

Médicaments anti-cancéreux

Des progrès ont été faits ces dernières années dans le développement de médicaments anti-cancéreux. Une deuxième génération de médicaments anti-cancéreux a même été mise au point. Ils n'attaquent que les cellules tumorales et laissent tranquilles les cellules saines.

Savez- vous ce que vous pouvez faire pour diminuer le risque d'être atteint d'un cancer? Plus que vous ne le pensez ...

1. La nouvelle génération de médicaments anti-cancéreux

En 1971, le président des Etats-Unis de l'époque, Richard Nixon, a tenu des propos enflammés par lesquels il lançait la guerre contre le cancer («war on cancer»). Depuis 30 ans et plus que le discours de Nixon a été prononcé, des milliards ont été investis dans la recherche contre le cancer - des fonds publics et des fonds privés. Si l'on considère les chiffres absolus, il semblerait que la «guerre contre le cancer» soit toutefois perdue. Selon les statistiques de l'Organisation mondiale de la Santé, l'OMS, le cancer fut diagnostiqué en l'an 2000 sur dix millions d'individus à l'échelle mondiale et six millions y succombèrent. Jusqu'à l'an 2020, le nombre de patients nouvellement atteints par le cancer pourrait s'élever à 15 millions. Les raisons sont diverses: le vieillissement de la population ainsi que les dispositions héréditaires, l'environnement et le style de vie comme par exemple l'augmentation de la consommation de tabac malgré les nombreux programmes de prévention.

La Suisse ne fait pas exception: le cancer se trouve en deuxième position dans la statistique des causes de mortalité, derrière les maladies cardiovasculaires. La cause de mortalité la plus fréquente jusqu'à 75 ans est même le cancer. Un cas de décès sur quatre est à attribuer au cancer, en 2002 le nombre de cas s'est élevé à 15'711.

2. Une ère nouvelle dans la recherche contre le cancer

Or les chiffres ne disent pas tout. En effet, malgré ces sombres perspectives, la peur du diagnostic du cancer a un peu diminué ces dernières décennies car de nos jours un cancer sur deux en moyenne peut être guéri. Les scientifiques n'ont jamais été aussi optimistes lorsqu'il s'agit de l'avenir de la lutte contre le cancer. Pourtant, la guérison de la maladie n'est dans la plupart des cas pas encore à portée de main mais l'apport d'un soulagement permet au patient de vivre une vie presque sans douleurs. Il n'y aura certainement jamais de médicament universel contre le cancer: les médecins considèrent toute forme de cancer presque comme une maladie en tant que telle. La notion de cancer englobe en effet plus de 300 formes différentes de cancer (cancer du sein, cancer de la peau, cancer de l'intestin,...). Le développement de tumeurs malignes peut s'effectuer dans presque toutes les sortes de tissus de l'organisme humain. Il faut trouver un moyen de guérison pour chaque forme de cancer.

Le cancer est caractérisé par une croissance cellulaire incontrôlée. Les cellules saines régulent leur division en cellules-filles de façon très prudente (cycle cellulaire contrôlé). L'organisme ne peut en effet être considéré comme un tout que lorsque l'ensemble des cellules s'accordent entre elles. Comme l'organisme est composé de billions de cellules, il est inéluctable que dans certains cas une cellule puisse perdre le contrôle de la division à cause d'une mutation (modification génétique). Les cellules non-contrôlées se divisent

plus rapidement que les cellules contrôlées. Un amas de cellules cancéreuses est appelé tumeur. En conséquence de son accroissement non-contrôlé, la tumeur va détruire le tissu sain environnant. Elle va se propager par le circuit sanguin ou le système lymphatique et former ainsi des tumeurs-filles ou métastases dans d'autres organes. La dangerosité du cancer et l'agressivité du traitement dépendent de la sorte de tumeur ainsi que de son emplacement.

Trois formes de traitement sont généralement à disposition: la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces formes de traitement sont souvent associées. La plupart des traitements qui furent établis dans les années 1970 et qui sont encore utilisés de nos jours attaquent les cellules qui se divisent rapidement, caractéristique des cellules tumorales. La tumeur sera donc stoppée; l'inconvénient de ces traitements réside dans le fait qu'ils n'arrivent pas à différencier les cellules tumorales des cellules saines en train de se diviser. C'est pourquoi les traitements traditionnels ont souvent de graves effets secondaires. Mais ils sont acceptés parce que ces médicaments peuvent sauver la vie.

3. Attaques spécifiques

La nouvelle génération, en fait il s'agit de la deuxième génération de médicaments contre le cancer dont quelques-uns sont déjà sur le marché et d'autres sont en train d'être expérimentés cliniquement, attaque donc de façon spécifique les cellules tumorales et laisse en paix les cellules saines en train de se diviser. Ces médicaments furent développés dans le but de résoudre les problèmes moléculaires ayant conduit à la formation de la tumeur.

Le Glivec et l'Herceptin sont deux exemples de cette nouvelle génération de médicaments (le chapitre Anticorps monoclonaux donne des informations au sujet de l'Herceptin). Le Glivec est efficace contre une forme de cancer du système sanguin, la leucémie myéloïde chronique (LMC). Aux Etats-Unis ainsi qu'en Europe, quelques 5'000 nouveaux cas de LMC sont enregistrés par année, cette forme de cancer compte ainsi parmi les moins fréquentes. La LMC passe d'une phase chronique de plusieurs années à un stade avancé qui finalement va dégénérer en une prolifération explosive de globules blancs (leucocytes) et conduire au décès de la personne concernée.

Avant l'arrivée du Glivec, les médecins traitaient les patients atteints de LMC la plupart du temps par des greffes de moelle osseuse. Toutefois, le nombre insuffisant de donneurs de moelle osseuse devenait problématique. Les patients devaient attendre durant de longs mois. En outre, seul un cinquième des patients se prête à ce traitement. Le traitement par un autre médicament, l'interféron, aida à prolonger la vie, mais celui-ci ne fut pas bien supporté par la plupart des patients.

4. Importante découverte à Philadelphie

En 1960 à Philadelphie, les scientifiques Peter Nowell et David Hungerford ont jeté les bases du développement du Glivec en démontrant qu'un fragment du chromosome 22 faisait défaut sur 95% des patients atteints de LMC. Ce chromosome mutant fut désigné par l'endroit où il fut découvert: le chromosome de Philadelphie (illustration 5.1). C'était la première fois que des chercheurs parvenaient à trouver un lien direct entre une modification génétique et la formation d'un cancer.

Plus d'une dizaine d'années plus tard, on découvrit que le fragment d'ADN manquant sur le chromosome 22 avait migré sur le chromosome 9. Il a fallu à nouveau une dizaine

d'années pour que les chercheurs comprennent que cette translocation était à l'origine de la LMC. Par la translocation des segments d'ADN, deux gènes vont nouvellement fusionner, ce sont les gènes *Bcr* et *Abl*. (Remarque: afin de pouvoir différencier les gènes des protéines, il fut décidé unanimement que les gènes seraient écrits en italique et les protéines en caractères normaux.). Les deux gènes devinrent soudainement voisins et formèrent un oncogène, un gène générateur de cancer.

La nouvelle association de *Bcr* et *Abl* va former une nouvelle protéine appartenant à la classe des tyrosine-kinases. Ces protéines peuvent conduire les signaux de l'extérieur à l'intérieur de la cellule: de ce fait, la cellule sera renforcée à l'encontre des influences extérieures ou pourra entrer en contact avec les cellules avoisinantes. Mais lorsque ces protéines sont hors contrôle, elles vont permettre la transmission de faux signaux comme par exemple la division à l'infini. C'est précisément ce que va signaler la nouvelle protéine de fusion *Bcr-Abl* aux cellules attaquées.

5. STI-571 contre la LMC

En 1990, il y avait un tel cumul de connaissances au sujet de la LMC que les chercheurs de Ciba-Geigy (prédécesseur de Novartis) commencèrent également à s'y intéresser. Une équipe dirigée par Alex Matter mit en route la recherche d'un principe actif contre la LMC. En se basant sur les connaissances préalables au sujet des tyrosines-kinases, les chercheurs créèrent et analysèrent 350 composés différents. Les chimistes développèrent chaque semaine de nouvelles substances devant inhiber la protéine de fusion, le résultat fut presque toujours négatif car les substances étaient toxiques. Après de longues années de recherche, une substance se fit toutefois remarquer, elle portait l'abréviation STI-571. Lors d'expériences sur les cellules, c'est cette substance qui stoppait le plus efficacement la formation de leucémie et ne présentait que peu d'effets secondaires. Les premiers tests sur les souris s'avèrent positifs.

En avril 1999, Novartis se décida définitivement pour le Glivec. Dès lors, les responsables obtinrent des résultats très convaincants. Après des recherches de plusieurs années en laboratoire, les scientifiques purent tester la substance pour la première fois sur l'homme: l'état de santé s'améliora immédiatement sur l'ensemble des patients. Le médicament devint une priorité pour Novartis qui fit construire des centres de production à Ringaskiddy en Irlande même s'il n'existait encore aucun résultat concluant quant à l'efficacité de la préparation.

En décembre 1999, la phase II du Glivec fut mise en route, 500 patients atteints de LMC testèrent la substance et l'expérience fut réussie. Le 27 février 2001, Novartis envoya les documents aux différents services de santé publique pour être examinés. 10 semaines plus tard seulement, le service de santé publique américain, la FDA, donna son feu vert: le médicament allait être autorisé et disponible dans les pharmacies.

Plus de 50'000 patients ont depuis profité du Glivec. Le médicament a été également autorisé dans le traitement d'autres formes de cancer comme par exemple celle, rare, du cancer gastro-intestinal.

6. 40 ans pour le médicament

Le développement du Glivec est à mentionner pour deux raisons. Premièrement, il est un exemple de la durée que peut avoir le développement d'un médicament qui est de 40 ans dans notre cas. Deuxièmement, le Glivec donne la preuve que la connaissance de l'origine moléculaire de la forme du cancer peut conduire à la réussite d'un médicament. Le problème réside toutefois dans le fait que la plupart des formes de cancer reposent sur quatre à cinq mutations au moins et non à une seule comme ce fut le cas plutôt exceptionnel de la LMC. C'est pourquoi les scientifiques jouent le tout pour le tout avec l'association: plus ils connaissent de points d'application, plus ils parviendront à cibler les formes de cancer respectives.

L'idée n'est en fait pas nouvelle. Les traitements associés sont de nos jours des traitements standard pour la plupart des traitements anti-cancéreux. Mais la plupart des traitements conventionnels sont basés sur des médicaments conventionnels non-spécifiques. La tâche des chercheurs du cancer sera donc de réussir à associer les nouveaux médicaments anti-cancéreux dans le but visionnaire des chercheurs de disposer d'un traitement fait sur mesure pour toute forme de cancer.

7. Diagnostic et traitement vont de pair

Les progrès dans l'établissement du diagnostic vont également de pair avec le développement d'un nouveau médicament. Le médecin doit tout d'abord connaître le type de cancer du patient et les mutations génétiques qui ont conduit à cette maladie. Ce n'est qu'à ce moment-là que l'on va entamer un traitement à succès.

De tels tests de diagnostic sont effectués de nos jours à l'aide de «puces génétiques». Ces «puces» savent faire deux choses importantes pour diagnostiquer le cancer. Elles peuvent déceler les mutations dans certains gènes et en même temps, vérifier l'activité de milliers de gènes - elles indiquent ainsi aux médecins quels sont les gènes de la tumeur qui sont plus actifs qu'ils ne le devraient et ceux qui le sont moins. Cette information est cruciale pour la justesse du choix du traitement.

Outre ces «puces», il existe d'autres méthodes traditionnelles pour déceler un cancer. Le film présente les méthodes avec lesquelles on peut diagnostiquer les cancers du sein et du côlon ainsi que le lymphome non-hodgkinien.

8. Aspects éthiques: les médicaments, nouveaux et efficaces, sont chers

Combien peuvent coûter les années de vie supplémentaires? 10'000 francs? 100'000 francs? Qui doit et qui a le droit de prendre cette décision? Qui doit payer ces médicaments si chers?

Les nouveaux médicaments anti-cancéreux ont contribué à ce que la peur du diagnostic ne soit plus aussi importante. Dans le cas du cancer du sein par exemple, des améliorations importantes ont été atteintes ces dernières années. Jusqu'à la fin des années 70, les patientes atteintes du cancer du sein n'étaient traitées que par chirurgie et la plupart du temps, le sein concerné devait être amputé. De nos jours, un traitement individuel est composé à partir de diverses options thérapeutiques. Le traitement médicamenteux consécutif peut souvent empêcher la réapparition de la tumeur ou du moins la retarder.

Les nouveaux médicaments ont toutefois leur prix: ils sont souvent très chers en raison des coûts élevés pour la recherche et le développement. Dans les pays où l'assurance-maladie n'est pas obligatoire notamment, les patients non assurés ne peuvent pas s'offrir un tel traitement.

Dans le cas de maladies mettant la vie en danger, il est important d'avoir rapidement accès aux nouveaux médicaments. Diverses entreprises pharmaceutiques tentent de créer des programmes correspondants et donnent des médicaments à prix réduit. Malgré tout, plusieurs oncologues, diverses organisations de patients ainsi que les économistes de la santé se posent la question suivante: les coûts supplémentaires des nouveaux médicaments sont-ils encore fondés surtout si la préparation ne conduit pas à la guérison mais à un sursis uniquement?

Pour en savoir plus: biotechlerncenter.interpharma.ch