

# NOUVEAUTÉS DANS LES THÉRAPIES CIBLÉES Par Melania C

**La mortalité par cancer du sein a diminué ces dernières années grâce au dépistage organisé, le diagnostic précoce et à l'amélioration des traitements. Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des nouveaux traitements plus efficaces et avec une tolérance acceptable. Elles visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies ou à leur microenvironnement. Cet article résume la présentation du Dr Marc Espié, Responsable du Sénopôle de l'Hôpital Saint-Louis APHP**

L'arsenal thérapeutique dans le cancer du sein, chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques), radiothérapie et hormonothérapie, s'est enrichi de l'apport des thérapies ciblées. La première thérapie ciblée ayant été autorisée dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs est le trastuzumab (Herceptin®). Plusieurs thérapies ciblées sont désormais autorisées dans le traitement des cancers du sein. L'essor important des thérapies ciblées reflète les efforts en recherche et l'évolution rapide des connaissances sur la biologie des cancers. Plus récemment d'autres thérapies ciblant les récepteurs de la famille HER2, sont disponibles (pertuzumab, neratinib, lapatinib) et peuvent être associés entre eux et à la chimiothérapie pour une plus grande efficacité contre le cancer du sein. Il a même été possible de coupler le trastuzumab à une molécule de chimiothérapie la maytensine et donc de diriger cette nouvelle molécule appelée TDM1 (Kadcyla®) sur des cellules cancéreuses exprimant HER2 et de faire pénétrer à l'intérieur de ces cellules le produit de chimiothérapie qui s'y libère, épargnant ainsi la grande majorité des cellules saines.

## Amélioration de la prise en charge des patients

Les thérapies ciblées reposent sur des traitements développés grâce à une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs. Des cibles cytoplasmiques comme PI3K/Akt/M-TOR sont typiques de la voie signalétique des facteurs de croissance. L'utilisation des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires (biomarqueurs) de la tumeur de chaque patiente.

Les biomarqueurs permettent alors parfois de tester les patientes pour identifier celles qui sont porteuses (ou non) d'une altération moléculaire comme la surexpression de HER2, des altérations ou des mutations dans PI3K ou le gène BRCA dans les cancers du sein. Plusieurs thérapies ciblées peuvent désormais être utilisées chez un même patient, de façon séquentielle ou concomitante, afin de contrôler plus durablement sa maladie et ce, bien sûr, en fonction de la tolérance.

De nouvelles stratégies importantes dans le traitement des cancers du sein sont représentées par les inhibiteurs des protéines-kinases dépendantes des cyclines (CDK 1 à 9) (le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib), souvent surexprimées et activées dans les tumeurs du sein. Ces nouvelles molécules utilisées en association avec l'hormonothérapie bloquent la prolifération cellulaire et les essais thérapeutiques ont mis en évidence une efficacité supplémentaire par rapport à l'hormonothérapie utilisée seule. Une autre stratégie, utilisée chez les patientes qui présentent un cancer du sein héréditaire lié à une mutation BRCA, sont les inhibiteurs de la polyADP ribose poly-nucléase (PARP), une enzyme majeure de la voie de réparation de cassure de l'ADN. Dans les traitements avec des inhibiteurs de l'enzyme PARP, les cassures des brins d'ADN seront normalement réparées grâce à la voie BRCA non mutée. Mais dans



Dr Marc Espié

les tumeurs avec présence de mutation de BRCA1 ou BRCA2, l'inhibition de PARP, utilisant par exemple, l'olaparib, induit une défaillance des systèmes de réparation menant à la mort cellulaire. L'olaparib un inhibiteur de PARP commercialisé dans le traitement des cancers de l'ovaire métastatique présentant la mutation BRCA. Des essais récents ont également mis en évidence son efficacité dans le traitement des cancers du sein métastatisés. D'autres molécules sont testées dans des essais thérapeutiques.

## Immunité et cancer du sein

Les tumeurs sont constituées d'un compartiment de cellules cancéreuses et d'un compartiment non tumoral incluant entre autres des cellules immunitaires. La croissance et la diffusion tumorale sont les conséquences de l'interaction entre les cellules cancéreuses et les cellules non tumorales de son environnement. Les immunothérapies ciblent les cellules immunitaires de l'environnement tumoral et notamment les lymphocytes T. Ceux-ci peuvent reconnaître les cellules tumorales et les détruire mais, la fonctionnalité des lymphocytes T peut être inhibée par l'interaction de la "programmed cell death protein 1 (PD-1 ou PDCD1)" à la surface du lymphocyte.

Les molécules en développement vont donc empêcher cette inhibition de l'action des lymphocytes T provoquée par les cellules tumorales. Ces inhibiteurs de "checkpoint immunitaires" sont des anticorps qui vont agir en enlevant le frein exercé par les cellules tumorales sur la réponse immunitaire. Ces agents (pembrolizumab, atezolizumab...) montrent une activité modeste (20 à 25% de taux de réponse) mais sont plus particulièrement intéressants en raison de leur efficacité contre les cancers du sein triple négatifs pour lesquels nous n'avons pas d'autre traitement que la chimiothérapie.

## L'avenir

À l'avenir l'évolution des connaissances de la biologie des cancers et l'augmentation de l'arsenal thérapeutique, permettra l'identification de caractéristiques uniques pour chaque patient et des facteurs prédictifs d'efficacité pour chaque nouveau médicament.

La recherche en cancérologie, à l'ère des thérapies ciblées, constitue un environnement favorable pour le développement et la mise à disposition des futures molécules innovantes même s'il y a toujours une certaine toxicité associée. Ces traitements innovants sont très efficaces mais aussi très coûteux. Un équilibre entre les coûts et l'efficacité doit toujours être établi.