

Petites et grosses molécules innovantes pour traiter les cancers.

Jean-Pierre ARMAND (MD)

Consultant en oncologie Gustave Roussy campus cancer Grand Paris

La découverte du premier oncogène humain en avril 1982 a marqué le début de découvertes thérapeutiques extraordinaires s'appuyant sur la biologie moléculaire des cancers.

Le Taxotere découvert par Pierre Potier de Gif sur Yvette, succès mondial pour Rhône Poulenc /Aventis /Sanofi est sans doute le dernier cytotoxique classique du 20^{ème} siècle. Le Glyvec (Novartis) est certainement la première petite molécule ciblée du 21^{ème} siècle, ouvrant à la médecine de précision.

Les nouvelles cibles, découvertes en recherche fondamentale et translationnelle ont conduit à 2 types de molécules de taille différentes qui constituent l'essentiel de la recherche de nouveaux médicaments en cancérologie. Les petites molécules (les renards) essentiellement inhibiteurs de tyrosine kinases (tki) ont des qualités bien différentes des grosses molécules (les mammouths) anticorps monoclonaux (moab).

À la différence des chimiothérapies cytotoxiques ciblant toutes les cellules en prolifération qu'elles soient malignes ou saines (polynucléaires), ces molécules ciblent des altérations propres à la cellule cancéreuse, plus précises elles évitent les toxicités propres à la chimio, tout en possédant des toxicités plus spécifiques comme tout traitement efficace.

Les extraordinaires outils développés depuis 20 ans permettent pour chaque métastase, chaque tumeur, chaque malade de définir le profil génomique exacte des anomalies des oncogènes (mutations, délétions, amplifications...)

Les banques de tissus tumorales sont une source d'information très riches pour les chimistes découvreurs de molécules : Trastuzumab (mammouth) et Lapatinib (renard) ciblent les cancers du sein Her2 positif, réputés être les plus graves avant leurs découvertes. Depuis ces Moab sont des vecteurs privilégiés de cytotoxiques classiques qui atteignent ainsi directement la cellule tumorale.

Ces mêmes molécules ne ciblent plus enfin uniquement la cellule cancéreuse mais les cellules immunocompétentes (lymphocyte, macrophages,...) qui elles vont détruire les cellules cancéreuses reconnues comme étrangères.

Enfin, test critique, les essais cliniques phase 1/2/3 comparant la nouvelle molécule au traitement traditionnel changent dans leur conception. Ainsi, à l'Institut Gustave Roussy, 70 essais de phase sont proposés le même jour à un même malade demandeur. Et ceci à partir du profil génomique et immunologique établis par l'analyse complète de sa tumeur MOSCATO. C'est la base de la médecine de précision qui voudrait être personnalisée !