

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Une solution d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, surtout les cancers colorectaux

Résumé Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments couramment utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Certaines de ces molécules possèdent également des propriétés antithrombotiques bénéfiques dans la prévention secondaire de risques cardiovasculaires et des propriétés anticancéreuses. De nombreuses études expérimentales, épidémiologiques et cliniques suggèrent que les AINS, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2), sont prometteurs en tant qu'agents anticancéreux. Ils ont démontré expérimentalement le potentiel de stimuler l'apoptose et d'inhiber l'angiogenèse et contribuent ainsi à supprimer la transformation maligne et la croissance tumorale. En outre, des études épidémiologiques ont montré que l'utilisation à long terme des AINS est associée à un risque plus faible de cancer colorectal et, dans certaines mesures, d'autres cancers, d'où l'examen de leur utilisation en tant qu'agents chimioprophylactiques. La reconnaissance de leur efficacité est une étape importante vers l'obtention de leur validation par les organismes de santé et leur utilisation en clinique. De véritables protocoles de prise en charge devront être mis en place et plusieurs paramètres tels que le réglage de la dose, la durée du traitement, l'utilisation en co-thérapie et les critères de sélection des candidats restent à étudier. C'est dans cette démarche que cet article s'articule en s'appuyant sur des études expérimentales.

Mots-clés Anti-inflammatoires non stéroïdiens, cyclooxygénases, cancer colorectal, prévention, traitement.

Abstract Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a potential solution in the prevention of cancer, especially colorectal cancer

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are very commonly used for their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. Some of these molecules also have antithrombotic properties beneficial in the secondary prevention of cardiovascular diseases, as well as anticancer properties. Many experimental, epidemiologic and clinical studies suggest NSAIDs, especially selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, hold convincing promises as anticancer agents. Experimentally, they have demonstrated the potential to stimulate apoptosis and inhibit angiogenesis, therefore contributing to the inhibition of malignant transformation and tumor growth. In addition, epidemiologic studies have showed that long-term NSAID use is associated with a lower risk of colorectal cancer and to some extent other cancers, hence the consideration of their use in chemoprophylaxis. Recognition of their effectiveness is a crucial step toward approval by health organisation and clinical use. Treatment protocols would need to be implemented and several parameters such as the dose, duration of the treatment, their use in co-therapy, and the criteria for selection of the candidates, are yet to be thoroughly investigated.

Keywords Anti-inflammatory drugs, cyclooxygenases, colorectal cancer, prevention, treatment.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent un groupe hétérogène de substances chimiques non uniformes, bien que la plupart soient des acides organiques (voir figure). Ils partagent néanmoins les mêmes effets thérapeutiques et indésirables. Ce sont des médicaments indiqués lorsque l'inflammation, processus physiologique de défense contre les agressions, devient gênante, notamment en raison de la douleur qu'elle engendre [1-2].

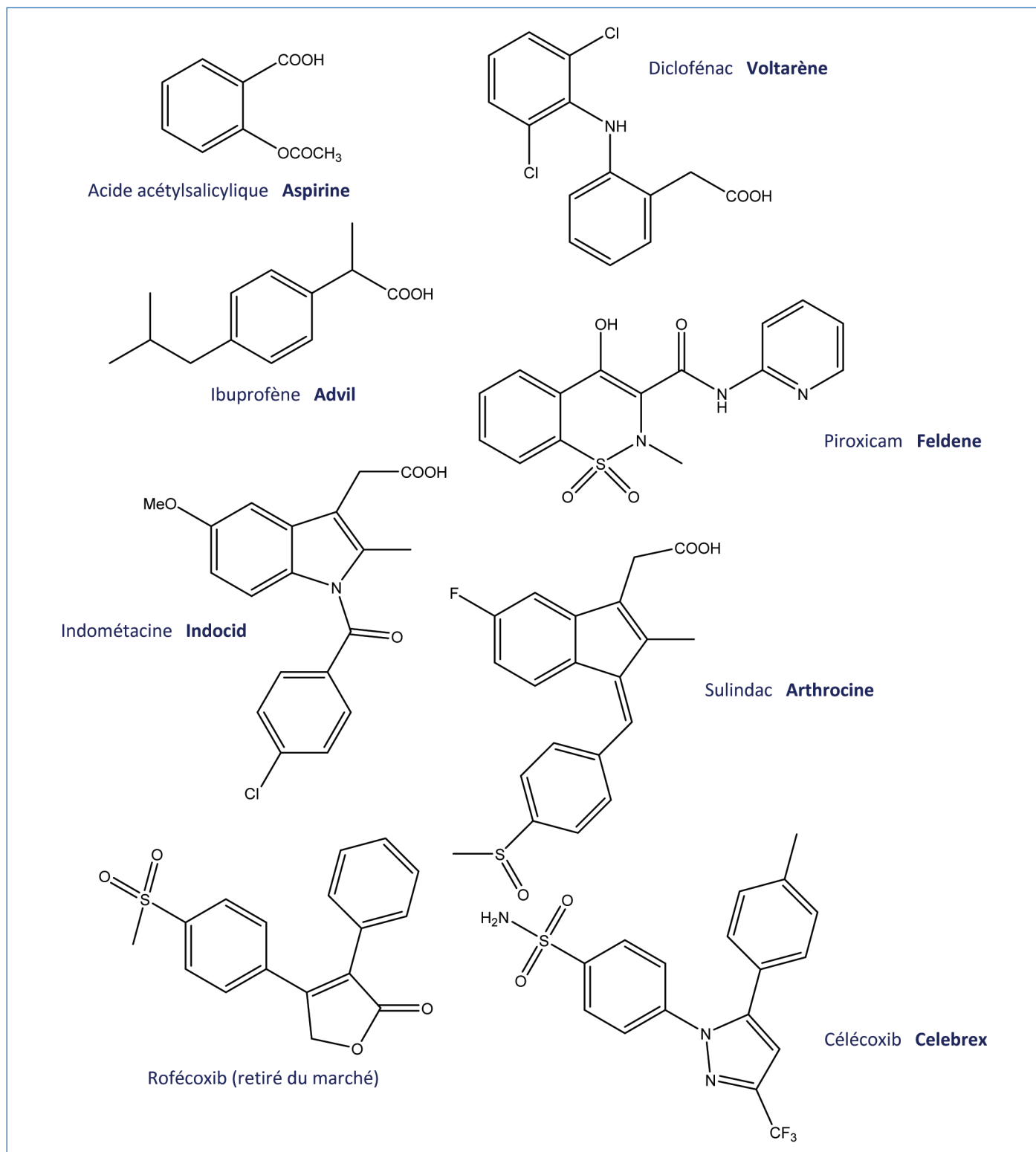
La classification pharmaco-thérapeutique des AINS les répartit dans la classe anti-inflammatoire, mais aussi dans celle des antalgiques/antipyrétiques. Ils sont également une classe majeure en rhumatologie. En effet, ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines (PG), substances responsables de l'inflammation et qui interviennent dans la douleur et la fièvre [1-3].

Les AINS sont composés de molécules appartenant aux salicylés (acide acétylsalicylique), pyrazolés (phénylbutazone), fénamates (acide niflumique), de dérivés arylcarboxyliques (diclofénac, ibuprofène, kétoprofène), dérivés oxicams (méloxicam, piroxicam), dérivés indoliques (indométacine, sulindac) et une nouvelle classe d'inhibiteurs, les coxibs (célécoxib, étoticoxib, parécoxib, rofécoxib) [1] qui, contrairement

aux AINS classiques, n'ont pas de groupements carboxyliques. Ces médicaments ont un effet anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et anti-agrégant plaquettaire. Ce sont des analgésiques de palier I selon la classification de l'OMS qui comporte trois paliers. Ils sont utilisés de façon très large dans un grand nombre d'affections symptomatiques, plus spécifiquement en présence d'inflammation. Les AINS s'administrent par voie générale (orale, rectale ou injectable) ou locale (gel, pommade, collyre...).

Ils sont indiqués dans :

- le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles ;
 - le traitement symptomatique des douleurs post-opératoires ou d'origine néoplasique ;
 - le traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en stomatologie, chirurgie dentaire ou ORL ;
 - le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques, de certaines arthroses douloureuses et invalidantes, arthrites, lombalgies et radiculalgies sévères [4].
- Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Leurs indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée.



Structures des principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Effets des AINS sur la synthèse des prostaglandines

Les taux de prostanoides augmentent considérablement et de manière immédiate lors de l'inflammation aiguë. Cette augmentation rapide de leur sécrétion est dépendante de la COX-2 dont l'expression est induite par les agents pro-inflammatoires. Les AINS réduisent la biosynthèse tissulaire des produits des cyclo-oxygénases, leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables résultent de cette inhibition des COX. La découverte de l'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines a permis de préciser leur mécanisme

d'action dans la réponse inflammatoire, la douleur et la fièvre, permettant la synthèse de nouvelles molécules aux effets indésirables moins importants. De nouvelles indications de l'aspirine, telles que la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, ont également été validées [1].

Les AINS inhibent les isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase, enzyme limitante dans la synthèse des prostaglandines cellulaires et le maintien de l'homéostasie tissulaire. Dans les plaquettes, COX-1 est responsable de l'agrégation plaquettaire physiologique à travers la production de TXA₂. COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par les stimuli pro-inflammatoires

et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du système nerveux central telles que la fonction cognitive [5-6]. Dans le tube digestif, COX-1 produit des prostanoides impliquées dans la défense et la réparation de la muqueuse gastro-intestinale, tandis que COX-2 est exprimée en réponse à des stimuli pro-inflammatoires. Des variations dans la structure chimique des AINS aboutissent à des affinités différentes pour COX-1 et COX-2. Les AINS traditionnels tels que l'aspirine sont généralement moins sélectifs pour les COX-2, tandis que les coxibs ou inhibiteurs sélectifs de COX-2 (célécoxib, rofécoxib) ont une meilleure sélectivité pour les COX-2. Compte tenu des rôles différents des enzymes COX-1 et COX-2 dans le tube digestif, les inhibiteurs sélectifs COX-2 ont démontré avoir une toxicité gastro-intestinale moindre que les AINS traditionnels [4].

Le cancer

Un cancer ou tumeur maligne est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Le terme général de « cancer » s'applique à un grand nombre de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et mortalité dans le monde, avec en 2017 un peu plus de quatorze millions de nouveaux cas et environ neuf millions de décès liés à la maladie [7].

L'inflammation chronique joue un rôle important dans le développement de divers cancers, en particulier dans les organes digestifs, notamment le cancer de l'estomac associé à *Helicobacter pylori*, le carcinome hépatocellulaire lié au virus de l'hépatite C, et les cancers du côlon associés aux colites infectieuses et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). La formation du cancer se caractérise par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques de divers proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. Au cours de l'inflammation chronique, des agents infectieux tels que *H. pylori* et le virus de l'hépatite C, ainsi que les médiateurs intrinsèques des réponses inflammatoires, notamment les cytokines pro-inflammatoires, les dérivés réactifs de l'oxygène et les espèces azotées, peuvent induire des modifications génétiques et épigénétiques. Il peut s'agir de mutations ponctuelles, délétions, duplications, recombinaisons, ainsi que la méthylation de divers gènes à travers divers mécanismes [8].

Par ailleurs, l'inflammation module l'expression de micro-ARN qui influencent la production de plusieurs ARN messagers ou protéines impliquées dans la formation de cellules tumorales. Ces mécanismes moléculaires induits par l'inflammation chronique altèrent des voies de signalisation importantes pour la fonction cellulaire et accélèrent donc le développement d'un cancer associé à l'inflammation [8].

Potentiel anticancéreux des AINS

Compte tenu de son implication dans le processus tumoral, l'inflammation est devenue une cible dans la chimioprévention et la thérapie anticancéreuse. COX-2 reste la cible la plus

fréquemment évaluée bien que plusieurs autres cibles, telles que NF κ B, les cytokines et chimiokines et leurs récepteurs, FGF/FGFR et VEGF, aient également été étudiés [9]. Depuis la production de l'aspirine, les AINS bénéficient d'une énorme attention clinique. Inhibiteurs des deux isoformes de la cyclo-oxygénase ou prostaglandine G/H synthase, ils ont vu le cercle de leurs applications s'élargir avec un intérêt accru pour les coxibs, inhibiteurs spécifiques de l'enzyme inducible COX-2, et leur possible utilisation dans la prévention et le traitement de cancers, résultant en la suppression de la prolifération, éventuellement par amélioration de l'apoptose [10].

Un nombre considérable d'études ont investigué l'effet de la prise d'AINS dans la prévention et le traitement de cancers, particulièrement gastro-intestinaux. La plupart des cancers gastro-intestinaux ont une transition en plusieurs étapes à partir de lésions précurseurs, telles que celles résultant d'une inflammation chronique vers des lésions malignes. La phase de transition peut s'étendre sur quinze à vingt ans ou plus. Ce long cours fournit une fenêtre d'opportunités pour des interventions préventives efficaces, notamment par chimioprévention à un stade précoce de la cancérogenèse [11].

La meilleure compréhension de la biologie tumorale et des différentes étapes menant à la cancérogenèse humaine a fourni des cibles moléculaires potentielles et permis d'envisager un nouveau domaine d'intervention : la chimioprévention, qui implique le recours à des agents pharmacologiques ou naturels pour réduire le risque d'être atteint d'un cancer. Le potentiel de la chimioprévention dans la réduction de la mortalité associée aux cancers épithéliaux courants a été reconnu dans les populations à risque élevé, le meilleur exemple étant l'utilisation du tamoxifène dans la prévention du cancer du sein [12]. La chimioprévention peut donc être utile dans le ciblage des personnes qui présentent un risque particulièrement élevé de développer un cancer (chimioprévention primaire), dans le ciblage des patients ayant des lésions pré-néoplasiques (chimioprévention secondaire), ainsi que pour prévenir la récurrence de la maladie chez des patients ayant été traités pour ce cancer (chimioprévention tertiaire). COX-2 est surexprimée et joue un rôle important dans la carcinogenèse des cancers gastro-intestinaux. Cette évidence rend attrayant le ciblage des états inflammatoires par les AINS pour la chimioprévention. La possibilité d'administrer les AINS en les associant à d'autres agents utilisés dans la prévention du cancer et de développer ainsi des inhibiteurs spécifiques des différentes étapes menant au développement de tumeurs permettrait la conception de protocoles améliorés avec une réduction des effets indésirables liés aux thérapies préventives.

La première étude reportant un rôle protecteur de l'aspirine contre le cancer est parue en 1988, en documentant une association négative avec le cancer colorectal dans une vaste étude de 715 cas et 727 contrôles à Melbourne (Australie) [13]. Par la suite, d'autres essais cliniques, cas témoins et cohortes, ont indiqué que l'utilisation à long terme de l'aspirine ou d'autres AINS diminue l'incidence non seulement des cancers gastro-intestinaux dont les cancers colorectaux, gastriques et de l'œsophage, mais aussi du sein, du poumon et de la vessie [10, 14]. Bien que les études initiales soient centrées essentiellement sur les AINS à large spectre, inhibant COX-1 et COX-2, l'intérêt s'est rapidement porté sur les inhibiteurs spécifiques de COX-2 tels que le célécoxib, avec l'objectif de réduire le risque d'effets secondaires.

Quelles preuves expérimentales de l'effet des AINS en tant qu'agents de chimioprévention des cancers colorectaux ?

Dans les études précliniques, l'aspirine administrée expérimentalement à des doses élevées comme faisant partie du régime alimentaire a montré relativement tôt une inhibition du développement des lésions précancéreuses et des tumeurs dans le côlon [15], mais aussi dans le foie et la vessie du rat. Le sulindac a également été largement étudié, ayant un effet protecteur en particulier sur le côlon de rats et souris [16-19] et sur les glandes mammaires, la vessie et les poumons. Un autre AINS ayant fait ses preuves en tant qu'agent protecteur du côlon lors de nombreuses études précliniques est l'indométacine [20-22].

Plusieurs études cliniques relatent également l'efficacité des AINS dans la réduction de l'incidence du cancer du côlon et du sein [23-24]. Une régression des polypes rectaux suite à l'administration d'indométacine en suppositoire ou de sulindac a été reportée pour la polypose adénomateuse familiale (PAF). Takayama *et coll.* prouvent que l'administration de sulindac chez des patients atteints de PAF [25-26] entraîne la régression de nombre de foyers de cryptes aberrantes, considérés comme l'étape visible la plus précoce du processus de carcinogenèse colique, et par conséquent une diminution de l'occurrence d'adénomes intestinaux [27].

Ces premières études ouvrent la porte à un grand nombre d'autres études incluant un nombre élevé de patients. Une des études les plus extensives a été celle menée par Yang *et coll.* (2012), démontrant une association entre la réduction du risque de cancer colorectal et la prise d'inhibiteurs sélectifs de COX-2. Cette étude cas-témoin basée sur la population, contenant 21 460 patients atteints de cancer colorectal et 79 331 contrôles, s'est servi de la base de données de l'organisme national d'assurance maladie de Taiwan. Une réduction significative du risque de cancer colorectal a été observée chez les patients ayant pris des AINS pendant plus de six mois (28 % ; incidence : « odds ratio » OR = 0,72), un an (40 % ; OR = 0,6), trois ans (42 % , OR = 0,58) et cinq ans (49 % ; OR = 0,51), par rapport au groupe témoin non traité, cet effet étant similaire chez les hommes et les femmes. L'absence de résultats significatifs dans les groupes ayant pris des AINS pendant trois mois laisse suggérer qu'une période minimum de traitement est nécessaire afin d'observer les potentiels effets de chimioprévention [28].

L'étude cohorte de Bertagnoli *et coll.* (2006) incluant 2 035 patients avec des antécédents d'adénome colorectal indique que le risque de développer un ou plusieurs adénomes à trois ans est réduit de 33 % chez les patients traités avec 200 mg de célécoxib par jour et de 45 % chez ceux en recevant 400 mg, par rapport au groupe placebo [29]. Une étude similaire menée par Arber *et coll.* (2006) va dans le même sens en montrant une réduction de 36 % dans la récurrence de tous types d'adénomes et une réduction de 51 % dans la récurrence des adénomes avancés chez les patients prenant 400 mg de célécoxib par jour [28, 30]. L'âge médian des sujets dans ces deux études est respectivement de 59 et 61 ans. De même, une étude d'une cohorte incluant 7 621 patients décrite par Siemes *et coll.* (2008) démontre que toutes les classes d'AINS sont associées à un risque réduit de cancer colorectal. Cette étude souligne une modeste réduction supplémentaire du risque avec les AINS spécifiques de la COX-2 [31].

Bien que de nombreux essais cliniques indiquent l'absence d'amélioration significative dans la prévention à long terme

de différents cancers, la plupart de ces études ont une période de suivi relativement courte, inférieure à dix ans. L'examen des données provenant d'études aux périodes de suivi les plus longues démontre que l'utilisation de l'aspirine à une dose journalière de 300 mg pendant cinq ans ou plus peut réduire le risque de récurrence d'adénomes du côlon après une période de latence de dix ans [32]. La prise d'autres AINS, dont l'ibuprofène et le piroxicam, a également été associée à une réduction du risque de développer un cancer [33-34]. Ainsi, il semble y avoir une corrélation significative entre l'utilisation d'AINS et la diminution de l'incidence des cancers primaires et récurrents, bien que les effets varient selon la dose, la durée de l'exposition, la durée du suivi et le type de cancer.

En outre, les AINS ont démontré un effet bénéfique sur les facteurs de risque du cancer colorectal. En effet, l'OMS énumère les principaux facteurs de risque du cancer colorectal comme étant la consommation d'alcool, le tabagisme, une mauvaise alimentation, la surcharge pondérale ou l'obésité, ainsi que le manque d'exercice physique. L'utilisation d'AINS a été associée à un risque réduit de l'incidence des cancers liés à l'obésité, ces derniers faisant partie des cancers associés à l'inflammation, et l'administration d'aspirine a réduit les taux plasmatiques de triglycérides chez des souris présentant une hypertriglycéridémie. De plus, plusieurs études suggèrent que l'effet cancérigène de l'alcool serait en partie dû à l'induction de l'acétaldéhyde et de l'inflammation, et que l'utilisation d'AINS peut effectivement prévenir le développement du cancer colorectal chez les buveurs occasionnels [35].

Pendant, les inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires. Aussi bien le retrait du marché du rofécoxib que la cessation anticipée des études de Bertagnoli et Arbar se sont faites en raison de l'occurrence d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Dans ces études, les coxibs ont également été associés à des symptômes gastro-intestinaux, ainsi qu'à des atteintes rénales. L'utilisation de ces agents reste donc controversée. Néanmoins, leur toxicité restant modeste par rapport à celle d'agents chiomiopréventifs classiques, divers agents anti-inflammatoires sont encore en cours d'étude pour le traitement et la prévention du cancer. L'utilisation des coxibs dans des groupes à risque de développer un cancer colorectal est une option à considérer pour la chimioprévention.

De plus, tous ces agents ont été approuvés par l'ANSM (Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé) pour des indications différentes et pourraient être facilement ajoutés aux régimes de chimioprévention et à la thérapie cancéreuse.

Le dérèglement de l'inflammation joue un rôle majeur dans les maladies chroniques, dont le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, le psoriasis et le cancer. Il existe de nombreux agents anti-inflammatoires approuvés par l'ANSM pour certaines de ces indications, le cancer n'en fait pas partie. Pourtant, de nombreux agents anti-inflammatoires, notamment les AINS, peuvent altérer les tumeurs elles-mêmes ou le microenvironnement tumoral, ce qui pourrait diminuer la migration, induire l'apoptose et augmenter la sensibilité des thérapies anticancéreuses conventionnelles ; ces agents restent ainsi énormément prometteurs dans la lutte contre le cancer selon nous. Bien que plusieurs types de cancers aient été investigués et se soient révélés sensibles aux AINS, les évidences de leur rôle dans le cancer colorectal sont accablantes, en partie dues à une énorme quantité d'études. De plus, quoi

qu'ils aient été conçus pour réduire ou prévenir l'inflammation, la plupart de ces agents présentent d'autres propriétés telles que antiémétiques, antidiarrhéiques, antithrombotiques, les rendant candidats potentiels pour le traitement adjuvant du cancer, en association avec des agents chimiothérapeutiques conventionnels. En effet, compte tenu de leur toxicité et de la controverse entourant leur thérapeutique de prévention et de traitement du cancer, il est peu probable que les inhibiteurs de COX-2 jouent un rôle majeur en tant que monothérapie pour le cancer. Cependant, ils peuvent représenter des traitements efficaces lorsqu'ils sont utilisés comme adjuvants avec d'autres approches thérapeutiques.

- [1] www.vidal.fr
 [2] Vane J.R., Botting R.M., *Thrombosis Research*, **2003**, 110(5), p. 255.
 [3] Steinmeyer J., *Arthritis Res.*, **2000**, 2(5), p. 379.
 [4] Dorosz P., Vital Durand D., LeJeune C., *Guide Pratique des Médicaments Dorosz*, Éditions Maloine, **2003**.
 [5] Konturek S.J., Pawlik W., *Digest. Dis. Sci.*, **1986**, 31(2), p. 65.
 [6] Zarghi A., Arfaei S., *Iran. J. Pharm. Res.*, **2011**, 4, p. 655.
 [7] www.who.int
 [8] Chiba T., Marusawa H., Ushijima T., *Gastroenterology*, **2012**, 143(3), p. 550.
 [9] Rayburn E.R., Ezell S.J., Zhang R., *Mol. Cell. Pharmacol.*, **2009**, 1(1), p. 29.
 [10] Wakabayashi K., *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **2000**, 1(2), p. 97.
 [11] Wang R. et al., *Curr. Pharm. Des.*, **2013**, 19(1), p. 115.
 [12] Mao J.T. et al., *Clin. Lung Cancer*, **2005**, 7(1), p. 30.
 [13] Kune G.A., Kune S., Watson L.F., *Cancer Res.*, **1988**, 48(15), p. 4399.
 [14] Lee J.M. et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2008**, 66(3), p. 208.
 [15] Reddy B.S., Rao C.V., Rivenson A., Kelloff G., *Carcinogenesis*, **1993**, 14(8), p. 1493.
 [16] Moorghen M. et al., *J. Pathol.*, **1988**, 156(4), p. 341.
 [17] Skinner S.A., Penney A.G., O'Brien P.E., *Arch. Surg.*, **1991**, 126(9), p. 1094.

- [18] Alberts D.S. et al., *J. Cell. Biochem.*, **1995**, 59(S22), p. 18.
 [19] Rao C.V. et al., *Cancer Res.*, **1995**, 55(4), p. 1464.
 [20] Narisawa T., Satoh M., Sano M., Takahashi T., *Carcinogenesis*, **1983**, 4(10), p. 1225.
 [21] Kuto T., Narisawa T., Abo S., *GANN Jpn J. Canc. Res.*, **1980**, 71(2), p. 260.
 [22] Tanaka T., Kojima T., Yoshimi N., Sugie S., Mori H., *Carcinogenesis*, **1991**, 12(10), p. 1949.
 [23] Giardiello F.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, **1993**, 328(18), p. 1313.
 [24] Giovannucci E. et al., *N. Engl. J. Med.*, **1995**, 33(10), p. 609.
 [25] Labayle D. et al., *Gastroenterology*, **1991**, 100(3), p. 635.
 [26] Hirita K., Itoh H., Ohsato K., *Dis. Colon Rectum*, **1994**, 37(9), p. 943.
 [27] Takayama T. et al., *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 339(18), p. 1277.
 [28] Yang Y.H., Yang Y.H.K., Cheng C.L., Ho P.S., Ko Y.C., *BMC Cancer*, **2012**, 12(1), p. 1.
 [29] Bertagnolli M.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, **2006**, 355(9), p. 873.
 [30] Arber N. et al., *N. Engl. J. Med.*, **2006**, 355(9), p. 885.
 [31] Siemes C. et al., *Cur. Cancer Drug Targets*, **2008**, 8(8), p. 753.
 [32] Flossmann E., Rothwell P.M., *The Lancet*, **2007**, 369(9573), p. 1603.
 [33] Calaluze R. et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **2000**, 9(12), p. 1287.
 [34] Harris R.E. et al., *Cancer Res.*, **2003**, 63(18), p. 6096.
 [35] Hamoya T. et al., *Genes and Environment*, **2016**, 38(1), p. 1.

Jérôme GUILLARD*

Professeur d'université à la Faculté de médecine de Poitiers, Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers (IC2MP), UMR CNRS 7285, Équipe Synthèse Organique.

Inès PARAÏSO,

Doctorante, Oregon State University.

*jerome.guillard@univ-poitiers.fr



Village de la Chimie

des sciences de la nature et de la vie

Un monde d'innovation

Faites découvrir les métiers et les filières de formation en échangeant avec des professionnels et des enseignants

Aide à l'orientation et à l'insertion professionnelle :

des démonstrations, des conférences, des tables rondes, des outils destinés aux enseignants, de la relecture de CV...

Toutes les informations sur le **Parcours Avenir**
 en chimie et sciences de la nature et de la vie en un seul lieu

Parc Floral de Paris
Route de la Pyramide, 75012 Paris

Renseignements et inscriptions sur notre site :
www.villagedelachimie.org
Inscrivez-vous dès maintenant et bénéficiez de la prise en charge de votre transport (réservé aux établissements de formation d'Ile-de-France)

