

Éditorial

Oncologie 2003 :
de nouvelles
perspectives
thérapeutiques

Jean-Pierre Bizzari

► Il ne fait aucun doute que les découvertes et les progrès réalisés dans le monde de l'oncologie durant ces dix dernières années ont servi de moteur à une fantastique accélération des thérapeutiques : parce que l'on comprend mieux la maladie, ses mécanismes, la biologie cellulaire, la physiopathologie, les interactions intra- et intercellulaires, de nouvelles perspectives thérapeutiques sont apparues.

Avec l'identification de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques, s'est également développée une réflexion approfondie sur notre compréhension du processus cancéreux [1] ainsi que sur les nombreuses implications qui en découlent tant au niveau de la cellule qu'à celui du génome [2]. En thérapeutique, des molécules dites « ciblées » sont maintenant utilisées.

Cliniquement, ces avancées se traduisent de manière tangible, mesurable et quantifiable par l'allongement de la survie des patients : dans le cas des cancers du côlon par exemple, en dix ans, la durée médiane de survie des patients en première ligne de chimiothérapie a augmenté de plus de 6 mois [3]. De même, dans les cancers du sein, en situation métastatique, l'association taxane-herceptine augmente de manière significative la survie [4]. Il faut également parler des progrès réalisés - grâce à l'utilisation du STI 574 - dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques et de certaines tumeurs gastriques [5].

Attention toutefois à ne pas avoir une vision simpliste du problème : la notion de « molécules ciblées » implique une sélection, sélection du mécanisme en jeu et donc sélection du patient. Le développement de l'herceptine dans les cancers du sein, du STI dans les leucémies en sont des exemples marquants.

Deux notions importantes sous-tendent les stratégies de développement thérapeutique en matière de cancers : la pharmacogénomique, d'une part, dont il est manifeste qu'elle doit être prise en compte dans toute conception d'agents anti-cancéreux de nos jours et qu'elle doit être réalisée très en amont du développement ; la nécessité d'augmenter le rapport bénéfice/risque, d'autre part, tout particulièrement dans les cancers où l'efficacité des anti-cancéreux est dramatiquement faible (mélanome, cancer du rein...).

Les articles rassemblés dans ce numéro de *médecine/sciences* tirent les conséquences des récentes études et envisagent de nouvelles approches thérapeutiques :

- molécules réglant le cycle cellulaire et nouvelles thérapeutiques [6] ;

- proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs [7] ;

- identification et compréhension des altérations géniques dans les leucémies [8].

Pour le thérapeute et pour ceux qui participent à la recherche clinique (conception, réalisation et conduite des essais cliniques), un tel essor, un tel bouleversement est certes stimulant mais constitue également un défi majeur parce que la somme des connaissances et la multiplicité des acteurs et des compétences nécessaires conduisent à une démarche scientifique de plus en plus complexe, de plus en plus interactive, mais également de plus en plus longue et coûteuse.

À mes yeux, là réside le véritable défi : serons-nous capables d'exploiter, dans nos essais cliniques, les formidables avancées de la recherche ? Arriverons-nous à sortir des schémas classiques de développement ? Avec l'arrivée de tels agents, il nous faut, me semble-t-il, réfléchir à des développements spécifiques, à chaque stade de la maladie (métastatique, néo-adjuvant, adjuvant) et il nous faut à la fois intégrer et positionner ces agents dans la stratégie thérapeutique (chirurgie/radiothérapie/chimiothérapie/immunothérapie). Les récentes difficultés de développement des inhibiteurs du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) en sont des exemples frappants [9]. Parviendrons-nous à créer ce lien, ce dialogue entre la recherche et la clinique dans le développement de ces agents ?

Il nous faut l'espérer et les derniers succès thérapeutiques obtenus dans le traitement des leucémies, en particulier, ne peuvent que nous encourager à aller dans cette direction. ♦

**Oncology in 2003 :
new perspectives in therapeutics**



RÉFÉRENCES

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
2. Suzuki T, Shen H, Akagi K, et al. New genes involved in cancer identified by retrovirus tagging. *Nat Genet* 2002; 32: 166-74.
3. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
5. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR/ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
6. Pommier Y, YU Q, Kohn KW. Novel targets in the cell cycle and cell cycle checkpoints. In: Baguley BC, Kerr DJ, eds. *Anticancer drug development*. San Diego: Academic Press, 2002: 13-30.
7. Hunter T. Signaling: 2000 and beyond. *Cell* 2000; 100: 113-27.
8. Scheijen B, Griffin JD. Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease. *Oncogene* 2002; 21: 3314-33.
9. Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al. A phase III clinical trial of ZD1839 (Iressa) in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1). *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5): 2-3.

J.P. Bizzari

Sanofi Pharmaceuticals Inc,
9, Great Valley Parkway, PO Box 3026, Malvern,
Pennsylvania 19355, États-Unis.

