

# Zoom Recherche Clinique

## EDITO

L'apparition des thérapies ciblées, il y a une dizaine d'années, a signé le début d'une nouvelle ère dans le développement des traitements en cancérologie. C'est notamment la découverte d'une très grande hétérogénéité dans les types de tumeurs rencontrées pour un organe donné qui a orienté la communauté scientifique vers ce type de stratégie. Mais c'est aussi l'intelligence de ces cellules cancéreuses, capables de modifier leurs caractéristiques au fur et à mesure que nous essayons de les éliminer, qui nous enjoint à toujours chercher de nouveaux angles d'attaque pour les combattre.

Si la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie ont fait leurs preuves, il est fort probable que les stratégies thérapeutiques s'orientent à l'avenir vers des traitements "à la carte", combinant plusieurs types de médicaments et techniques en fonction des caractéristiques de la tumeur.

La recherche clinique ouvre bien souvent ce chemin vers de nouveaux espoirs, parfois déçus, mais heureusement souvent concrétisés par de nouvelles avancées pour nos patients !

Aude Vincent

## SOMMAIRE

Les traitements des cancers "à la carte".

Qu'est-ce qu'un essai en "double aveugle" ?  
Un point sur l'étude clinique APHINITY.

La nanomédecine offre de nouveaux espoirs face au cancer.



## **Les traitements des cancers "à la carte"**

Le langage courant le désigne comme LA maladie du siècle. Des associations qui luttent contre ce type de maladie se nomment "Ligue contre LE cancer" ou "Vaincre LE cancer".

Nous savons bien qu'il s'agit là du terme désignant une maladie dont les formes sont variées car elle peut toucher différents organes du corps humain.

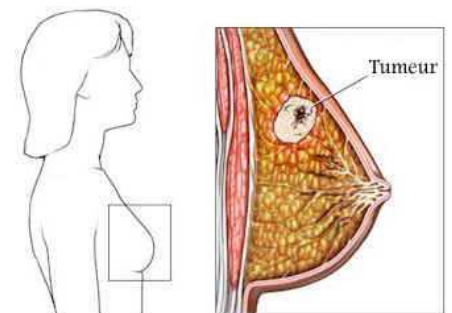
Cependant, au-delà de la différence entre les cancers selon les organes touchés, nous pouvons aussi, pour un même organe, évoquer non pas LE cancer, mais plutôt DES cancers.

La distinction entre les types de cancers à l'échelle microscopique consiste principalement à détecter, à la surface des cellules cancéreuses, la présence (plus ou moins importante) de certains récepteurs impliqués dans la multiplication cellulaire. Une autre distinction se situe au niveau génétique, avec la découverte de mutations de gènes impliqués dans la cancérogenèse.

Nous pouvons ainsi établir des "cartographies" de tumeurs selon les organes. Des classifications existent pour de nombreuses localisations : poumon, côlon, sein, etc...

L'intérêt de la connaissance de ces mécanismes est que des médicaments ont pu être développés pour cibler précisément les récepteurs impliqués, lorsqu'ils sont présents de manière significative chez un individu.

Nous parlons alors de "thérapie ciblée".



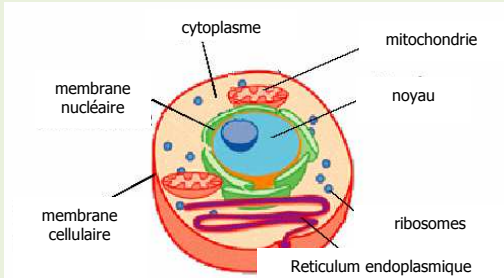


Cancer du sein : maladie au stade local

Les différences prises en compte se situent donc au niveau des cellules mais aussi de la tumeur entière et, bien sûr, de l'individu.

Dans le cas particulier du cancer du sein, le plus fréquent chez les femmes, une "cartographie" complexe sera établie pour chaque patiente afin de proposer le traitement le mieux adapté possible. En voici un exemple schématisé.

### Exemple de critères d'aide au choix thérapeutique pour un cancer du sein

<b>INDIVIDU</b> 	AGE	> 75 ans	
		< 75 ans	
	ETAT GENERAL	BON	
		MOYEN	
	MENOPAUSE	Pré-ménopause	
		Post-ménopause	
<b>NIVEAU RÉGIONAL</b> 	GANGLION(S)	Atteint(s)	
		Non atteint(s)	
<b>NIVEAU TUMORAL</b>	TAILLE	< 1cm	
		> 1cm	
	SITUATION LOCALE	Interne	
		externe	
<b>NIVEAU CELLULAIRE</b> 	RECEPTEURS HORMONAUX	Présents	
		Absents	
	RECEPTEUR HER2	Surexprimé	x
		Non surexprimé	
	DIFFERENCIATION	Moyenne	
		Forte	

Chaque élément est pris en compte. En fonction des critères sélectionnés, le traitement proposé pourra être différent pour cibler au mieux la tumeur : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, traitement hormonal, thérapies ciblées, etc... Ces éléments sont discutés lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) pour aboutir à une décision prise de manière collégiale.

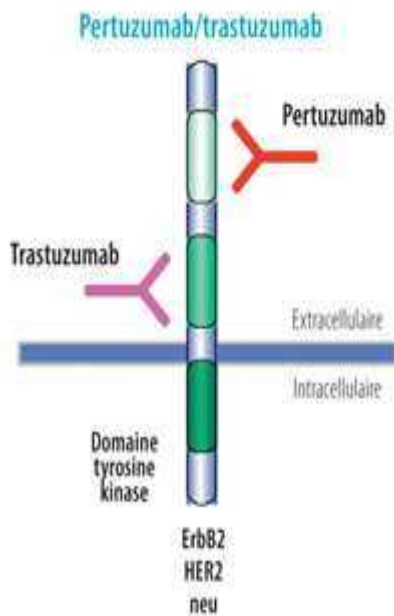
Nous nous intéressons ici particulièrement au **récepteur HER2** qui intervient dans la multiplication cellulaire. Environ 20 % des cancers du sein présentent une quantité importante de ce récepteur. On dit alors que la tumeur "surexprime" le récepteur HER2.

Il existe, depuis une quinzaine d'années, un traitement spécifique dirigé contre ce type de récepteur, le trastuzumab ou Herceptin<sup>®</sup>, qui bloque l'une des voies d'activation de HER2.

Le pertuzumab, quant à lui, est un médicament qui cible également le récepteur HER2 mais sur une région différente par rapport à l'Herceptin<sup>®</sup>. Le pertuzumab empêcherait la liaison du récepteur HER2 à d'autres récepteurs de type HER (EGFR/HER1, HER3 et HER4), processus qui jouerait un rôle important dans la croissance et la formation de ces tumeurs. En bloquant la transmission de ces signaux cellulaires, ce composé pourrait inhiber la croissance des cellules cancéreuses ou entraîner leur mort. Une autre hypothèse concernant son mode d'action est que la liaison du pertuzumab au récepteur HER2 pourrait signaler au système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses.



Les mécanismes d'action de l'Herceptin® et du pertuzumab se complètent pour contrer la multiplication des cellules tumorales. Ce médicament prometteur est encore en cours d'évaluation et n'est pas encore commercialisé. Toutefois, des études récentes ont démontré que l'ajout du pertuzumab au traitement classique (Chimiothérapie + Herceptin®,) améliore significativement les résultats sur le contrôle de la maladie en situation métastatique.



Représentation schématique du récepteur HER2

La Clinique Armoricaine de Radiologie a été récemment sélectionnée pour participer à deux études dont le but est de démontrer l'intérêt de ce médicament chez les patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 :

**APHINITY** : En situation adjuvante (maladie au stade local ou loco-régional), les patientes sont randomisées dans 2 groupes. Chaque groupe aura le traitement reconnu comme le meilleur actuellement (Chimiothérapie + Herceptin®). Une perfusion supplémentaire contenant soit un placebo, soit du pertuzumab, est administrée en complément.

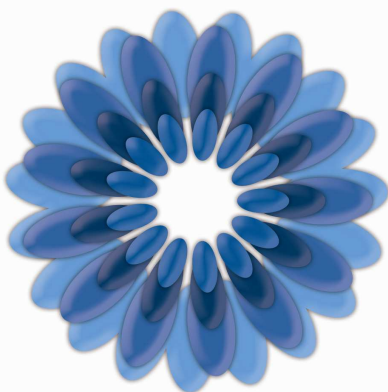
**VELVET** : En situation métastatique, le pertuzumab ayant déjà été évalué et ayant démontré son efficacité pour cette catégorie de patientes, toutes les patientes recevront du pertuzumab en plus de l'Herceptin®, soit dans une perfusion séparée, soit dans la même perfusion. Le but sera ici de vérifier la bonne tolérance lors de l'administration simultanée des 2 produits afin de faire gagner du temps aux patientes et d'améliorer ainsi leur qualité de vie.

En conclusion, la **spécificité** de ces tumeurs, qui rendait leur pronostic défavorable, est maintenant précisément la cible de thérapeutiques adaptées dont l'arsenal devrait être renforcé par le pertuzumab, rendant ainsi leur pronostic équivalent à celui des tumeurs n'ayant pas la spécificité de surexprimer HER2.

L'investissement de toute l'équipe est un atout primordial dans cette succession d'avancées. Sans relâche, la lutte se poursuit, et l'espoir grandit.

Florence Sur

### Qu'est-ce qu'un essai en "double aveugle" ? Un point sur l'étude clinique APHINITY



L'essai APHINITY est conduit par un grand nombre d'équipes médicales dans de nombreux pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique. Il s'adresse à des patientes souffrant d'un cancer du sein au stade précoce, et dont les cellules tumorales surexpriment le récepteur HER2 précédemment cité.

L'ensemble des patientes reçoit le traitement standard qui est constitué par une chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane, associée à l'Herceptin®, une radiothérapie et, éventuellement, une hormonothérapie si la tumeur est porteuse de récepteurs hormonaux. Il est ajouté à ce traitement standard soit du pertuzumab, soit un placebo (préparation inactive que l'on substitue au médicament).

Cette étude est **réalisée en double aveugle**. Cela signifie que le patient, le médecin qui le suit, et l'ensemble du personnel soignant ignorent quel est le traitement administré.

Lorsque l'étude sera terminée, c'est-à-dire après la fin du suivi de la dernière patiente incluse et quand toutes les analyses statistiques auront été finalisées, il sera réalisé ce que l'on nomme une "**levée d'aveugle**" et chaque patiente pourra être informée du traitement qu'elle a reçu. Cette levée d'aveugle peut bien entendu être réalisée plus tôt en cas de nécessité médicale ou si un éventuel traitement ultérieur nécessite de connaître quel était le traitement administré.

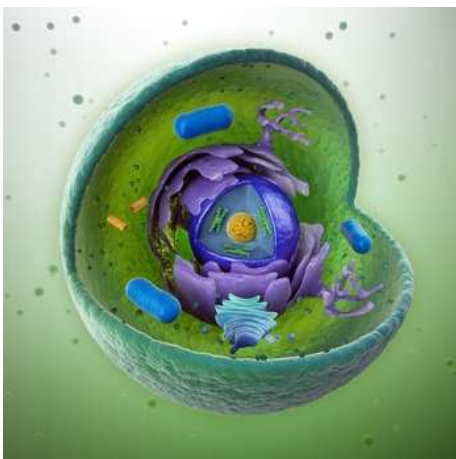
Ce principe de double aveugle, parfois frustrant pour les patients et les soignants, permet cependant d'éviter des biais de jugement, notamment quant aux effets secondaires, et d'obtenir des résultats d'une grande fiabilité.

Ce sera le cas pour cette étude internationale qui a débuté avec grand succès puisque les inclusions sont deux fois plus rapides que ce qui était prévu au départ. La France est le deuxième pays recruteur, juste derrière les Etats-Unis. La Clinique Armoricaine de Radiologie fait partie des 25 centres français sélectionnés pour y participer.

APHINITY est une étude clinique porteuse d'espoir puisqu'elle offre la possibilité aux patientes de bénéficier éventuellement du Pertuzumab qui pourrait montrer un taux de guérison encore meilleur que celui offert à l'heure actuelle par le traitement standard. La recherche clinique et la lutte contre le cancer avancent grâce à vous tous, merci encore une fois de votre implication !

Aude Vincent

## La nanomédecine offre de nouveaux espoirs face au cancer



La cellule : composants internes

Au cœur de l'infiniment petit, la nanomédecine pourrait un jour s'apparenter à une révolution thérapeutique. Encapsulés dans des nanovecteurs, les médicaments pourraient alors ne viser que les cellules cancéreuses, offrant un **mode de délivrance ultraciblé** qui ouvre de nouvelles perspectives dans la lutte contre le cancer.

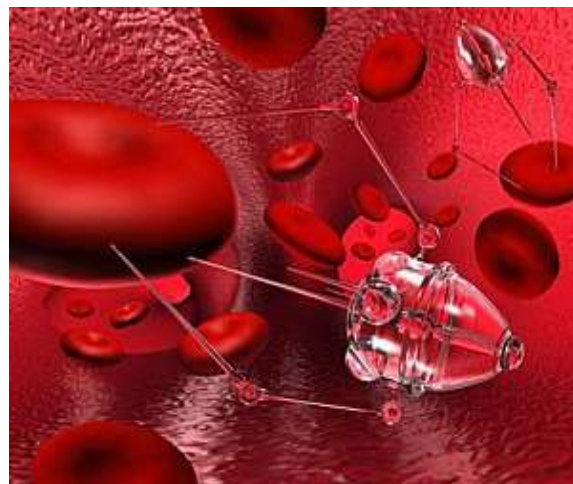
En effet, à mesure que la recherche fondamentale explore la biologie des tumeurs, on comprend de mieux en mieux quels sont les mécanismes permettant à la cellule cancéreuse de se multiplier sans jamais mourir. Ce déchiffrement biologique permet d'identifier certaines étapes clés de cette croissance anarchique, et de les bloquer grâce à de nouveaux médicaments.

Cette stratégie de ciblage thérapeutique sera d'autant plus efficace que l'on sera capable de délivrer la molécule active **au cœur de la cellule cancéreuse** et ainsi d'agir contre l'un de ses composants moléculaires (enzyme, récepteur, facteur de régulation génétique, etc...).

Pour atteindre cet objectif, la nanomédecine suscite de nombreux espoirs. Quand on parle de nanomédecine, il est important de rappeler à quelle échelle on se trouve : de l'ordre de 5 à 30 nanomètres (un nanomètre est un milliardième de mètre). En raison de cette taille submicronique, les nano-objets peuvent franchir différentes barrières biologiques et ainsi atteindre une cible précise.

En théorie, il serait donc possible de disposer d'un mini-transporteur, appelé nanovecteur, capable de franchir tous les obstacles pour délivrer son "chargement" au niveau de la tumeur, voire même au niveau de certaines cellules cancéreuses composant la tumeur. Délivré de manière ciblée, le principe actif serait alors délivré en **dose infime**, ce qui en réduit largement les effets secondaires.

Si le principe peut paraître simple, la conception de ces nanovecteurs relève du **défi technologique**. A ce jour, de nombreuses unités de recherche se penchent sur ces nouvelles techniques et de nombreux nanovecteurs sont en cours de développement : nanoparticules polymériques, micelles, nanotubes de carbone, nanocristaux, nanocapsules lipidiques, ...



Représentation schématique d'un nanovecteur

Ces vecteurs peuvent contenir des médicaments de chimiothérapie, des éléments radioactifs, des molécules capables de bloquer certains mécanismes oncogènes ou du matériel génétique.

La recherche fondamentale et les biotechnologies offrent donc des perspectives passionnantes pour poursuivre la lutte contre le cancer. Nous espérons pouvoir un jour en faire bénéficier nos patients par le biais de la recherche clinique.

Thierry Hardy