

Les thérapies ciblées

Par le Professeur Gilles Salles

Gilles Salles est professeur d'hématologie à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et aux Hospices Civils de Lyon (HCL) où il exerce la responsabilité de Chef de service d'hématologie au sein du groupement hospitalier sud.

Il dirige une équipe de recherche, « Proliférations B indolentes », qui se consacre à l'étude des mécanismes expliquant la survenue des lymphomes, un cancer des ganglions assez fréquent.

« La Fondation Synergie Lyon Cancer s'articule autour de programmes bien délimités, avec un projet sur l'échappement tumoral et un projet sur le ciblage thérapeutique qui consiste à joindre les efforts pour développer de nouveaux outils afin de combattre le cancer.

Les premiers traitements contre le cancer ont été assez empiriques :

- la chirurgie pour enlever la tumeur,
- la chimiothérapie pour la détruire avec des perfusions de médicaments qui détruisent la plupart des cellules qui se divisent,
- la radiothérapie, dans le même ordre idée, mais plus focalisée.

Lorsque, dans les années 90, on a mieux appréhendé pourquoi une cellule devenait cancéreuse, ont été identifiés dans cette cellule cancéreuse un certain nombre de cibles potentielles pour des interventions.

Ces cibles vont de la sélection de protéines qui sont exprimées à la surface d'une cellule cancéreuse et que l'on va cibler avec des anticorps dirigés contre elles, à des mécanismes plus complexes qui régulent des grandes fonctions cellulaires pouvant être altérées dans certains types de cancer.

L'idée aujourd'hui est de développer des médicaments qui ne soient pas des bulldozers, mais qui se fondent sur un rationnel précis qui est « les anomalies spécifiques présentes dans les cellules cancéreuses ».

Il y a plusieurs centaines de médicaments issus des thérapies ciblées développés dans le cadre d'essais cliniques dans le monde et dans les centres de soins de Lyon, tels que les Hospices Civils de Lyon (HCL), le Centre Léon Bérard (CLB). Cependant, ils sont effectivement utilisés chez des patients dont la maladie est un peu plus avancée et les patients souhaiteraient parfois pouvoir bénéficier de ces traitements plus précocement.

Néanmoins, une fois qu'un médicament a montré son efficacité et une tolérance satisfaisante chez des patients dont les maladies étaient avancées, on développe alors ce qu'on appelle la recherche clinique. On positionne ce médicament dans l'arsenal thérapeutique seul ou en combinaison avec d'autres médicaments comme la chimiothérapie. En règle générale lorsque le médicament est efficace et bien toléré, il passe assez rapidement – assez rapidement aux yeux du patient c'est

toujours insuffisant et on le comprend bien – c'est à dire en quelques années seulement, dans l'arsenal thérapeutique utilisé d'emblée.

Il faut bien veiller à respecter cet algorithme de développement pour les molécules qui sont développées aujourd'hui. On ne peut pas exposer les patients à une nouvelle molécule alors qu'il y a des traitements bien codifiés qui existent déjà et qui donnent aussi des résultats.

Dans **le domaine de l'hématologie** (maladies du sang), qui est celui auquel je me consacre, on peut citer 3 grands exemples de ciblage thérapeutique.

Les 2 premiers sont des découvertes majeures puisqu'ils ont constitué les 2 premiers exemples de ciblage.

L'un d'eux est le ciblage de ce qu'on appelle un mécanisme oncogénique primaire.

C'est l'exemple de la leucémie myéloïde chronique. On savait depuis le début des années 1960 que la maladie était caractérisée par un remaniement chromosomique, que cela entraînait la jonction de 2 gènes, et donc la création d'une protéine anormale. On a alors vu apparaître au début des années 2000 des médicaments, qui s'appellent les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui viennent combattre cette protéine anormale de manière assez spécifique.

Cela a complètement transformé à la fois la vie des patients, qui prennent de ce fait un médicament par voie orale quotidiennement (en comparaison à des injections assez lourdes auparavant) mais surtout cette maladie qui était malheureusement constamment fatale quelques années auparavant est devenue une maladie chronique. Certes on ne la guérit pas, mais beaucoup de patients ont une qualité de vie normale en prenant ce médicament.

Le deuxième exemple est celui de ce qu'on a appelé les **anticorps monoclonaux**, qui ciblent une protéine particulière située à la surface de la cellule de la maladie.

Les anticorps anti-CD20 ont constitué une avancée majeure dans le traitement du lymphome puisqu'ils ont permis de guérir substantiellement plus de patients.

Le troisième exemple est d'actualité puisque il s'agit d'une publication de juin 2013.

C'est l'exemple d'une protéine qui se situe à la membrane des lymphocytes B, à partir desquels se développent les lymphomes, une protéine qu'on appelle la Bruton tyrosine kinase (BTK). Les inhibiteurs de la BTK viennent d'être développés avec des résultats cliniques extrêmement impressionnants dans des maladies qui s'avéraient réfractaires à un certain nombre de traitements ou qui avaient des caractéristiques d'agressivité très particulières.

On a donc des médicaments spécifiques, ciblant bien l'anomalie des cellules cancéreuses et qui permettent des progrès thérapeutiques très substantiels »