

L'oncologie – un moteur de progrès médical

Bernhard Pestalozzi

Klinik und Poliklinik für Onkologie, Universitätsspital, Zürich

Le développement de l'imatinib, utilisé depuis 2001 dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, a ouvert une ère nouvelle en oncologie, celle des traitements moléculaires ciblés («targeted»). L'imatinib a été conçu comme un inhibiteur de la bcr-abl-tyrosine-kinase, qui joue un rôle pathogénique par l'intermédiaire de la translocation t(9;22). Ce médicament a littéralement bouleversé le traitement de la leucémie myéloïde chronique, ainsi que celui des tumeurs du stroma gastro-intestinal. Il a ainsi établi la preuve que des connaissances de biologie cellulaire pouvaient conduire à des succès thérapeutiques sur le terrain. L'industrie pharmaceutique a depuis lors consacré un très important effort de recherche à ce type de médicaments et aux inhibiteurs de molécules intracellulaires, extracellulaires ou membranaires, intervenant dans le développement du cancer. L'oncologie a ainsi été dynamisée de manière absolument extraordinaire. La complexité de ces nouveaux modes d'action, mais également les coûts importants inhérents à ces nouvelles substances constituent néanmoins aujourd'hui un véritable défi pour les médecins praticiens, pour les patients et pour les assureurs.

Nous aimerions dès lors attirer l'attention sur un aspect positif de cette dynamique. Le développement de médicaments oncologiques a conduit à de nouvelles acquisitions dans de nombreux autres domaines de la médecine. Le tableau 1 [↔](#) en donne quelques exemples. On peut dire sché-

matiquement que ce développement suit le chemin suivant: on teste un nouvel inhibiteur chez des patients cancéreux prêts à prendre les risques liés à l'expérimentation. Le médicament s'avère avoir certains effets, mais également des effets indésirables encore inédits. Pour mieux gérer ces effets indésirables d'un nouveau genre, les oncologues doivent demander assistance à leurs collègues d'autres spécialités et les cliniciens apprennent ensemble, dans le cadre des essais de phase I, II et III, comment maîtriser ces problèmes par des adaptations des doses, par une surveillance étroite des patients et par le recours à certaines contre-mesures. Il n'est pas rare que les spécialistes appelés à la rescousse émettent de nouvelles idées qu'ils peuvent ensuite tester dans leur propre environnement. La cardiologie étudie par exemple le rôle des voies HER2 dans la régénération des cardiomyocytes. La néphrologie profite des connaissances acquises sur le VEGF des podocytes comme facteur trophique de la membrane glomérulaire. Les inhibiteurs des multikinases sunitinib et sorafénib peuvent entraîner de nombreux effets indésirables cutanés, thyroïdiens et cardiaques. Ils intéressent par conséquent à la fois les dermatologues, les endocrinologues et les cardiologues. Les inhibiteurs de l'EGFR entraînent régulièrement et de manière dose-dépendante des rashes acnéiformes, une dermatite folliculaire et pour finir une atrophie cutanée, ce qui stimule la recherche sur la physiopathologie et le traitement dermatologique.

Tableau 1. Le chemin de l'effet secondaire à la recherche.

Médicament; cible	Indication oncologique	Effets indésirables	Domaine de recherche
Trastuzumab; HER2 Lapatinib; HER2/EGFR	HER2-pos. Cancer du sein	Cardiotoxicité (↓fraction d'éjection)	Mécanisme de la cardiotoxicité
Bévacizumab; VEGF	Cancer du sein, cancer colorectal, cancer bronchique	Protéinurie, hypertension artérielle, microangiopathie thrombotique; thromboembolies	Interaction podocytes – membrane glomérulaire; fonction endothéliale
Sunitinibe, Sorafénibe; VEGFR, PDGFR	Cancer rénal, cancer hépatocellulaire	Hyperkératose palmo-plantaire, hypothyroïdie, cardiopathie (↑QTc)	Mécanismes de la toxicité cutanée, thyroïdienne, cardiaque
Cétuximab; EGFR Erlotinibe; EGFR	Cancer colorectal, cancer tête et cou, cancer bronchique	Folliculite pustuleuse, dermatite xérotique, paronychie; diarrhées	Signification des voies EGFR pour les kératinocytes, annexes cutanées; tractus digestif
Temsirolimus, Everolimus; mTOR	Tumeurs neuroendocrines, cancer rénal	Pneumonie interstitielle	Mécanisme de la pneumopathie
Rituximab; CD20	Lymphome à cellules B	Immunosuppression	Maladies auto-immunes
Bisphosphonates; ostéoclastes	Métastases osseuses	Nécrose mandibulaire, troubles de la croissance	Remodeling osseux

EGFR = epithelial growth factor receptor; HER2 = human epithelial (growth factor) receptor 2; mTOR = mammalian target of rapamycin; PDGFR = platelet derived growth factor receptor; QTc = intervalle QT corrigé pour la fréquence; VEGF = vascular endothelial growth factor (ligand); VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

Même la médecine dentaire se préoccupe aujourd'hui des patients oncologiques; l'ostéonécrose mandibulaire est en effet une complication tardive inattendue des bisphosphonates.

Parfois ce ne sont pas les effets indésirables, mais les effets thérapeutiques proprement dits qui suscitent l'intérêt d'autres disciplines médicales. Les inhibiteurs du mTOR étaient utilisés à l'origine comme immunosuppresseurs en médecine de transplantation. L'un des effets indésirables les plus redoutés de ces substances était la pneumonie interstitielle. Aujourd'hui, les inhibiteurs du mTOR sont testés en oncologie à une plus large échelle. A l'inverse, le rituximab, un inhibiteur anti-CD20 qui avait d'abord été utilisé en oncologie pour le traitement des lymphomes malins non-hodgkiniens à cellules B, a trouvé aujourd'hui de

nouveaux champs d'applications, aussi bien dans le domaine de la médecine de transplantation que dans celui des maladies auto-immunes en rhumatologie.

La liste présentée dans le tableau 1 pourrait encore s'allonger, mais nous ne prétendons pas ici à l'exhaustivité. Il ne s'agit pas non plus de suggérer que l'oncologie serait le seul moteur de progrès médical. Mais le développement évoqué ci-dessus donne tout de même une idée de l'importance de l'oncologie en médecine interne, de la complexité croissante des thérapies oncologiques et donc de la nécessité d'une excellente collaboration interdisciplinaire, tant au niveau de la recherche que dans la pratique clinique quotidienne.

Correspondance:
Prof. Bernhard Pestalozzi
Leitender Arzt a.i.
Klinik und Poliklinik für Onkologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
bernhard.pestalozzi@usz.ch