

# Lutte contre le cancer

## Un arsenal thérapeutique progressivement renouvelé

Christian Bailly

### Abstract

#### Fight against cancer: a therapeutic arsenal progressively renewed

The array of drugs currently used for the treatment of cancers includes old molecules, cytotoxic and often poorly selective for tumor cells, and new molecules better targeted to proteins specific of the cancer cell. Slowly, the arsenal of the medical oncologist is enriched with novel molecules and drug combinations more effective against different tumor pathologies, and better tolerated by the patients. Most of the old molecules interact with DNA or the microtubule network. But the therapeutic strategies evolve with the improved knowledge of the physiology of the cancer cell and the identification of specific targets. Novel antitumor agents, from natural or synthetic origin, are permanently developed and tested in Human. In the field of anticancer pharmacology, the design of novel anticancer drugs, through conventional structure-activity relationship studies, by means of high throughput screening methods, or based on *in silico* molecular models, invariably requires the use of organic synthesis and a better integration of the chemistry-biology interface. Yesterday, today and tomorrow chemistry was and will be at the heart of the fight against cancer.

### Mots-clés

**Cancer, médicaments anticancéreux, conception de médicaments, reconnaissance moléculaire, cibles thérapeutiques.**

### Key-words

**Cancer, anticancer drugs, drug design, molecular recognition, therapeutic targets.**

Les armes chimiques de destruction massive des cellules cancéreuses sont activement recherchées. A l'instar de la guerre contre le cancer déclarée par le président américain Richard M. Nixon en 1971, un nouveau Plan Cancer est actuellement établi en France pour mobiliser l'ensemble des moyens de lutte contre cette maladie et structurer davantage les laboratoires impliqués dans cette guerre qui n'en finit plus de secouer notre monde. Selon les dernières statistiques, le cancer représente la seconde cause de mortalité en France après les maladies cardiovasculaires, mais dans peu de temps, si ce n'est pas déjà le cas, il aura le triste privilège de la première place. Un institut national du cancer sera dressé et le territoire national découpé en plusieurs cancéropôles qui ouvriront chacun une nouvelle ligne de front contre le cancer.

Les moyens mis en œuvre pour faire face à la maladie cancéreuse sont multiples : renforcement du diagnostic précoce, meilleure information sur des facteurs de risques, amélioration des traitements, prise en charge sociale et économique accrue, etc. Sur le front thérapeutique, qu'elles soient chirurgicales, radiologiques ou chimiques, les armes déployées sont toutes destinées à des frappes de plus en plus ciblées. Mais en matière de chimiothérapie, la précision reste encore très peu chirurgicale. Certes des progrès considérables ont été réalisés pour certaines formes de cancers, mais dans l'ensemble, l'arsenal actuel du chimiothérapeute se compose encore de médicaments anciens, forts cytotoxiques et bien peu ciblés, sur le plan cellulaire tout au moins. Les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) bénéficient désormais d'un remède efficace et sélectif, le Glivec<sup>®</sup>, inhibiteur sélectif de la protéine kinase Bcr-Abl directement impliquée dans la genèse et la progression de la LMC [1]. Ce même médicament est également actif vis-à-vis des tumeurs stromales gastro-intestinales [2]. Malheureusement, les

patients atteints d'un cancer du poumon, du sein, du colon, de la prostate et du pancréas ne sont pas logés à la même enseigne et ne bénéficient pas de cette avancée thérapeutique révolutionnaire. Pour eux, la guerre continue avec son cortège d'espoir et de révolte face à ce fléau dévastateur.

### La guerre contre le cancer : vieux médicaments et nouveaux espoirs

Il est courant de définir la recherche contre le cancer comme une guerre, non seulement à la suite de l'action médiatique du président américain il y a 30 ans, mais aussi et surtout parce qu'il existe effectivement un lien entre guerre et cancer. Certes, le concept de traitement du cancer avec des agents chimiques remonte à plus de 500 ans, quand des préparations à base d'argent, de mercure et de zinc étaient

#### Glossaire

##### **Aplasie**

Arrêt du développement d'un tissu ou d'un organe (ici la moelle osseuse).

##### **Cancer**

Tumeur maligne.

##### **Chimiothérapie**

Thérapeutique (traitement de la maladie) par les agents chimiques.

##### **Cytokine**

Molécule, généralement protéique, produite par le système immunitaire pour défendre l'organisme des agressions externes (virus, parasites).

##### **Leucopénie**

Diminution du nombre des globules blancs du sang.

##### **Oncogène**

Gène responsable de la transformation des cellules saines en cellules tumorales et de leur prolifération.

initialement utilisées pour soigner, ou au moins tenter de soulager les patients atteints de cette maladie alors totalement méconnue. Le premier traitement systématique du cancer date de 1865 lorsque le médecin allemand Lissauer observe un effet positif en soumettant un patient atteint d'une leucémie à un traitement à base d'arsénite de potassium. Mais c'est dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle que naît véritablement la pharmacologie antitumorale à l'issue des deux conflits mondiaux.

Les moutardes azotées, comme la trichloroéthyle amine, utilisées lors de la première guerre mondiale sont à l'origine des premiers médicaments anticancéreux. C'est un des paradoxes de notre monde où guerre rime avec avancée thérapeutique. L'exposition aux gaz moutardes (il s'agit en fait de leurs précurseurs, les gaz soufrés ou gaz-H) a fait plus de 400 000 victimes en 1917, principalement dans le nord de la France, notamment dans la région d'Ypres (d'où le nom d'ypérites donné à ces gaz). L'action cytotoxique du gaz moutarde devait d'abord être attribuée à la production d'acide chlorhydrique, mais rapidement les lésions de la moelle osseuse étaient mises en cause. On était loin alors de l'usage thérapeutique de cet agent. Les signes cliniques étaient de deux ordres : d'une part, le pouvoir vésicant était responsable de graves brûlures de la peau, des yeux et de l'appareil respiratoire ; d'autre part, l'exposition au gaz s'accompagnait d'une aplasie de la moelle osseuse, d'une leucopénie, de la dissolution du tissu lymphoïde ou encore d'ulcérations du tractus gastro-intestinal.

Après la première guerre mondiale, l'observation chez l'animal des lésions induites par la trichloroéthyle amine comme la suppression des granulocytes (variétés de globules blancs), la thrombocytopenie (diminution du taux des plaquettes sanguines) et la leucopénie (diminution du nombre des globules blancs) devait déjà conduire à la prescription de ce gaz moutarde chez l'Homme aux alentours des années 1930. Quelques années plus tard, Alfred Gilman et ses collègues démontrent les effets lymphocytolytiques des moutardes azotées dans le cas du lymphosarcome induit chez la souris ; et en 1942, ils procèdent aux premiers essais cliniques chez des patients atteints d'un lymphosarcome. Il fallut attendre 1946, après la seconde guerre mondiale, pour que soient publiés les travaux sur le pouvoir antitumoral des  $\beta$ -chloroéthylamines et des dérivés sulfidés apparentés [3]. A cette première série de moutardes azotées appartient la méchloréthamine, toujours utilisée aujourd'hui en chimiothérapie antitumorale, principalement dans le traitement des lymphomes de Hodgkin (tumeurs malignes caractérisées par la présence de grandes cellules à noyaux polylobés et multinucléolés), en association avec la vincristine et la procarbazine.

L'utilisation persistante de la méchloréthamine pendant plus d'un demi-siècle soulève deux réflexions. D'une part, cette longévité témoigne du bien fondé de l'approche thérapeutique, de la validité de la cible ADN et de l'efficacité relative (faute de mieux) du composé. D'autre part, cette constatation souligne le peu de progrès réalisés en matière de développement d'agents antitumoraux. Il est regrettable d'admettre que la méchloréthamine, dont on connaît les toxicités (hématologiques mais aussi les vomissements, les nausées sévères) qu'elle peut induire, occupe toujours une place non négligeable de notre arsenal thérapeutique. D'autres produits de la même famille des moutardes azotées ont été développés (chlorambucile, melphalan, cyclophosphamide, ifosfamide), mais force est d'admettre qu'il s'agit d'analogues mieux tolérés et/ou un peu plus actifs

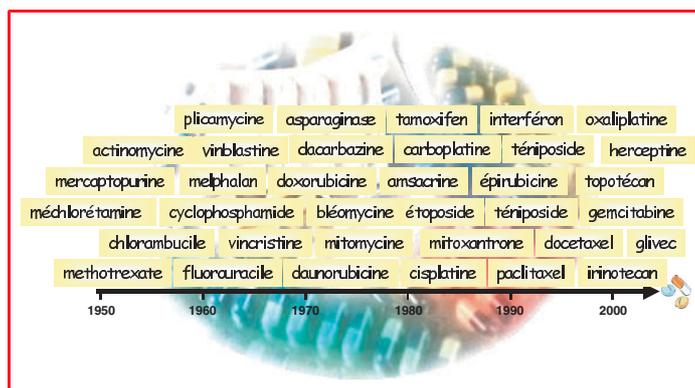


Figure 1 - L'arsenal actuel du chimiothérapeute se compose d'une panoplie de médicaments synthétiques ou d'origine naturelle, isolés de plantes et de microorganismes.

mais sans grande originalité chimique par rapport au produit de référence. C'est avouer notre impuissance face à cette maladie que d'utiliser encore en 2003 la méchloréthamine pour soigner les malades atteints de cancer. Ce n'est malheureusement pas un cas isolé puisque bien d'autres médicaments de la pharmacopée actuelle, comme le méthotrexate (synthétisé en 1949), l'actinomycine D (isolée en 1940), la 6-thioguanine (utilisée depuis 1953), mais aussi le cisplatine (1965), la bléomycine (1966), le 5-fluorouracile (1965), la cytosine arabinoside (1968), la mitomycine C (1959), la doxorubicine (adriamycine, 1969), restent parmi les médicaments les plus courants en chimiothérapie « moderne » (figure 1).

Cette vision pessimiste, mais néanmoins réaliste, ne doit pas pour autant masquer les nombreux progrès réalisés en matière d'optimisation des protocoles de traitements et la découverte de quelques nouveaux médicaments efficaces, et les immenses espoirs que suscitent les nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous pouvons au contraire faire preuve d'optimisme face à l'avènement des nouveaux outils de l'ère « omic », sensés à terme apporter un traitement à la carte pour chaque patient. Transcriptome, protéome, métabolome, et autres « outil-omes » permettront une caractérisation fine et individuelle des tumeurs cancéreuses. La révolution biologique initiée par le décryptage du génome humain permet d'entrevoir de nouveaux espoirs pour qu'enfin nous puissions combattre efficacement la maladie cancéreuse [4].

Mais la meilleure connaissance de la biologie de la cellule tumorale (figure 2) et de la physiologie des tumeurs permettra-t-elle pour autant de concevoir plus facilement des médicaments ciblés et efficaces ? Découvrir une cible est une chose, la valider (preuve de concept), dessiner et synthétiser un ligand spécifique de cette cible, qui soit aussi (bio)chimiquement stable, si possible hydrosoluble, correctement transporté et délivré au site d'action, dépourvu d'effets secondaires indésirables, etc., est une autre histoire. L'explosion de la biologie moléculaire dans les années 1980-1990 avait suscité les mêmes espoirs qui ne se sont pas concrétisés ou tout au moins de manière limitée. Espérons néanmoins que les nouveaux outils et les stratégies nouvelles apporteront les armes tant recherchées. L'optimisme est de mise puisque le directeur du National Cancer Institute aux États-Unis annonçait récemment son intention « d'éliminer la mort et la souffrance » dues au cancer à l'horizon 2015 [5]. Nul ne doute qu'il s'agit là d'un

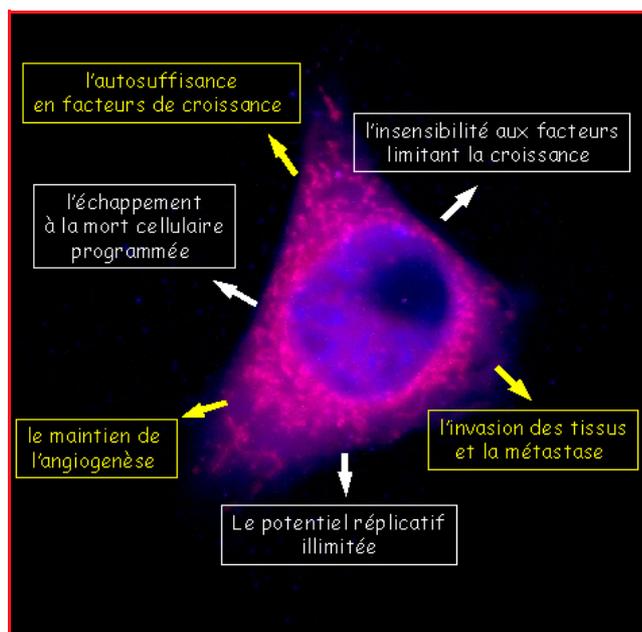


Figure 2 - Les principales propriétés acquises par la cellule cancéreuse [12].

vœu pieu, mais c'est néanmoins le signe d'une confiance aux travaux des chercheurs.

### L'art de la guerre chimique : définir les cibles, affûter les armes, concevoir un plan d'attaque

En temps de guerre contre le cancer, tous les moyens sont permis, y compris l'emploi des armes chimiques et biologiques. Depuis quelques années déjà, les thérapies cellulaires ont apporté la preuve de leur efficacité pour le traitement de certaines formes de leucémies (greffes de moelle osseuse...), mais d'autres types de biothérapies font leur apparition pour le traitement des tumeurs solides, par exemple l'utilisation de cellules dendritiques pour le traitement des tumeurs de la prostate. Les chimiothérapies ont, elles aussi, largement évolué, mais le « bon vieux » médicament cytotoxique occupe toujours une place majeure de l'arsenal thérapeutique actuel.

C'est notamment le cas de la méchloréthamine évoquée précédemment. Le potentiel génotoxique de la moutarde azotée (2,2'-dichlorodéthyl sulfide) ou soufrée (2,2'-dichlorométhine) est établi depuis fort longtemps. Dès 1953, l'action carcinogène de ces deux composés était démontrée dans des modèles animaux [6]. On peut donc s'inquiéter lorsque que l'on sait que ces composés toxiques sous forme de gaz de combat sont régulièrement utilisés lors de divers conflits. Ils auraient été employés par les Égyptiens contre le Yémen en 1963-1967, par les combattants iraqiens durant la guerre Iran-Iraq en 1984, ainsi qu'en 1988 dans le village d'Halbja occupé par les Iraniens. Par ailleurs, les soldats américains auraient été exposés à ce type de composés dans le Golfe Persique en 1991 lors de l'opération Tempête du Désert [7]. Sur le plan moléculaire, les moutardes azotées ont pour cible privilégiée le matériel génétique de la cellule cancéreuse. Au travers de ses bases, l'ADN offre de multiples points d'ancrage pour des agents alkylants,

intercalants, ou des molécules susceptibles de s'étendre dans l'un des deux sillons qui délimitent la double hélice. Tous les moyens sont bons pour endommager le matériel génétique (figure 3) :

- le cisplatine se fixe de manière covalente dans le grand sillon de l'ADN pour induire des courbures de la double hélice,
- la bléomycine coupe cet ADN en multiples fragments,
- l'actinomycine et la daunomycine l'envahissent en insérant leurs chromophores phénoxazinone et anthraquinone entre les plans des paires de bases et en déployant les deux peptides cycliques ou le résidu glycosylé dans le petit sillon,
- et l'ecteinascidine s'étale dans le petit sillon pour tenter de capturer des protéines avoisinantes par l'intermédiaire de son bras tétrahydroisoquinoline.

La double hélice d'ADN, dont on célébrait récemment le cinquantenaire, reste un formidable biorécepteur pour les agents antitumoraux, des plus anciens au plus récents, ciblant par exemple les séquences télomériques 5'-(dTTAGGG)<sub>n</sub> qui forment des structures à quatre brins protégeant l'extrémité des chromosomes [8].

L'ADN est une cible majeure en chimiothérapie antitumorale, mais qui s'affirme peu à peu également sous le label médicament. La thérapie génique du cancer offre des perspectives intéressantes pour traiter de façon hautement spécifique un type défini de tumeurs en épargnant les tissus sains. Sur ce front, les approches nouvelles actuellement mises à l'épreuve pour détruire les cellules néoplasiques sont :

- d'une part, le transfert de gènes destiné à inhiber des oncogènes et à augmenter l'expression d'anti-oncogènes (gènes de protection vis-à-vis de la transformation des cellules saines en cellules tumorales) ou l'anti-génécité des cellules tumorales ;
- d'autre part, l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens, anti-gènes, d'aptamères (molécules d'ARN simple brin adoptant une conformation tridimensionnelle spécifique vis-à-vis d'une protéine sélectionnée), ou encore l'interférence génique par des petits ARN.

Dans plusieurs cas, les premières expérimentations chez l'Homme utilisant l'une ou l'autre de ces thérapies à base d'acides nucléiques ont apporté des résultats encourageants et laissent entrevoir des traitements efficaces, voire curatifs, pour certains types de tumeurs pour lesquelles la chimiothérapie et la radiothérapie conventionnelles n'ont pas ou peu d'effet durable. Ainsi évolue l'ère de l'ADN médicament.

Les chimiothérapies actuelles ne sont pas toujours d'une grande efficacité. Le taux de survie à 5 ans est élevé pour les patients atteints de tumeurs des testicules ou du sein (tout au moins si le dépistage est relativement précoce), mais reste faible pour ceux atteints de tumeurs du pancréas ou du poumon par exemple [9]. Il est temps de changer le plan d'attaque vis-à-vis du cancer, de faire face à cette maladie de manière différente et collective en utilisant nos connaissances approfondies des mécanismes à la base de la cancérisation.

Par exemple, nous savons, tout au moins en partie, comment les cellules communiquent entre elles pour s'échanger des signaux de différenciation et de transformation maligne. Les cytokines peuvent exercer de puissants effets sur la prolifération et la mobilité cellulaire. Accroître leur production, notamment au travers d'une immunothérapie, semble donc être une voie prometteuse pour enrayer la prolifération tumorale. Nous connaissons

également une grande partie des voies de signalisation empruntées par la cellule cancéreuse au cours de sa prolifération. Il est donc logique de s'attaquer à ces processus en développant des molécules susceptibles de bloquer les signaux de survie de la cellule tumorale et les messages moléculaires transmis d'une cellule à l'autre, que ce soit en tentant d'intercepter directement le messager par capture ou en bloquant l'expansion des routes où circulent ces informations.

L'angiogenèse tumorale est une cible fort prisée actuellement [10]. Sans moyen de communiquer, la cellule cancéreuse isolée n'est pas viable. Empêcher la formation de néovaisseaux au sein des tumeurs est une stratégie théoriquement fort efficace pour limiter la croissance tumorale. Aussi a-t-on vu exploser au cours des cinq dernières années les familles chimiques d'agents anti-angiogéniques (molécules inhibant la formation de vaisseaux sanguins au sein des tumeurs), qu'ils soient ciblés vers la cyclooxygénase-2, le récepteur au VEGF ou d'autres facteurs pro-angiogéniques comme par exemple les protéines CYR61 et CD105.

Le théoricien militaire chinois Sun Zi (dit aussi Sun Tse, VI<sup>e</sup> s. av. J.-C.) privilégiait la connaissance, le renseignement, la surprise et les stratagèmes, de préférence à l'usage de la force brute. Son *Art de la guerre* constitue le plus ancien traité de stratégie militaire connu. Nous pouvons peut-être tirer des leçons de cet enseignement ancien pour l'appliquer à la guerre contre le cancer [11]. La stratégie anti-angiogénique consiste à isoler l'ennemi, limiter sa croissance locale et ne plus lui permettre d'envahir un territoire tissulaire nouveau. Le médicament anti-angiogénique vise à fixer l'ennemi pour que le cytotoxique puisse plus aisément l'atteindre, le pénétrer et le tuer sur place. La stratégie est riche de promesses, mais ne serait-il pas aussi judicieux au contraire de tenter de déplacer la tumeur vers un territoire plus aisément opérable? Ne pourrait-on pas essayer d'activer la mobilité cellulaire pour induire un stress supplémentaire et provoquer des altérations à la surface des cellules qui permettraient de les identifier plus aisément? A la suite d'une première phase de chimiothérapie conventionnelle destinée à affaiblir la cellule

cancéreuse, ne pourrait-on pas la désolidariser de son environnement initial pour rompre son confort local, l'obliger à bouger pour la fatiguer davantage? Face à un opposant supérieur, pourquoi ne pas le forcer à l'amener sur un terrain favorable, sur un champ de combat qui pourrait être plus facilement défendable ou circonscrit, où il n'aurait plus ses repères moléculaires et où sa réaction pourrait être plus aisément anticipée? Cette stratégie n'a-t-elle jamais été prise en compte tant le risque est grand en déplaçant l'ennemi de ne plus pouvoir contrôler une situation déjà délicate. A priori, favoriser le déplacement tumoral, c'est faire le jeu de la tumeur et amplifier son action délétère. Mais c'est aussi forcer la cellule cancéreuse à sortir de son confort et perdre ses repères, et c'est peut-être par ce genre de manipulation audacieuse que nous connaissons davantage les limites de la maladie cancéreuse. Et si nous pouvions interrompre le voyage dans l'organisme d'une cellule métastatique pour la forcer à regagner son compartiment tissulaire original. Comment pourrions-nous agir sur la métastase hépatique par exemple pour lui intimer l'ordre de prendre le chemin inverse pour rejoindre le foie d'où elle s'est échappée? L'idée est utopique, voire saugrenue à présent, mais demain peut-être pourrions-nous agir sur le rétro-traffic des cellules tumorales dans l'organisme pour amener les cellules circulantes vers un site sanctuaire opérable ou tout au moins chimiosensible [11]. Mais pour le moment, les agents chimiotactiques cancer-spécifique ne sont pas légion.

## Les dommages collatéraux

Toutes les guerres font malheureusement des victimes innocentes. Les armes chimiques utilisées pour le traitement du cancer sont censées détruire les cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines. Mais la sélectivité est toute relative, et la plupart des médicaments utilisés en chimiothérapie présentent une toxicité hématologique non négligeable. Celle-ci est particulièrement importante pour les inhibiteurs de la topoisomérase II, notamment les épipodophylotoxines (étoposide, téniposide), les anthracyclines et les anthracénediones (daunomycine,

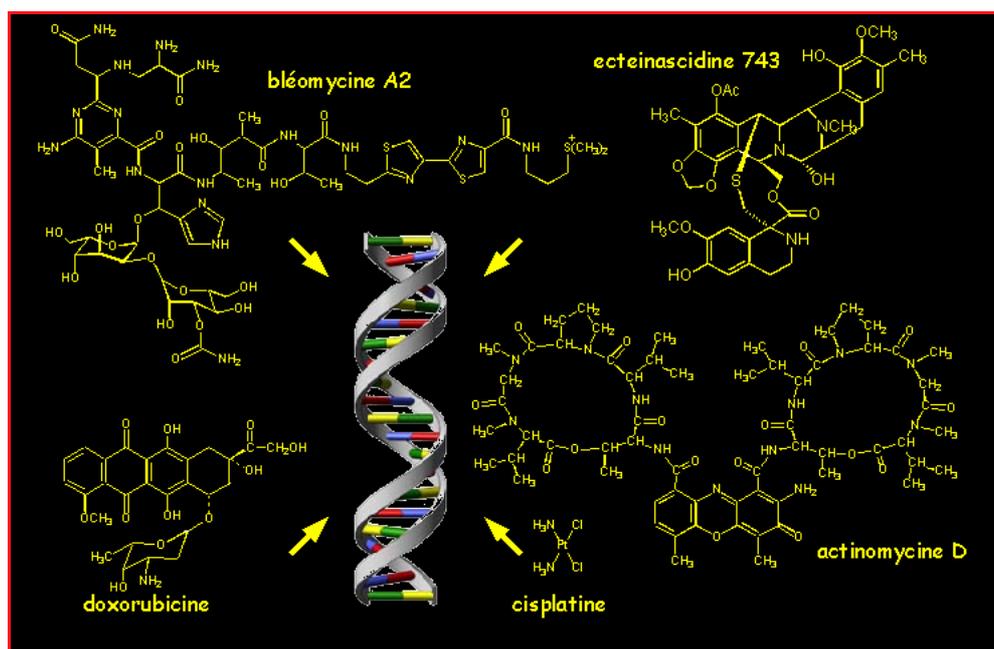


Figure 3 - La double hélice d'ADN constitue le récepteur de nombreux médicaments anticancéreux anciens (actinomycine, cisplatine, doxorubicine, bléomycine A2) et nouveaux (ecteinascidine 743).

mitoxantrone). Il est désormais bien établi que ces produits présentent une activité leucémogène importante. Ces dernières années, les lésions du matériel génétique induites par l'étoposide ont été bien caractérisées. Elles touchent principalement la région chromosomique 11q23 et plus spécifiquement le gène *MLL* dont la translocation conduit à l'expression d'une protéine chimérique impliquée dans la leucémogénèse. Induire une leucémie en voulant soigner un cancer, cela ressemble à un mauvais scénario de film d'horreur. C'est pourtant une triste réalité, certes peu fréquente, mais néanmoins occasionnelle et redoutable. Réduire les effets secondaires néfastes, surtout ceux aux conséquences graves sur le plan médical et psychologique, est aussi important que de tenter d'améliorer l'efficacité d'un médicament donné.

## Conclusion

C'est une longue guerre harassante que mènent les pharmaco-chimistes depuis près d'un demi-siècle contre le cancer. Des batailles décisives ont été remportées, mais la guerre fait toujours rage, plus que jamais d'ailleurs avec l'avènement de ce nouveau plan d'action national fondé sur des pôles d'excellence et un institut central représentant l'organe de pilotage stratégique pour lancer de nouvelles phases d'attaque contre le cancer. L'arsenal thérapeutique s'est étoffé peu à peu et se compose de spécialités anciennes mais toujours forts utiles, et de spécialités nouvelles agissant de manière moins brutale et plus spécifique. Le cocktail favori du chimiothérapeute à base de 5FU-cisplatine-méthotrexate-anthracycline laisse place peu à peu à des molécules chimiques plus finement adaptées à la nature propre de la tumeur traitée et de son environnement. Le chimiste se nourrit des avancées structurales et fonctionnelles apportées par le biologiste pour concevoir de nouveaux agents antitumoraux et de nouveaux outils moléculaires qui guideront à leur tour le

biologiste vers une meilleure connaissance de la physiologie du cancer. Le renforcement de l'interface chimie-biologie est certainement l'une des clés pour lutter plus efficacement contre le cancer.

## Références

- [1] Capdeville R., Buchdunger E., Zimmermann J., Matter A., *Nature Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, p. 493.
- [2] Eisenberg B.L., von Mehren M., *Expert Opin Pharmacother.*, **2003**, 6, p. 869.
- [3] Gilman A., Philips F.S., *Science*, **1946**, 103, p. 409.
- [4] Clarke P.A., te Poele R., Wooster R., Workman P., *Biochem. Pharmacol.*, **2001**, 62, p. 1311.
- [5] Kaiser J., *Science*, **2003**, 299, p. 1297.
- [6] Heston W.E., Levillain W.D., *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **1953**, 82, p. 457.
- [7] Bullman T., Kang H., *Ann. Epidemiol.*, **2000**, 10, p. 333.
- [8] Hurley L.H., *Nature Rev. Cancer*, **2002**, 2, p. 188.
- [9] Hill C., Doyon F., *Bull Cancer*, **2003**, 90, p. 207.
- [10] Scappaticci F.A., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2003**, 12, p. 923.
- [11] Brudnak M.A., Hoener S.G., *Medical hypotheses*, **2003**, 60, p. 603.
- [12] Hanahan D., Weinberg R.A., *Cell*, **2000**, 100, p. 57.



### Christian Bailly

Après avoir occupé les fonctions de directeur de recherche et de chef de laboratoire (laboratoire de pharmacologie antitumorale\*) à l'Inserm, Christian Bailly a quitté temporairement l'Inserm pour occuper des fonctions dans l'industrie pharmaceutique et est actuellement directeur du département de cancérologie expérimentale à l'Institut de Recherches Pierre Fabre à Castres.

\* Inserm UR 524 et Laboratoire de pharmacologie antitumorale du Centre Oscar Lambret, Institut de Recherches sur le Cancer de Lille, Place de Verdun, 59045 Lille.  
Courriels : [bailly@lille.inserm.fr](mailto:bailly@lille.inserm.fr)  
et [christian.bailly@pierre-fabre.com](mailto:christian.bailly@pierre-fabre.com)

