CIBLÉES

contre le cancer

Thérapies ciblées

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.

Les thérapies ciblées agissent en se fixant sur des cibles impliquées dans la tumorogenèse (émergence d'une tumeur). Ces cibles sont des récepteurs, des molécules ou des protéines participant au fonctionnement de la machinerie cellulaire en intervenant dans la prolifération, la différenciation, la survie et l'invasion des cellules tumorales. Ces cibles sont en fait capables de traduire le signal d'une molécule informationnelle en un effet spécifique de cette cellule et de cette molécule. Elles doivent être exprimées ou surexprimées par une forte proportion de cellules tumorales afin de faciliter l'accès du médicament. L'utilisation des thérapies ciblées est spécifique de chaque tumeur, de chaque personne. Il s'agit bien d'un traitement «personnalisé». Il est donc nécessaire de caractériser les altérations oncogéniques de chaque tumeur et de rechercher celles sur lesquelles il est possible d'intervenir.

En effet, on a défini six capacités caractérisant le processus tumoral, soit six types de cibles pertinentes des thérapies ciblées :

- indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (multiplication cellulaire) ;
- perte de la capacité d'apoptose (mort programmée d'une cellule arrivée à son terme) ;
- perte du contrôle du cycle cellulaire (renouvellement cellulaire normal) ;
- acquisition du phénotype (marqueur de surface cellulaire) d'immortalité des lignées cellulaires ;
- développement des capacités d'invasions et de métastases ;
- mise en place d'une angiogenèse (développement de nouveaux vaisseaux) spécifique à la tumeur.

Ces propriétés ont été acquises suite à des surexpressions protéiques, des mutations activatrices, des amplifications génétiques, ainsi que par la perte d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs à cause des mutations inhibitrices, ou encore par la dérégulation des facteurs de croissance ou du signal de transduction (cascade de signaux de régulation).

Aussi, d'autres capacités des cellules cancéreuses ont été mises en évidence. Il s'agit de la dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire, de la capacité à éviter la destruction par le système immunitaire (échappement), de l'instabilité et des mutations du génome et de l'inflammation favorisant les tumeurs ainsi que la possibilité d'immortalité. Ces propriétés nouvellement découvertes représentent des cibles potentielles pour le développement de molécules de thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées – ou médicaments ciblés – sont une nouvelle classe de médicaments contre le cancer, dont le mécanisme d'action est différent de celui des chimiothérapies anticancéreuses classiques. Leur dénomination «thérapies ciblées» fait référence à ce mécanisme d'action plus spécifique.

La chimiothérapie et la radiothérapie agissent sur les cellules à division rapide, dont font généralement partie les cellules cancéreuses. Mais ces traitements s'attaquent également aux cellules saines à division rapide, ce qui provoque des effets secondaires parfois sévères comme la perte de cheveux, l'anémie, la diarrhée, le risque d'infections amplifié, etc.

Une thérapie ciblée est capable de reconnaître spécifiquement certains éléments («cibles») des cellules cancéreuses. Elle permet de ralentir leur croissance et leur propagation, sans trop provoquer de dommages aux cellules saines. Cela se traduit généralement par des effets secondaires moins marqués qu'avec les autres traitements contre le cancer. Mais ces traitements ciblés ne sont pas pour autant toujours exempts d'effets secondaires.

Les thérapies ciblées ont également la particularité d'être prescrites «sur mesure».

En effet, toutes les tumeurs n'ont pas forcément les mêmes cibles. Le médecin doit donc effectuer des tests spécifiques afin de déterminer le traitement le plus efficace.

Ces tests permettent d'identifier des gènes, des protéines et d'autres éléments propres à la tumeur, susceptibles d'être ciblés par le traitement. Chaque patient se voit ainsi proposer un schéma de traitement spécifiquement adapté à sa tumeur. A contrario, si les cibles sont absentes de la tumeur, il est inutile de donner ce genre de traitement. Ces analyses préalables permettent donc d'éviter des traitements superflus. Ceci explique que, pour un même cancer (sein, intestin, rein…), deux personnes puissent recevoir des traitements différents.

Les thérapies ciblées sont très coûteuses, de même que les tests nécessaires pour identifier la présence de cibles. Leur remboursement fait donc l'objet de critères très stricts.

Les thérapies ciblées sont l'aboutissement de nombreuses années de recherche fondamentale en cancérologie, dont les résultats ont été traduits en application pratique grâce à la recherche translationnelle et clinique. C'est un domaine en constante évolution, et de nouvelles thérapies ciblées sont régulièrement découvertes.

On peut classer les thérapies ciblées dans deux grands groupes :

- les «petites molécules» : elles ont un nom qui se termine par «-ib», pour «inhibiteur». Ces petites molécules peuvent traverser la membrane cellulaire et venir inhiber des cascades d'activation des processus cancéreux à l'intérieur de la cellule. Quelques exemples : imatinib, erlotinib, vismodegib, etc. ;
- les «grandes molécules» : elles ont un nom qui se termine en «-mab».

Il s'agit d'anticorps monoclonaux. Ces molécules sont capables de reconnaître sélectivement les cellules cancéreuses et de s'y fixer, mais elles ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire.

Les anticorps monoclonaux peuvent toucher leur cible selon un ou plusieurs des mécanismes suivants : (a) en interagissant avec des récepteurs présents sur la surface cellulaire ; (b) en véhiculant des molécules toxiques qui vont ensuite pénétrer au sein de la cellule ; et (c) en provoquant une réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Parmi ces médicaments, on peut citer, par exemple, le trastuzumab, le bevacizumab, le cetuximab, etc.

Certains de ces médicaments font déjà intégralement partie des traitements standards utilisés contre divers types de cancers. Beaucoup d'autres sont encore en développement, et font actuellement l'objet d'études cliniques.

Les thérapies ciblées peuvent être prescrites à différents stades du cancer, dans l'espoir de : (a) guérir le cancer ; (b) freiner son développement, le maintenir sous contrôle, mais sans le guérir définitivement et ; (c) tuer des cellules cancéreuses ayant migré vers une autre partie du corps (métastases).

Les thérapies ciblées provoquent en général moins d'effets secondaires que la chimiothérapie. Ils varient d'un patient à l'autre, et certaines personnes n'en ont pas du tout. Il est conseillé de se renseigner auprès de son médecin afin de pouvoir reconnaître les signes indiquant un effet secondaire.

Contrairement à ce qui se passe avec d'autres traitements, comme la chimiothérapie, la survenue d'effets secondaires des thérapies ciblées peut être le signe – mais ce n'est pas systématique – que le traitement est efficace.

La plupart des effets secondaires disparaissent après l'arrêt du traitement, après un délai qui varie d'un médicament et d'une personne (état de santé général) à l'autre. On ne connaît pas encore bien leurs éventuels effets secondaires à long terme.

Dans la pratique

La thérapie ciblée utilise des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires (récepteurs, gènes, protéines) impliqués dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes.

Par son mode d'action, le médicament intervient à un moment précis du développement de la cellule tumorale :

- soit dans la transduction des signaux, C'est la voie de la tyrosine kinase qui sera bloquée par les anticorps monoclonaux et par les inhibiteurs enzymatiques ;
- soit en ayant une action sur les récepteurs spécifiques (ces médicaments permettront le blocage de la croissance des cellules cancéreuses et l'installation de l'antiangiogénèse et permettront le développement de réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses).

Il s'agit de cibler une anomalie moléculaire telle que des protéines et enzymes impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, d'angiogénèse ou de régulation du cycle cellulaire. Deux cibles principales : (a) inhibition signaux de la prolifération et ; (b) inhibition de l'angiogénèse tumorale.

La thérapie ciblée utilise des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires (récepteurs, gènes, protéines) impliqués dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes. Par son mode d'action, le médicament intervient à un moment précis du développement de la cellule tumorale

Pour la cible 1 : inhibiteur de la transduction du signal stimulée par différents facteurs (facteurs de croissance épithéliaux ou HER, les tyrosines kinases (TK) et les sérines thréonines kinases) et inhibiteur de la transduction du signal bloquée par diverses molécules (anticorps monoclonaux compétitifs des facteurs de croissance, inhibiteur de tyrosine kinase ou TKI compétitifs de l'ATP et inhibiteur de la sérine thréonine kinase).

Ce blocage de la cible 1 entraîne une diminution de la prolifération cellulaire et une augmentation de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

Pour la cible 2 : la tumeur produit un signal dont le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui stimule la prolifération des vaisseaux sanguins avoisinants de la tumeur (développement de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur qui est une «astuce» utilisée par la tumeur pour être irriguée par le sang et ainsi pouvoir survivre). Elle est appelée angiogenèse. Cette approche anti-angiogenèse présente des avantages tels que la destruction des néo-vaisseaux de la tumeur, une activité potentielle dans tous les types tumoraux, un risque limité de voir apparaître des mécanismes de résistance (stabilité génétique des cellules endothéliales), un accès direct des médicaments à leur cible, une association possible avec d'autres approches thérapeutiques (anti-proliférative…) et un effet thérapeutique non cytotoxique.

Quelques indications des thérapies ciblées anticancéreuses

1. Les anticorps monoclonaux : ils sont administrés par la voie intraveineuse (IV).

On peut citer :

- Trastuzumab ou Herceptin® (sein),
- Rituximab ou Mabthera® (lymphome),
- Cetuximab ou Erbitux® (colon, ORL),
- Panitumumab ou Vectibix® (colon),
- Bevacizumab ou Avastin® (colon, sein).

2. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou les petites molécules actives. Ils sont administrés per os (ils bloquent l'activité tyrosine kinase d'un récepteur ou d'une protéine cytoplasmique indispensable à la transduction du signal de prolifération). Leurs cibles membranaires sont l'EGFR (récepteur épidermique de facteur de croissance) et l'HER2 (récepteur épidermique pour les facteurs humains de croissance).

On peut citer :

- Imatinib ou Glivec® (tumeur stromale gastro-intestinale ou gist, leucémie myéloïde chronique),
- Erlotinib ou Tarceva® (poumon, pancréas),
- Lapatinib ou Tyverb® (sein).

Lorsque leur cible est cytoplasmique, elle vise le marqueur mTor (protéine).

On peut citer :

- Everolimus ou Afinitor® (rein avancé),
- Temsirolimus ou Torisel® (rein, lymphome des cellules du manteau).

Lorsque leur cible est le milieu extracellulaire, elle concerne le VEGFR (facteur croissance endothélial vasculaire).

On peut citer :

- Sorafenib ou Nexavar® (foie, rein),
- Sinutinib ou Sutent® (rein, gist).

En conclusion, les thérapies ciblées constituent une «révolution» dans la prise en charge des cancers. Elles sont de plus en plus utilisées pour améliorer l'efficacité des traitements de différents cancers. Alternatives ou complémentaires de la chimiothérapie, elles peuvent être indiquées à différents stades de la maladie cancéreuse. Les thérapies ciblées (ou traitements ciblés) désignent les médicaments utilisés pour bloquer certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Ces thérapies reposent sur une étude et une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cancer.

Les thérapies moléculaires diffèrent de la chimiothérapie car elles ciblent les cellules responsables de la maladie cancéreuse et ne créent pas de dommages aux cellules et tissus sains environnants. La chimiothérapie est un traitement général qui permet de détruire les cellules cancéreuses. Son activité cytotoxique peut également affecter les cellules saines, même si celles-ci ont la capacité de réparer des lésions occasionnées par un traitement, contrairement aux cellules cancéreuses.

La différence entre chimiothérapie et thérapie ciblée tient donc à l'absence de dommages causés aux cellules saines dans la seconde approche thérapeutique. A noter qu'une thérapie ciblée peut être associée à un traitement par chimiothérapie. Les traitements ciblés peuvent être utilisés en «première ligne» (première intention) ou en deuxième ligne.

Les médicaments de thérapie ciblée peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Plusieurs pathologies cancéreuses peuvent faire l'objet d'une thérapie ciblée : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aiguë lymphoblastique, le cancer du sein, le cancer gastrique métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du poumon et le mélanome.

En ce qui concerne les effets secondaires, les thérapies ciblées sont généralement bien tolérées et n'entraînent pas les effets secondaires propres aux chimiothérapies : comme la perte des cheveux (alopécie), les nausées et les vomissements. Les médicaments utilisés dans le cadre de ces thérapies ont néanmoins une toxicité qui leur est propre. Ils peuvent être à l'origine d'une hausse de la pression artérielle, de maux de tête, de protéinurie, de réactions allergiques, ou encore d'atteintes digestives.

Pour être éligible aux thérapies ciblées, différents tests moléculaires permettent de déterminer l'accès à cette alternative, en fonction de l'identification de «biomarqueurs». Ces biomarqueurs sont des molécules ou protéines surexprimées ou au contraire anormalement absentes dans certains types de tumeurs. Ils constituent un facteur prédictif de réponse positive à une thérapie ciblée.

K. S.

*** Professeur des universités, directeur de recherches, service d'immunologie des transplantations CHU de Lyon, France**