



# L'ère des thérapies ciblées

## Cancer Génétique prédictive et médicaments sur mesure partent à l'assaut des tumeurs

Francine Brunswig

**E**n cette seconde décennie du XXI<sup>e</sup> siècle, le diagnostic d'un cancer reste synonyme d'une longue bataille dont l'issue est incertaine, et souvent fatale. Pourtant la guérison est au rendez-vous pour plus de la moitié des patients et les formidables progrès dans les traitements permettent aujourd'hui de vivre longtemps avec un cancer géré comme une maladie chronique.

La grande révolution en matière de thérapies anticancéreuses s'est jouée ces vingt dernières années. Avec le séquençage du génome sont apparus les traitements dits ciblés, par opposition aux chimiothérapies, qui s'attaquent à la tumeur, mais aussi aux tissus sains qui l'entourent. Il existe aujourd'hui un grand nombre de substances à même de s'attaquer aux cellules cancéreuses. Les thérapies impliquent dès lors plus que jamais la combinaison de plusieurs traitements - chirurgie, médicaments ciblés, chimiothérapie, radiothérapie.

L'origine d'un cancer, c'est-à-dire d'une cellule qui se met à proliférer pour devenir une tumeur, est due dans de nombreux cas (mais pas toujours) à un gène qui a muté. Cela signifie qu'une molécule, produite de ce gène et appelée protéine, s'est mise à dysfonctionner. Les médicaments dits inhibiteurs permettent aujourd'hui de cibler telle ou telle protéine afin de l'empêcher d'agir. Ce tournant thérapeutique majeur est porteur de grands espoirs.

### La carte de ses gènes

«Avec le séquençage du génome qui va se généraliser, la stratégie anticancéreuse sera bien plus proactive à l'avenir. Pour quelques centaines de francs, chacun obtiendra la carte de ses gènes», affirme le professeur George Coukos. Le nouveau directeur du Département d'oncologie du CHUV prévoit le développement de la prévention génétique. «Car, parallèlement, on aura détecté et caractérisé de plus en plus de modifications génétiques prédictives d'un cancer. On pourra dire à un patient s'il a un gène le prédisposant à tel ou tel cancer.»

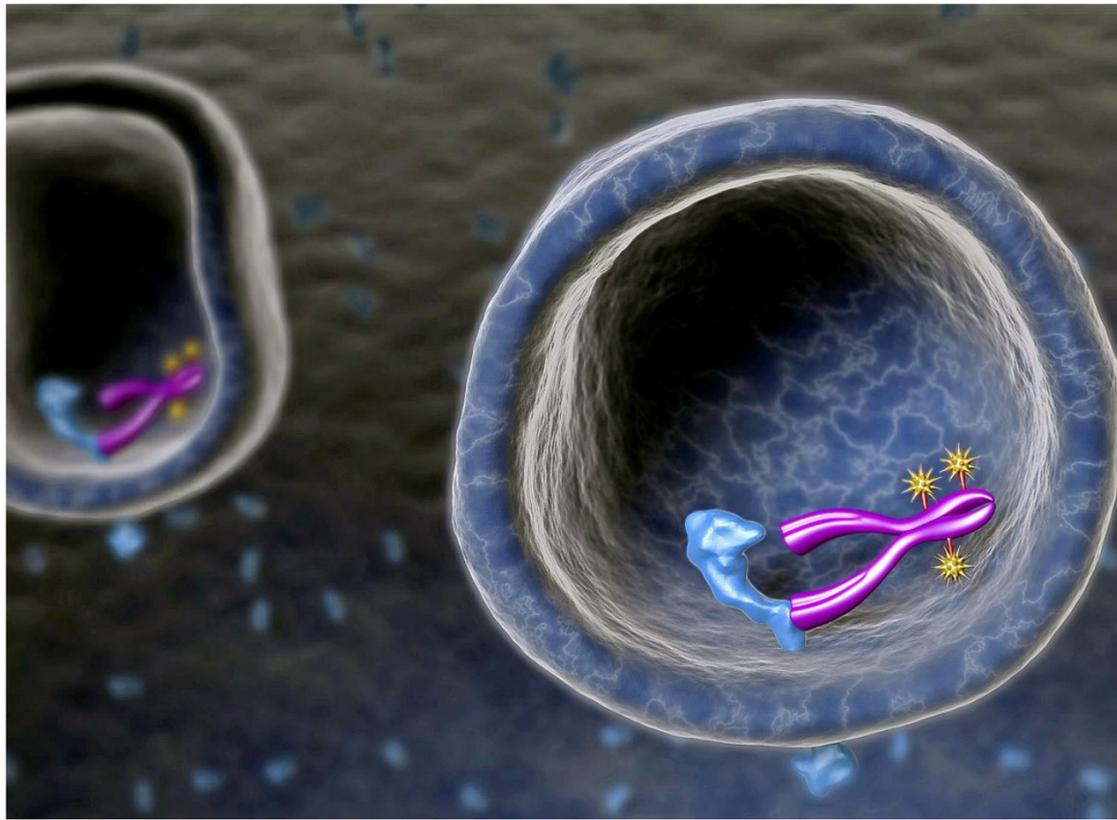
On connaît aujourd'hui quelque 350 gènes impliqués dans la genèse du cancer (l'ADN humain contient plus de 25 000 gènes).

«La gestion de ces informations représente d'ailleurs l'un des défis futurs. Il faudra des protocoles de suivi centralisés», estime le professeur Coukos.

Si, dans le cas des deux gènes prédictifs du cancer du sein, l'option préventive existe - soit l'ablation des deux seins, comme l'a choisie Angelina Jolie et d'autres femmes comme elle -, les thérapies préventives sont encore à inventer pour la majorité des cancers pour lesquels un gène à risque aura pu être identifié.

«Pour l'heure, confirme le professeur Coukos, il n'existe pas vraiment de possibilité d'empêcher un cancer de se développer. Par contre, pour les patients à risque génétique, la surveillance sera intensifiée. La tumeur sera traitée plus vite, ce qui augmente clairement le pronostic de guérison.» Grâce à des techniques d'imagerie moléculaire de plus en plus fines, le dépistage sera plus précis et de moins en moins invasif.

Pour le professeur Douglas Hanahan, directeur de l'ISREC, l'Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer de l'EPFL, où travaillent près de 150 chercheurs, «l'approche devient souvent transversale. C'est moins l'organe touché que la nature de la tumeur qui est déterminant. Prenons par exemple l'Herceptin, un médicament ciblé pour un type de tumeur du sein. On a découvert que le même onco-



**Kadcyla («ruban» lilas et «étoiles» jaunes), premier conjugué anticorps-médicament développé par Roche/Genentech. Il se fixe sur un endroit précis de la tumeur et bloque les signaux lui permettant de croître tout en appelant le système immunitaire de l'organisme à attaquer les cellules cancéreuses. ROCHE/DR**

«Au bout d'un moment, les cellules cancéreuses résistent aux substances ciblées. Mais, dans dix ou vingt ans, nous serons à même de contourner ces résistances»

Douglas Hanahan, professeur en sciences de la vie, EPFL

gène est présent dans certaines tumeurs du poumon qui pourraient elles aussi répondre à l'Herceptin.»

Une ombre de taille plane cependant encore sur le succès des médicaments ciblés. «Au bout d'un moment, les cellules cancéreuses, dont la capacité d'adaptation est très grande, commencent à résister. Mais, dans dix ou vingt ans, nous serons à même de contourner ces résistances», anticipe le professeur Hanahan.

Le Centre suisse du cancer, fondé à Lausanne en 2013 et dirigé par nos deux interlocuteurs, jouera un rôle majeur dans ce défi. Ce nouveau Centre suisse du cancer Agora, situé sur le site du CHUV,

ouvrira ses portes en 2016. Découvrira-t-on un jour un vaccin universel contre le cancer? «Non, mais on peut imaginer des vaccins ciblés sur certains gènes impliqués dans des processus qui sont communs à toutes les tumeurs. Comme l'angiogenèse, soit l'alimentation de la tumeur via les vaisseaux sanguins, sans laquelle aucune tumeur ne peut se développer», explique le professeur Coukos. Les vaccins préventifs, par contre, destinés à armer le système immunitaire (immunothérapie) pour mieux lutter et valoriser le traitement, joueront à l'avenir un rôle crucial. Ils constituent une autre révolution porteuse d'immenses espoirs.

## La firme Roche, leader mondial en oncologie

«En 1994, dans mes cours, je prenais une carte du métro de Londres pour illustrer la complexité du cancer. Aujourd'hui, c'est celle de Tokyo qu'il faudrait montrer.» Cependant, pas de quoi décourager Niko Andre.

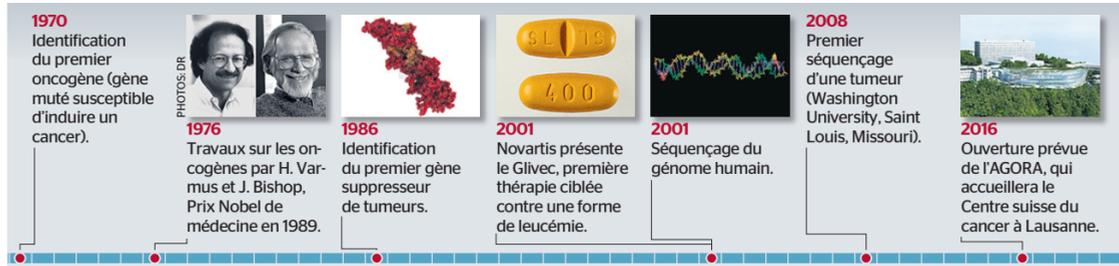
L'oncologue dirige le département médical oncologie-hématologie de Roche au plan mondial. La firme pharmaceutique bâloise est leader mondial dans le domaine du cancer. Elle emploie 82 000 collaborateurs dans le monde, dont 11 000 en Suisse (3000 chercheurs), l'un des trois plus grands sites de Roche avec les Etats-Unis et l'Allemagne.

Le mot cancer recouvre quelque 250 pathologies différentes. «Mais plus

nous en savons sur la biologie des tumeurs, plus nous avons les moyens de développer et de combiner des molécules différentes». Roche a réalisé des percées majeures. Avec l'Avastin, entre autres, première substance apte à bloquer l'angiogenèse, soit le mécanisme, présent dans la plupart des tumeurs, qui fait des vaisseaux sanguins le vecteur de l'alimentation de la tumeur. Plus récemment, la molécule GAI01 (rachetée par Roche en 2005 et développée dans le centre de Schlieren, près de Zurich) contre la forme la plus répandue de leucémie a obtenu le statut de «percée thérapeutique» par la FDA américaine. Elle sera sur le marché l'an prochain.

Trois substances phares de Roche contre les cancers ont réalisé en 2012 un chiffre d'affaires de plus de 18 milliards de francs, soit plus de la moitié du chiffre d'affaires pharma du groupe (35,2 milliards de francs). Le budget recherche et développement (R&D) dans le domaine pharmaceutique s'est élevé à plus de 8 milliards de francs en 2012.

Grâce aux divisions Diagnostics et Pharma de Roche, qui travaillent en étroite collaboration, les chercheurs sont à même de développer parallèlement les molécules ciblées et les tests diagnostiques grâce auxquels peuvent être sélectionnés les patients susceptibles de répondre à telle ou telle thérapie.



### Commentaire

Pascal Auberson  
Musicien



### Le cheval et le gnou

**Une chanson sur le cancer  
C'est comme parler de la mort  
Ça ne se fait pas  
Déballer son intime  
Etaler au grand jour  
Métastases et tumeurs  
Vous n'y pensez pas!**

Et pourtant... Ces cellules invisibles qui se grisent tout à coup d'un trop-plein d'énergie dans la nuit de mon ventre

Elles s'emballent

Un troupeau de gnous au galop anarchique et le rythme s'accélère

Je m'accroche comme je peux aux crins de l'animal, je ne suis plus sûr de rien mais je sens pourtant bien que la vitesse est grande, trop grande

Alors je tire sur les rênes mais je n'ai plus de mains

Je tangué en silence emporté par la houle de l'expansion des désirs

De la mousse de sueur blanche

perle sur ma propre encolure

Puis d'un seul coup je perds tout, éjecté je perds le contrôle, je tombe dans l'herbe humide sur le petit chemin de l'enfance, nez à nez avec moi dans un silence abyssal

Avant la douleur rien ne se passe

Je fais tout juste, quotidiennement, je lutte pour la survie dans cette vie trop de pleurs, de chagrins déguisés

Et ce corps qui dit oui, qui dit trop fort oui!

Au non qui rampe sournoisement sans se faire voir, caché enroulé sur lui-même

Ce crabe aux pinces d'or

Comme pour mieux nous avertir

De l'ennui qui s'infiltré, du vertige de l'abîme, du gouffre médiocre d'une vie sans horizon

Me tord de douleur sourde, me renvoie à l'essence ciel, me projette dans l'âpre lutte, les yeux dans les yeux, en parfaite harmonie

Dérégulant l'horloge interne tournant sans fin sur elle-même, remettant à zéro le compteur du conteur

L'aiguille temps de chair me vrille

A plus tard le superflu, l'ultime radeau Mes mains cherchent une attache, mon regard presque détaché tourné vers l'intime interpelle le néant

Naufragé du réel, un cri sans son, une larme sans eau, une solitude sans fard, une fleur noire jamais vue s'enracine jusqu'à l'os pour me dire quelque chose

Entre concert et cancer, c'est comme entre mi et fa. Passe un fil de soie, je remonte sur mon cheval. Au contact de son poil mon souffle s'apaise.