ONCOLOGIE ET THÉRAPIES

Les nouvelles armes

Par Pr Kamel Sanhadji*

«Même pour le simple envol d'un papillon tout le ciel est nécessaire.» [Paul Claudel, 1868-1955, poète et dramaturge]

Trente millions de personnes seront atteintes d'un cancer en 2020, d'après l'Organisation mondiale de la santé. Les traitements classiques principaux du cancer sont basés sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Après l'avènement de la chimiothérapie, de nouveaux médicaments sont en train de révolutionner l'oncologie, la thérapie ciblée.

En effet, les progrès des connaissances en matière de carcinogénèse (ensemble de phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse) ont permis d'identifier des cibles moléculaires clés dans la genèse de nombreuses tumeurs solides. Bien qu'encore limitées, ces informations permettent l'emploi de composés dirigés contre ces cibles moléculaires, créant ainsi le concept de thérapie ciblée

Une voie prometteuse qu'ont choisi de suivre de nombreux laboratoires pharmaceutiques. De nombreux pays, et leurs industries du médicament, s'y investissent. A terme, elle dépassera rapidement l'utilisation des chimiothérapies conventionnelles.

Afin de rapporter les mécanismes d'action des thérapies ciblées, il serait nécessaire d'introduire quelques notions concernant le fonctionnement de la cellule normale. Car c'est cette même cellule qui «échappera» un jour à son système de contrôle et de régulation pour proliférer et ne plus s'arrêter, formant une masse cellulaire solide (tumeur) et/ou essaimer (métastases) dans tout l'organisme.

En effet, à l'état normal, toutes les cellules de l'organisme (foie, poumon, peau, pancréas, cerveau, globules blancs…) se multiplient pour former les tissus correspondant à ces différents organes et se stabilisent ensuite une fois les «valeurs normales» atteintes. Ces cellules ne se remetteront à se multiplier qu'en cas de besoin, en particulier lorsque leurs niveaux baissent (à cause de la mort naturelle des cellules, dite mort cellulaire programmée ou apoptose). Cette nouvelle multiplication des cellules permet juste de renouveler le «stock» cellulaire perdu lors de cette apoptose. C'est cet auto-renouvellement qui permettra de maintenir les équilibres entre les différentes populations cellulaires (homéostasie).

Le phénomène d'auto-renouvellement cellulaire s'effectue selon un mécanisme moléculaire complexe basé sur des «signaux» centraux de communication (hormones…), d'une part, et entre les cellules, d'autre part (facteurs de croissance et de différenciation…). Ces molécules fonctionnant comme «signal» (ligand), se fixent sur des structures (récepteurs) des cellules cibles. Ces divers ligands se lient alors à leurs récepteurs selon des spécificités. Cette liaison déclenche ensuite une cascade de réactions biochimiques (phosphorylations…) à l'intérieur de la cellule qui se mettra à se multiplier ou réalisera une tâche particulière (différenciation). Cette cascade de réactions biochimiques est appelée «transduction du signal». Un éventuel défaut (mutations génétiques…) au niveau de ces récepteurs entraînera une altération de la transduction du signal ayant pour conséquence une «anarchie» dans la régulation de la multiplication qui échappera au contrôle. La cellule n'obéira plus aux signaux et ne s'arrêtera pas dans sa prolifération (comme si elle grillait tous les feux rouges !). C'est un mécanisme fondamental dans l'apparition de cellules cancéreuses (tumorogenèse).

La démarche dans la conception de la thérapie ciblée consiste donc à rechercher (grâce aux techniques de biologie moléculaire comme le séquençage, l'amplification génique…) ces altérations (expressions et mutations des récepteurs de certains ligands). Diverses altérations sont aujourd'hui connues et contre lesquelles des molécules thérapeutiques inhibitrices (molécules chimiques, anticorps monoclonaux…) ont été mises au point constituant ainsi le nouvel arsenal dans le traitement du cancer qu'est la thérapie ciblée.

Auparavant, il semble qu'une revue rapide sur les particularités et l'épidémiologie des principaux cancers soit nécessaire dans la présente contribution.

Mortalité globale et particularités épidémiologiques des cancers les plus fréquents

La mortalité par cancer augmente en dépit des progrès du dépistage et des traitements. Cette évolution est induite par le vieillissement général de la population et des facteurs environnementaux. Le cancer constitue un enjeu de santé publique. Après les maladies cardiovasculaires, les cancers constituent la première cause de décès chez l'homme et la seconde chez la femme. Le cancer du poumon arrive en tête des causes de décès, suivi des cancers du gros intestin, puis par celui des voies aérodigestives supérieures, puis par le cancer du sein et de la prostate. Les hommes ont une mortalité par cancer plus élevée, car ils présentent les cancers les plus graves.

Les cancers en progression concernent la prostate et le sein. Leur augmentation est expliquée respectivement par le vieillissement chez les hommes et par les habitudes de vie chez les femmes. Quant aux cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), leur incidence s'est stabilisée, peut-être en raison de la baisse de la consommation d'alcool.

Les mélanomes malins («grains de beauté» au niveau de la peau) augmentent régulièrement en raison de la mode du bronzage, en particulier chez les femmes, et de l'exposition solaire des enfants.

Quant aux particularités épidémiologiques, elles se déclinent comme suit :

Cancer du sein

Le cancer du sein touche, en France à titre d'exemple, environ 34 000 femmes tous les ans et seulement 1 homme pour 100 femmes. L'incidence du cancer du sein a progressé en 20 ans de 60% dans tous les pays occidentaux. On peut noter que dans le monde, le cancer du sein est inégalement réparti. Il est plus fréquent dans les pays occidentaux que dans les pays en voie de développement. Les inégalités de répartition et les études de populations migrantes ont démontré l'impact de l'environnement et probablement du régime alimentaire.

La prévalence (patientes atteintes et survivantes par rapport à la population générale de femmes), en France, a été estimée à près de 290 000 femmes, soit environ 1 femme sur 12. Il provoque environ 10 000 décès annuels et représente la première cause de mortalité des femmes entre 50 et 69 ans.

Cancer du poumon

La prévention des cancers bronchiques est un enjeu de santé publique en raison de la forte incidence (22 000 nouveaux cas par an en France). L'augmentation annuelle est régulière (+3,5%) depuis 40 ans et suit la progression du tabagisme. On a noté, en France, un ralentissement depuis1995 qui peut être relié à la stabilisation de la consommation du tabac suite à la loi sur la consommation de tabac dans les lieux publics. La mise en œuvre récente, en Algérie, de l'équivalent de cette loi aura indéniablement des conséquences intéressantes en termes de diminution des cancers du poumon. Il s'agit d'une maladie grave entraînant près de 24 000 décès par an dont 20 000 chez l'homme. L'excès de mortalité par rapport à l'incidence est dû à une sous-estimation liée à l'exigence de preuve anatomopathologique lors de la déclaration et à des erreurs par excès dans les certificats de décès (inclusion de métastases pulmonaires). La surmortalité masculine est nette (8,7 hommes pour 1 femme), mais l'incidence se majore pour les femmes qui fument de plus en plus. On voit de plus en plus de cancers du poumon chez la femme, et ce, depuis les années 1968 correspondant aux années de la «révolution des libertés» en particulier en France («mai 1968»). Aux États-Unis la mortalité par cancer bronchique chez les femmes a atteint la mortalité par cancer du sein. De même, la mortalité par cancer bronchique dans la tranche des 35 à 64 ans rend perceptibles les méfaits du tabagisme chez les jeunes.

Diverses altérations sont aujourd'hui connues et contre lesquelles des molécules thérapeutiques inhibitrices (molécules chimiques, anticorps monoclonaux…) ont été mises au point constituant ainsi le nouvel arsenal dans le traitement du cancer qu'est la thérapie ciblée.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS)

Les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx sont fréquents en France, environ 12 000 nouveaux cas par an et touchent principalement les hommes.

A titre d'exemple, le nord de la France et le Calvados sont au premier rang mondial en raison d'une forte consommation d'alcool et de tabac dans cette région. Après une augmentation régulière de 4 à 5% par an, l'incidence a régressé chez l'homme mais, par contre, continue d'augmenter chez les femmes à cause des tendances liées aux modifications des habitudes de vie (alcool et tabagisme féminins).

Les cancers des VADS sont graves avec une nette surmortalité masculine (4 400 hommes versus 700 femmes).

Cancer du côlon et du rectum

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer de l'homme après le cancer bronchique et de la prostate. Il constitue le deuxième cancer de la femme après le cancer du sein.

L'incidence a été évaluée à près de 40 000 nouveaux cas par an en France, dont 54% chez l'homme. L'inégale répartition des CCR dans le monde met en lumière l'impact de l'environnement dans leur apparition et particulièrement le rôle de l'alimentation. Les populations africaines ayant une alimentation à base de végétaux ont une incidence beaucoup plus faible que les pays occidentaux dont le régime est hypercalorique et riche en viandes et en graisses animales. L'intérêt de la consommation de fibres alimentaires (son de blé) et de calcium dans la prévention des polypes et des cancers semble incontestable.

Grâce aux progrès réalisés dans les années 1990-2000 sur la compréhension du fonctionnement des voies de signalisation et des protéines impliquées dans le mécanisme de transformation tumorale, les thérapies ciblées ont pu être développées. Elles offrent un nouvel espoir de traitement des cancers en ciblant l'anomalie à l'origine du cancer.

Le cancer du côlon reste une maladie grave entraînant 16 000 décès par an, ce qui représente 50 et 60% des malades. Cependant, cette mortalité pourrait se réduire notablement en procédant régulièrement au dépistage des polypes. A ce propos, la Sécurité sociale algérienne pourrait instaurer un dépistage par l'envoi systématique à la population, dès l'âge de 50 ans, d'une lame pour recueil d'un frottis de selles (recherche de sang dans les selles par examen microscopique simple). Cette stratégie aura des effets bénéfiques en termes de santé publique et d'économie de la santé.

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est la localisation la plus fréquente de l'homme avec plus de 26 000 nouveaux cas par an. On remarque que l'incidence du cancer de la prostate a augmenté, en général dans beaucoup de pays, de plus de 180% pendant la dernière décennie. Cette progression s'explique par le vieillissement de la population et les progrès du dépistage. En effet, l'utilisation d'un test sensible, le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) induit une augmentation artificielle de cancers au stade préclinique.

La mortalité par cancer prostatique est élevée, environ 9 à 10 000 décès par an, car la moitié des malades se présente avec des métastases osseuses. C'est un cancer de l'homme âgé, avec un âge moyen de 70 ans. Il est rare avant 50 ans.

Les facteurs étiologiques sont l'apport lipidique et l'action des hormones sexuelles comme facteur de prolifération. L'hérédité et l'origine ethnique jouent un rôle.

Cancer de la peau

Les cancers épithéliaux (tissus de recouvrement et de protection de la surface de certains organes du corps humain) sont très fréquents autant chez les hommes que les femmes. Ils surviennent au-delà de 60 ans et sur des zones exposées au soleil qui est le facteur étiologique principal.

L'incidence annuelle est difficile à chiffrer en l'absence de registre prenant en compte les cancers épithéliaux. Les carcinomes basocellulaires (le plus fréquent : 80% des cas) entraînent une très faible mortalité (0,3% de l'ensemble des cancers).

Quant aux mélanomes (cancers des cellules pigmentaires de la peau) malins de la peau, ils touchent environ 4 200 personnes (5 à 10% des cancers de la peau) par an. Ils sont en nette augmentation en France, en Europe, en Australie et en Amérique du Nord. L'incidence a doublé durant la dernière décennie avec une augmentation plus forte chez l'homme (2%) que chez la femme (0,7%).

La France a des taux moyens de mélanomes, deux fois moindres que ceux observés en Grande-Bretagne, au Danemark ou en Hollande.Le nombre de décès par mélanome est d'environ 500 par an en France.

Le facteur favorisant des mélanomes est constitué par les rayons ultraviolets du soleil, surtout chez les sujets à peau claire et en raison de l'ensoleillement dans l'enfance qui est le principal facteur de risque.