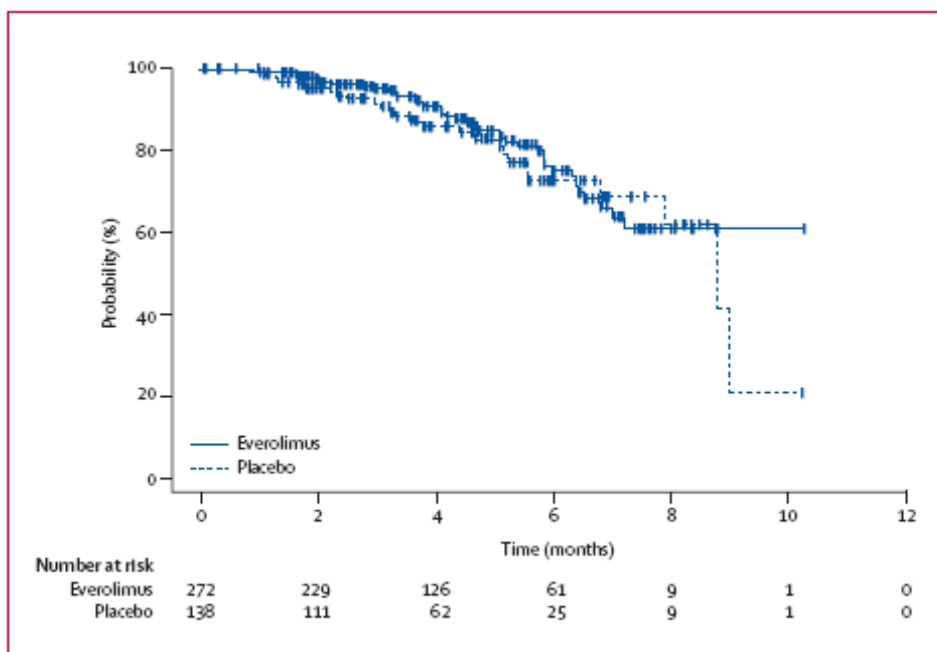


Figure 52 : Estimations des durées de survie globale par Kaplan-Meier
(Motzer RJ, 2008)

■ Données de tolérance (événements indésirables) (Motzer RJ, 2008)

Le tableau ci-dessous représente les effets indésirables notifiés durant l'essai clinique (Tableau 10). Ainsi :

- les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe everolimus que placebo. Ils étaient surtout de grade 1 ou 2,
- les effets indésirables de grade 3 et 4 concernaient surtout le groupe everolimus avec des stomatites, infections et pneumonies, hyperglycémies, anémies, lymphopénies et hypophosphatémies,
- les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe everolimus étaient de type stomatites, rashes, diarrhées, fatigues, asthénies,
- la toxicité de l'everolimus a conduit à l'arrêt du traitement de 10 % des patients contre 4 % dans le groupe placebo.

Adverse event	Everolimus group (N=269)			Placebo group (N=135)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Adverse event						
Stomatitis*†	107 (40%)	9 (3%)	0	11 (8%)	0	0
Rash	66 (25%)	2 (<1%)	0	6 (4%)	0	0
Fatigue	53 (20%)	8 (3%)	0	22 (16%)	1 (<1%)	0
Asthenia	48 (18%)	4 (1%)	0	11 (8%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	46 (17%)	4 (1%)	0	4 (3%)	0	0
Anorexia	44 (16%)	1 (<1%)	0	8 (6%)	0	0
Nausea	41 (15%)	0	0	11 (8%)	0	0
Mucosal inflammation	39 (14%)	3 (1%)	0	3 (2%)	0	0
Vomiting	32 (12%)	0	0	5 (4%)	0	0
Cough	32 (12%)	0	0	5 (4%)	0	0
Dry skin	29 (11%)	1 (<1%)	0	5 (4%)	0	0
Infections* ‡	27 (10%)	6 (2%)	3 (1%)	3 (2%)	0	0
Pneumonitis§	22 (8%)	8 (3%)	0	0	0	0
Dyspnoea	22 (8%)	4 (1%)	0	3 (2%)	0	0
Laboratory abnormality						
Anaemia	244 (91%)	24 (9%)	1 (<1%)	103 (76%)	7 (5%)	0
Hypercholesterolaemia*	205 (76%)	9 (3%)	0	43 (32%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	191 (71%)	2 (<1%)	0	41 (30%)	0	0
Hyperglycaemia*	135 (50%)	31 (12%)	0	31 (23%)	2 (1%)	0
Raised creatinine	125 (46%)	1 (<1%)	0	44 (33%)	0	0
Lymphopenia*	114 (42%)	38 (14%)	4 (1%)	39 (29%)	7 (5%)	0
Raised alkaline phosphatase	101 (37%)	2 (<1%)	0	40 (30%)	2 (1%)	0
Hypophosphataemia*	87 (32%)	12 (4%)	0	9 (7%)	0	0
Leukopenia	70 (26%)	0	0	11 (8%)	0	1 (<1%)
Raised aspartate aminotransferase	56 (21%)	1 (<1%)	0	9 (7%)	0	0
Thrombocytopenia	55 (20%)	2 (<1%)	0	3 (2%)	0	1 (<1%)
Raised alanine aminotransferase	48 (18%)	1 (<1%)	0	5 (4%)	0	0
Hypocalcaemia	46 (17%)	0	0	8 (6%)	0	0
Neutropenia	29 (11%)	0	0	4 (3%)	0	0

*Sum of grade 3 and 4 events significantly different between everolimus group and placebo group (two-sided Fisher's exact test): stomatitis, p=0.03; infections, p=0.03; hypercholesterolaemia, p=0.03; hyperglycaemia, p<0.0001; lymphopenia, p=0.002; hypophosphataemia, p=0.01. No adaption for multiple testing was done. †Includes aphthous stomatitis, mouth ulceration, and stomatitis. ‡Includes all infections. §Includes interstitial lung disease, lung infiltration, pneumonitis, pulmonary alveolar haemorrhage, and pulmonary toxicity.

Tableau 10 : Effets indésirables et anomalies des tests de laboratoire relatifs au traitement (les plus importants et ceux survenus chez plus de 10 % des patients)

(Motzer RJ, 2008)

Conclusion : l'essai a été stoppé à la 2^{ème} analyse intermédiaire. Chez des patients atteints de cancer rénal métastatique (qui était en progression lors des précédentes thérapies ciblées), le traitement par everolimus a prolongé la SG des patients sans évolution de leur maladie par rapport au placebo.

Le laboratoire a fait une demande d'AMM auprès des Autorités : la FDA leur a accordé le 30 mars 2009 et l'EMA le 3 août 2009.

■ **Mise à jour des données couvrant la période octobre 2007-février 2008** (2^{ème} analyse intermédiaire-levée de l'aveugle) :

Quatre cent seize patients avaient été randomisés de décembre 2006 à novembre 2007. La SSP médiane de la maladie était de 4,9 mois pour l'everolimus contre 1,9 pour le placebo. L'amélioration de la SSP de la maladie était valable pour tous les sous-groupes de patients et pour ceux précédemment traités par sunitinib et/ou sorafenib. Vingt cinq % n'avaient pas de progression de leur maladie à 10 mois. Treize % des patients sous everolimus ont quitté l'essai à cause d'effets indésirables contre 1 % des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : stomatite, rash, fatigue, asthénie, diarrhée.

Les données mises à jour de cet essai RECORD-1 montre la persistance de la prolongation de la SSP médiane de la maladie (4,9 mois) avec un suivi en aveugle de 4,5 mois supplémentaires (Kay A, 2009).

7.3. Monographie de AFINITOR®

7.3.1. Pharmacodynamie

L'everolimus est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR (RCP AFINITOR®).

7.3.2. Pharmacocinétique

7.3.2.1. Absorption

Le pic de concentration est atteint en 1 à 2 heures après l'administration de doses allant de 5 à 70 mg (RCP AFINITOR®).

7.3.2.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 74 % (RCP AFINITOR®).

7.3.2.3. Métabolisme

L'everolimus est un substrat du CYP3A4 et de la Pgp. Six métabolites de l'everolimus ont été détectés dans le sang (RCP AFINITOR®).

7.3.2.4. Elimination

La demi-vie moyenne de l'everolimus est d'approximativement 30 heures (RCP AFINITOR®).

7.3.3. Indication thérapeutique

AFINITOR® est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF (RCP AFINITOR®).

7.3.4. Posologie

La posologie recommandée est de un comprimé de 10 mg/jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (RCP AFINITOR®).



Figure 53 : Boites de AFINITOR®

7.3.5. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif, à ses métabolites ou à l'un des excipients (RCP AFINITOR®).

7.3.6. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de ce médicament avec des agents possédant un modéré/fort potentiel d'induction du CYP3A4/5 ou un modéré/fort potentiel d'inhibition du CYP 3A4 doit être évitée (RCP AFINITOR®).

7.3.7. Précautions

Le traitement par AFINITOR® nécessite d'être particulièrement vigilant sur (RCP AFINITOR®) :

- les pneumonies non infectieuses,

- les infections localisées ou systémiques (pneumonies et autres infections bactériennes, infections fongiques telles aspergilloses, candidoses...),
- ulcération buccale, stomatite et mucite,
- la surveillance des tests de laboratoire : fonction rénale, glycémie, lipides, paramètres hématologiques,
- insuffisance hépatique,
- vaccinations,
- lactose,
- complications de la cicatrisation des plaies,
- les interactions médicamenteuses.

7.3.8. Grossesse/allaitement/femme en âge de procréer

Les études précliniques ont montré que le temsirolimus était fœtotoxique, embryotoxique et tératogène : il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser une contraception efficace, tant chez l'homme que la femme, pour exclure toute éventualité de grossesse.

L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement (RCP AFINITOR®).

7.3.9. Effets indésirables à dose thérapeutique

Le tableau ci-dessous (Tableau 11) montre l'incidence des effets indésirables rapportés chez les patients recevant AFINITOR® 10 mg/jour (RCP AFINITOR®).

Infections	
Très fréquent	Infections
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Diminution des lymphocytes , diminution de l'hémoglobine , diminution des plaquettes , diminution des neutrophiles
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Augmentation du glucose , augmentation du cholestérol , augmentation des triglycérides , diminution des phosphates , anorexie
Fréquent	Déshydratation
Peu fréquent	Apparition d'un diabète
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie
Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite, œdème de la paupière
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Fréquence indéterminée	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Pneumopathie , dyspnée, epistaxis, toux
Fréquent	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Stomatite , diarrhée, mucite, vomissements, nausée
Fréquent	Sécheresse buccale, douleur abdominale, dysphagie, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase , augmentation de l'aspartate aminotransférase
Fréquent	Augmentation de la bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash, sécheresse cutanée, prurit
Fréquent	Syndrome mains-pieds, érythème, exfoliation, altération des ongles cassants, dermatite acnéiforme, ongles cassants
Peu fréquent	Œdème de Quincke
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Augmentation de la créatinine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique
Fréquent	Douleur thoracique, pyrexie
Peu fréquent	Altération de la cicatrisation des plaies

Tableau 11 : Incidence des effets indésirables chez les patients recevant

AFINITOR® 10 mg

(RCP AFINITOR®)

7.4. Développement clinique actuel de l'everolimus dans le cancer du rein

De nombreux essais cliniques de phase I à II sont actuellement en cours, testant plus particulièrement des associations d'everolimus à d'autres traitements.

7.4.1. Phase I

7.4.1.1. Association everolimus plus sunitinib

■ Essai 1

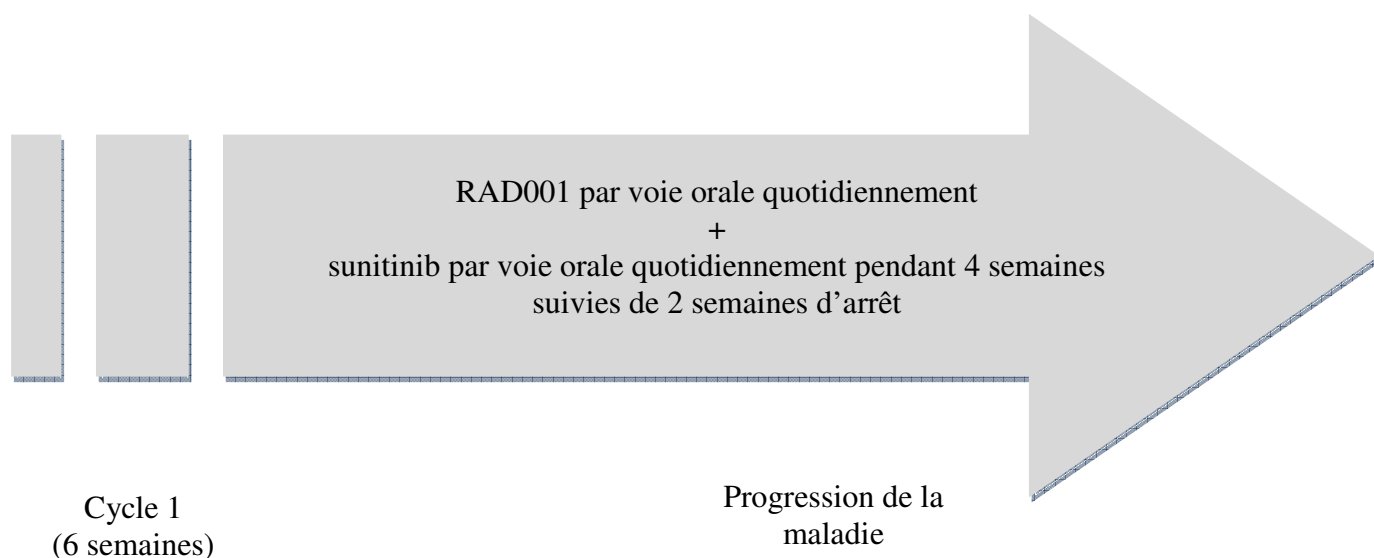
- Description de l'essai

Titre de l'étude	A Phase I study of RAD001 and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00422344
Phase	I
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	- MTD - Tolérance de l'administration combinée de sunitinib et de RAD001
Critères de jugement ou objectifs secondaires	Evaluer l'activité antitumorale de l'association de sunitinib et de RAD001
Critères d'inclusion	- Carcinome rénal histologiquement confirmé, avec métastases - Pas de traitement précédent par sunitinib ou inhibiteur de mTOR - 4 semaines écoulées depuis le dernier traitement - ECOG de 0-1 - Résolution de tous les effets indésirables consécutifs à une chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie - Neutrophiles > 1 500/mm ³ - Plaquettes > 100 000/mm ³ - Hémoglobine > 9 g/dl - Bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale - SGOT and SGPT < 2,5 fois la limite supérieure de la normale ou < 5 fois la limite supérieure de la normale si métastases osseuses - Créatinine < 2 fois la limite supérieure de la normale - Calcémie < 12,0 mg/dl - Test de grossesse négatif
Nombre d'inclusion prévu	20

Date de début	Octobre 2006
Date de fin	Octobre 2010
Promoteur	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



○ Résultats (Kroog GS, 2009)

Vingt patients ont été randomisés (âge médian : 65 ans, 13 souffraient d'un carcinome rénal à cellules claires, 7 d'un autre type) et 19 évalués pour la détermination de la DLT.

La DLT a été évalué lors du 1^{er} cycle de 6 semaines.

Les patients étaient répartis dans 5 cohortes de 3 à 6 patients et ont reçu RAD001 plus sunitinib selon le schéma suivant :

Cohorte	Nombre de patients	Schéma posologique	
		RAD001	sunitinib
1	3	2,5 mg/jour	37,5 mg/jour
2	2	5 mg/jour	37,5 mg/jour
3	5	20 mg/semaine	37,5 mg/jour
4	6	30 mg/semaine	37,5 mg/jour

5	3	30 mg/semaine	50 mg/jour
---	---	---------------	------------

Dans la cohorte 2 : 2 patients/2 ont atteint une DLT de grade 3 (thrombocytopénie, mucite, vomissements).

Dans la cohorte 4 : 1 patient/6 a atteint une DLT de grade 3 (neutropénie fébrile, mucite).

Dans la cohorte 5 : 2 patients/3 ont atteint une DLT de grade 3 (thrombocytopénie avec saignements, mucite).

La MTD a été évaluée à partir de la cohorte 4.

Trois patients/5 avec une réponse partielle avaient un carcinome rénal non à cellules claires (2 de type chromophile et 1 papillaire).

Les C_{max} et AUC de RAD001 à 20-30 mg/semaine sont comparables à ceux obtenus à 50-70 mg/semaine lors d'étude du RAD001 en tant qu'agent unique.

Au final, l'administration combinée de 20 mg de RAD001/semaine à 37,5 mg de sunitinib/jour a montré une réponse dans le carcinome rénal non à cellules claires et pourrait être envisagée en phase II.

■ Essai 2

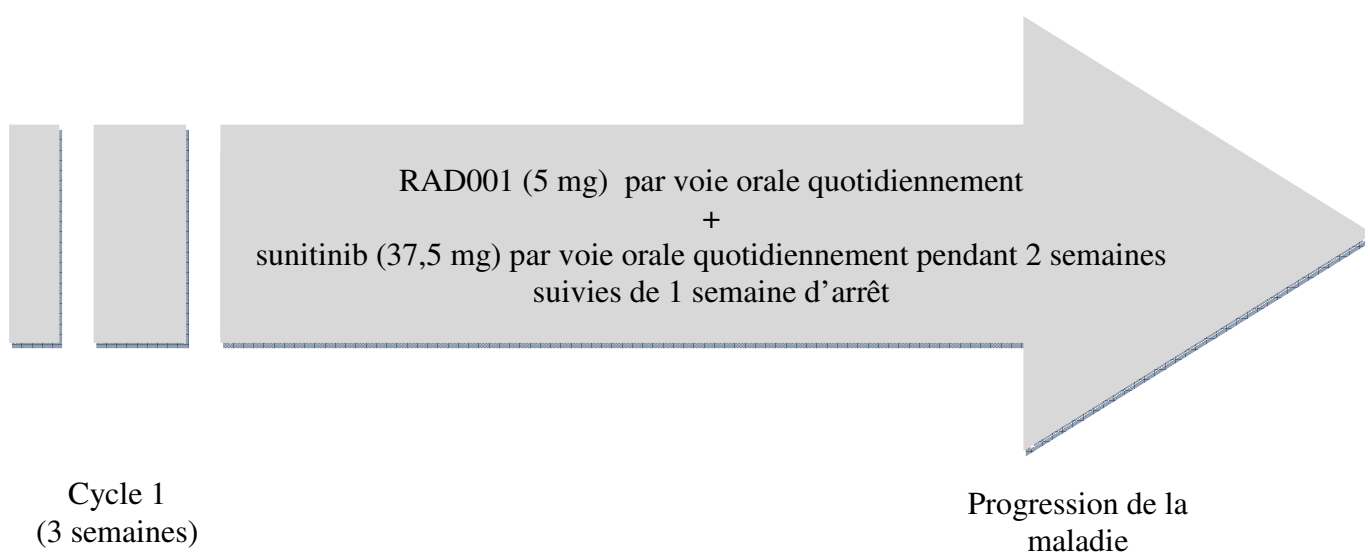
Titre de l'étude	A single arm, phase Ib study of RAD001 and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00788060
Phase	I
Design	En ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	Evaluer la MTD et la dose qui sera utilisée en phase II
Critères de jugement ou objectifs secondaires	Evaluer la toxicité de l'association
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal à cellules claires histologiquement confirmé - Patients ayant subi une néphrectomie - Présence de métastases - 4 semaines écoulées depuis la dernière radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie - Fonctions organiques correctes - ECOG 0-2 - Neutrophiles > 1 500/mm³ - Plaquettes > 100 000/mm³ - Hémoglobine > 9 g/dl - Bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale

- ASAT et ALAT < 2,5 fois la limite supérieure de la normale
- Clairance créatinine > 40 ml/min
- Taux de cholestérol, triglycérides et hémoglobine glyquée corrects
- Test de grossesse négatif

Nombre d'inclusion prévu	30
Date de début	Octobre 2008
Date de fin	Octobre 2009
Promoteur	Duke University

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



7.4.1.2. Association everolimus plus sorafenib

■ Essai 1

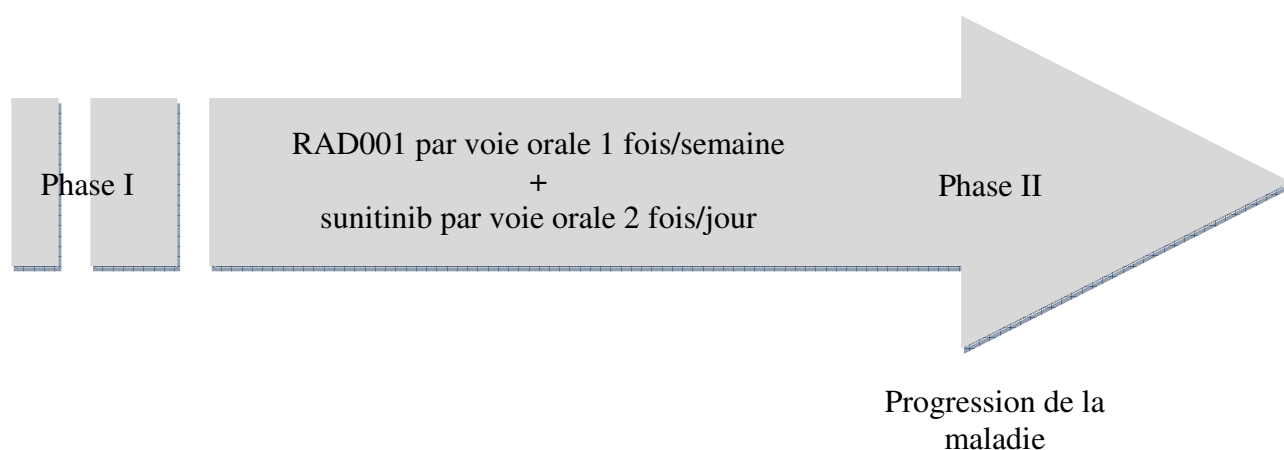
Titre de l'étude	Phase I/II trial of sorafenib (Nexavar®) and RAD001 (everolimus) in the treatment of patients with advanced clear cell renal carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00392821
Phase	I - II
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer la dose optimale de RAD001 et de sorafenib administrés en association - Evaluer l'efficacité de cette association
Critères de jugement ou objectifs secondaires	Déterminer la tolérance globale et la toxicité de l'association
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal à cellules claires métastatique ou non résectable

- Néphrectomie sauf si :
 - Taille de la tumeur > 5 cm
 - Métastase hépatique étendue
 - Métastases osseuses multiples
- Pas de chimiothérapie précédente ou pas plus d'un traitement par immunothérapie
- ECOG de 0-1
- Fonctions rénale, hépatique et moelle osseuse correctes
- Test de grossesse négatif

Nombre d'inclusion prévu	81
Date de début	Janvier 2007
Date de fin	Janvier 2010
Promoteur	Sarah Cannon Research Institute

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



■ Essai 2

- Description de l'essai

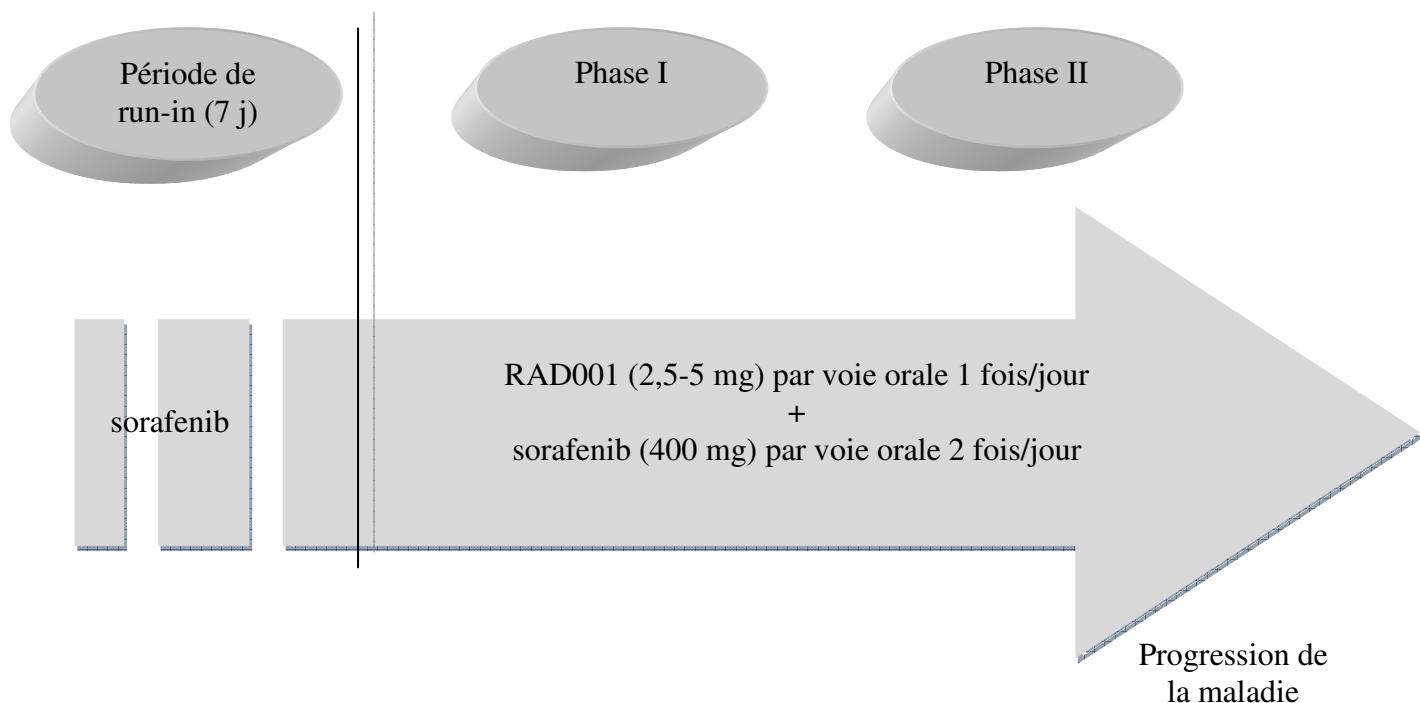
Titre de l'étude	A phase I/II study of sorafenib and RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00384969
Phase	I - II
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	MTD
Critères de jugement ou objectifs secondaires	Taux de RO
Critères d'inclusion	- Carcinome rénal histologiquement ou cytologiquement confirmé (> 50 % de composante à cellules claires), avec métastases ou non

-
- résectable
 - Pas de néphrectomie
 - Mesurable selon l'échelle RECIST
 - ECOG de 0-1
 - Résolution de tous les effets indésirables consécutifs à une chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie
 - Neutrophiles > 1 500/mm³
 - Plaquettes > 100 000/mm³
 - Hémoglobine > 9 g/dl
 - Bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale
 - ASAT et ALAT < 2,5 fois la limite supérieure de la normale
 - Créatinine ≤ 1,5 fois la limite supérieure de la normale
 - 1 mois écoulé depuis le dernier traitement

Nombre d'inclusion prévu	73
Date de début	Octobre 2006
Date de fin	Décembre 2010
Promoteur	National Cancer Institute

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



Niveau de dose 1 : 2,5/400 mg

Niveau de dose 2 : 5/400 mg

- Résultats de l'essai (Harzstark AL, 2009)

Quinze patients (âge médian : 65 ans) ont été inclus mais 2 ont été retirés pour l'évaluation de la réponse et de la DLT. La DLT a été évaluée dans les 28 premiers jours de traitements.

Cinq patients avaient été traités précédemment par sunitinib.

Au niveau de dose 1 : aucun patient sur 6 n'avait atteint la DLT.

Au niveau de dose 2 : 2 patients/9 ont atteint la DLT : acide urique de grade 4, lipase de grade 3, pancréatite de grade 2.

Treize RO ont été évaluées :

- 3 réponses partielles (à 10, 17 et 23 mois),
- 6 maladies stables (à 2, 4, 4,5, 6, 13 et 23 mois),
- 4 progressions de maladie.

Une réponse pharmacocinétique linéaire a été observée entre les doses de 2,5 et 5 mg de RAD001. L'AUC du sorafenib n'a pas été significativement différente avec ou sans RAD001.

Il n'y aurait pas d'interaction pharmacocinétique entre RAD001 et le sorafenib.

Au final, l'association de RAD001 et de sorafenib serait sûre et faisable et une étude de phase II est planifiée avec 5 mg de RAD001.

■ Essai 3

- Description de l'essai

Titre de l'étude	Phase I/II trial of RAD001 plus Nexavar® for patients with metastatic renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00448149
Phase	I - II
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	I : MTD et profil de tolérance de l'association II : Evaluer l'activité antitumorale de l'association
Critères de jugement ou objectifs secondaires	II : <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse - Durée de la réponse tumorale - SSP de la maladie - SG - Sécurité de l'association à la MTD
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal histologiquement ou cytologiquement confirmé (avec prédominance « à cellules claires ») - Maladie métastatique évolutive - Test de grossesse négatif

- Indice de Karnofsky > 70%
- Tests de laboratoire corrects

Phase I :

- Pas plus de 3 traitements systémiques et/ou expérimentaux dans le cancer du rein (dont RAD001 et NEXAVAR® séparément)
- 4 semaines écoulées depuis le dernier traitement

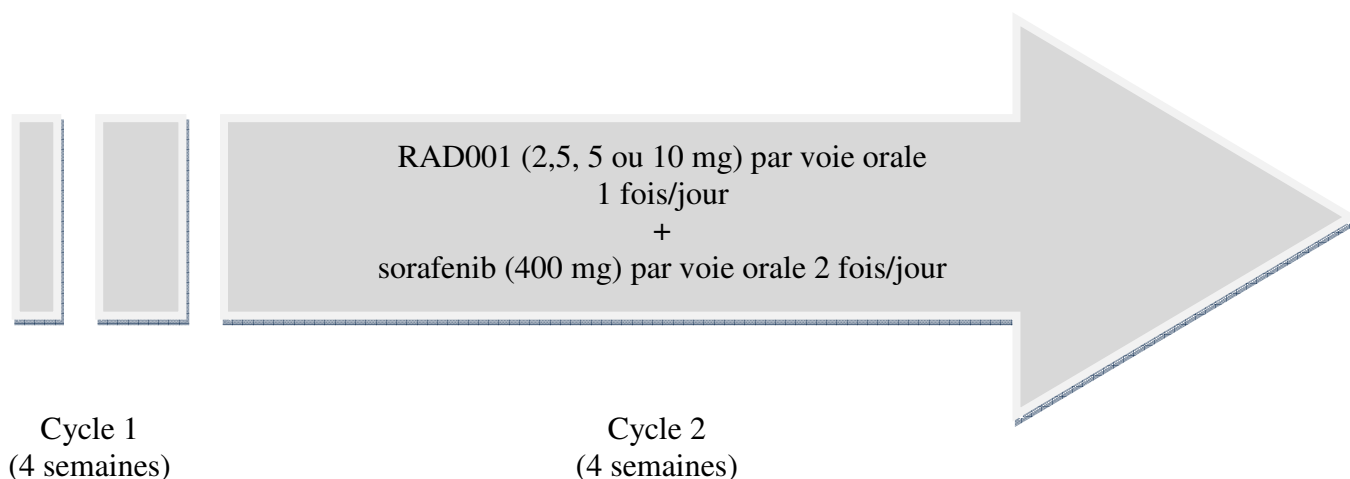
Phase II :

- Pas plus d'un traitement systémique et/ou expérimental pour le cancer du rein
- 4 semaines écoulées depuis le dernier traitement
- Pas de traitement précédent par RAD001 ou NEXAVAR®
- Précédente radiothérapie palliative pour les métastases possibles (si tous les effets indésirables sont résolus)
- Au moins 4 semaines écoulées depuis la dernière chirurgie majeure et/ou radiothérapie

Nombre d'inclusion prévu	55
Date de début	Décembre 2006
Date de fin	Aout 2009
Promoteur	The Methodist Hospital System

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



Niveau de dose 0 : 2,5/400 mg

Niveau de dose 1 : 5/400 mg

Niveau de dose 2 : 10/400 mg

- Résultats de l'essai (Cen P, 2009)

Dix huit patients ont été inclus mais seulement 15 évalués.

Six patients ont été traités par le niveau de dose 0 : la DLT a été atteinte chez 2 patients/6 (thrombocytopénie/leucopénie ou pneumonie).

Six patients ont été traités par le niveau de dose 1 : la DLT a été atteinte chez 1 patient/6 (embolie pulmonaire).

Trois patients ont été traités par le niveau de dose 2 : la DLT n'a pas été atteinte.

Les effets indésirables étaient de grade 1/2 : syndrome pieds-mains (4/15 ; 27 %).

La MTD est celle du niveau de dose 2.

Le taux de réponse globale (critère RECIST) est de 27 %.

Les critères d'efficacité sont les suivants :

- taux de réponse complète pathologique : 1/15 (6 %),
- taux de réponse complète radiographique : 1/15 (6 %),
- taux de réponse complète chirurgicale après résection : 1/15 (6 %),
- taux de maladie stable : 7/15 (47 %),
- SSP médiane de la maladie : 5,53 mois [1,4-14,7],
- SG : 7,9 mois [2,3-23].

Au final, l'association everolimus 10 mg/sorafenib 400 mg est sûre et efficace dans le traitement du carcinome rénal métastatique en progression. Un essai de phase II est planifié.

7.4.2. Phase II

7.4.2.1. Association everolimus plus bevacizumab

- Description de l'essai

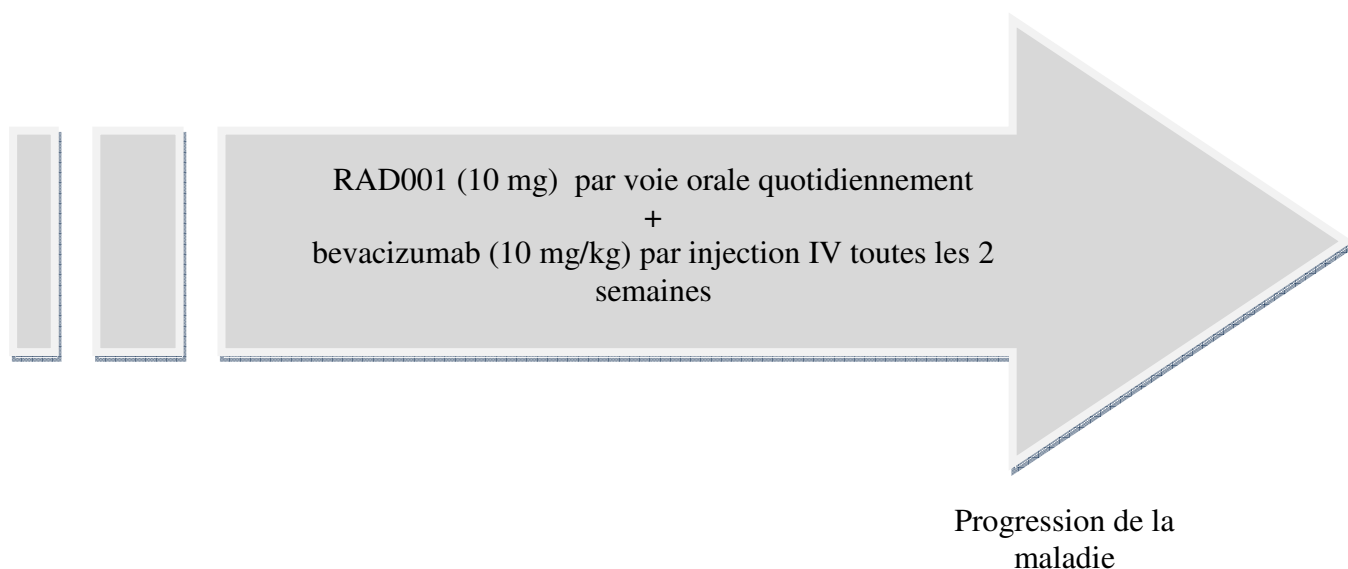
Titre de l'étude	Phase II trial of bevacizumab (AVASTIN®) and RAD001 (everolimus) in the treatment of patients with advanced clear cell Renal carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00323739
Phase	II
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul groupe de traitement
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	SG
Critères d'inclusion	- Carcinome rénal à cellules claires histologiquement

-
- confirmé avec métastases et tumeur non résectable
 - Si l'histologie est mixte, la composante « à cellules claires » doit être $\geq 75\%$
 - Néphrectomie sauf dans les cas suivants:
 - Tumeur primaire < 5cm
 - Métastase hépatique étendue (> 30 % du parenchyme hépatique)
 - Multiples métastases osseuses (> 5), rendant la néphrectomie impossible
 - Pas plus d'un traitement contre les métastases
 - Pas de traitement par bevacizumab. Les autres agents anti-angiogéniques sont acceptables.
 - Pas de traitement précédent par un inhibiteur de mTOR
 - ECOG de 0-1
 - Fonctions hépatique, rénale et moelle osseuse correctes
 - Pas de traitement systémique ou radiothérapie dans les 2 semaines précédents l'inclusion

Nombre d'inclusion prévu	60
Date de début	Mai 2006
Date de fin	Mai 2009
Promoteur	Sarah Cannon Research Institute

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



Groupe A : pas de traitement précédent par sorafenib ou sunitinib

Groupe B : antécédent de traitement par sorafenib et/ou sunitinib

- Résultats de l'essai (Whorf RC, 2008)

Cinquante neuf patients (30 dans le groupe A et 29 dans le groupe B) ont été inclus.

Une évaluation était faite toutes les 8 semaines pour déterminer ou non de la poursuite du traitement.

Caractéristiques des patients :

- âge médian : 65 ans,
- 76 % ont un score de pronostic de Motzer intermédiaire,
- 73 % ont déjà subi une néphrectomie.

Quarante deux patients ont reçu au moins 8 semaines de traitement.

Les critères d'efficacité sont résumés dans ce tableau :

	Groupe A	Groupe B
Réponse partielle	7 (23 %)	2 (11 %)
Réponse mineure (tumeur réduite de 10-30 %)	13 (43 %)	5 (28 %)
Maladie stable	3 (10 %)	8 (44 %)
Maladie en progression	2 (7 %)	2 (11 %)
Evaluation impossible	5 (17 %)	1 (6 %)
SSP de la maladie médiane	9 mois	6 mois

Les effets indésirables suivants sont apparus durant l'étude :

- protéinurie de grade 3/4 chez 19 % des patients,
- fatigue de grade 3/4 chez 9 %,
- stomatite de grade 3/4 chez 8 %,
- fatigue de grade 1/2 chez 68 %,
- rash/prurit de grade 1/2 chez 55 %,
- mucite/stomatite de grade 1/2 chez 49 %,
- hyperlipidémie de grade 1/2 chez 45 %,
- nausée de grade 1/2 chez 40 %,
- hypertension de grade 1/2 chez 25 %.

Au final, l'association everolimus plus bevacizumab serait acceptable pour le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires. Elle est active chez les patients déjà traités par sorafenib et/ou sunitinib.

D'autres études d'efficacité sont attendues.

7.4.2.2. Association everolimus plus imatinib

- Description de l'essai

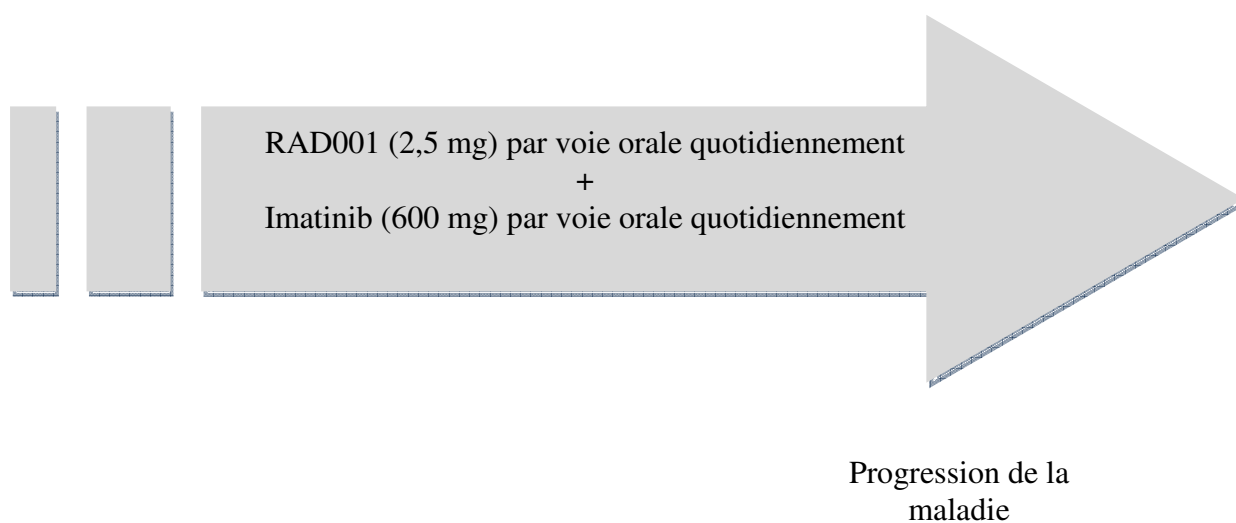
Titre de l'étude	A phase II study of the mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) inhibitor RAD001 in combination with imatinib mesylate in patients with previously treated advanced renal carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00331409
Phase	II
Design	En ouvert
Critère de jugement ou objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de survie sans progression à 3 mois - Taux de réponse globale à 3 mois (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable)
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Temps médian jusqu'à progression - Taux maximum de réduction de la tumeur - Toxicité
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal à cellules claires histologiquement confirmé avec métastase mesurable et résection localement impossible - Pas d'antécédent de métastase cérébrale traitée de façon inadéquate par radiothérapie et/ou chirurgie - Au moins un traitement systémique reçu - ECOG de 0-2 - Neutrophiles > 1 500/mm³ - Plaquettes > 100 000/mm³ - Hémoglobine > 8 g/dl - Bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale - ASAT et ALAT < 2,5 fois la limite supérieure de la normale - Créatinine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale - Pas de maladie cardiaque (NYHA grade III-IV) - Pas d'autres cancers dans les 5 ans (sauf exception) - Pas de maladie hépatique chronique - Pas de maladie grave ou mal contrôlée - Pas de maladie digestive ou d'insuffisance qui pourraient entraver l'absorption de l'everolimus - Pas de diabète mal contrôlé - Pas de maladie rénale chronique - Pas d'infection mal contrôlée - Pas d'insuffisance cardiaque - Pas d'infarctus du myocarde dans les 6 mois - Plus de 2 semaines écoulées depuis une chirurgie majeure

- Plus de 4 semaines écoulées depuis une chimiothérapie
- Plus de 4 semaines écoulées depuis une immunothérapie
- Pas de précédent traitement par un inhibiteur de mTOR

Nombre d'inclusion prévu	43
Date de début	Janvier 2006
Date de fin	Novembre 2009

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



○ Résultats de l'essai (Ryan CW, 2009)

Dix neuf patients ont été évalués pour la toxicité et 18 pour la réponse.

Caractéristiques principales des patients :

- âge médian : 65 ans,
- nombre de thérapies systémiques déjà subies : 47 % ont subi 1 seule thérapie, 32 % 2 et 21 % 3,
- 89 % ont déjà subi une thérapie par sunitinib et/ou sorafenib,
- pronostic de la maladie : 42 % ont un pronostic favorable, 47 % intermédiaire et 11 % défavorable.

Les meilleures réponses ne sont qu'une stabilité de la maladie à 67 %. La maladie a évolué dans 33 % des cas.

Le taux de survie sans progression de la maladie à 3 mois était de 49 % (95 % [23-72 %]).

La SSP médiane de la maladie était de 2,9 mois (95 % [1,9-6,2 mois]).

La SG était de 14,4 mois.

Des effets indésirables et des anomalies des tests de laboratoire ont été observés chez plus de 50 % des patients : nausée, augmentation de la créatinine, œdème, anémie, hypocalcémie, fatigue, diarrhée, vomissement, dyspnée et leucopénie. Les plus fréquents de grade 3 étaient : fatigue (16 %), effusion pleurale (16 %), œdème (11 %) et insuffisance rénale (11 %).

L'étude s'est terminée au 3^{ème} mois d'évaluation.

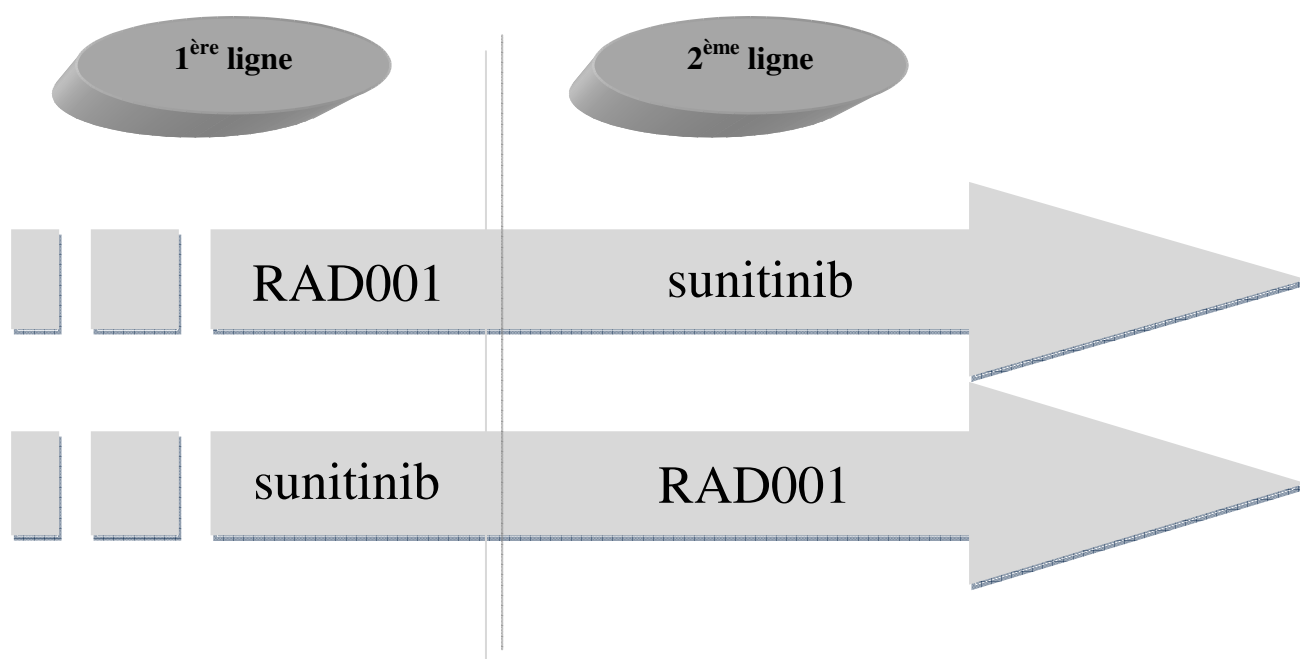
Au final, il semblerait qu'il n'y ait pas d'avantage à associer ces deux traitements pour un carcinome rénal métastatique déjà traité. De plus, l'incidence des effets indésirables est importante.

7.4.2.3. Essai RECORD-3 : everolimus en 1^{ère} ligne suivi de sunitinib en 2^{ème} ligne versus sunitinib en 1^{ère} ligne suivi de everolimus en 2^{ème} ligne

Titre de l'étude	An open-label, multicenter phase II study to compare the efficacy and safety of RAD001 as first-line followed by second-line sunitinib <i>versus</i> sunitinib as first-line followed by second-line RAD001 in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00903175
Phase	II
Design	Randomisée, en ouvert, bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité - Qualité de vie - Taux de RO et durée de la réponse - SG
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal avancé - Au moins une lésion mesurable - Indice de Karnofsky $\geq 70\%$ - Fonction hépatique, rénale et de la moelle osseuse correctes - Fraction ventriculaire gauche d'éjection \geq limite supérieure normale
Nombre d'inclusion prévu	390
Date de début	Juillet 2009
Date de fin	Avril 2013
Promoteur	Novartis

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :

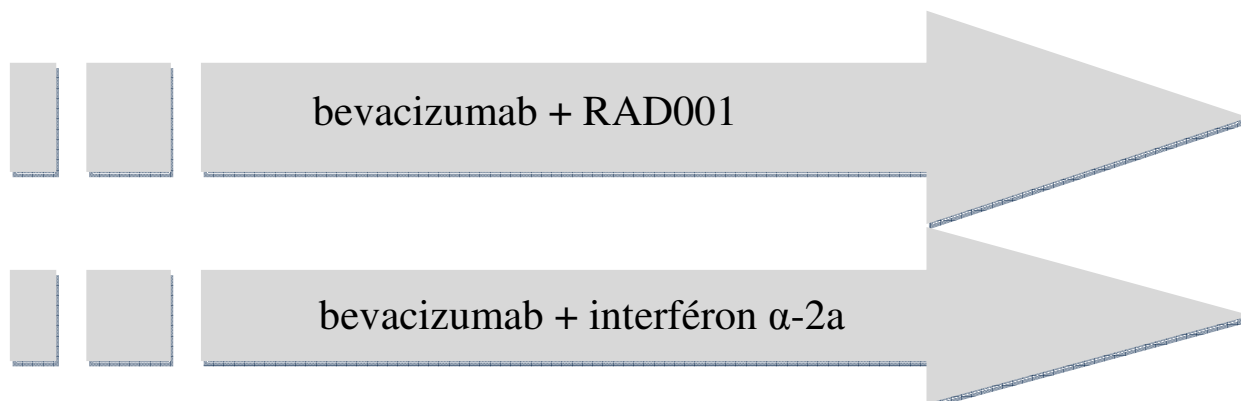


7.4.2.4. Association bevacizumab plus RAD001 versus interféron α -2a plus bevacizumab

Titre de l'étude	A randomized, open-label, multicenter phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 <i>versus</i> interféron α -2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00719264
Phase	II
Design	Randomisée, en ouvert, 2 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - SG - Taux de RO et durée de la réponse - Profil de sécurité - Qualité de vie
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal avec métastase - Au moins une lésion mesurable - Métastases progressives - Néphrectomie partielle ou complète - Indice de Karnofsky ≥ 70 % - Fonctions hépatique, rénale et de la moelle osseuse correctes - Coagulation normale
Nombre d'inclusion prévu	43
Date de début	Novembre 2008
Date de fin	Février 2011
Promoteur	Novartis

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



7.5. Autres voies de développement et enjeux futurs

7.5.1. Principaux résultats d'essais de phase I impliquant l'everolimus dans divers cancers

7.5.1.1. Tumeurs solides avancées

■ Essai pédiatrique

Le but était de déterminer la MTD, la DLT et les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'everolimus chez des enfants atteints de tumeur solide réfractaire ou récurrente. Vingt six patients ont été inclus et 18 évalués. Aucune RO n'a été observée. La dose recommandée pour la phase II sera de 5mg/m². Les paramètres de PK obtenus étaient similaires à ceux obtenus pour les adultes (Fouladi M, 2007).

■ RAD001 + erlotinib + bevacizumab

Trente quatre patients ont été inclus, 28 étaient évaluable pour la DLT et 24 pour l'efficacité. Sur ces 24 patients, 2 patients ont obtenu une réponse partielle (cancer rénal et ostéosarcome) et 16 une stabilisation de leur maladie (dont 5 patients sur 6 souffrant d'un cancer colorectal progressant sous bevacizumab). Ainsi, la MTD retenue était : bevacizumab 5 mg/kg en IV tous les 14 jours, everolimus 5 mg per os tous les jours et erlotinib 75 mg per os tous les jours (Bendell JC, 2007).

■ RAD001 + cetuximab

Chez 12 patients atteints de tumeur solide avancé EGFR +, 2 patients ont obtenu une stabilisation > 4 mois sans majoration des toxicités de l'everolimus et du cetuximab. Les effets indésirables étaient des mucites, rash, nausées, vomissements, fatigue (Avadhani AN, 2007).

▣ RAD001 + cisplatine à faible dose

La dose de cisplatine était fixe tandis que celle d'everolimus était en escalade (4 niveaux). Vingt quatre patients ont été inclus dont 6 pour le niveau 4. Une réponse mineure chez un patient avec un cancer des poumons et 4 stabilisations de maladie chez des patients atteints de cancer des poumons, carcinome rénal basal et neuroblastome ont été observées.

Les effets indésirables étaient : lymphopénie, élévation des enzymes hépatiques, hyponatrémie. La dose recommandée pour la phase II était de 10 mg/jour d'everolimus (des jours 1 à 21 sur un cycle de 28 jours) + 20 mg/m² de cisplatine (aux jours 1, 8 et 15 sur un cycle de 28 jours) (Fury MG, 2009).

▣ Bevacizumab + everolimus + panitumumab

Le bevacizumab et le panitumumab étaient administrés à dose fixe et l'everolimus en escalade de dose. Douze patients avec une tumeur solide réfractaire étaient évaluables pour la tolérance et 9 pour l'efficacité. Huit patients ont obtenu une stabilisation de leur maladie à 26 semaines (un patient avec un cancer pancréatique ayant progressé sous 2 traitements par des inhibiteurs de l'EGFR a obtenu une stabilisation jusqu'à 32 semaines). Une réponse mineure a été observée chez une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire réfractaire au bevacizumab. Les DLT étaient des rashes et mucites. La MTD était de 10 mg/kg de bevacizumab toutes les 2 semaines + 5 mg d'everolimus toutes les 48 h + 4,8 mg/kg de panitumumab toutes les 2 semaines (Howard LA, 2009).

▣ Everolimus + lapatinib

La 1^{ère} partie de cet essai consistait à déterminer la MTD de l'association. Vingt six patients ont été inclus dont 23 évaluables. Six patients ont développé une DLT : pneumonie, rash, diarrhée, stomatite (2) et fatigue (2). Onze patients (2 cancers du foie, 1 du sein, 1 du rein, 1 sarcome, 1 mélanome, 1 colorectal, 1 des poumons non à petites cellules, 1 de la vessie et 2 des ganglions) ont obtenu une stabilisation de leur maladie à 8 semaines ou plus. La MTD de l'association était de 1250 mg de lapatinib + 5 mg d'everolimus (Hoban CJ, 2009).

7.5.1.2.Cancer bronchique

■ A petites cellules disséminé

L'everolimus a été administré en association à de l'erlotinib en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement chez 61 patients ayant déjà été traités : 17 patients ont obtenu une stabilisation de leur maladie, 3 une réponse partielle, 1 une réponse complète et 18 une progression. Les effets indésirables étaient des mucites, rash, diarrhée, vomissements et neutropénie (Papadimitrakopoulou V, 2008).

■ Non à petites cellules, réfractaire

L'association RAD001 + docetaxel a été administrée à plusieurs paliers de dose à des patients en échec après un traitement à base de sels de platine. Vingt trois patients ont été inclus. Les DLT étaient neutropénie, fièvre et mucite. Sur les 20 patients évaluable pour la réponse, 1 a obtenu une réponse partielle et 10 une stabilisation de maladie. La dose recommandée pour l'association était de de 60 mg/m² de docetaxel + 5 mg d'everolimus/jour (Khuri FR, 2009).

7.5.1.3.Cancer du sein métastatique

■ HER2 + résistant au trastuzumab

L'association RAD001 + trastuzumab + paclitaxel a été administrée à 13 patients. Sur les 7 évaluables, 5 ont obtenu une réponse partielle, 1 une légère régression et 1 une stabilisation de la maladie. Les effets indésirables étaient des stomatites et neutropénies (André F, 2008).

■ RAD001 à dose croissante + docetaxel à dose fixe

Quinze patients ont été inclus. Les DLT étaient neutropénie et fièvre/infection. Six patients ont obtenu une stabilisation de maladie à 4 cycles et 2 à 8 cycles. L'administration hebdomadaire de l'everolimus semblait causer des variations importantes et imprévisibles de la clairance du docetaxel ; ne rendant pas cette association recommandable (Moulder SL, 2009).

7.5.1.4.Cancer colorectal métastatique

■ RAD001 + cetuximab + irinotecan en 2^{ème} ligne de traitement

L'administration des produits s'est faite en escalade de dose (6 schémas prévus au total). Dix huit patients ont été traités dans les 2 premiers schémas. Deux DLT ont été rapportées lors du

1^{er} et aucune lors du 2^{ème}. Cette étude a été stoppée suite à des changements dans les pratiques médicales (nouvelles données indiquant que le cetuximab avait une efficacité limitée dans ce type de cancer chez des patients ayant une mutation de KRAS) (Sharma S, 2009).

■ RAD001 + bevacizumab

Vingt cinq patients atteints de cancer colorectal réfractaire ayant déjà reçu un traitement par bevacizumab ont été inclus. Dix neuf étaient évaluables pour la tolérance et 17 pour l'efficacité (tous les 17 avaient eu une progression de maladie sous bevacizumab). Quatre patients ont obtenu une stabilisation de maladie à 24 semaines et 3 une réponse mineure à 16 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : grade 4 : hypokaliémie, grade 3 : perforation intestinale/fistule, hyperglycémie, hypokaliémie, hypertension, fatigue, élévation des alkaline phosphatases, hypoalbuminémie, déshydratation, grade 1/2 : mucite, hyperlipidémie (Bullock KE, 2009).

7.5.2. Principaux résultats d'essais de phase II impliquant l'everolimus dans divers cancers

■ Cancer de l'endomètre

Vingt neuf patientes ayant un carcinome de l'endomètre récurrent et ayant déjà reçu 2 traitements précédents au maximum ont été traitées par everolimus. Sur les 25 patientes évaluables, 11 patientes avaient une stabilité tumorale. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : douleurs abdominales, nausées/vomissements, fièvre, anémie (Slomovitz BM, 2008).

■ Tumeur neuroendocrine avancée de grade bas-intermédiaire

Chez 60 patients (30 dont la tumeur était d'origine carcinoïde, 30 dont ce sont les cellules des îlots) traités par everolimus + octreotide LAR : 13 réponses partielles, 42 stabilités tumorales et 5 progressions de maladie ont été observées. La SSP médiane était de 60 semaines. Le taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 83, 81 et 78 %. L'effet indésirable le plus fréquent était les ulcérations buccales. Des effets indésirables de grade 3/4 sont survenus chez plus de 10 % des patients incluant des hypophosphatémies, fatigues et diarrhées (Yao JC, 2008).

■ Cancers bronchiques

- Dans le cancer du poumon à petites cellules : 17 patients en récurrence tumorale (après une 1^{ère} ligne par sels de platine ou étoposide) ont été inclus et traités par RAD001 : sur 16 patients évaluable, 3 stabilités tumorales et 13 progression de maladie ont été observées. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été relevée. Les effets indésirables de grade 2 étaient les suivants : fatigue, thrombocytopénie, élévation des transaminases, anémie, rash, hypertriglycéridémie et hypermagnésémie (Owonikoko TK, 2008).
- Dans le cancer du poumon à petites cellules en échec après un 1 ou 2 traitements : 40 patients ont été inclus dont 35 évaluable. Un patient a obtenu une réponse partielle, 8 une stabilisation de maladie et 26 une progression. La SSP médiane de la maladie était de 1,4 mois et la SG de 5,5 mois. Aucune toxicité de grade 4 n'a été relevée. Les effets indésirables de grade 3 étaient : thrombocytopénie, neutropénie, infection, pneumonie, fatigue, élévation des transaminases, hyperglycémie, diarrhée, insuffisance rénale aigue suite à une déshydratation. L'everolimus avait une efficacité antitumorale limitée en monothérapie chez ces patients déjà traités (Kotsakis AP, 2009).
- Dans le cancer bronchique avancé non à petites cellules en échec après un traitement par sel de platine ou par sel de platine + inhibiteur de l'EGFR (2 bras) : 38 patients sur 85 traités par RAD001 ont obtenu une stabilisation de leur maladie. La SSP médiane était de 11,3 semaines. Seulement 2 RO ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : stomatite, mucite, toux, dyspnée, rash, fatigue, anorexie, nausée, anémie, épistaxis et diarrhée (Papadimitrakopoulou V, 2007).
- Dans le cancer bronchique non à petites cellules, 25 patients fumeurs (anciens ou actuels) soit naïf de tout traitement soit déjà traités par cisplatine ou carboplatine et docétaxel ont été inclus (2 bras) et ont reçu l'association everolimus + gefitinib : sur les 23 patients évaluable, 4 réponses partielles ont été observées. Les effets indésirables de grade 2/3 étaient : diarrhées, rash, ulcérations buccales. Aucun effet de grade 4 n'a été relevé (Kris MG, 2007).

■ Lymphome réfractaire / en rechute

RAD001 a une activité en monothérapie chez des patients lourdement prétraités atteints de lymphomes non Hodgkinien agressifs et de lymphome Hodgkinien en rechute. Dans les formes agressives : le taux de réponse globale était de 50 % : 5 réponses partielles et 1 complète sur 12 patients. Les effets indésirables les plus fréquents de grade 3 étaient des thrombocytopénies et des anémies. Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été relevé. Dans les formes rares de lymphome : le taux de réponse globale était de 42 % : 5 réponses partielles sur 12 patients (Johnston PB, 2007).

■ Mélanome métastatique

○ RAD001 :

Un essai sur 53 patients a dû être interrompu lors de l'analyse intermédiaire : les 20 patients inclus dans le niveau de dose supérieure ont eu une toxicité majorée et 70 % avaient progressé à 16 semaines (Rao RD, 2007).

○ RAD001 + bevacizumab :

Cinquante six patients ont été inclus dans l'essai dont 31 dans cette analyse intermédiaire. Sur les 28 patients évaluable, 1 a obtenu une réponse partielle et 19 une stabilisation de la maladie. Après un suivi moyen de 5 mois, la SSP médiane de la maladie était de 3,5 mois. Des mucites de grade 3 sont apparues chez 13 % des patients et d'autres effets de grade 3 chez moins de 10 % (Peyton JD, 2009).

■ Adénocarcinome de prostate métastatique

Dans le cancer de la prostate hormonoréfractaire métastatique, 19 patients ayant déjà reçu une chimiothérapie par taxanes ont été traités par RAD001. La SSP médiane était de 85 jours, avec une bonne tolérance du traitement (George DJ, 2008).

■ GIST

Dans le GIST résistant à l'imatinib, 75 patients ont été inclus (2 bras : ceux avec un échec au sunitinib et ceux avec plusieurs échecs à différents traitements) pour recevoir l'association RAD001 + imatinib. Après une seule ligne de traitement par imatinib : 4 patients sur les 23 évaluables n'avaient pas de progression de leur maladie à 4 mois et

après plusieurs lignes de traitement : 13 patients sur les 35 évaluables n'avaient pas de progression de leur maladie à 4 mois (Dumez H, 2008).

■ **Cancer colorectal métastatique réfractaire au-delà de la 1ère ligne**

Vingt deux patients ont reçu RAD001. Sept patients ont obtenu une stabilisation à 8 semaines avec une médiane de survie de 5 mois (Gold PJ, 2008).

■ **Cancer gastrique métastatique déjà traité au moins une fois**

- Sur 17 patients traités par everolimus et évaluables, 10 patients avaient une stabilisation de leur maladie à 8 semaines. Au-delà, 7 patients ont eu une progression de leur maladie. Les effets indésirables de grade 1/2 les plus fréquents étaient : stomatite, rash, anorexie, fatigue et ceux de grade 3 étaient : stomatite, anorexie, hyponatrémie et diarrhée (Muro K, 2008).
- Sur 53 patients traités par everolimus et évaluables, le taux de réponse clinique était de 55 % et la SSP médiane de 83 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : stomatite, anorexie, fatigue, rash, œdème périphérique, thrombocytopenie, diarrhée, pneumonie, hyperglycémie (Yamada Y, 2009).

■ **Cancer du pancréas métastatique**

- Sur les 27 patients évaluables et dont la maladie avait progressé sous gemcitabine, 5 patients ont obtenu une stabilisation de leur maladie à 2 mois. A 4 mois, ces 5 patients avaient une progression de leur maladie. La SSP médiane était de 1,9 mois. Des effets indésirables de grade 3/4 sont survenus chez plus de 5 % des patients : hyperglycémie, neutropénie, fatigue, thrombocytopenie, lymphopénie (Wolpin BM, 2008).
- Cent quinze sujets en échec après une première chimiothérapie ont été inclus dans 2 bras : RAD001 seul à 10 mg/jour (A) ou RAD001 + octreotide (B). Les résultats suivants ont été obtenus :

	RAD001 (A)	RAD001 + octreotide (B)
--	---------------	----------------------------

SSP à 6 mois	65,4 %	70,6 %
SSP médiane	9,3 mois	12,9 mois
SSP à 15 mois	52,6 %	90,3 %

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : stomatite, rash, fatigue, diarrhée, nausée, céphalée, thrombocytopenie, asthénie. RAD001 a montré une activité antitumorale dans cette indication et est bien toléré qu'il soit administré seul ou en association avec l'octreotide, après échec d'une première chimiothérapie.

■ Cancer du sein :

- 2 modes d'administration de l'everolimus ont été comparés chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu un traitement : administration quotidienne ou hebdomadaire. Trois RO et 8 stabilisations ont été observées avec l'administration hebdomadaire alors qu'aucune réponse n'a été observée avec l'administration quotidienne. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : fatigue, anorexie, diarrhée, stomatite, toux et pneumonie (Ellard S, 2007).
- Deux cent soixante dix patientes atteintes d'un cancer du sein HER+ ont reçu soit letrozole + placebo soit letrozole + everolimus. Le taux de réponse par palpation clinique était significativement plus important dans le groupe everolimus. Une réduction de l'expression des récepteurs à la progestérone et de la cycline D1 à été observée dans les deux groupes. Une réponse antiproliférative (diminution du Ki67) a été significativement plus fréquemment observée chez le groupe everolimus. L'everolimus augmente significativement l'efficacité du letrozole en thérapie néoadjuvante du cancer du sein HER+ (Baselga J, 2009).

8. DEVELOPPEMENT DU RIDAFOROLIMUS

Le ridaforolimus (ou AP23573 ou MK-8669) aussi connu sous son ancien nom : deforolimus, est le plus récent inhibiteur de mTOR développé par le laboratoire Ariad Pharmaceuticals, Inc. en collaboration avec le laboratoire Merck Sharp et Dohme Chibret. Cette collaboration vise à mettre en place un programme de développement contre le cancer, en ciblant diverses indications. Ainsi, cinq indications pourraient être envisagées pour le ridaforolimus : sarcomes, cancers de la prostate, du sein, de l'endomètre et du poumon non à petites cellules (<http://www.ariad.com>).

Le ridaforolimus est testé seul ou en combinaison avec d'autres agents de thérapie ciblée.

8.1. Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie

Différents schémas ont été testés en injection de 30 minutes : 12,5 mg pendant 5 jours consécutifs/semaine ou de 12 à 25 mg/jour. A ces doses, le ridaforolimus a généralement été bien toléré, avec la mucite comme DLT la plus fréquent. Les autres effets indésirables étaient similaires à ceux du temsirolimus et de l'everolimus : rash, fatigue, hyperlipidémie, myélosuppression et élévation des enzymes hépatiques. Avec le schéma des 5 jours consécutifs de ridaforolimus, la MTD était de 18,75 mg/jour (Konings IRHM, 2009).

8.2. Développement dans le cancer du sein

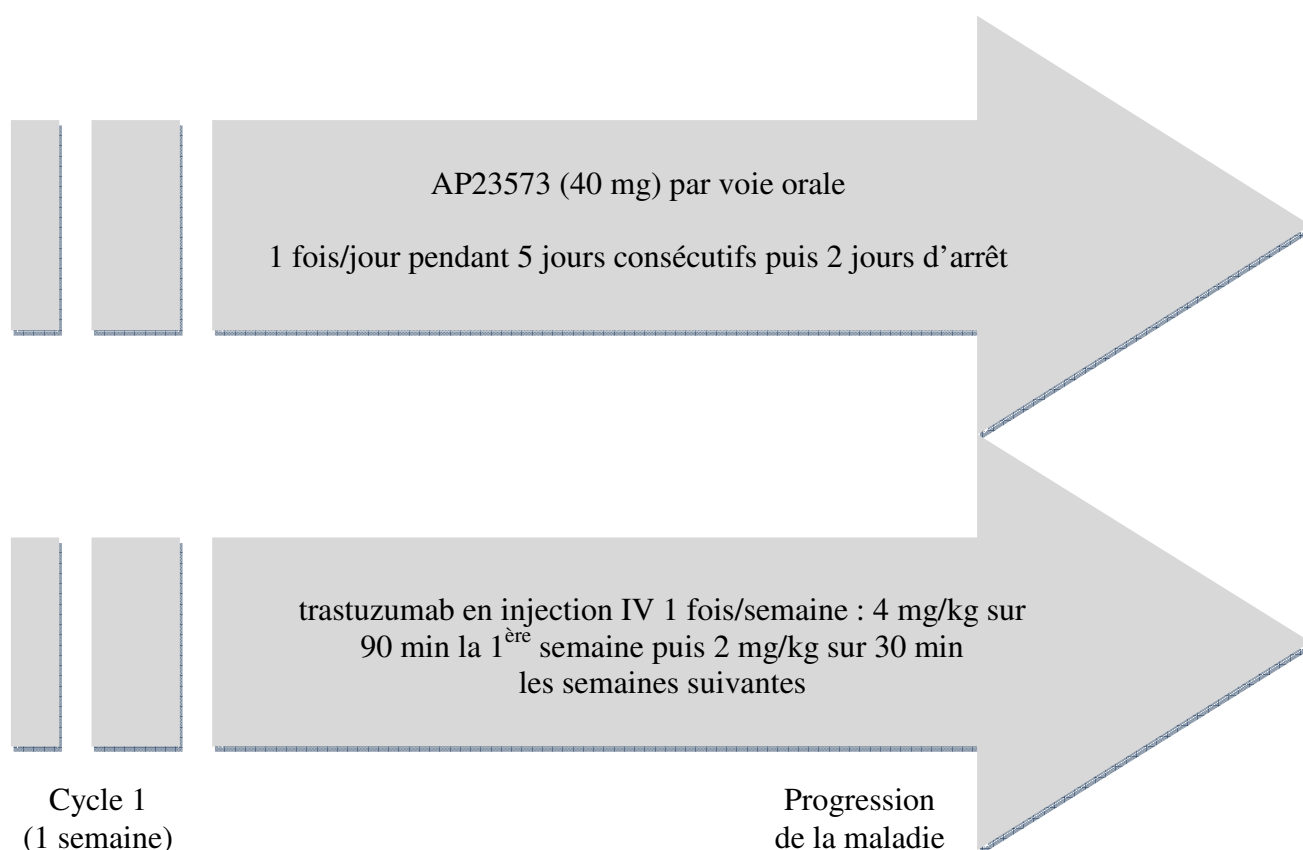
Titre de l'étude	A phase II trial of oral ridaforolimus (AP23573 or MK8669), an mTOR inhibitor, in combination with trastuzumab for patients with HER2-positive trastuzumab-refractory metastatic breast cancer
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00736970
Phase	II
Design	Non randomisée, en ouvert
Critère de jugement ou objectif principal	Taux de RO
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none">- Sécurité- Tolérance- Cancer du sein métastatique HER2 positif histologiquement confirmé
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Résistance au trastuzumab- Pas d'antécédent de traitement par un inhibiteur de mTOR

- Au moins 4 semaines écoulées depuis la dernière chimiothérapie, radiothérapie ou traitement expérimental
- Maladie mesurable (critère RECIST)
- ECOG de 0-1
- Espérance de vie > 3 mois
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche > 50 %
- Fonction cardiaque correcte
- Fonctions hépatique, rénale et moelle osseuse correctes
- Cholestérol < 350 mg/dl
- Triglycérides < 400 mg/dl
- Test de grossesse négatif

Nombre d'inclusion prévu	37
Date de début	Juillet 2008
Date de fin	Novembre 2011
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



8.3. Développement dans le cancer de l'endomètre

8.3.1. Principaux résultats d'un essai de phase II

Le ridaforolimus a été administré à 45 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé. Sur les 27 patientes évaluables, 2 ont montré une réponse partielle et 7 une stabilité tumorale. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue, anémie, ulcération buccale et nausées/vomissements (Colombo N, 2007).

8.3.2. Essais en cours

■ Essai 1 : phase II

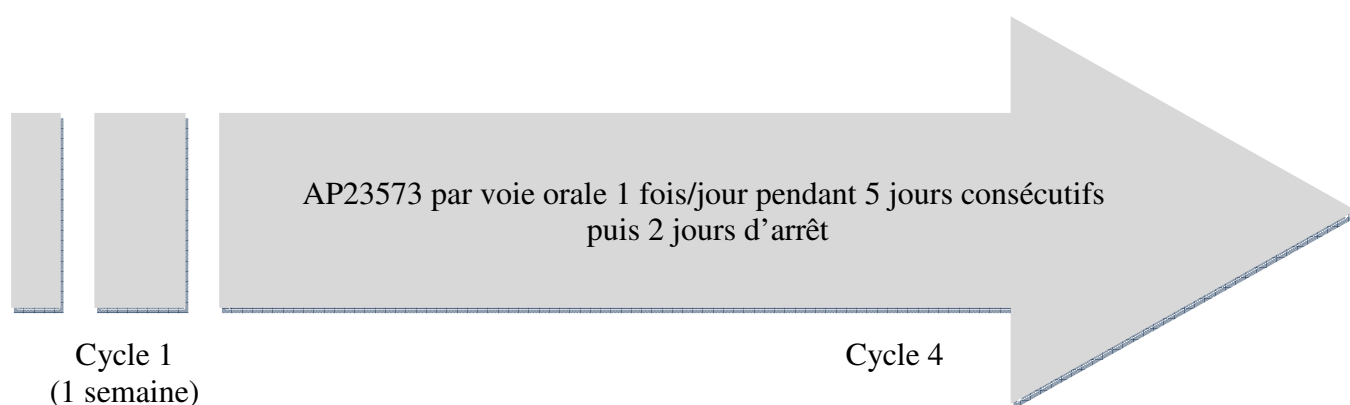
Titre de l'étude	A phase II study of ridaforolimus in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00770185
Phase	II
Design	Non randomisée
Critère de jugement ou objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de RO - Tolérance - Temps jusqu'à progression - Corrélation entre la réponse et l'expression de marqueurs comme PTEN
Critères de jugement ou objectifs secondaires	Durée de la réponse <ul style="list-style-type: none"> - Cancer de l'endomètre histologiquement confirmé - Maladie métastatique ou très avancée - Maladie non traitable par les thérapies habituelles - Maladie cliniquement et radiologiquement documentée depuis un temps défini - Pas de sarcome utérin, tumeur mullérienne mixte et/ou adénosarcome - Tissu de la tumeur primaire disponible - Pas de métastase cérébrale - ECOG de 0-2
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Espérance de vie \geq 12 semaines - Granulocytes \geq 1 500/mm³ - Plaquettes \geq 100 000/mm³ - Bilirubine \leq limite supérieure de la normale - ALAT and ASAT \leq 2,5 fois la limite supérieure de la normale - Créatinine \leq 1,25 fois la limite supérieure de la normale - Cholestérol \leq 9,0 mmol/l - Triglycérides \leq 4,56 mmol/l - Test de grossesse négatif

- Pas d'antécédent d'autre cancer sauf exceptions
- Au moins 7 jours écoulés depuis le dernier traitement hormonal pour le cancer
- Au moins 21 jours écoulés depuis la dernière chirurgie majeure
- Au moins 28 jours écoulés depuis la dernière radiothérapie
- Pas de traitement précédent par inhibiteur de mTOR

Nombre d'inclusion prévu	30
Date de début	Aout 2008
Date de fin	Juillet 2010
Promoteur	National Cancer Institute of Canada

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



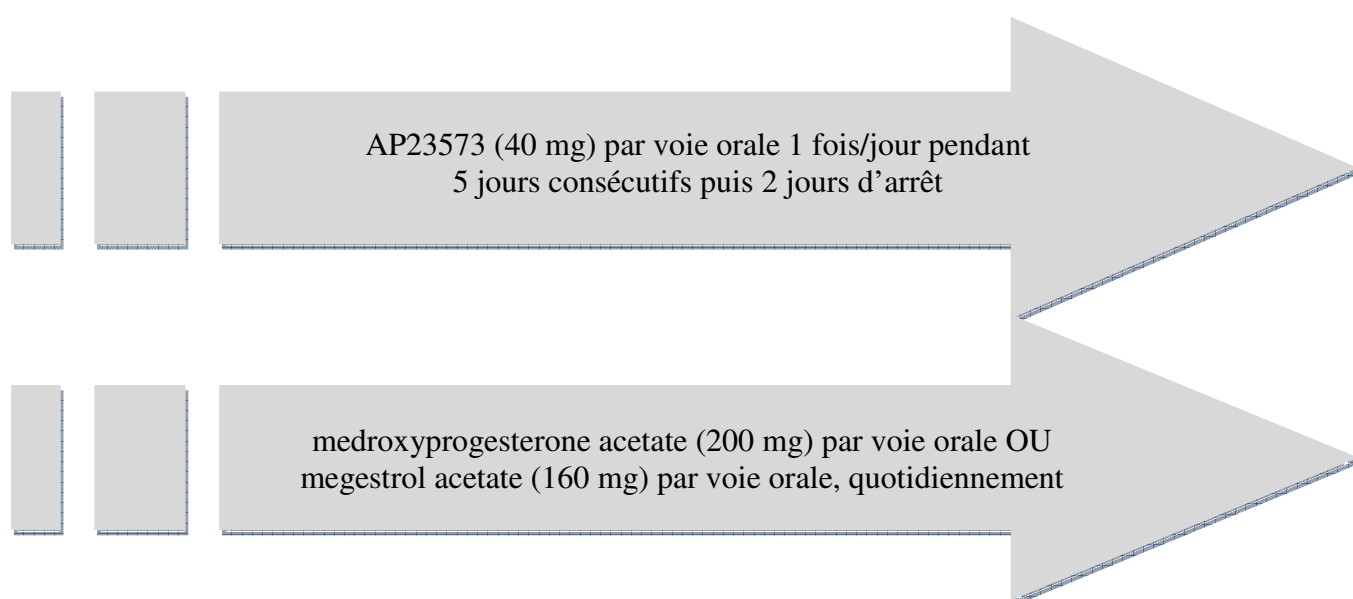
■ Essai 2 : phase II

Titre de l'étude	A randomized phase II trial of ridaforolimus (AP23573 or MK8669) compared to progestin in female adult patients with advanced endometrial carcinoma following one line of chemotherapy
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00739830
Phase	II
Design	Randomisée, en ouvert
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité - Tolérance
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de l'endomètre - 1 chimiothérapie précédente - Au moins 1 lésion mesurable - ECOG de 0-1 - Espérance de vie > 3 mois

	<ul style="list-style-type: none"> - Fonctions hépatique, rénale et moelle osseuse correctes - Cholestérol < 350 mg/dl - Triglycérides < 400 mg/dl - Test de grossesse négatif
Nombre d'inclusion prévu	150
Date de début	Aout 2008
Date de fin	Février 2011
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



8.4. Développement dans le cancer des poumons non à petites cellules

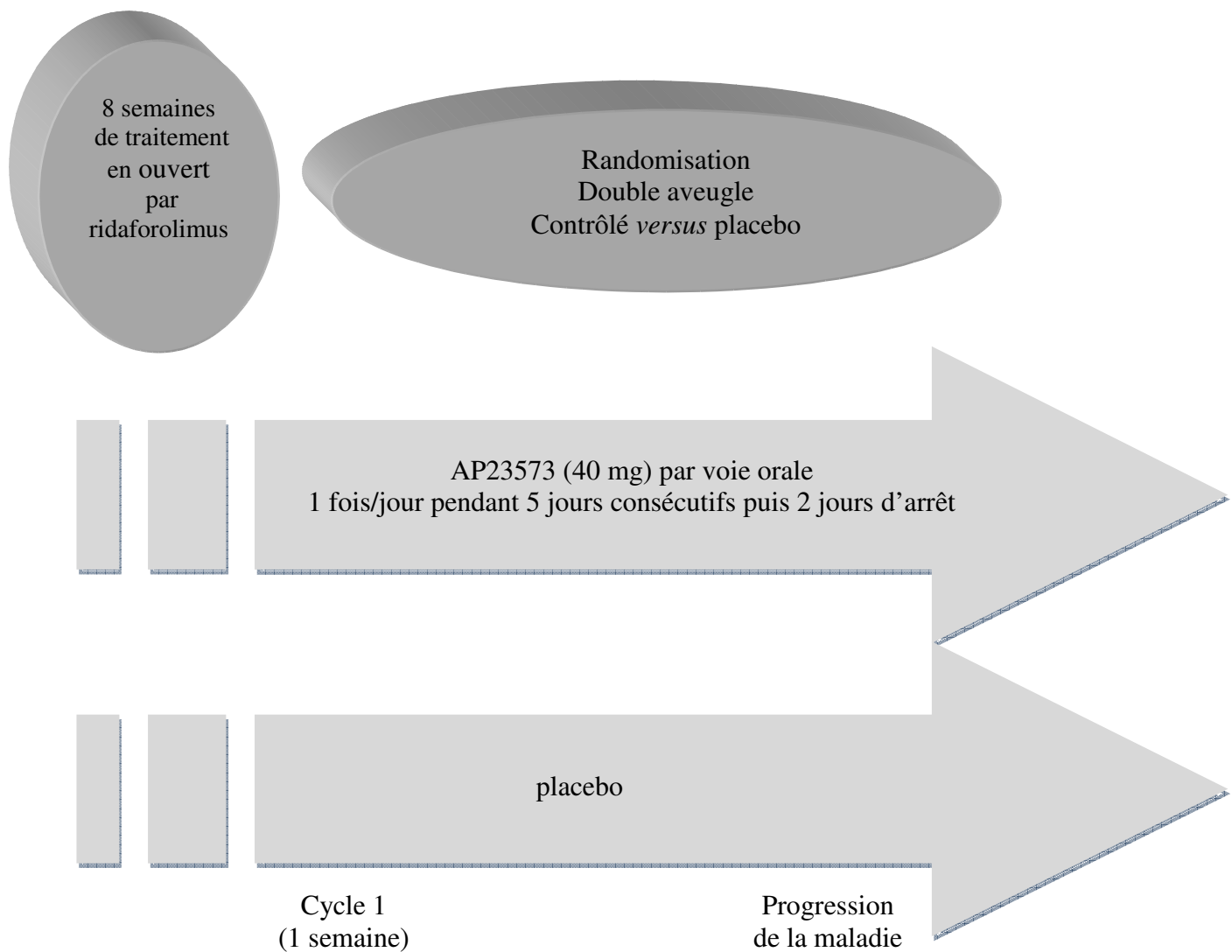
Titre de l'étude	A randomized discontinuation phase II trial of ridaforolimus in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with KRAS mutations
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00818675
Phase	II
Design	Randomisée, en double aveugle, contrôlé <i>versus</i> placebo
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	SG
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint d'un cancer des poumons non à petites cellules de stade IIIB/IV et histologiquement confirmé - Mutation du gène KRAS

- Maladie en progression depuis les 2 dernières chimiothérapies
- 4 semaines écoulées depuis le dernier traitement antitumoral
- Test de grossesse négatif
- Fonctions organiques correctes
- ECOG de 0-2

Nombre d'inclusion prévu	150
Date de début	Février 2009
Date de fin	Octobre 2011
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



8.5. Développement dans le sarcome

8.5.1. Principaux résultats d'un essai

Le ridaforolimus a été administré à 212 patients atteints d'un sarcome des tissus mous ou d'un ostéosarcome. Près de 80 % des patients avaient déjà reçu 2 traitements précédemment et 90 % avaient une maladie en progression au moment de l'inclusion. Le taux de bénéfice clinique (c'est-à-dire réponse ou stabilité tumorales) était de 29 % (dont 5 réponses partielles). La médiane de SG était de 40 semaines pour la population entière et de 68 semaines pour les 29 % retirant un bénéfice clinique de l'étude (Chawla SP, 2006).

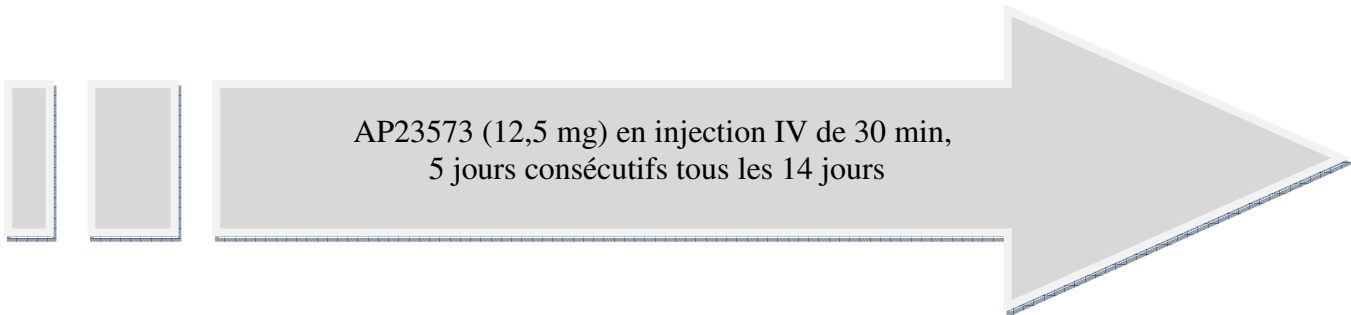
8.5.2. Essais en cours

8.5.2.1. Phase II

Titre de l'étude	A phase II study of AP23573, an mTOR inhibitor, in patients with advanced sarcoma
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00093080
Phase	II
Design	Randomisée, en ouvert, sans contrôle, 1 seul bras
Critère de jugement ou objectif principal	Efficacité
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none">- Sécurité- Tolérance- Patients \geq 15 ans atteints de sarcome métastatique et/ou non résectable d'un des groupes suivants : sarcome osseux (ostéosarcome et sarcome de Ewings), leiomyosarcome, liposarcome- Au moins une lésion mesurable
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- ECOG de 0-1- Espérance de vie > 3 mois- Fonctions hépatique, rénale et moelle osseuse correctes- Cholestérol < 350 mg/dl- Triglycérides < 400 mg/dl
Nombre d'inclusion prévu	212
Date de début	Septembre 2004
Date de fin	Décembre 2009
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



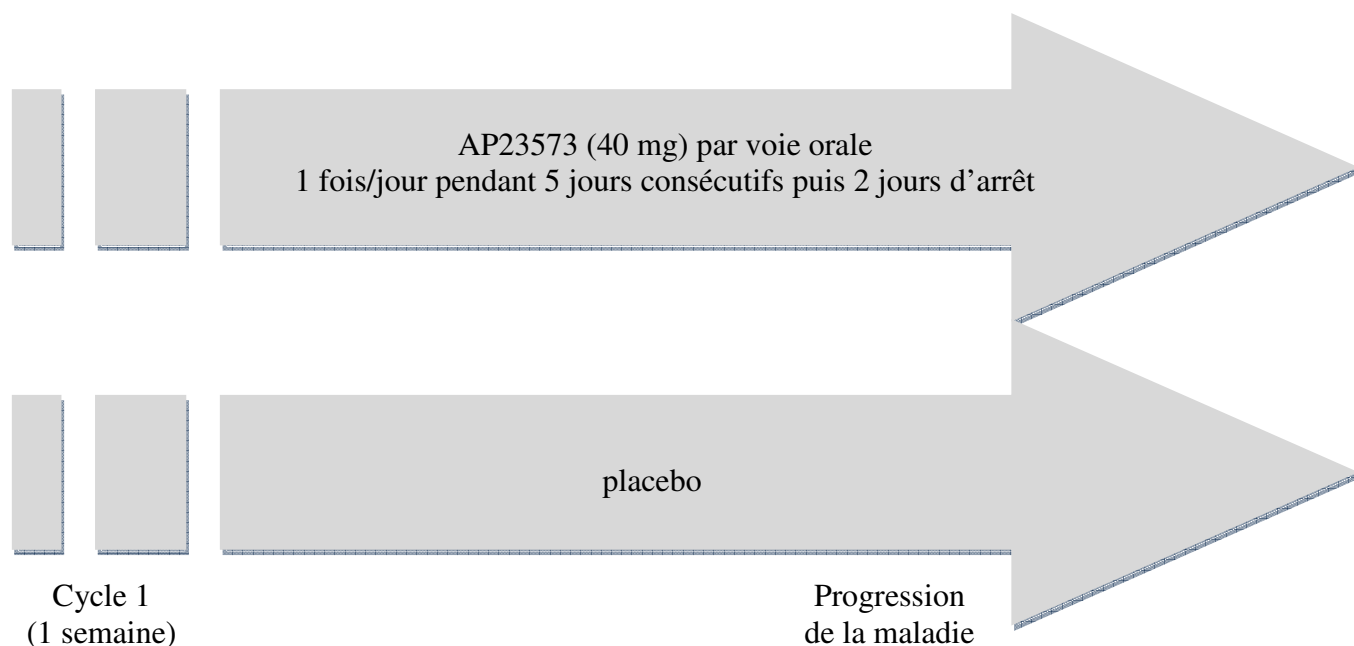
AP23573 (12,5 mg) en injection IV de 30 min,
5 jours consécutifs tous les 14 jours

8.5.2.2.Phase III : étude SUCCEED

Titre de l'étude	A pivotal trial to determine the efficacy and safety of AP23573 when administered as maintenance therapy to patients with metastatic soft-tissue or bone sarcomas
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00538239
Phase	III
Design	Randomisée, en double aveugle, contrôlé <i>versus</i> placebo, 2 bras parallèles
Critère de jugement ou objectif principal	SSP de la maladie
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - SG - Réponse antitumorale - Sécurité - Tolérance
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic confirmé de sarcome métastatique osseux ou des tissus - Avancée favorable suite à 4 séances (pour le moins) de chimiothérapie - ECOG de 0-1 - Age \geq 13 ans - Fonctions organiques et moelle osseuse correctes - Entre 3 et 12 semaines écoulées depuis la dernière séance de chimiothérapie
Nombre d'inclusion prévu	650
Date de début	Septembre 2007
Date de fin	Juin 2014
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :

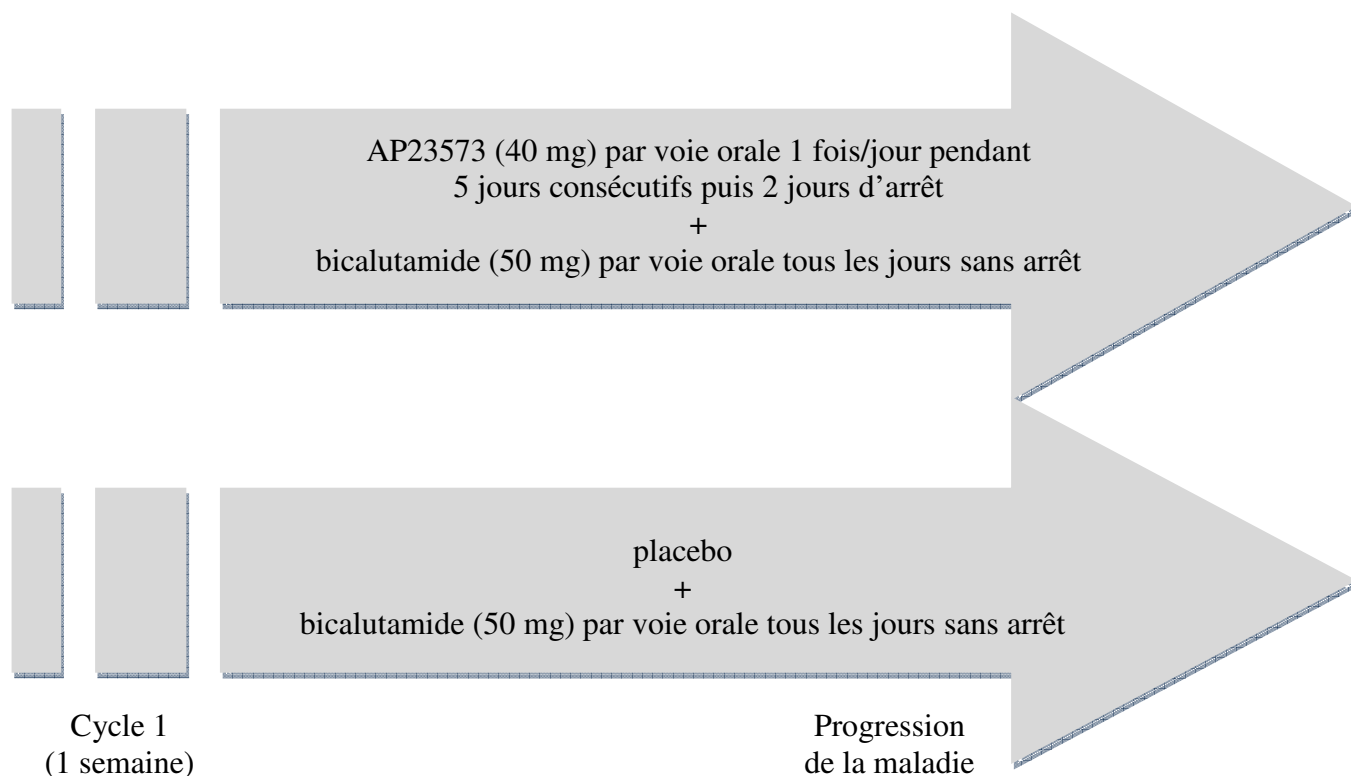


8.6. Développement dans le cancer de la prostate

Titre de l'étude	A phase II randomized, placebo controlled clinical trial to study the efficacy and safety of bicalutamide with or without ridaforolimus in men with asymptomatic, metastatic castrate-resistant prostate cancer
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00777959
Phase	II
Design	Randomisée, en double aveugle, contrôlé <i>versus</i> placebo
Critère de jugement ou objectif principal	Diminution du PSA de 30 % en 12 mois
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité - Tolérance
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome métastatique de la prostate - Evolution de la maladie : augmentation du PSA, ganglions lymphatiques... - ECOG de 0-1
Nombre d'inclusion prévu	156
Date de début	Octobre 2008
Date de fin	Aout 2010
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



8.7. Autres pistes de développement dans les cancers avancés

8.7.1. Phase I pédiatrique

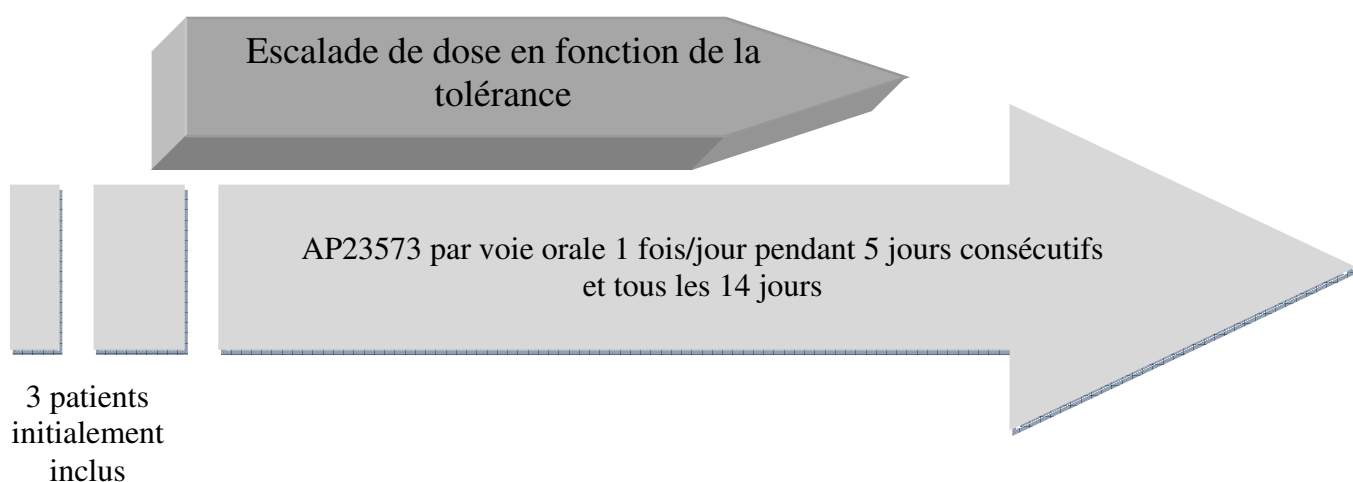
Titre de l'étude	A multicenter phase I study of AP23573 in pediatric patients with advanced solid tumors
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00704054
Phase	I-II
Design	Dose recommandée et MTD
Critère de jugement ou objectif principal	- Sécurité et tolérance de l'association - Activité antitumorale
Critères de jugement ou objectifs secondaires	- Paramètres de pharmacocinétique, pharmacodynamie et pharmacogénomie - Sécurité - Efficacité
Critères d'inclusion	- Entre 1 et 18 ans - Diagnostic histologique de lymphome malin ou de tumeur solide incluant tumeur du système nerveux central ayant évolué malgré les traitements (ou si il n'existe pas de traitement) - Maladie mesurable ou non (critère RECIST) - Aucun effet indésirable persistant d'une précédente chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ou immunothérapie - EGOG de 0-2 pour les plus de 16 ans

- Indice de Karnofsky > 40 % pour les plus de 10 ans
- Echelle de Lansky Play > 40 pour les moins de 10 ans
- Espérance de vie > 12 mois
- Pas de persistance d'effets indésirables > grade 2 de traitements antérieurs
- Fonctions organiques dont moelle osseuse correctes
- Test de grossesse négatif
- Moyen de contraception efficace

Nombre d'inclusion prévu	36
Date de début	Juin 2008
Date de fin	Juin 2010
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



8.7.2. Phase d'extension

Titre de l'étude	An extension trial of ridaforolimus (AP23573 or MK8669), an mTOR inhibitor, for patients with advanced cancer
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00836927
Phase	Extension
Design	En ouvert, 1 seul bras
Critère de jugement ou objectif principal	Sécurité et tolérance à long terme
Critères de jugement ou objectifs secondaires	- SSP de la maladie - SG
Critères d'inclusion	- Participation à l'étude mère

	<ul style="list-style-type: none"> - Bénéfice tiré de l'étude mère - Pas de traitement antitumoral démarré entre temps - ECOG de 0-2 - Test de grossesse négatif
Nombre d'inclusion prévu	50
Date de début	Février 2009
Date de fin	Décembre 2009
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

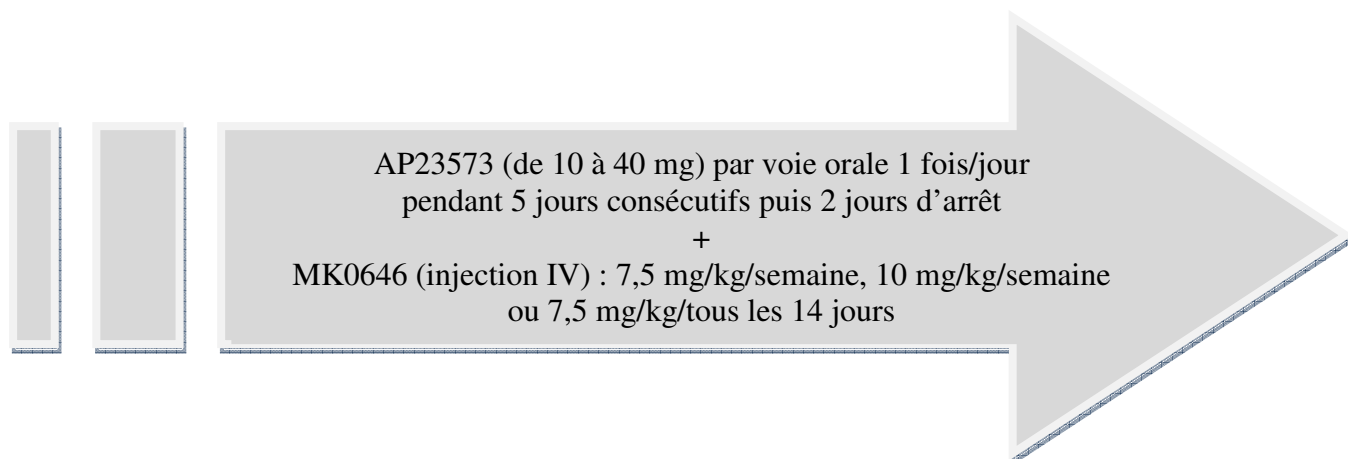
(<http://clinicaltrials.gov/>)

8.7.3. Phase I d'association ridaforolimus plus MK0646

Titre de l'étude	Phase I combination study of ridaforolimus (MK8669) and MK0646 in patients with advanced cancer
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00730379
Phase	I
Design	Randomisée, en ouvert, sans contrôle, un seul bras
Critère de jugement ou objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> - Profil de toxicité - MTD - Dose recommandée pour la phase II
Critères de jugement ou objectifs secondaires	Paramètres de pharmacocinétique et pharmacodynamie du ridaforolimus seul ou en association avec le MK0646
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer métastatique ou avancé qui n'a pas répondu aux traitements antérieurs (ou sans traitement) - ECOG de 0 -1 - Fonctions organiques correctes - Accepter de subir une biopsie de peau ou de tumeur
Nombre d'inclusion prévu	50
Date de début	Mars 2008
Date de fin	Juillet 2011
Promoteur	Merck

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :

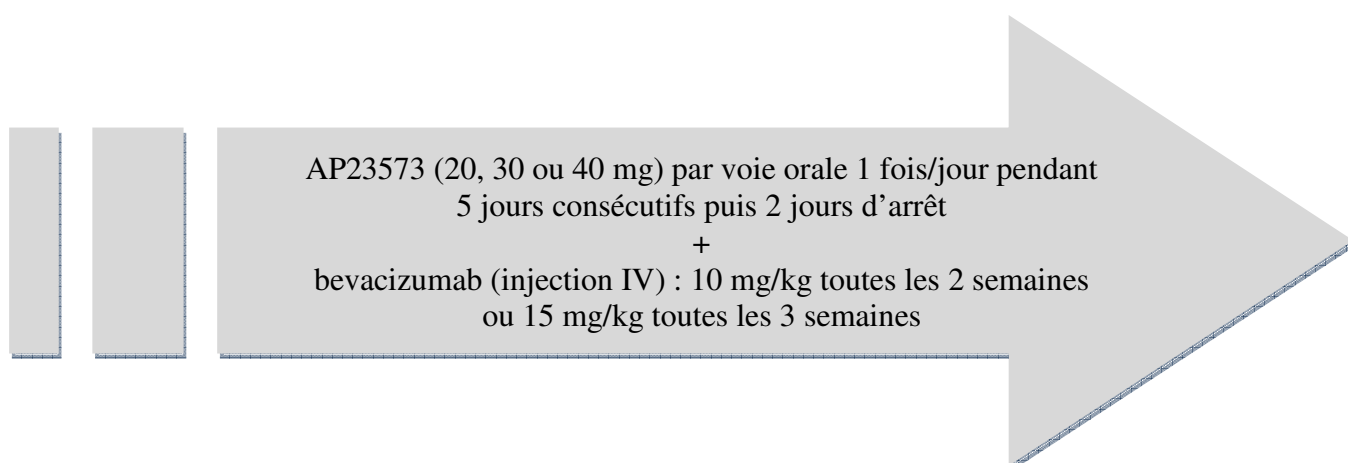


8.7.4. Phase I d'association ridaforolimus plus bevacizumab

Titre de l'étude	A phase I trial of oral ridaforolimus (AP23573 or MK8669), an mTOR inhibitor, in combination with bevacizumab for patients with advanced cancers
Identifiant dans clinicaltrials.gov	NCT00781846
Phase	I
Design	Non randomisée, en ouvert, un seul bras
Critère de jugement ou objectif principal	Dose recommandée pour la phase II de ridaforolimus en association avec le bevacizumab
Critères de jugement ou objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none">- Sécurité et tolérance de l'association- Activité antitumorale- Tumeur solide métastatique avancée- ECOG de 0-1- Espérance de vie > 3 mois- Au mois 4 semaines écoulées depuis la dernière chimiothérapie, radiothérapie ou traitement expérimental- Fonctions hépatique, rénale et moelle osseuse correctes- Cholestérol < 350 mg/dl- Triglycérides < 400 mg/dl- Test de grossesse négatif
Critères d'inclusion	
Nombre d'inclusion prévu	15
Date de début	Octobre 2008
Date de fin	Février 2010
Promoteur	Ariad Pharmaceuticals

(<http://clinicaltrials.gov/>)

L'étude se déroule selon le schéma suivant (<http://clinicaltrials.gov/>) :



8.8. Récapitulatif : résultats des principaux essais de phase II et III impliquant les inhibiteurs de mTOR

Les trois inhibiteurs de mTOR développés en clinique ont fait l'objet de nombreux essais et ont permis d'obtenir des résultats prometteurs dans de nombreuses tumeurs (Tableau 12).

Molécule	Indication	Résultat
Temsirolimus (Torisel®)	Cancer du rein métastatique (phase III)	Allongement de la médiane de SSP (7,3 → 10,9 mois)
	Lymphome du manteau (phase III)	Allongement de la SSP et du taux de réponses objectives
	Cancer du sein métastatique (phase II)	10 réponses partielles (9 %) SSP 12 semaines
	Cancer de l'endomètre métastatique (phase II)	5 réponses partielles (26 %) + 12 stabilités (63 %)
	Glioblastome (phase II)	2 réponses partielles (7 %) et 12 stabilités (44 %)
RAD001	Cancer du rein (phase III)	Allongement de le SSP (1,9 → 4 mois)
	Cancer de l'endomètre (phase II)	11 stabilités tumorales (100 %)
	Cancer du sein	3 réponses objectives (10 %) et 8 stabilités (27 %) en administration hebdomadaire
	Tumeurs endocrines	10 réponses partielles (17 %), 45 stabilités (75 %)
	Cancer bronchique à petites cellules	3 stabilités (18 %)
Deforolimus	Sarcomes	31 réponses partielles ou stabilités (29 %)
	Cancer de l'endomètre	2 réponses partielles (7 %) et 7 stabilités (16 %)

SSP : survie sans progression.

Tableau 12 : Récapitulatif des résultats des principaux essais de phase II et III des 3 inhibiteurs de mTOR

(Dreyer C, 2009)

9. CONCLUSION

Depuis plusieurs décennies, la chimiothérapie des cancers est en profonde mutation avec l'apparition des thérapies ciblées. En effet, les thérapies ciblées sont en train d'enrichir largement l'arsenal thérapeutique en oncologie et sont de plus en plus couramment utilisées en raison de leur efficacité, y compris contre des tumeurs résistantes à la chimiothérapie conventionnelle telles le cancer du rein ou les carcinomes hépatocellulaires. Il ne s'agit pas d'écarter définitivement les traitements classiques de chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie et chirurgie mais plutôt de les associer aux thérapies ciblées, de construire de nouvelles stratégies de traitement adaptées à chaque tumeur et chaque patient en fonction de leur histoire naturelle.

Il existe différentes familles de thérapies ciblées classées selon leur mode d'action. Les antiangiogéniques bloquent l'angiogenèse tumorale en agissant sur le VEGF ou ses récepteurs ; les molécules principales étant le bévacizumab, le sunitinib, et le sorafénib. Les inhibiteurs de HER agissent en bloquant ces récepteurs, qui contrôlent différentes voies de signalisation intracellulaire, et comprennent un inhibiteur de l'HER2, le trastuzumab, différents inhibiteurs de HER1, ou EGFR, notamment le cétuximab, l'erlotinib, et le géfitinib. Cette famille comporte également un inhibiteur mixte de HER1 et HER2 : le lapatinib. Les inhibiteurs de KIT, un récepteur membranaire, sont principalement représentés par l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase. Enfin, les inhibiteurs de mTOR agissent sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR, et les principales molécules sont le temsirolimus, l'everolimus, et le ridaforolimus.

Nous avons montré que les inhibiteurs de mTOR ont permis d'apporter de nouvelles stratégies de traitement dans le cancer du rein et le lymphome du manteau notamment. La rapamycine, découverte dans les années 1970 et exploitée depuis pour ses propriétés immunosuppressives a connu un regain d'intérêt ces dernières années et qui s'amplifie depuis grâce aux résultats encourageants obtenus. C'est ainsi que depuis presque 10 ans maintenant, des résultats prometteurs ont été obtenus lors de nombreux essais cliniques dans différents type de cancers.

Les inhibiteurs de mTOR constituent une nouvelle classe de thérapie ciblée représentant un intérêt tout particulier car leur cible, mTOR, se situe au carrefour de deux grandes voies de

signalisation entre apoptose et angiogenèse. Comme toute thérapie ciblée, les inhibiteurs de mTOR interviennent au niveau de la signalisation oncogénique et non plus au niveau de la prolifération. Ils agissent très en amont et permettent ainsi d'intervenir sur plusieurs mécanismes cellulaires comme la prolifération, la migration, la croissance cellulaire, l'apoptose...d'où leur intérêt.

D'un point de vue biologique, de par sa qualité de régulateur central de la croissance et du métabolisme, mTOR supporte la croissance tumorale en stimulant la synthèse de protéines indispensables pour la croissance, l'angiogenèse, la capture des nutriments et le métabolisme. Ainsi, l'inhibition de mTOR, par son action combinée de ces mécanismes d'induction de l'apoptose et d'inhibition de la traduction, du cycle cellulaire, du métabolisme et de réparation de l'ADN aboutirait en théorie à la mort cellulaire.

Le développement des inhibiteurs de mTOR, notamment le temsirolimus et l'everolimus, ont permis de mettre en place de nouvelles stratégies de traitement, en association à d'autres molécules de thérapie ciblée ou à des traitements plus conventionnels en cancérologie comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie. En effet, l'association de deux molécules de thérapie ciblée aux mécanismes d'action différents pourrait laisser présager un éventuel contournement d'un mécanisme de résistance impliquant l'une de ces voies, d'où l'importance du diagnostic moléculaire préalable. Par exemple, l'everolimus a fait l'objet de nombreux essais cliniques en association avec le sorafénib : l'un cible la voie de la PI3 kinase et l'autre la voie des MAP kinases. Dans un modèle préclinique d'angiogenèse, l'inhibition de mTOR combinée à un inhibiteur du VEGFR a entraîné une réponse anti-angiogénique synergique.

De nombreuses autres protéines peuvent être cibles de la dérégulation de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR dans les cancers humains : p110, p85, Akt, TSC1/TSC2, 4EBP1 et eIF4E, S6K1, récepteurs de tyrosine kinase... Ces diverses modalités de dérégulation de la signalisation, impliquées dans l'oncogenèse, permettent d'envisager des modalités thérapeutiques spécifiques, adaptées à chaque tumeur.

A ce niveau, cette stratégie nouvelle est indissociable de la notion de diagnostic moléculaire associé et de l'exploration biologique avant la prescription d'une thérapie ciblée. La finalité d'un tel traitement serait de pouvoir apporter à chaque malade le traitement le plus adapté en fonction de la biologie de sa tumeur. En effet, pouvoir détecter des anomalies de fonctionnalités, comme une mutation de PTEN par exemple, pourrait être déterminant pour le

choix du futur traitement car les tumeurs pour lesquelles PTEN est déficient/absent ont une sensibilité diminuée aux inhibiteurs de mTOR.

Dans le but de tester diverses stratégies de traitement, le temsirolimus, l'everolimus et le ridaforolimus ont fait/font l'objet de nombreux essais cliniques en association à d'autres molécules : bevacizumab, sorafenib, sunitinib, imatinib, interféron α , temozolomide, erlotinib, cetuximab selon des lignes de traitement et des combinaisons différentes.

Le développement clinique des inhibiteurs de mTOR se poursuit dans de nombreuses pathologies cancéreuses. Outre leurs excellents résultats dans les essais dans le cancer du rein qui leur ont valu une AMM, les inhibiteurs de mTOR ont montré des résultats encourageants dans bien d'autres cancers : cancer des poumons non à petites cellules ou à petites cellules, sarcome, cancer de la prostate, de l'endomètre, du sein, mélanome, lymphome, glioblastome, cancer du pancréas... à différents stades de la maladie. Cela s'est aussi vérifié avec la nouvelle indication récemment accordée par l'EMA à TORISEL®, dans le lymphome du manteau réfractaire ou en rechute.

Le carcinome rénal a fait partie des cancers les plus étudiés dans les premières années de développement et a obtenu de très bons résultats. En effet, cette tumeur étant très vascularisée, le temsirolimus et l'everolimus ont montré leur efficacité notamment grâce à leur activité anti angiogénique. Ces bons résultats obtenus *in vitro* puis chez des patients lors des phases I et II ont permis de lancer deux grands essais de phase III dans le cancer du rein qui ont conduit à l'obtention de l'AMM du temsirolimus et de l'everolimus. Plus récemment, le temsirolimus a également fait l'objet d'un tel essai chez des patients atteints de lymphome du manteau réfractaire ou en rechute, ce qui lui a valu son extension d'indication. Nous pouvons espérer que d'autres essais pivots dans d'autres cancers sortent positifs et élargissent les indications de ces molécules innovantes.

A l'heure actuelle, le temsirolimus a obtenu deux indications (dans le cancer du rein et le lymphome du manteau) et l'everolimus une seule dans le cancer du rein. Quant au ridaforolimus, son développement plus récent n'a pas encore abouti à l'obtention d'une AMM mais les résultats cliniques obtenus, notamment dans les sarcomes laissent présager un avenir favorable.

En conclusion,

Les thérapies ciblées représentent une avancée considérable dans le traitement des cancers, en proposant de nouvelles stratégies de traitement aussi bien en association avec d'autres molécules de thérapie ciblée qu'avec des chimiothérapies. Les thérapies ciblées permettent

également de multiplier les approches, en apportant de nouvelles solutions de traitement de certaines pathologies pour lesquelles on était plutôt dépourvu. C'est le cas par exemple de l'imatinib qui a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique : c'est en 1996 qu'a été identifiée cette molécule capable d'inhiber la prolifération des cellules de LMC en ciblant l'oncogène BCR-ABL. Aujourd'hui l'imatinib est devenu le traitement de référence de cette pathologie.

Les thérapies ciblées permettent surtout de personnaliser les traitements sur la base d'un diagnostic moléculaire de plus en plus performant (plateformes de génétique moléculaire INCa...), en parallèle des avancées en génomique et protéomique favorisant une meilleure connaissance des oncogènes, mutations impliquées dans tel ou tel cancer...).

Enfin, dans le cas particulier des inhibiteurs de kinase, leur développement en formes orales permet d'envisager d'assurer non seulement de bons résultats cliniques mais également une meilleure qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer*, 2009 ; 115 : 2438-2446.

Andre F, Campone M, Hurvitz SA, Vittori L, Pylvaenäinen I, Sahmoud T, O'Regan RM. Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly RAD001 in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer with prior resistance to trastuzumab. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 1003.

Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman M. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004 ; 22 : 909-918.

Avadhani AN, Flaherty K, Rosen M, Veronese ML, Harlacker K, Johnson SW, Sherman E, Griggs W, Divgi CR, O'Dwyer PJ. A phase I trial of RAD001 in combination with cetuximab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 14075.

Amato RJ, Jaroslaw J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer*, 2009 ; 115 : 2438-46.

Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, Campone M, Kubista E, Greil R, Bianchi G, Steinseifer J, Molloy B, Tokaji E, Gardner H, Philips P, Stumm M, Lane HA, Dixon JM, Jonat W, Rugo HS. Phase II randomised study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : 2630-2637.

Bendell JC, George D, Nixon A, Yu D, Petros W, Beci R, Arrowood C, Lockamy D, O'Neill M, Hurwitz H. results of a phase I study of bevacizumab, everolimus and erlotinib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 3548.

Beretta L. La rapamycine : identification d'une nouvelle voie de signalisation des facteurs de croissance, réglant le début de la traduction. *Médecines Sciences*, 1998 ; 14 : 600-602.

Bodmer A, Pelte MF, Verbist MC, Dietrich Y. Nouveautés thérapeutiques dans le cancer du rein : espoirs et questions. *Revue médicale suisse*, 2007 ; 112 : 1288-1296.

Broadus RR, et al. A phase II study of oral mammalian target of rapamycin(mTOR) inhibitor, RAD001 (everolimus), in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 5502.

Bullock KE, Hurwitz HI, Uronis HE, Morse MA, Blobe GC, Hsu SD, Zafar SY, Nixon AB, Howard LA, Bendell JC. Bevacizumab plus everolimus in refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 4080.

Cen P, Daleiden A, Doshi G, Amato R. A phase I study of everolimus plus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e16056.

Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005 ; 23 : 5314-22.

Chan JS, Vuky J, Besaw LA, Beer TM, Ryan CW. A phase II study of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor RAD001 plus imatinib mesylate in patients with previously treated advanced renal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 15600.

Chang SM, Wen P, Cloughesy T, Greenberg H, Schiff D, Conrad C. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs*, 2005 ; 23 : 357-61.

Chang SM, Kuhn J, Lamborn K, Cloughesy T, Robins I, Lieberman F, Yung A, Dancey J, Prados M, Wen P. phase I/II study of erlotinib and temsirolimus for patients with recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 2004.

Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP, Schuetze S, D'Amato GZ, Blay JY, et al. Survival results with AP23573, a novel inhibitor, in patients with advanced soft tissue or bone sarcomas : a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24 : abstract 10076.

Colombo N, McMeekin S, Schwartz P, Kotzka J, Sessa C, Gehrig P, et al. A phase II trial of the mTOR inhibitor AP23573 as a single agent in advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 5516.

Cortot A, Armand JP, Soria JC. Les inhibiteurs de la voie PI3 kinase-AKT-mTOR. *Bull Cancer*, 2006 ; 93 : 19-26.

Del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuglio D, Desideri M, Cognetti F, Zupi G, et al. Antiangiogenic Potential of the Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Temsirolimus. *Cancer Res*, 2006 ; 66 : 5549-54.

Dreyer C, Faivre S, Raymond E. Voies de signalisation de la PI3K et de mTOR : perspectives de l'utilisation de la rapamycine et de ses dérivés en thérapie antitumorale ciblée. *Bull Cancer*, 2006 ; hors série : 31-40.

Dreyer C, Sablin MP, Faivre S, Raymond E. Actualités sur la voie mTOR et ses inhibiteurs. *Bull Cancer*, 2009 ; 96 : 87-94.

Dumez H, Reichard P, Blay JY, Schöffski P, Morgan JA, Ray-Coquard IL, et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 10519.

Easton JB, Houghton PJ. Therapeutic potential of target of rapamycin inhibitors. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2004 ; 8 : 551-564.

Ellard S, Gelmon KA, Chia S. A randomized phase II study of two different schedules of RAD001 in patients with recurrent/ metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 3513.

Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat rev drug Discov*, 2006 ; 5 : 671-688.

Fouladi M, Laningham F, Wu J, O'Shaughnessy MA; Molina K, Broniser A, Spunt SL, Luckett I, Stewart CF, Houghton PJ, Gilbertson RJ, Furman WL. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : 4806-4812.

Fury MG, Sherman E, Stambuk H, Haque S, Lisa D, Shen R, Carlson D, Pfister DG. Phase I study of everolimus + low dose weekly cisplatin for patients with advanced solid tumors: preliminary results. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e14527.

Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Kreisberg JJ, Ballman K, Boni J, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme : a north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol*, 2005 ; 23 : 5294-304.

Giessinger S, Amato RJ, Jac J, Saxena S, Willis JP, Chiang SB. A phase I study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) plus sorafenib for patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 14603.

Gunn RM, Hailes HC. Insights into PI3K-PKB-mTOR signalling pathway from small molecules. *J Chem Biol*, 2008 ; 1 : 49-62.

Harzstark AL, Rosenberg JE, Weinberg VK, Sun J, Ryan CJ, Lin AM, Fong L, Brocks DR, Small EJ. A phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 5104.

Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.*, 2004 ; 18 : 1926-1945.

Hess G, Romaguera JE, Verhoef G, Herbrecht R, Crump M, Strahs J, et al. Phase III study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 8513.

Hoban CJ, Hoering A, Synold TW, Chung V, Gandara DR, Schott AF, Kingsbury L, Lew D, LoRusso PM, Gadgeel SM. Phase I evaluation of lapatinib and everolimus in patients with advanced malignancies: Southwest Oncology Group trial S0528. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 3553.

Howard LA, Bullock KE, Bendell JC, Uronis HE, Vlahovic G, Globe GC, Riedel RF, Nixon AB, Gockerman JP, Hurwitz HI. Bevacizumab plus everolimus and panitumumab in refractory advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 3551.

Hudes G. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 2271-2281.

Inoki K, Ouyang H, Li Y, Guan KL. Signaling by target of rapamycin proteins in cell growth control. *Microbiol mol biol r*, 2005 ; 69: 79-100.

Jac J, Giessinger S, Khan M, Willis J, Chiang S, Amato R. A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 5107.

Jac J, Amato RJ, Giessinger S, Saxena S, Wilis JP. A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma which has progressed on tyrosine kinase inhibition therapy. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 5113.

Jonhston PB, Ansell SM, Colgan JP, Habermann TM, Inwards DJ, Markovic SN, Micallef IN, Porrata LF, LaPlant BR, Geyer SM, Witzig TE. Phase II trial of the oral of mTOR inhibitor everolimus for patients with relapsed or refractory lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 8055.

Kay A, Motzer R, Figlin R, escudier B, Oudard S, Porta C, Hutson T, Bracarda S, Hollaender N, Urbanowitz G, Ravaud A. Updated data from a phase III randomised trial of everolimus versus PBO in metastatic renal cell carcinoma. 2009 Genitourinary Cancers Symposium ; May 29-June 2, Orlando, Floride, abstract 278.

Khuri FR, Harvey RD, Saba NF, Owonokoko TK, Kauh J, Shin DM, Sun SY, Browning KM, Tighiouart M, Ramalingam SS. Everolimus, an mTOR inhibitor, in combination with docetaxel for recurrent/refractory NSCLC: a phase I study. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 8060.

Kroog GS, Feldman DR, Kondagunta GV, Ginsberg MS, Fischer PM, Trinos MJ, Patil S, Ischill NM, Motzer RJ. Phase I trial of RAD001 (everolimus) plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 5037.

Kim KB, Davies MA, Papadopoulos NE, Bedikian AY, Hwu W, Woodard K, Washington EW, Dancey JE, Wright J, Hwu P. Phase I/II study of the combination of sorafenib and temsirolimus in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 9026.

Konings IRHM, Verweij J, Wiemer EAC, Sleijfer S. The applicability of mTOR inhibition in solid tumors. *Curr Cancer Drug Tar*, 2009 ; 9 : 439-450.

Kotsakis AP, Tarhini A, Petro D, Flaugh R, Vallabhaneni G, Belani CP, Friedland D, Argiris A. Phase II study of RAD001 in previously treated small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 8107.

Kris MG, Riely GJ, Azzoli CG, Heelan RT, Krug LM, Pao W, Milton DT, Moore E, Rizvi NA, Miller VA. Combined inhibition of mTOR and EGFR with everolimus and gefitinib in patients with non-small cell lung cancer who have smoked cigarettes: a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 7575.

Levy A., Sauvin LA. Everolimus (RAD001) et tumeurs solides : le point en 2008. *Bull Cancer*, 2008 ; 95 : 1205-1211.

Mamane Y. et al. mTOR, translation initiation and cancer. *Oncogene*, 2006 ; 25 : 6416-6422.

Margolin K, Longmate J, Baratta T, Synold T, Christensen S, Weber J. CCI-779 in metastatic melanoma : a phase II trial of the California Cancer Consortium. *Cancer*, 2005 ; 104 : 1045-1048.

Moroney JW, Coleman RL, Hong DS, Wheler JJ, Ng C, Bodurka DC, Falchook G, Naing A. A phase I trial of liposomal doxorubicin, bevacizumab and temsirolimus in advanced malignancy. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e13508.

Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD, McDermott DF, Escudier BJ, Negrier S, Duclos B, Moore L, O'Toole T, Boni JP, Dutcher JP. Phase I/II of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : 3958- 3964.

Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised placebo-controlled phase in trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 449-456.

Moulder SL, Rivera E, Ensor J, Gonzalez-Angulo A, Chrostofanilli M, Booser D, Giordano S, Brewster A, Hortobagyi G, Tran H. Phase I trial of escalating doses of weekly everolimus in combination with docetaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 1066.

Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Doi T, Takiuchi H, Tajima T, Takahashi A, Fujita Y, Ohtsu A. Multicenter phase II study of RAD001 for previously treated metastatic gastric cancer: preliminary results. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 4541.

Naing A, LoRusso P, Mills G, Berry D, Doyle L, Rohren E, Burger A, Chen H, Busaidy NL, Kurzrock R. Phase I study combining an IGFR inhibitor (IMC-A12) and an mTOR inhibitor (temsirolimus) in patients with solid tumors or lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e14535.

Okuno SH, Mahoney MR, Bailey HH, Adkins DR, Maples WJ, Ettinger D. A multicenter phase 2 consortium study of the mTOR inhibitor CCI-779 in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24 : abstract 9504.

Owonikoko TK, Stoller RG, Petro D, Flaugh R, Hershberger PA, Belani CP, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) in previously treated small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 19017.

Oza AM, Elit L, Biagi J, Chapman W, Tsao M, Hedley D, et al. Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24 : abstract 3003.

Oza AM, Elit L, Provencher D, Biagi JJ, Panasci L, Sederias J, et al. A phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer previously treated with chemotherapy: NCIC CTG IND 160b. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 5516.

Oza AM, Kollmannsberger C, Hirte H, Welch S, Siu L, Mazurka J, Sederias J. Phase I study of temsirolimus, carboplatin and paclitaxel in patients with advanced solid tumors : NCIC CTG IND 179, 2009 ; 27 : abstract 3558.

Pallet N, Beaune P, Thervet E, Legendre C, Anglicheau D. Inhibiteurs de mTOR, des antiprolifératifs pléiotropiques. *Medecine Sciences*, 2006 ; 22 : 947-952.

Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M, Cohen RB, Lee MW, Schiller JH, et al. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol*, 2007 ; 2 : 1036-41.

Papadimitrakopoulou V, Soria JC, Douillard JY, Giaccone G, Wolf J, Crino L, Cappuzzo F, Sharma S, Gross SH, Sheperd FA. A phase II study of RAD001 monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer failing prior platinum-based chemotherapy or prior chemotherapy and EGFR inhibitors. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 7589.

Papadimitrakopoulou V, Blumenschein GR, Leighl NB, Bennouna J, Soria LC, Burris HA, et al. A phase I/2 study investigating the combination of RAD001 (everolimus) and erlotinib as 2nd and 3rd line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: phase 1 results. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 8051.

Pelz HF, Krekeler G, Bergmann L, Roigas J, Steiner T, Loeschmann PA, Kosch M. Evaluation of safety, tolerability and activity: a registry for temsirolimus-treated patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma in the usual health care setting. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e 16127.

Peyton JD, Spigel DR, Burris HA, Lane C, Rubin M, Browning M, Trent D, Hainsworth JD. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: preliminary results. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 9027.

Plimack ER, Wong Y, Von Mehren M, Malizzia L, Roethke SK, Li, T, Litwin S, Hudes GR, Haas NB. A phase I study of temsirolimus and bryostatin in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 5111.

Rao RD, Allred JB, Windschitl HE, Maples J, McWilliams RR, Creagan ET, et al. N0377 : Results of NCCTG phase II trial of the mTOR inhibitor RAD-001 in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 8530.

Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bull Cancer*, 2006 ; hors série : 5-16.

Robert J. Qu'est ce qu'une thérapeutique ciblée ? Le point de vue du biologiste. *Bull Cancer*, 2007 ; 94 : 101-110.

Rosenberg JE, Weinberg VK, Claros C, Ryan C, Lin AM, Fong L, Brocks D, Small EJ. Phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 5109.

Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Beer TM, Rothkopf M. Phase II study of everolimus with imatinib in patients with previously-treated renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e16075.

Sarkaria JN, Galanis E, Wu W, Giannini C, Jaeckle KA, Doyle L, Uhm J, Brown P, Dietz AB, Buckner J. NCCTG phase I trial of temsirolimus and temozolomide in combination with radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme patients. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 2019.

Schwandt A, Wood L, Bukowski RM, Elson P, Garcia JA, Gilligan T, Dreicer R, Mekhail T, Rini BI. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma: safety and efficacy in patients previously treated with VEGF-targeted therapy. 2009 Genitourinary Cancers Symposium ; May 29-June 2, Orlando, Floride, abstract 293.

Sharma S, Reid T, Hoosen S, Garrett C, Beck J, Davidson S, MacKenzie M, Brandt U, Hecht J. Phase I study of RAD001, cetuximab and irinotecan as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract e15115.

Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, Munsell M, Ramondetta LM, Broaddus RR, Coleman RL, Walker C, Gershenson DM, Burke TW, Wolf J. A phase II study of oral mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, RAD001 (everolimus), in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 5502.

Spano JP. Qu'est ce qu'une thérapie ciblée ? Le point de vue du clinicien. *Bull Canc*, 2007 ; 94 : 111-114.

Specia JC, Mears AL, Creel PA, Yenser SE, Bendell JC, Morse MA, Hurwitz HI, Armstrong AJ, George DJ. *J Clin Oncol*, 2007 ; 25 : abstract 5039.

Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Annals of oncology*, 2005 ; 16: 525-537.

Wen PY, Cloughesy T, Kuhn J, Lamborn K, Abrey LE, Lieberman F, Robins HI, Wright J, Prados MD, Gilbert M. phase I/II study of sorafenib and temsirolimus for patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 : abstract 2006.

Whorf RC, Hainsworth JD, Spigel DR, Yardley DA, Burris HA, Waterhouse DM, et al. Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 5010.

Wolpin BM, Hezel AF, Ryan DP, Abrams TA, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Clark JW, Allen B, Regan EM, Fuchs CS. Phase II study of RAD001 in previously treated patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : abstract 4614.

Yamada Y, Doi T, Muro K, Boku N, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Ohtsu A. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer: main results. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium ; May 29-June 2, Orlando, Floride, abstract 77.

Yao JC, Phan A, Chang DZ, Wolff RA, Jacobs C, Mares JE, Gupta S, Meric-Bernstam F, Rashid A. Phase II study of RAD001 and depot octreotide in advanced low grade neuroendocrine carcinoma. J Clin Oncol, 2007 ; 25 : abstract 4503.

Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-bernstam F. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate grade neuroendocrine tumors :results of a phase II study. J Clin Oncol, 2008 ; 26 : 4311-4318.

Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzzniewski P, Hoosen S, Peter JS, Haas T, Wiedenmann B. A phase II trial of daily oral RAD001 in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium ; May 29-June 2, Orlando, Floride, abstract 122.

Résumé des caractéristiques de TORISEL®. EMEA <http://europa.emea.eu/>

Résumé des caractéristiques de RAPAMUNE®. EMEA <http://europa.emea.eu/>

Résumé des caractéristiques de AFINITOR®. EMEA <http://europa.emea.eu/>

Ouvrages :

Raymond E. Le concept de cible en cancérologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.

Documentation Novartis Oncology :

- Why mTOR in renal cell carcinoma ? , référence ONC-800280
- mTOR in cancer: a central regulator of cell growth and metabolism, référence GON-BK-0025-A

Internet

- <http://www.targetmtor.com> consulté de janvier à août 2009 (site de Novartis Oncology)
- <http://www.rad001inoncology.com> consulté en décembre 2008 (site de Novartis Oncology)
- <http://www.novartisoncology.com> consulté de janvier à août 2009
- <http://clinicaltrials.gov/> consulté de janvier à août 2009
- <http://www.asco.org/> consulté de janvier à août 2009
- www.e-cancer.fr consulté en avril 2008
- <http://www.ariad.com> consulté en janvier 2009
- <http://www.afssaps.fr> consulté de janvier à octobre 2009
- <http://www.orpha.net/> consulté en août 2009
- <http://emea.europa.eu> consulté de janvier à octobre 2009

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 décembre 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Angéline DEPAQUIS

Sujet : Les inhibiteurs de mTOR : intérêt et développement en
cancérologieJury :Président : Pr Jean Louis MERLIN, Biologie cellulaire
oncologique, Centre Alexis Vautrin

Juges :

Dr Khémaies SLIMANE, médecin projets thérapeutiques,
Novartis pharma
Dr Fadila CHERGUI, pharmacien hospitalier, Centre Alexis
Vautrin
Dr Lionel GEOFFROIS, médecin oncologue, Centre Alexis
Vautrin

Vu,

Nancy, le 9 novembre 2009

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



Pr. Jean Louis MERLIN



Pr. Jean Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 13 novembre 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

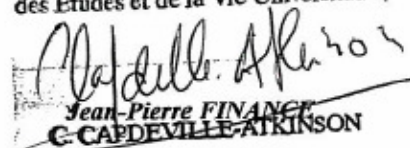

Chantal FINANCE



Vu,

Nancy, le 17.11.2009

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,


Jean-Pierre FINANCE
C-CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3152

Non m N° d'identification :

TITRE

LES INHIBITEURS DE mTOR : INTERET ET DEVELOPPEMENT EN CANCEROLOGIE

Thèse soutenue le 4 décembre 2009

Par Angéline DEPAQUIS

RESUME :

Les inhibiteurs de mTOR constituent une nouvelle classe de thérapie ciblée. Ce sont des analogues de la rapamycine, connue pour ses propriétés immunosuppressives. Actuellement, 3 inhibiteurs de mTOR sont développés en cancérologie : le temsirolimus (laboratoire Wyeth), l'everolimus (laboratoire Novartis) et le ridaforolimus (laboratoire Merck Sharp et Dohme Chibret).

mTOR signifie mammalian target of rapamycin (cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une protéine kinase cytoplasmique active sous forme de complexe et jouant un rôle de régulateur central de la croissance et de la prolifération cellulaires, de l'angiogenèse et du métabolisme cellulaire. Elle se situe au carrefour de 2 grandes voies de signalisation entre angiogenèse et apoptose et est la cible d'une famille récente de traitements antitumoraux : celle des analogues de la rapamycine ou rapalogues ou encore inhibiteurs de mTOR.

Dans le processus cancéreux, une dérégulation entraînant une suractivation de mTOR conduit à une plus grande disponibilité en nutriments et permet ainsi la croissance et la survie de la tumeur. L'inhibition de mTOR pourrait constituer une barrière à la croissance cellulaire et à la survie de la tumeur, d'où l'intérêt de ces nouvelles molécules.

Les inhibiteurs de mTOR font l'objet de nombreuses recherches en cancérologie, dans tous types de tumeurs, depuis une dizaine d'années : des essais cliniques ont déjà eu lieu et d'autres sont en cours, associant ou non les inhibiteurs de mTOR à d'autres molécules de thérapie ciblée ou à des traitements plus traditionnels (chimiothérapie, radiothérapie etc). Les premiers grands essais de phase III ayant obtenu des résultats cliniques très prometteurs s'étaient déroulés chez des patients atteints de carcinome rénal avec des facteurs de risque pronostique. En effet, cette tumeur est d'une part très vascularisée donc sensible à la propriété antiangiogénique des inhibiteurs de mTOR et d'autre part mTOR contrôle la production du HIF-1, une protéine dont la dérégulation de l'activité est une des causes de la pathogenèse du carcinome rénal.

A l'heure actuelle, deux médicaments sont commercialisés en Europe : TORISEL® (temsirolimus) depuis novembre 2007 dans le carcinome rénal et août 2009 dans le lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire. Le 2^{ème} est AFINITOR® (everolimus), commercialisé en Europe depuis août 2009 dans le carcinome rénal.

Les inhibiteurs de mTOR permettent de mettre en place en clinique de nouvelles stratégies de traitement ; ils apportent de nouvelles solutions pour traiter certaines pathologies pour lesquelles on était plutôt dépourvu.

L'association de deux molécules de thérapie ciblée aux mécanismes d'action différents pourrait laisser présager un éventuel contournement d'un mécanisme de résistance impliquant l'une de ces voies, d'où l'importance du diagnostic moléculaire préalable. Cette stratégie nouvelle est indissociable de la notion de diagnostic moléculaire associé et de l'exploration biologique avant la prescription d'une thérapie ciblée.

Le développement de formes orales permet d'envisager d'assurer non seulement de bons résultats cliniques mais également une meilleure qualité de vie

La finalité de tels traitements seraient de personnaliser les traitements sur la base d'un diagnostic moléculaire de plus en plus performant, en parallèle des avancées en génomique et en protéomique.

MOTS CLES :

Thérapie ciblée, inhibiteurs de mTOR, analogues de la rapamycine, angiogenèse, prolifération et croissance cellulaires, métabolisme cellulaire, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, carcinome rénal, lymphome des cellules du manteau, essais cliniques, association de traitement.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Jean Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique, Faculté de Pharmacie, Nancy	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Expérimentale <input type="checkbox"/> Thèmes 3, 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle