

Petites et grosses molécules dans le traitement des cancers

Jean-Pierre Armand est médecin oncologue, senior consultant à l'Institut Gustave Roussy¹ où il a créé le Département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces (DITEP), qui développe des recherches en phase clinique 1 sur les médicaments anticancéreux.

En tant que médecin, oncologue, j'ai développé des recherches dans la phase clinique 1, à savoir celle qui consiste à proposer, en oncologie, des nouveaux médicaments à des malades en échec thérapeutique. Le médecin devient alors un avocat qui a suivi le travail de recherche de molécules actives synthétisées par les chimistes, souvent depuis quinze ans, et qui essaye de faire de cette molécule un médicament.

Les médecins n'ont jamais inventé de médicament, leur art consiste simplement à

prendre un poison, à doser son action, à l'améliorer et puis essayer de démontrer que le rapport bénéfice/risque est positif. Il faut de la volonté pour ce développement très particulier et il faut être très proche des chimistes et/ou des biologistes qui ont inventé les médicaments. Le médecin travaille avec eux, respecte leur travail et essaie de faire en sorte que le résultat de cette coopération aboutisse à une molécule utile pour les malades.

Dans ce cadre, le chimiste Pierre Potier, ancien président de la Fondation de la Maison de la chimie, avait eu la grande gentillesse et la grande

1. www.gustaveroussy.fr

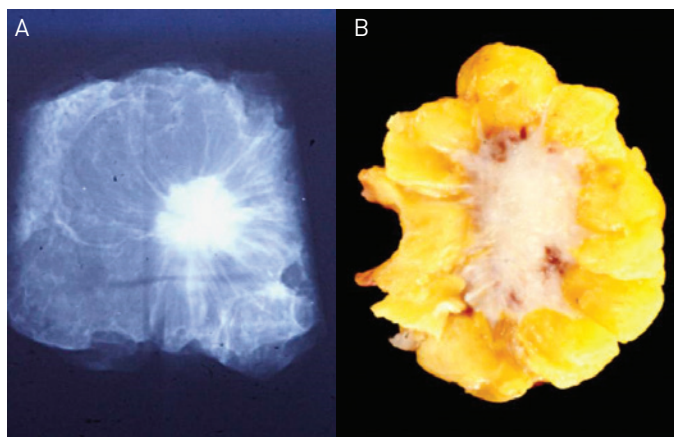


Figure 1

Tumeur dans un cancer du sein :
A) mammographie du sein porteur
de la tumeur ; B) photographie de
la tumeur.

amitié de me confier l'étude en phase 1 de ses deux grands médicaments anticancéreux, le Taxotère et la Navelbine, quand ces molécules ont quitté la dernière souris pour être proposées à l'homme.

1 Les traitements anticancéreux

La **Figure 1A** est la mammographie d'un sein cancéreux et la **Figure 1B** est la photo de la tumeur de ce cancer du sein enlevée par le chirurgien quand il a réalisé une mastectomie, c'est-à-dire l'ablation du sein. Sur la pièce opératoire, on voit la tumeur (en blanc), avec tous ces aspects stellaires qui témoignent de l'envahissement des tissus, comme on le voit déjà sur la mammographie. On est devant une situation liée à une maladie locale, pour laquelle on utilisait la plupart du temps des traitements locaux.

Il existe différents moyens de traitement des cancers.

Les premiers **traitements locaux** dans l'histoire étaient chirurgicaux : les Égyptiens traitaient déjà chirurgicalement

les cancers. L'un des premiers progrès a été la radiothérapie qui, au-delà du scalpel, permettait de réaliser une destruction tumorale par des radiations ionisantes dans un volume défini autour de la tumeur primitive. On arrivait donc ainsi à un bien meilleur contrôle local du traitement et une limitation de son extension à distance.

En effet, lors du développement de métastases², le traitement local ne suffit plus et un **traitement systémique** devient nécessaire. Dans ce but, au-delà des cytotoxiques³, deux types de molécules ciblées sont utilisées, des grosses et des petites, qui présentent chacune un intérêt spécifique, comme nous allons le voir par la suite. Le cancer du cerveau en particulier a des métastases (**Figure 2**), alors qu'elles sont moins fréquentes dans le cancer du sein au moment du diagnostic (entre 4 et 6 % des cas). La plupart du temps, on retrouve, avec des pourcentages différents, ces métastases au niveau de l'os, de la plèvre, du poumon, du foie ou des ganglions. On ne peut pas les traiter toutes individuellement par radiothérapie, d'où l'utilisation de traitements systémiques, qui sont la plupart du temps injectés par voie intraveineuse et par voie orale dans certains cas.

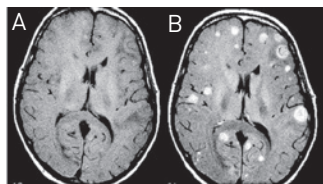


Figure 2

Image issue d'une IRM (Imagerie de Résonance Magnétique) du cerveau d'un patient avec des métastases. A) Non contrasté ; B) non contrasté après administration d'un révélateur (motexafin gadolinium).

2. Métastase : tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées.

3. Cytotoxique : se dit d'une substance toxique pour une espèce de cellule.

La dernière voie qui se développe est le **traitement spécifique**, qui va permettre la médecine de précision.

2 Le traitement médical des cancers

2.1. La chimiothérapie

Dans la **Figure 3**, trois dames en hôpital de jour de chimiothérapie sont traitées pour un cancer du sein. Elles portent un fichu sur la tête car ces chimiothérapies utilisent des molécules antiprolifératives détruisant tout ce qui prolifère : les cellules malignes⁴, mais aussi les globules blancs, les racines des cheveux et la muqueuse intestinale. Ces thérapies sont assez brutales, avec des effets secondaires difficilement acceptables, mais elles ont guéri, par exemple des cancers généralisés des testicules, des maladies d'Hodgkin⁵, ou encore des lymphomes⁶.

Le terme chimiothérapie, signifiant un traitement d'origine chimique, est devenu un mot générique pour parler des traitements du cancer du sein et des autres types de maladies.

2.2. De la découverte d'une cible au médicament utile

Les traitements anticancéreux évoluent. Actuellement, nous sommes dans une situation

4. Cellules malignes : tumeurs dont la tendance est à une croissance rapide et à une généralisation.

5. Maladie d'Hodgkin : forme de cancer du système lymphatique.

6. Lymphome : cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes.



Figure 3

Une salle de chimiothérapie du cancer du sein.

semblable à celle vécue avec les antibiotiques où Pasteur découvrait le microbe mais n'avait aucun outil pour le contrôler, et cinquante ans après, Fleming, mais après beaucoup de recherches, découvrait, certes, un peu par hasard la pénicilline (**Figure 4**). Il a fallu cinquante ans pour passer de la reconnaissance d'une cible, le microbe, à un médicament utile.

Pour le cancer, ce délai de cinquante ans est maintenant raccourci parce que dès qu'on

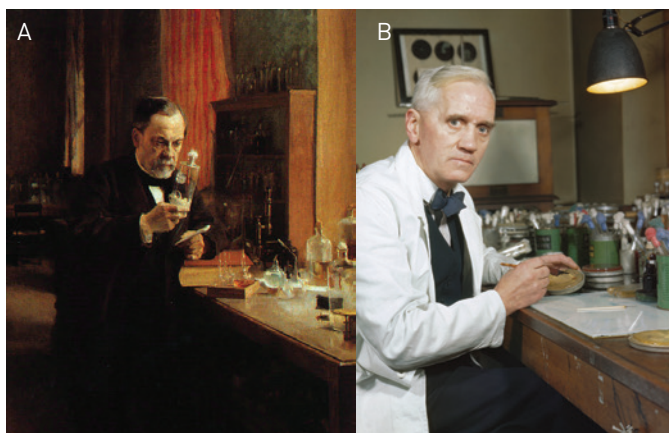


Figure 4

A) Louis Pasteur a découvert les microbes ; B) Fleming, cinquante ans plus tard, a découvert la pénicilline.

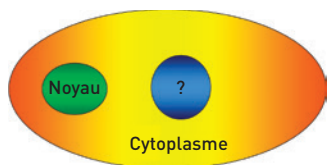


Figure 5

Biologie de la cellule telle que représentée en 1975 : les cellules étaient décrites à partir d'un noyau et d'un cytoplasme.

découvre une cible mutée responsable d'un cancer, on recherche un médicament pour la contrôler. La reconnaissance d'une cible permet ainsi le dépôt d'un brevet. On sait donc maintenant télescopier le temps qu'il fallait entre la découverte de la cible et la mise à disposition de la molécule utile.

Les connaissances sur la cellule se sont développées en cinquante ans. En 1975, quand j'ai commencé mes études en cancérologie à Toulouse, j'apprenais que la cellule était faite d'un noyau et d'un cytoplasme (Figure 5), on n'en savait pas grand-chose d'autre. Certaines se multipliaient très vite, et c'était hélas l'un des privilèges des cellules cancéreuses.

La Figure 6 illustre ce que l'on connaît actuellement sur la cellule, à savoir un système beaucoup plus complexe,

avec toute une série de voies de signalisation. C'est l'étude de la cellule cancéreuse elle-même qui a permis d'identifier toutes ces voies et leurs altérations. Celles-ci comportent elles-mêmes toute une série d'étapes, qui seront des cibles à une intervention par chimie, à un certain stade du développement cellulaire.

La complexité de ce réseau des voies de signalisation cellulaires, qui trouve une analogie étrange avec le métro parisien (Figure 7), explique l'une des difficultés du traitement du cancer. Chaque fois qu'on intervient sur une de ces étapes pour bloquer une signalisation, il se passe un événement adaptatif : la cellule trouve le moyen de contourner ce blocage par d'autres voies et d'aboutir finalement à la multiplication cellulaire.

Nous travaillons donc sur un système qui est complexe et pour lequel nous devons prévoir plusieurs cibles pour que nos interventions soient efficaces.

Ainsi, alors que la vision simple du cancer de 1970 à 2000 était celle d'une cellule qui se reproduisait plus ou moins vite et dont il fallait bloquer la prolifération (Figure 8), cette vision a évolué dans le temps.

3 Le xx^e siècle et les premières molécules anticancéreuses

Pierre Potier (Figure 9) était un grand chimiste, directeur d'un important laboratoire de recherche du CNRS, l'Institut de chimie des substances naturelles (ICSN). Quand le cancer a touché sa famille, il a décidé de le combattre et s'y

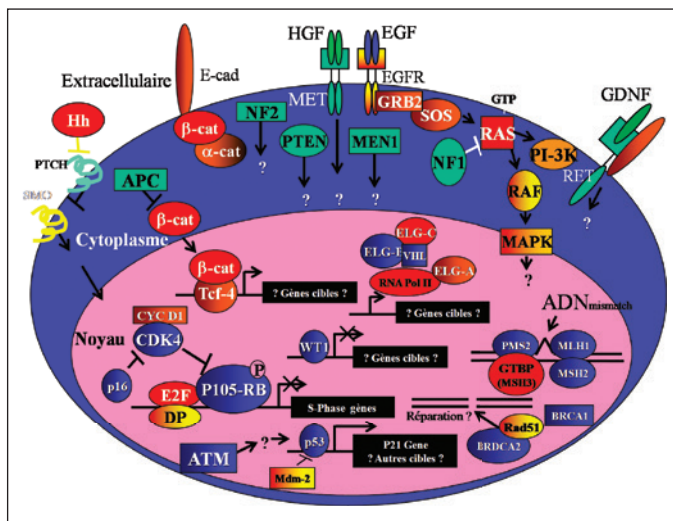
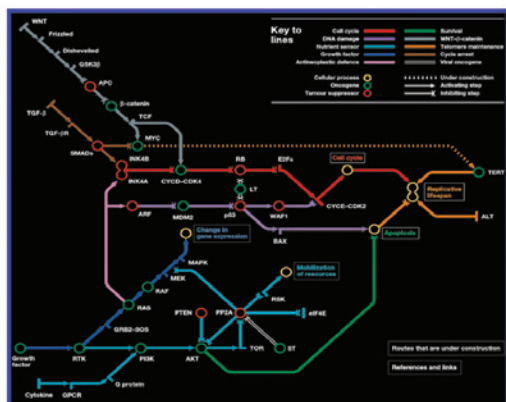


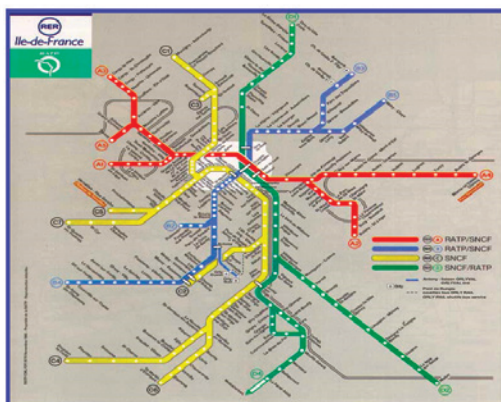
Figure 6

Biologie de la cellule actuellement : une cellule possède une organisation complexe, avec toute une série de voies de signalisation.

CANCER



PARIS



RATP

Figure 7

Schématisation des voies de signalisation d'une cellule cancéreuse, qui se comparent au métro parisien !

investir à travers son domaine d'expertise : la chimie. Il a mis au point la dernière molécule cytotoxique du xx^e siècle. Il en a confié le développement à une société française, Rhône-Poulenc (devenue Aventis puis Sanofi) pour fabriquer un premier médicament qui a actuellement une dimension mondiale et qui a rapporté des revenus importants au CNRS

grâce au brevet qu'il a déposé. Pierre Potier a permis, par son travail de chimiste à l'ICSN, d'aboutir à l'hémisynthèse du Taxol, et à la synthèse complète d'un analogue beaucoup plus puissant et plus actif, le Taxotère (Figure 9), médicament essentiel en 2020 dans le traitement du cancer du sein. Et ce n'était pas sa seule molécule anticancéreuse ! Il est rare

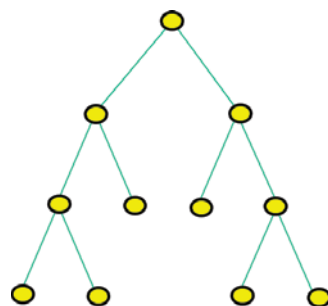


Figure 8

On est passé d'une vision simple du cancer à une vision complexe.



Figure 9

Pierre Potier a découvert ce qu'on peut considérer comme l'un des grands médicaments du xx^e siècle, à savoir le Taxotère, molécule anticancéreuse dérivée des feuilles d'if.

qu'une personne crée deux molécules actives dans sa vie. Pierre Potier en a inventé une deuxième, la Navelbine, dont il a confié le développement aux laboratoires Pierre Fabre et qui est devenue un médicament de référence dans les cancers du poumon et du sein.

Les chimistes français furent très actifs dans cette deuxième moitié du xx^e siècle, qui fut une période excessivement riche dans le développement de molécules qui ont eu un développement mondial à partir d'inventions provenant la plupart du temps du CNRS, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) ou de petites Biotech proposant secondairement leurs molécules au développement clinique des grandes compagnies pharmaceutiques.

4 Le xxi^e siècle et le développement de la médecine de précision

4.1. La thérapie de ciblage des cellules tumorales

On s'oriente à présent vers de nouveaux types de médicaments

avec un meilleur ciblage des cellules tumorales. Le premier de ces anticancéreux cible un gène de fusion d'un chromosome : BCR-ABL (*Figure 10*).

Les chimistes d'une société suisse ont créé des molécules actives pour bloquer son activité : c'est la naissance du médicament Glyvec (STI-571), actif sur les leucémies et une forme de sarcome, le GIST.

Ce médicament a d'ailleurs failli disparaître parce que son marché n'était pas suffisant pour être rentable, bien que les cliniciens lui aient reconnu une activité authentique. Les médecins ont dû se battre pendant dix ans pour obtenir que cette molécule devienne un médicament, c'est-à-dire qu'elle soit développée en phases 1, 2 et 3, et enregistrée à la FDA puis proposée pour le soin. Ce type de situation n'est, hélas, pas exceptionnel pour les molécules efficaces dans les maladies orphelines.

La vision du cancer a changé entre 2000 et 2010 : la cellule tumorale peut maintenant être définie par une mutation (*Figure 11*).

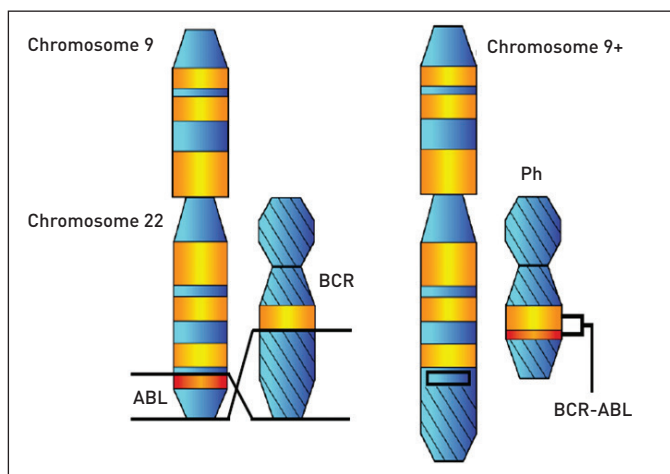


Figure 10

Médicament Glyvec (STI-571).

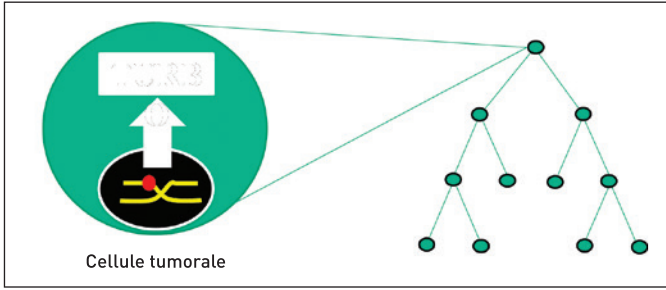


Figure 11

Au xx^e siècle, la cellule cancéreuse est définie par une mutation.

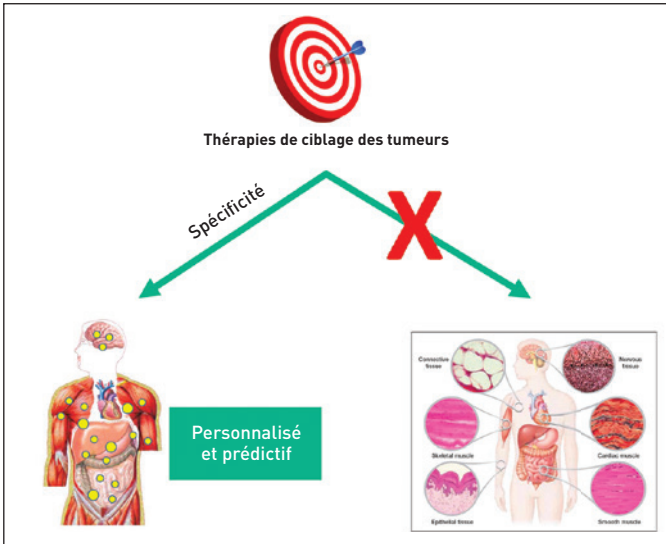


Figure 12

La médecine de précision révolutionne les thérapies anticancéreuses en ciblant la mutation seule.

La thérapie devient ciblée sur la mutation quand elle existe et est reconnue comme responsable du développement anarchique de la cellule (Figure 12), c'est pourquoi on parle de médecine de précision. On est passé à une vision différente de ce qu'était la maladie d'un organe (qu'il s'agisse du poumon ou d'une tumeur cérébrale) à une maladie identifiée par une ou plusieurs mutations, précise, prédictive de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas un cancer du sein mais différents cancers du sein dont certains partagent des mutations avec d'autres cancers (estomac) dont le

traitement ciblé sera le même (Herceptine).

4.2. Les grosses molécules en thérapie anticancéreuse : les anticorps monoclonaux

Les thérapeutiques ciblées utilisent soit de grosses molécules, soit de petites molécules : ce sont les anticorps monoclonaux issus de la biothérapie (Figure 13). Leur nom se termine par mab.

À leur côté, on retrouve les petites molécules issues de la recherche chimique, qui sont souvent des inhibiteurs de l'action de protéines, et dont les noms se terminent par nib.

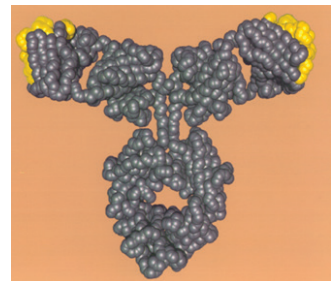


Figure 13

Les anticorps monoclonaux font partie des grosses molécules utilisées en thérapies anticancéreuses.

Actuellement, les anticancéreux de nouvelle génération se distribuent entre ces deux types de molécules.

Les grosses molécules sont beaucoup plus souvent issues du domaine de la biologie associée à la chimie que du domaine de la chimie pure. Ces molécules, fabriquées à partir de cellules mères, sont spécialement préparées et immortalisées pour produire des anticorps monoclonaux spécifiques dont la fabrication est coûteuse.

Contrairement à la synthèse par réaction chimique des petites molécules, il est très difficile de fabriquer des génériques de ces grosses molécules ; on obtient ce qui est appelé des « bio-similaires », c'est-à-dire quelque chose qui ressemble à la grosse molécule mais qui n'en est pas une copie exacte.

Ces grosses molécules doivent être injectées par voie intraveineuse, car par voie orale, elles sont détruites par l'acide chlorhydrique dans l'estomac

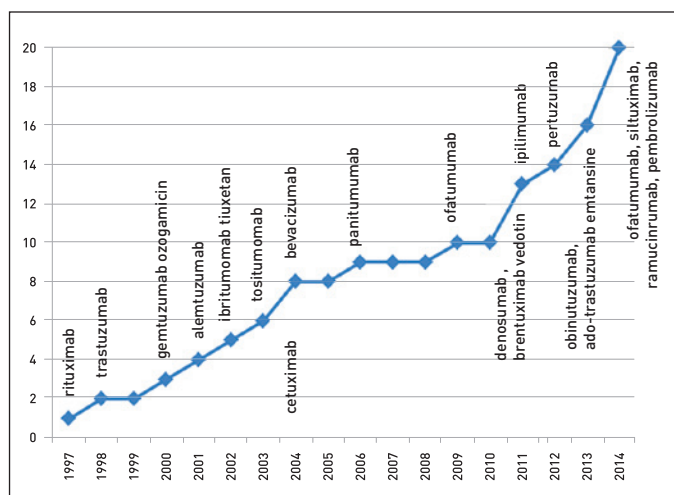
et n'auront donc aucun effet. Elles ciblent les antigènes de la surface de la cellule cancéreuse. Leur fabrication est complexe. Les laboratoires Pierre Fabre de Saint-Julien-en-Genevois (voir le **Chapitre de J.-F. Haeuw** dans cet ouvrage *Chimie et nouvelles thérapies*, EDP Sciences, 2020) possèdent une unité de recherche qui découvre et fabrique des anticorps monoclonaux.

La **Figure 14** montre le nombre des nouvelles molécules de ce type produites depuis 1997 : chaque année, un nouveau médicament est enregistré à la Food and Drug Administration (FDA). Ces nouveaux médicaments ont fait le succès de laboratoires comme Roche, qui actuellement a inventé beaucoup de ces molécules à travers sa filiale Genentech.

Les anticorps monoclonaux sont produits par un clone de cellules spécialisées du système immunitaire, les plasmocytes. Ils sont très largement utilisés en biologie et en médecine, à la fois comme outils de diagnostic et dans des buts thérapeutiques. Leur production *in vitro* est très difficile à cause de la faible durée de vie des plasmocytes. *In vivo*, leur production était obtenue en injectant chez l'animal un antigène donné puis en extrayant dans le sang des anticorps produits. Cette méthode très coûteuse et peu productrice a été révolutionnée : l'élaboration de la technique des hybridomes par César Milstein et Georges Köhler en 1975 a permis d'obtenir une plus grande quantité d'anticorps monoclonaux à faible coût. Cette avancée majeure leur a valu

Figure 14

Les anticorps monoclonaux acceptés par la FDA connaissent une croissance constante depuis 1997.



le prix Nobel de médecine en 1984. Cette technique consiste à injecter l'antigène que l'on cible à une souris puis à en prélever, au bout de quelques semaines, les cellules de la rate. Parmi ces cellules se trouvent des plasmocytes, qui secrètent des anticorps dirigés spécifiquement contre l'antigène injecté. Ces plasmocytes sont fusionnés avec des cellules de tumeur appelées cellules myéломateuses (cellules cancéreuses immortelles) grâce à l'ajout de polyéthylène glycol (PEG), qui induit la fusion membranaire. Cela permet d'obtenir des hybridomes, qui ont la capacité de se multiplier plus rapidement que les cellules de départ et de fabriquer indéfiniment dans des incubateurs les anticorps spécifiques. On isole ainsi quelques clones cellulaires producteurs qui pourront être conservés dans l'azote liquide et font l'objet d'un brevet de fabrication particulier.

L'intérêt de l'utilisation des anticorps monoclonaux pour un traitement anticancéreux réside dans leur spécificité à détruire les antigènes ciblés des cellules tumorales. On peut soit utiliser les anticorps produits seuls (anticorps nus) qui, en s'attachant à la cellule, entraîneront sa mort, soit les anticorps associés à une autre molécule comme une toxine ou un produit radioactif. L'anticorps sert dans ce cas à amener à la cellule tumorale l'élément qui va la détruire.

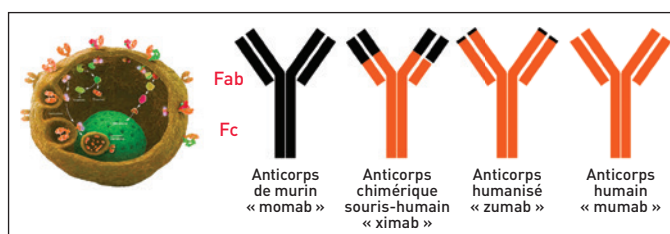
Cependant, comme la plupart des anticorps monoclonaux sont produits par des cellules de rongeurs, on peut observer une réaction immunitaire lors de leur injection chez un

patient. Cette réponse inactive progressivement l'action bénéfique de l'anticorps monoclonal ; pour remédier à ce problème, on produit des « anticorps chimériques » et des « anticorps humanisés ». Les anticorps chimériques sont obtenus par greffe de parties d'immunoglobuline humaine sur des anticorps de souris. Les anticorps humanisés sont produits par fermentation microbienne ou par des souris transgéniques. Ils sont ainsi potentiellement mieux tolérés dans l'organisme humain. La **Figure 15** montre ces différents types d'anticorps pouvant se fixer sur les antigènes de la surface de la cellule cancéreuse pour conduire à sa destruction. Leur nom permet de les reconnaître : ceux produits totalement par l'animal se terminent par momab, les chimériques se terminent par ximab, les humanisés par zumab, et ceux produits dans des cellules humaines par mumab.

On peut combiner l'action thérapeutique de ces anticorps avec celle des molécules cytotoxiques en utilisant des anticorps armés par une molécule cytotoxique très agressive que l'on ne pourrait pas injecter mais qui est ainsi guidée vers sa cible par l'anticorps : on cumule ainsi les actions destructrices de l'anticorps sur l'antigène et du cytotoxique

Figure 15

Les différents types d'anticorps monoclonaux.



sur la cellule et son environnement.

L'Herceptine, anticorps monoclonal humanisé du type zumab, est le médicament qui, s'il n'a pas révolutionné le traitement de tous les cancers du sein, a néanmoins révolutionné les 20 % de ces cancers qu'on n'arrivait pas à contrôler. Ces 20 % ont une mutation dite Her2 positive d'un antigène de surface de la cellule cancéreuse. Quand cette expression est détectée, on propose d'emblée au malade la combinaison de deux outils thérapeutiques : la chimiothérapie classique plus proche du Taxotère, combinée à l'Herceptine, ou mieux, une molécule hybride.

4.3. L'action des petites molécules : un rôle inhibiteur

Les petites molécules de la seconde famille, d'origine chimique, sont souvent des *inhibiteurs de la thyrosine kinase*, enzyme jouant un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire. C'est une approche difficile de chimiste pour concevoir ces molécules qui doivent pénétrer dans la cellule pour aller cibler et inhiber avec précision la protéine en cause. Contrairement aux anticorps monoclonaux, la recherche est ici longue, mais une fois reconnue, la fabrication est peu coûteuse.

Ces petites molécules peuvent être facilement administrées

par voie orale, mais il faut rigoureusement respecter le traitement et la posologie car elles sont toxiques. Ce sont des molécules qui sont actives sur des cibles mutées ou amplifiées.

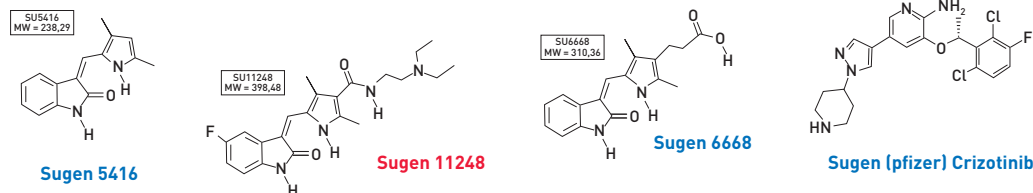
La **Figure 16** montre quelques exemples de ce type de molécules prometteuses. On peut citer le le Sugén 11249, qui a plusieurs cibles, dont la plus importante est la protéine endothéliale de croissance VEGF⁷. Elle favorise l'angiogenèse, indispensable à la prolifération des cellules cancéreuses. La première étude clinique, réalisée à l'Institut Gustave Roussy, a contrôlé la maladie de trois cancers du rein très résistants sur quatre, résultat ensuite confirmé sur des centaines de malades.

De la même bibliothèque Sugén, cette autre molécule, le Crizotinib, ciblant Alk, une mutation rare (5 %) du cancer du poumon, a été le premier médicament de référence dans les traitements ciblés des cancers du poumon ayant cette mutation, car 90 % des malades répondent au traitement.

7. VEGF : protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

Figure 16

Des petites molécules qui ont été prometteuses contre le cancer.



C'est donc une thérapie de précision, très ciblée selon le sous-type de cancer rare du poumon. Les médecins ont encore dû se battre pour faire avancer le développement de cette molécule pour une maladie orpheline.

4.4. La médecine de précision et la sélectivité génétique des mutations

Pour être efficace, la médecine de précision doit sélectionner les malades pour identifier la mutation à cibler. La **Figure 17** montre une cohorte de malades atteints de cancers du sein par exemple, pour lesquels, quand on dispose d'une molécule comme l'Herceptine, on obtiendra un taux de réponse de l'ordre de 10 % peut-être, ce qui est peu, puisque 90 % auront reçu le médicament inutile.

Il faut donc identifier préalablement la mutation et ne traiter avec la molécule que les malades qui ont la mutation sur laquelle la molécule est active ; on obtient alors des réponses positives de l'ordre de 50 à 60 %.

Actuellement, on identifie ainsi dans le cancer du sein toute une série de maladies différentes qui ont des profils différents. Les mutations

sont identifiées en phases cliniques 1/2 à partir de biopsies réalisées sur les tumeurs. La **Figure 18** montre l'exemple d'une biopsie réalisée sur une métastase du cancer du foie : une aiguille creuse, avec un système à guillotine, est plantée dans la métastase, et le prélèvement est analysé par un biologiste moléculaire. Ce profil génomique évolue chez un même malade avec l'évolution dans le temps de la maladie.

Le génotypage de l'ADN des biopsies est alors réalisé par des robots ; un exemple des résultats est représenté **Figure 19**. On y observe une des mutations FGFR très peu fréquente de thyrosine-kinase qui amplifie le développement anarchique cellulaire et qui est observée dans le cancer des voies biliaires.

Comme nous disposons d'une molécule connue comme ciblant la mutation FGFR, nous l'avons proposée à ces malades, et c'est devenu le médicament de référence dans ce cancer du cholédoque avec cette mutation.

Ce cancer est certes moins fréquent que le cancer du poumon ou du mélanome. Ainsi, le traitement des vingt premiers malades qui ont une mutation spécifique a donné

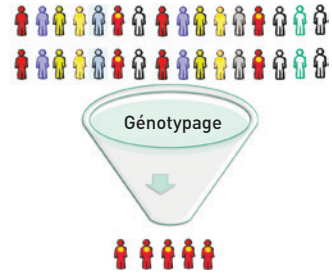


Figure 17

La médecine de précision nécessite un génotypage préalable.

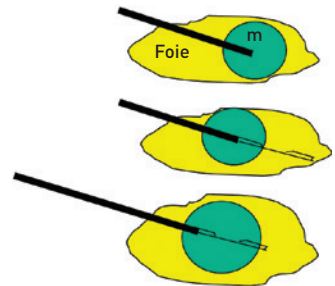


Figure 18

Schématisation d'une biopsie : l'aiguille est plantée dans la métastase.

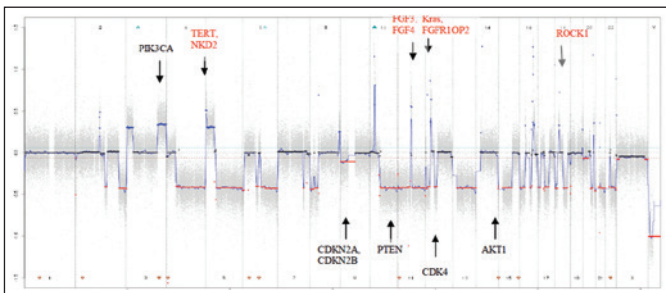


Figure 19

Le génotypage d'une tumeur met en évidence la mutation FGFR.

les résultats représentés sur la **Figure 20**. Tout ce qui est en dessous de la ligne de base montre que la tumeur a diminué, ce qui est au-dessus montre qu'elle a progressé. Quand la mutation commande effectivement la multiplication cellulaire, les résultats de disparition de tumeur sont impressionnants.

4.5. Les limites rencontrées

La **Figure 21** montre l'exemple d'un mélanome pour lequel 1 kg de métastase sous-cutanée s'est développé à partir de cette tumeur noire de la peau (**Figure 21A**). La cible identifiée est ici la mutation de la protéine BRAF, qui joue un rôle fondamental dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Le malade a été traité avec un inhibiteur de cette mutation. Sans traitement, il serait décédé en deux mois. Après quinze semaines de traitement, la maladie a complètement disparu (**Figure 21B**). Malheureusement après vingt-trois semaines de traitement, on observe une rechute et une situation aussi désespérante qu'au début. Le génotypage de la biopsie sur cette deuxième métastase, n'identifie plus la

mutation BRAF mais une autre nouvelle mutation, MEK.

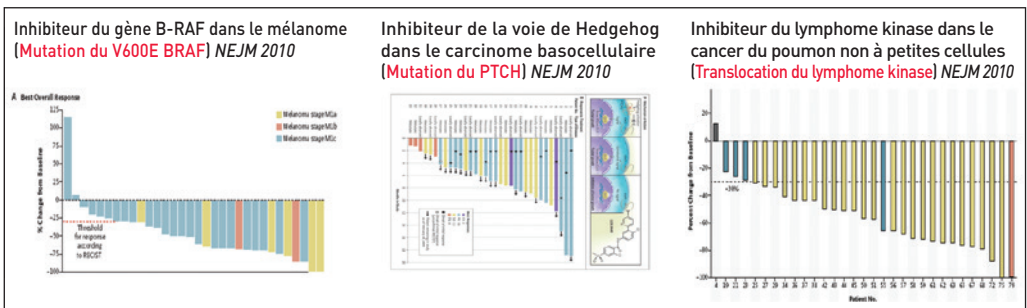
C'est là que se situe le problème du cancerologue actuellement : il n'y a pas un seul turbo par cancer mais toutes une série de turbos potentiels, et quand on réussit à contrôler une première mutation, une deuxième se met en marche. Dans le cas de ce malade, on a contrôlé la rechute avec un anti-MEK qui a marché une deuxième fois, puis un an et demi après, il peut y avoir un redémarrage de la maladie avec une nouvelle mutation (**Figure 22**).

Dans l'exemple du mélanome, après l'échec de l'anti-BRAF, nous avons donné un anti-MEK qui a fonctionné un moment, avec le même problème de rechute et d'échappement à MEK (**Figure 23**).

On doit finalement considérer deux types de cancer : celui qu'on voudrait voir mais qu'on ne voit pratiquement jamais, le « cancer stupide », pour lequel il n'y a qu'un type de mutation, ou peu de mutations avec une seule qui est dominante. Dans ce cas, le traitement est efficace et la résistance est rare. Mais la plupart du temps, on a des cas de « cancers très intelligents », très adaptatifs avec plusieurs mutations « driver »

Figure 20

Effet d'une molécule inhibitrice sur une mutation qui commande la multiplication cellulaire



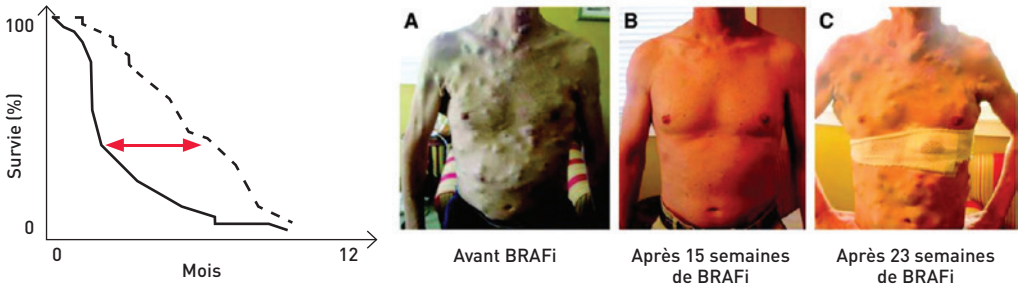


Figure 21

Photographie d'un malade atteint d'un mélanome : A) au début du traitement ; B) après quinze semaines de traitement ; C) vingt-trois semaines après le traitement.

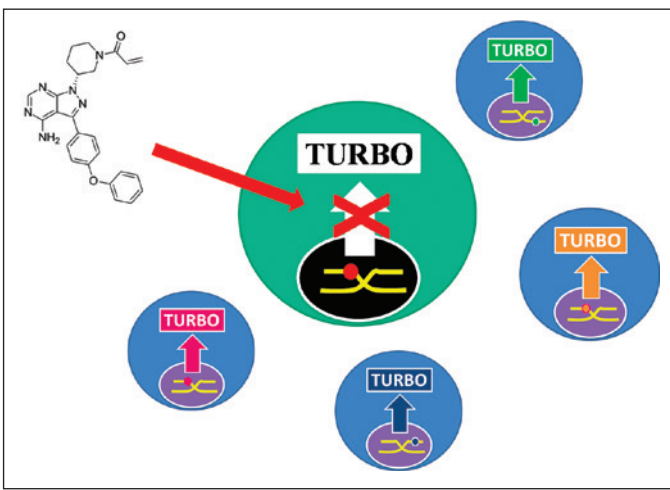


Figure 22

Les cancers sont adaptatifs.

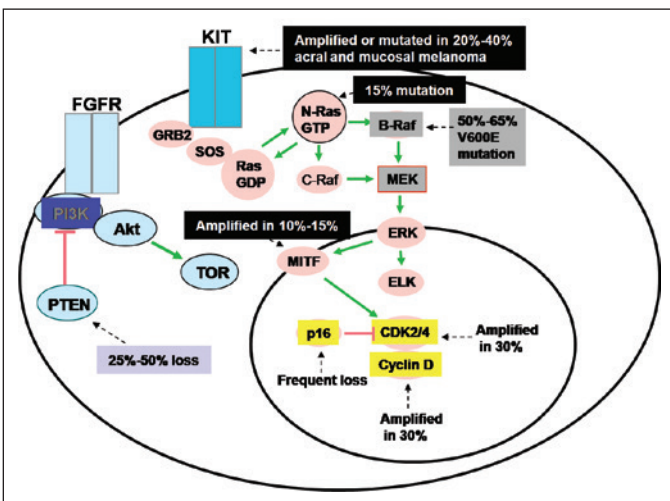


Figure 23

Les mutations possibles du mélanome sont nombreuses.

qui commandent la multiplication ; il faut dans ce cas lutter avec plusieurs molécules ensemble. On a l'impression de courir en vain après la guérison.

Cette adaptabilité des cellules cancéreuses explique la limite des thérapeutiques ciblées et cela, qu'elles utilisent des grosses ou des petites molécules.

5 L'immunothérapie : la thérapie qui met en jeu les cellules immunitaires

Toutes les thérapies précédentes ciblent la cellule cancéreuse soit avec un anticorps monoclonal, soit avec une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase.

L'immunothérapie, elle, change de paradigme et cible directement les cellules immunitaires, les lymphocytes, dont l'action se trouve donc paralysée dans le cancer, permet son éclosion et son développement (*Figure 24*), alors qu'elle est reconnue comme « non soi ».

À partir du schéma relativement complexe de la *Figure 25*, il faut retenir que le lymphocyte T est l'acteur le plus important. C'est une cellule dendritique présentatrice d'antigènes (APC) qui va lui apporter les informations utiles à combattre le cancer (*Figure 25A*).

Ces informations passent par quelques vecteurs : antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique (CTLA4), protéine programmée 1 (PD1) ou ligand de mort cellulaire programmée (PDL1) (*Figure 25B*). On a découvert que les vecteurs

PDL1 et CTLA4 paralysaient l'activité des lymphocytes et on a fabriqué des anticorps monoclonaux anti-PDL1 et CTLA4. Deux prix Nobel de médecine ont récompensé ces travaux en 2018.

On voit sur la *Figure 26A* l'image d'un cancer du poumon avec toutes les opacités qui montrent une situation métastatique. Sur la biopsie correspondante (en bas), on peut voir quelques rares éléments cellulaires noirs, qui sont des lymphocytes mais qui n'ont pas d'activité et n'arrivent pas à contrôler la maladie. Après un traitement par un anti-PD1 (*Figure 26B*), l'image de la biopsie montre la présence de nombreux éléments cellulaires noirs, donc de lymphocytes ; ils ne sont plus inhibés mais sont actifs, comme le montre la réduction des métastases sur l'image scanner correspondante du poumon.

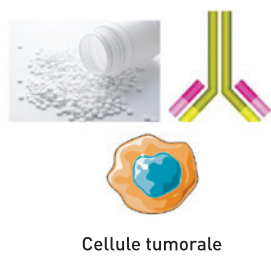
Ce nouveau champ de recherche est énorme. La *Figure 27* présente quelques-uns des anticorps actuellement en développement sur des récepteurs d'activation ou des récepteurs d'inhibition. Ils peuvent être combinés pour une plus grande efficacité (PD-1 + CTLA-4).

Un autre intérêt de l'immunothérapie est que ces lymphocytes existent dans tous les types de cancer, chez tous les malades et que l'on peut prétendre les activer pratiquement dans toutes les situations. La *Figure 28* représente la trentaine de cancers identifiés comme étant sensibles aux immunothérapies anti-PDL1. Par exemple, alors

qu'avec le mélanome on allait d'échec en échec, on observe maintenant une disparition complète et permanente même, après l'arrêt du traitement, sur 10 % des malades. C'est le cas par exemple d'un

patient jeune que nous avons traité et qui avait 100 g de métastase de mélanome dans le cerveau ; ces métastases ont disparu après deux mois de traitement, et de façon définitive après cinq mois

Paradigme historique :
ciblage de cellules tumorales



Nouveau paradigme :
ciblage de cellules immunitaires

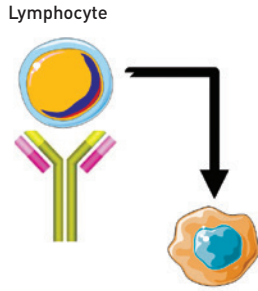


Figure 24

Dans le paradigme historique, on cible la cellule cancéreuse par une petite molécule ou un anticorps monoclonal. Avec l'immunothérapie, on passe par le lymphocyte et d'autres cellules immunologiques.

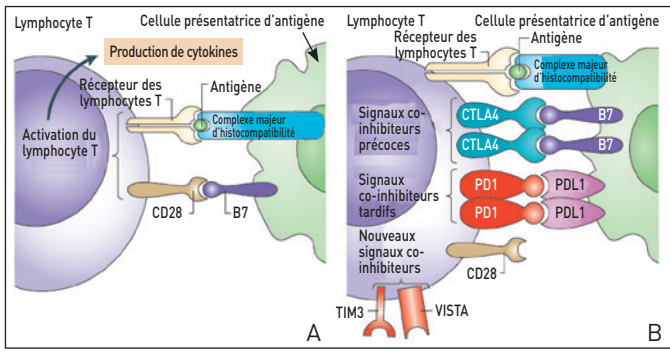


Figure 25

Schéma des interactions entre cellules et lymphocytes par ses antigènes et les récepteurs : A) lorsque le lymphocyte est activé ; B) lorsqu'il est inhibé.

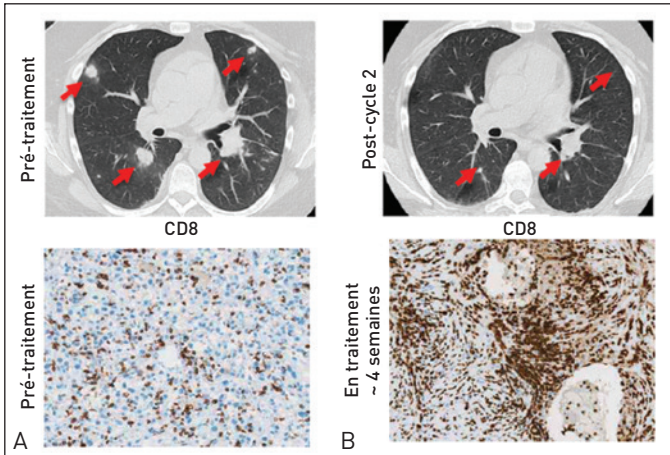


Figure 26

Photographie et biopsie de métastases dans un cancer du poumon, avant (A) et après traitement par anti-PD1 (B).

Figure 27

Anticorps de récepteurs d'activation ou d'inhibition de lymphocyte T en cours de développement.

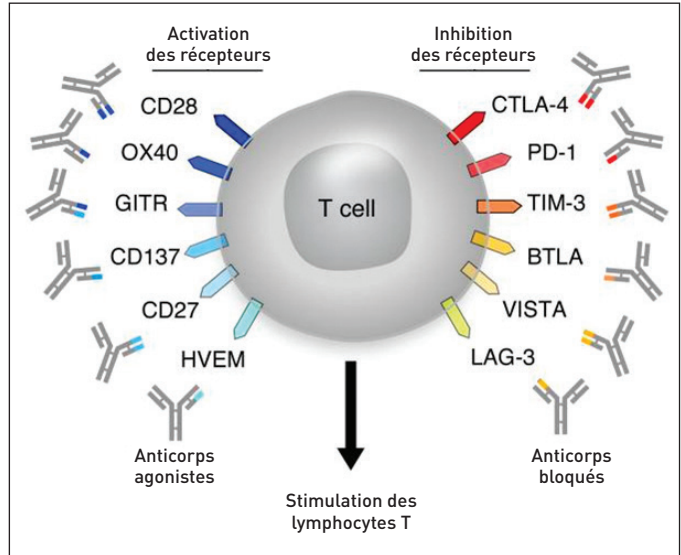
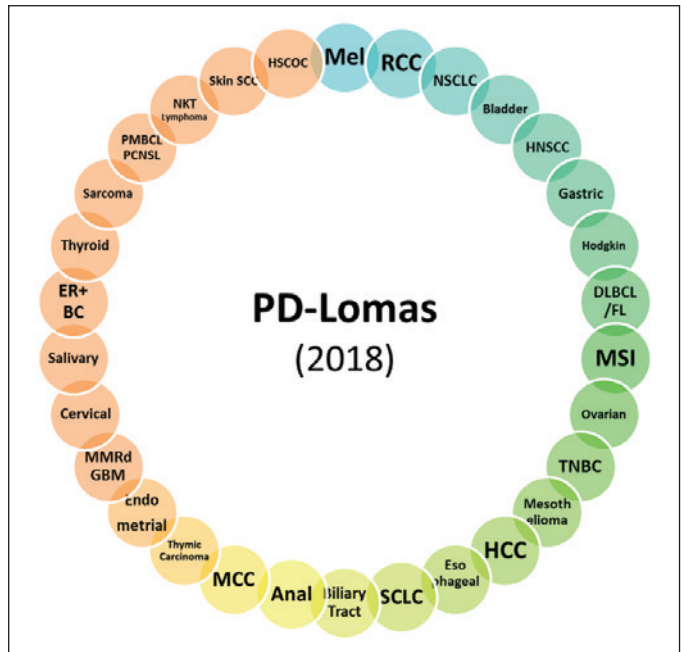


Figure 28

Les cancers sensibles aux immunothérapies anti-PDL1.



de traitement. Le travail du cancérologue a ensuite été de convaincre son entourage professionnel qu'il pouvait sans problème reprendre son activité professionnelle antérieure de pilote d'avion, trois ans après sa guérison.

Ce sont des situations qu'on n'imaginait pas avec les chimiothérapies antiprolifératives précédentes.

L'objectif actuellement est donc d'améliorer ces 10 % de réponses positives, et notamment dans le cas de l'échec

des petites molécules. La stratégie consiste donc à coupler les deux approches (Figure 29). On commence à mettre en place la combinaison à la fois

des thérapeutiques petites molécules ciblées et de ces anticorps monoclonaux d'immunothérapie dans plusieurs situations d'évaluation.

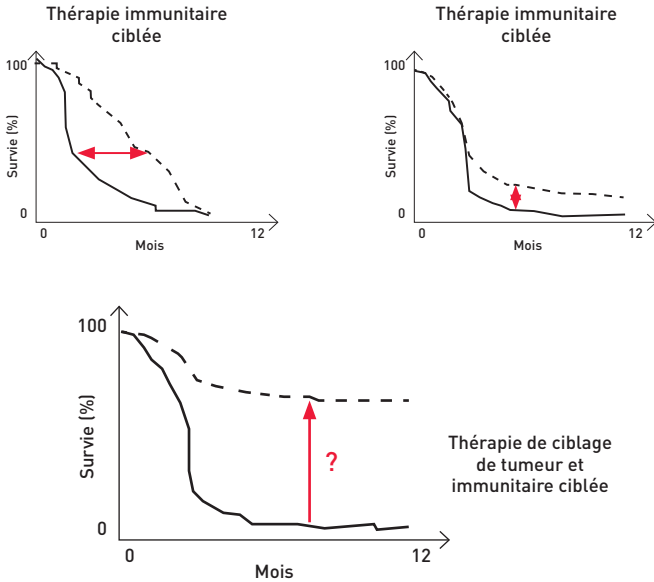


Figure 29

La combinaison des thérapies petites molécules ciblées et immunothérapie par anticorps monoclonaux sera-t-elle la solution d'avenir ?

Le futur des traitements anticancéreux

Les immunothérapies sont porteuses d'espoirs mais leur toxicité reste un problème. Aucun médicament efficace n'est dénué de toxicité. Plusieurs types de toxicité se retrouvent en immunologie. La toxicité cutanée n'est pas très grave, elle peut être responsable d'un prurit (Figure 30). En revanche on peut avoir des toxicités hépatiques, intestinales (type maladie de Crohn), ou cela peut même conduire à une destruction de l'hypophyse⁸. On a donc des médicaments immunologiques qui sont très puissants, qui certes détruisent la tumeur, mais qui parfois sont mal équilibrés et se retournent contre les cellules normales de l'organisme.



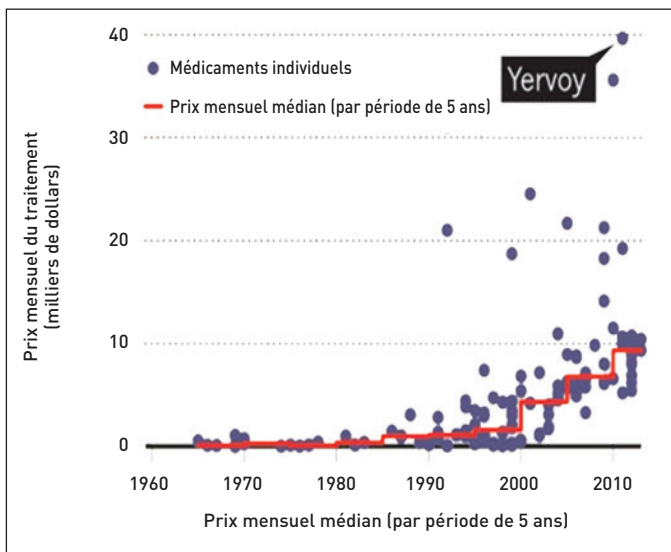
Figure 30

Prurit sur des jambes, conséquence d'un traitement immunologique.

8. Hypophyse : glande qui sécrète de nombreuses hormones.

Figure 31

Évolution du prix mensuel d'un traitement contre le cancer de 1960 à nos jours. Le coût du traitement du cancer monte en flèche avec les immunothérapies.



Il faut donc trouver un ajustement subtil dans cette immunothérapie pour garder l'efficacité, éviter la toxicité et surtout la reconnaître assez tôt pour ne pas poursuivre quand on a obtenu un bon résultat sur le contrôle de la cellule cancéreuse.

Le second handicap est le coût très élevé des traitements, en particulier à leur sortie. Les prix, certes, diminuent dans le temps quand l'utilisation du médicament est élargie à un plus grand marché (*Figure 31*), mais n'a rien de comparable aux cytotoxiques classiques.

Au-delà de la cancérologie, l'immunothérapie devrait demain avoir une place privilégiée dans les maladies neurodégénératives, ainsi que d'autres maladies chroniques.

Ainsi, en ce début du ^{xxi}^e siècle, petites et grosses molécules ciblées ont bouleversé les résultats observés dans le traitement des cancers. La recherche translationnelle approfondie des cancers et de leur résistance au traitement conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques devant des maladies, hélas encore, aux capacités d'adaptabilité et de résistance d'une remarquable efficacité.