

# Panorama des innovations médicamenteuses en cancérologie

---

**Professeur Anthony GONÇALVES, oncologue médical à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille**

Bonjour à tous.

Nous venons d'entendre des témoignages de patients extrêmement précis, documentés et émouvants. Ils sont très largement supérieurs à ce que les meilleurs médecins peuvent vous apprendre sur la prise en charge de cette maladie.

Au cours de ces débats, il a souvent été question de la notion de transparence. Dans le contexte du développement de médicaments innovants, les oncologues médicaux sont en relation permanente avec l'industrie. Tout praticien doit être à même d'indiquer au public s'il a été invité à des congrès et si des firmes lui octroient des sommes d'argent ou des actions, ce qui n'est pas mon cas. Ma déclaration de liens d'intérêts est disponible sur le site de l'Institut Paoli-Calmettes.

Les innovations comprennent des protocoles pharmacologiques, mais aussi des dispositifs technologiques, mais aussi des tests diagnostiques, des dispositifs de soins ainsi que des stratégies et des politiques de santé.

Le degré d'innovation des nouveaux médicaments peut être évalué en fonction de plusieurs perspectives.

Les caractéristiques du médicament constituent le premier critère. Ainsi, la possibilité de toucher une nouvelle cible thérapeutique est une innovation. Un anticorps peut ainsi reconnaître une protéine exprimée à la surface de certaines cellules cancéreuses mammaires et bloquer son fonctionnement. Par ailleurs, la possibilité de transférer l'utilisation d'un nouveau médicament vers un autre cancer est innovante, depuis le cancer du sein vers le cancer de l'estomac par exemple. Enfin, l'identification d'une population particulière exprimant la cible d'un nouveau médicament permet de prédire de façon hautement probable une efficacité majeure du traitement. Dans le cancer du poumon, la mutation du gène EGFR répond aux inhibiteurs de l'EGFR.

D'autres innovations sont plus modestes. Une nouvelle classe de médicaments peut agir sur une cible qui fait déjà l'objet d'une modulation thérapeutique. Dans le cancer du sein ou le cancer de la prostate, une nouvelle hormonothérapie peut améliorer de façon modérée les résultats. Le développement d'un médicament de même classe et de structure différente constitue également une innovation. Certaines chimiothérapies peuvent être encapsulées dans des liposomes et faire espérer une meilleure pénétration dans la tumeur.

Parmi les innovations minimes, l'utilisation de la forme retard d'un médicament peut diminuer le nombre d'injections. Le recours à une forme sous-cutanée réduit le temps infirmier nécessaire au traitement. Enfin, de nouvelles méthodes de fabrication, plus simples, peuvent le réduire son coût.

Le mode d'émergence de l'innovation est un second critère. Les innovations incrémentales sont illustrées par le développement des chimiothérapies adjuvantes dans le traitement des cancers du sein, au niveau post-opératoire. De nouvelles molécules y ont été intégrées. Ces bénéfiques, une fois additionnés, permettent une diminution de plus de 50 % de la mortalité. La survie est augmentée de 12 %.

Les innovations de rupture peuvent être illustrées par le cas du GLIVEC. Ce médicament est utilisé dans un certain nombre de pathologies, notamment la leucémie myéloïde chronique, dont la cause est une translocation chromosomique, responsable d'une anomalie dans la cellule. Une fois que cette anomalie et son traitement ont été identifiés, les résultats sont drastiques. Dans l'immense majorité des cas, la rémission est continue durant de nombreuses années. Un grand nombre de malades seront probablement guéris.

L'utilité médicale constitue un troisième critère d'innovation. Ainsi, un médicament a modifié l'histoire naturelle des cancers du sein survenant chez des personnes dont le gène codant la protéine HER2 est amplifié. Le taux de malades ayant vaincu cette maladie après dix ans de suivi a augmenté de 10 %. Par ailleurs, la survie peut être améliorée pour des patients qui ne sont pas guéris. Le taux de personnes vivantes en un temps donné, dans une situation palliative, est augmenté. Ainsi, le recours aux polychimiothérapies pour traiter le cancer du pancréas a permis de multiplier par deux le taux de personnes en vie après douze mois.

Enfin, l'augmentation de la qualité de la vie grâce au médicament, qui améliore les symptômes fonctionnels, constitue également une innovation.

En conclusion, il existe une véritable innovation lorsqu'un traitement améliore les résultats par rapport à un standard. L'innovation est plus modeste quand un traitement permet des résultats équivalents au standard tout en limitant les effets secondaires ou en permettant une administration plus confortable du médicament. Enfin, la baisse du coût d'un traitement dont l'efficacité est équivalente constitue une innovation.

La Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et la Société américaine de l'oncologie médicale (ASCO) ont travaillé sur la meilleure évaluation des bénéfices cliniques pour les patients. Les performances évaluées dans le cadre des essais cliniques permettent de préciser si le bénéfice est majeur, modeste ou absent et s'il a des conséquences favorables ou défavorables sur la qualité de vie, ceci en situation curative ou palliative.

Parmi les innovations en cancérologie, les signatures pronostics ont un intérêt dans le domaine des cancers localisés, corrélés à des risques plus ou moins importants de rechute. Dans le cas du cancer du sein, des tests visent à identifier des patientes susceptibles d'être guéries sans recours à la chimiothérapie. Des puces, basées sur des expressions de gènes mesurées au sein de la tumeur, permettent de préciser si les patientes ont un risque de rechute suffisamment élevé pour justifier une chimiothérapie adjuvante. Le taux de survie sans chimiothérapie est proche de 99 %.

Les thérapies ciblées résultent de l'identification des circuits moléculaires qui gouvernent la vie des cellules cancéreuses. Un certain nombre d'acteurs, au sein des cellules, sont responsables d'une addiction oncogénique. Les cellules cancéreuses sont dépendantes de l'activité de ces molécules pour se développer. Le recours aux thérapies ciblées implique que la cible du traitement soit facilement identifiable. Tel est le cas de la cible membranaire HER2 qui se développe dans 20 % des cancers du sein ou de la mutation du gène BRAF dans certains mélanomes. Les anticorps monoclonaux, produits par des processus biologiques de culture cellulaire, sont administrés par voie intraveineuse. Ils viennent se fixer sur une cible membranaire, bloquent le fonctionnement des cellules de surface et attirent le système immunitaire dans la lutte contre les cellules cancéreuses. Certains anticorps conjugués comportent une molécule de chimiothérapie cytotoxique utilisée comme un « cheval de Troie » à l'intérieur de la cellule cancéreuse. Enfin, certaines molécules de petite taille, administrées en continu par voie orale, peuvent traverser la membrane plasmique de la cellule pour bloquer les cibles importantes dans le développement des cellules cancéreuses.

Un médicament capable de bloquer l'EGF récepteur, actif dans le cancer du poumon est à l'origine d'une régression très importante de cette maladie. Dans le cas de mélanomes, l'inhibiteur de BRAF permet quasiment d'éteindre l'activité des cellules cancéreuses.

La médecine de précision est à l'origine d'une troisième révolution thérapeutique. Certains outils sophistiqués de séquençage génomique permettent l'analyse exhaustive des gènes des



tumeurs. En termes d'altération moléculaire, chacune d'elles est relativement différente de sa voisine. Les tumeurs sont donc classées en fonction de la similarité de leur matériel génétique et leurs anomalies moléculaires. Il s'agit de traiter ces tumeurs plutôt que les organes eux-mêmes. Des cancers du poumon peuvent ainsi être traités de la même façon que des cancers du sein. Enfin, les outils d'analyse moléculaire permettent de rechercher les mutations de gènes dans le sang circulant, grâce à des prises de sang.

L'immunothérapie est une cinquième innovation thérapeutique. Dans des conditions normales, le système immunitaire est capable de supprimer l'apparition de cellules cancéreuses. Toutefois, les cellules cancéreuses peuvent « paralyser » l'activité des lymphocytes T. L'objectif consiste à optimiser leur fonction de contrôle. Un certain nombre de médicaments, tels que le système PD-1 PD-L1, sont susceptibles de bloquer le message des cellules cancéreuses destiné à pervertir les lymphocytes T. Ils fournissent des réponses majeures à des pathologies pour lesquels les résultats des traitements conventionnels étaient déplorables, comme les mélanomes et les cancers du poumon métastatiques. Ces réponses ouvrent la perspective de rendre ces maladies curables. Il est désormais possible, à l'extérieur du corps des patients, de rendre les lymphocytes T encore plus actives pour détecter les cellules cancéreuses avant de les réinjecter dans l'organisme.

En conclusion, la diminution de la mortalité par cancer est réelle. Quelques milliers de molécules sont en voie de développement. L'accès généralisé à ces innovations constitue un impératif. Il est plus facile de résoudre une question financière que de capturer la complexité des cellules cancéreuses.