

Dans le cadre de la prise en charge de votre cancer, votre oncologue vous propose ou vous a prescrit un traitement par thérapies ciblées. Vous vous interrogez sur ce qu'elles sont ? Comment agissent-elles ? Quels sont leurs différents modes d'action ?

Avec le concours du
Docteur Thomas Bachelot,
médecin et chercheur au Centre
Léon Bérard (Lyon).

Cette fiche ne se substitue pas aux recommandations de votre médecin, mais elle vise à répondre à vos premières questions.

SOIGNER UN CANCER PAR THÉRAPIES CIBLÉES

COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

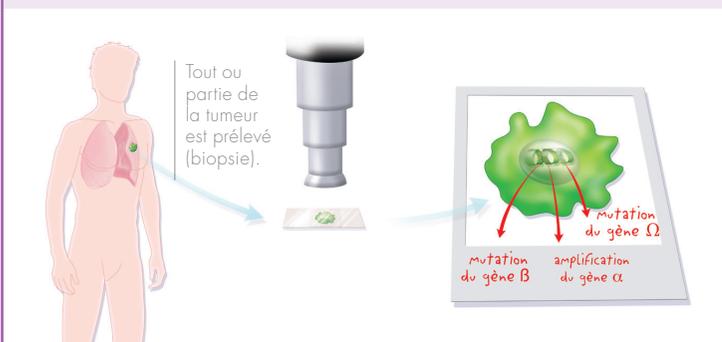
QU'EST-CE QU'UNE THÉRAPIE CIBLÉE ?

Les thérapies ciblées regroupent un ensemble de traitements qui s'intègrent dans une stratégie thérapeutique dite « de précision ». En ciblant spécifiquement certaines protéines, elles bloquent des mécanismes qui sont indispensables à la prolifération des cellules cancéreuses et/ou, plus globalement, au développement de la tumeur.

Grâce aux progrès de la recherche, les scientifiques découvrent de plus en plus de mécanismes moléculaires qui, au sein des cellules cancéreuses ou des cellules de l'environnement tumoral, participent à la progression de la tumeur et/ou à sa diffusion dans l'organisme. Ces découvertes permettent de développer des traitements pour **bloquer spécifiquement un processus tumoral ou, au contraire, activer un mécanisme participant au contrôle de la tumeur**. Les premières thérapies ciblées sont arrivées dans les années 2000 dans le traitement de certains cancers du sang puis du sein. Il en existe aujourd'hui une cinquantaine, indiquées dans le traitement de près de 20 cancers. Nombre d'entre elles ciblent des protéines qui sont mutées dans les cellules cancéreuses et dont le dysfonctionnement est, en partie, responsable du développement de la tumeur.

LES MARQUEURS DE LA TUMEUR

Pour savoir si la prescription d'une thérapie ciblée est possible, plusieurs approches permettent d'analyser les spécificités de la tumeur.



Une analyse anatomopathologique permet d'identifier les caractéristiques phénotypiques de la tumeur (molécules de surface, amplifications protéiques...). Elle peut être accompagnée d'un test compagnon (ou test diagnostique) visant à rechercher d'éventuelles cibles moléculaires, le plus souvent des variants génétiques particuliers, pour lesquelles il existe des thérapies ciblées. L'ensemble de ces analyses permet de savoir si le patient est susceptible de bénéficier de l'action d'une thérapie ciblée.

LES AXES D'AMÉLIORATION

Les principaux objectifs de la recherche sont de mettre au point de nouvelles thérapies ciblées, de préciser et d'en étendre leurs usages, ainsi que de contourner les résistances et de réduire les effets secondaires.

IDENTIFIER DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

La majorité des patients ne peut pas encore bénéficier de ces thérapies en raison, notamment, de l'absence des cibles déjà identifiées au sein de leur tumeur. Ce ne sera peut-être pas toujours le cas ; en effet, de nombreuses autres cibles restent à découvrir, peut-être plus spécifiques de petits sous-groupes de cancers. Cet objectif mobilise de grands efforts de recherche actuellement dans ce domaine. À terme, les médecins espèrent bénéficier d'un large panel de thérapies ciblant plusieurs mécanismes tumoraux pour chaque tumeur afin d'**associer ces traitements entre eux et d'attaquer le cancer sur plusieurs fronts à la fois**.

PRÉDIRE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Les thérapies ciblées ne sont pas efficaces chez tous les patients porteurs de l'anomalie moléculaire ciblée. L'objectif est donc de disposer de facteurs prédictifs de la réponse au traitement afin d'administrer le médicament uniquement aux patients qui en tireront un bénéfice **pour éviter toute perte de temps, pour réduire le risque d'effets indésirables et éviter des coûts inutiles** (compte tenu du prix très élevé de ces médicaments). Ces facteurs prédictifs peuvent être cliniques (stade d'évolution du cancer, par exemple) ou encore biologiques (caractéristiques moléculaires, statut immunologique, marqueurs sanguins). Afin de les révéler, certains programmes de recherche font appel à des outils d'intelligence artificielle pour corréler la réponse au traitement et l'ensemble des données collectées chez les patients.

LUTTER CONTRE LES RÉSISTANCES

Malheureusement les thérapies ciblées ont souvent une durée d'action limitée. Au bout de quelques temps, il arrive que le traitement perde en efficacité chez une partie des patients et que la tumeur se remette à progresser. Ces résistances sont très certainement le résultat de mécanismes adaptatifs rendus possibles par l'hétérogénéité des cellules cancéreuses qui coexistent au sein d'une même tumeur. Certaines portent une mutation qui les rend sensibles à la thérapie ciblée administrée, mais d'autres, potentiellement très minoritaires, ne la portent pas, ou en portent d'autres qui leur confèrent une résistance à cette thérapie. Dans d'autres cas, enfin, des mutations qui désensibilisent les cellules à la thérapie ciblée peuvent survenir. Plusieurs de ces mutations ont déjà été identifiées et offrent de nouvelles cibles thérapeutiques pour **lutter contre l'émergence de populations de cellules cancéreuses résistantes grâce à des combinaisons de médicaments**.

...❖ AUGMENTER L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE

Les chercheurs travaillent à l'amélioration des thérapies ciblées déjà disponibles pour les rendre encore plus spécifiques de leur cible, accroître ainsi leur efficacité et réduire leurs effets secondaires. Pour cela, ils modifient par exemple les structures chimiques des molécules pour réduire le risque d'interactions parasites avec d'autres molécules dans l'organisme.

...❖ MIEUX CIBLER LES TUMEURS : LES ADCONJUGUÉS

Des anticorps spécifiques d'antigènes tumoraux peuvent être utilisés pour servir de « vecteur » afin de conduire une chimiothérapie au sein de la tumeur. L'anticorps est associé à une molécule de chimiothérapie donnant naissance à un médicament complexe appelé *Antibody Drug Conjugates* (ADConjugué). **Lorsque l'ADC a reconnu sa cible au sein de la tumeur et s'y est fixé, la chimiothérapie est relâchée de façon localisée**, ce qui augmente son efficacité et diminue la dispersion du produit dans l'organisme et les effets indésirables associés. Plusieurs médicaments de ce type sont déjà commercialisés dans le traitement de lymphomes hodgkiniens ou encore dans des cancers du sein HER2, et des dizaines de médicaments ADConjugués sont en cours de développement. À la différence des thérapies qui ciblent des protéines ou des mécanismes clés du développement tumoral, ces ADC sont conçus pour se fixer sur une protéine spécifiquement présente dans la tumeur, même si la protéine en question n'a pas un rôle central dans le développement tumoral. Il s'agit d'une avancée majeure dans le domaine des thérapies anti-cancéreuses.



EN PRATIQUE

Les thérapies ciblées sont prescrites sur la base des caractéristiques moléculaires de chaque tumeur. Elles peuvent être administrées seules ou en association avec d'autres traitements anti-cancéreux.

Les thérapies ciblées font partie de l'arsenal thérapeutique contre le cancer au même titre que la chirurgie, la radiothérapie et les chimiothérapies. Un **test compagnon** permet de rechercher l'anomalie moléculaire rendant le patient éligible au traitement. Selon les cancers, les thérapies ciblées peuvent être prescrites seules, en association entre elles ou avec d'autres traitements. En éliminant avant tout les cellules porteuses de l'anomalie moléculaire ciblée, **ces thérapies sont généralement mieux tolérées que les chimiothérapies conventionnelles** qui détruisent toutes les cellules en division dans l'organisme et entraînent par exemple la perte des cheveux. Toutefois, elles ne sont pas exemptes d'effets indésirables (troubles gastro-intestinaux, problèmes cutanés, problèmes métaboliques) pouvant, dans les cas les plus sévères, entraîner l'interruption du traitement.

ET LES IMMUNOTHÉRAPIES ?

*En ciblant et bloquant un mécanisme qui permet aux tumeurs de tenir à distance les défenses immunitaires des patients, **certaines nouvelles approches d'immunothérapie peuvent être considérées comme des traitements ciblés** : elles ont permis d'obtenir des résultats qui sont déjà majeurs (en particulier dans les mélanomes et les cancers du poumon). La découverte de nouveaux mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire grâce aux progrès de la recherche fondamentale offre de nouvelles cibles thérapeutiques, et des espoirs de développement importants dans les années qui viennent.*

*Pour en savoir plus, voir la fiche :
Soigner un cancer par immunothérapie.*

AVIS D'EXPERT

LES THÉRAPIES CIBLÉES, AU COEUR DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Entretien avec le Docteur Thomas Bachelot,
Médecin et Chercheur au Centre Léon Bérard (Lyon)

“

C'est le développement des thérapies ciblées qui a transformé le concept de médecine de précision en une réalité. Désormais les plateformes de génétique moléculaire réparties en France effectuent des dizaines de milliers de tests chaque année pour caractériser le plus finement possible chaque tumeur et les traiter de la façon la plus spécifique possible. Et cette tendance ne va faire que croître dans les années à venir avec l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées, de nouveaux ADC et le développement de l'immunothérapie. En outre, de nouveaux outils comme des marqueurs biologiques ou l'intelligence artificielle aident à prédire l'évolution de certains cancers. Cela permet d'adapter le traitement pour l'alléger si le risque de récurrence est faible ou au contraire le renforcer en cas de risque de rechute ultérieure.

Pour aller plus loin, la médecine « personnalisée » prendra également en compte les spécificités des patients eux-mêmes. Ces spécificités reposent sur le profil génétique de chacun mais aussi sur ses antécédents de santé, sur son environnement et son hygiène de vie, etc. Pour soigner chacun de manière optimale, il est donc nécessaire d'analyser toutes ces caractéristiques et d'adapter le traitement à chaque tumeur et chaque patient.

Cette individualisation des traitements s'accompagne aussi d'une meilleure prise en compte des effets indésirables ou des contraintes des soins pour faire en sorte que chaque patient puisse tolérer son traitement en fonction de son environnement et de ses contraintes sociales, professionnelles, familiales, et conserver la meilleure qualité de vie possible.

”

Le lexique

Examen anatomopathologique

Plus connu sous le terme d'examen « anapath », il consiste à analyser un échantillon de tissu prélevé lors de la biopsie. Il permet d'affirmer le diagnostic de cancer, de préciser sa nature et de prédire son agressivité afin de proposer le traitement le plus adapté.

Test compagnon

Il s'agit d'un test diagnostique précédant la prescription d'une thérapie ciblée. Il vise à détecter les spécificités moléculaires de la tumeur qui peuvent être des cibles pour lesquelles il existe déjà des thérapies ciblées.

Médecine de précision

Allant de pair avec la médecine personnalisée, elle vise à proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques biologiques et moléculaires de sa tumeur. Elle repose sur les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Médecine personnalisée

Elle consiste à adapter les traitements, en se basant notamment sur des analyses moléculaires et génétiques, aux caractéristiques des patients et de leurs maladies.



© Jun Maekawa /
Naomiki Sato

❖ POUR ALLER PLUS LOIN, N'HÉSITEZ PAS À EN PARLER À VOTRE ÉQUIPE MÉDICALE.

La Fondation ARC, reconnue d'utilité publique, est 100 % dédiée à la recherche sur le cancer.

Grâce à la générosité de ses donateurs et testateurs, elle alloue chaque année plus de 26 millions d'euros à des projets de recherche porteurs d'espoir pour les malades. **Son objectif : contribuer à guérir 2 cancers sur 3 en 2025.**

La Fondation partage avec le plus grand nombre les avancées de la recherche et les transforme en connaissances utiles. Son action apporte à chacun les moyens de mieux prévenir, de mieux prendre en charge et de mieux comprendre la maladie.

Trois collections sont disponibles :

• **Sensibiliser et Prévenir**

pour sensibiliser aux risques et à la prévention des cancers.

• **Comprendre et Agir**

pour informer sur la maladie et la prise en charge.

• **Mieux vivre**

pour améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie.



Reconnue d'utilité publique

POUR DÉCOUVRIR ET COMMANDER GRATUITEMENT
TOUTES NOS PUBLICATIONS :

www.fondation-arc.org

LES RESSOURCES DE LA FONDATION ARC PROVIENNENT DE LA GÉNÉROSITÉ DE SES DONATEURS ET TESTATEURS

POUR AGIR À NOS CÔTÉS, CONTACTEZ-NOUS AU :
01 45 59 59 09 ou contact@fondation-arc.org
ET RENDEZ-VOUS SUR : www.fondation-arc.org

Ce document participe à la protection de l'environnement. Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales et sur papier issu de forêts gérées durablement.



Édition : Décembre 2020 - Impression : Décembre 2020 - Centr'Imprim. Création graphique **NOISE**