



Espace offert par le support

Grâce à l'engagement des bénévoles,
Sarah a vu son rêve se réaliser.

Pour que d'autres enfants et adolescents
gravement malades puissent vivre une parenthèse
enchantée dans leur combat contre la maladie,
l'Association Petits Princes a besoin de vous.

DEVENEZ BÉNÉVOLE

01 43 35 49 00

www.petitsprinces.com

**RÉALISEZ
LES RÊVES
DES ENFANTS
GRAVEMENT
MALADES.**

Chaque jour, un rêve d'enfant est réalisé.

www.pourlascience.fr

170 bis boulevard du Montparnasse – 75014 Paris
Tél. 01 55 42 84 00

GROUPE POUR LA SCIENCE

Directrice des rédactions: Cécile Lestienne

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin

Maquettiste: Ingrid Leroy

POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef: Maurice Mashaal

Rédactrice en chef adjointe: Marie-Neige Cordonnier

Rédacteurs: François Savatier, Sean Bailly

Développement numérique: Philippe Ribeau-Gésippe

Community manager: Jonathan Morin

Conception graphique: William Londiche

Directrice artistique: Céline Lapert

Maquette: Pauline Bilbault, Raphaël Queruel,
Ingrid Leroy

Révisseuse: Anne-Rozenn Jouble

Marketing & diffusion: Arthur Peys

Direction du personnel: Olivia Le Prévost

Direction financière: Cécile André

Fabrication: Marianne Sigogne et Olivier Lacam

Directeur de la publication et gérant: Frédéric Mériot

Anciens directeurs de la rédaction: Françoise Pétry
et Philippe Boulanger

Conseiller scientifique: Hervé This

Ont également participé à ce numéro:

Maud Bruguière, Capucine Jahan, William Rowe-Pirra

PRESSE ET COMMUNICATION

Susan Mackie

susan.mackie@pourlascience.fr • Tél. 01 55 42 85 05

PUBLICITÉ France

stephanie.jullien@pourlascience.fr

ABONNEMENTS

Abonnement en ligne: <http://boutique.pourlascience.fr>

Courriel: pourlascience@abopress.fr

Tél.: 03 67 07 98 17

Adresse postale: Service des abonnements

Pour la Science – 19 rue de l'Industrie – BP 90053

67402 Illkirch Cedex

Tarifs d'abonnement 1 an (16 numéros)

France métropolitaine: 79 euros – Europe: 95 euros

Reste du monde: 114 euros

DIFFUSION

Contact kiosques: À Juste Titres ; Benjamin Boutonnet

Tél. 04 88 15 12 41

Information/modification de service/réassort:

www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN

Editor in chief: Mariette DiChristina

President: Dean Sanderson

Executive Vice President: Michael Florek

Toutes demandes d'autorisation de reproduire, pour le public français ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou les documents contenus dans la revue « Pour la Science », dans la revue « Scientific American », dans les livres édités par « Pour la Science » doivent être adressées par écrit à « Pour la Science S.A.R.L. », 162 rue du Faubourg Saint-Denis, 75010 Paris.

© Pour la Science S.A.R.L. Tous droits de reproduction, de traduction, d'adaptation et de représentation réservés pour tous les pays. La marque et le nom commercial « Scientific American » sont la propriété de Scientific American, Inc. Licence accordée à « Pour la Science S.A.R.L. ».

En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente revue sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français de l'exploitation du droit de copie (20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Origine du papier : Italie

Taux de fibres recyclées : 0%

« Eutrophisation » ou « Impact sur l'eau » :

Prot 0.008kg/tonne

Ce produit est issu de forêts gérées durablement

et de sources contrôlées.



10-32-2813

/ Certifié PEFC / pefc-france.org

ÉDITORIAL



LOÏC MANGIN
Rédacteur
en chef adjoint

Multiplier les points de vue

Selon le dernier baromètre publié par Santé Publique France, qui dépend du ministère de la Santé, le cancer est aux yeux des Français la maladie la plus grave (loin devant le sida et les maladies cardiovasculaires). La moitié des personnes interrogées l'associent à la mort et à des traitements lourds aux effets secondaires importants. Qui plus est, le cancer n'épargnerait personne. Pourquoi une telle frayeur ?

Une des raisons tient sans doute à l'apparente impuissance de la médecine à venir à bout de cette maladie. Les plans Cancer se sont succédé, l'investissement financier est massif, le nombre de chercheurs impliqués très élevé... et pourtant, le cancer reste une des principales causes de mortalité.

Le tableau n'est néanmoins pas aussi sombre qu'on le croit. De fait, des progrès incontestables ont été accomplis dans les traitements et, pour certains, on peut même parler de révolutions thérapeutiques, par exemple dans le cas de leucémies particulières. On estime qu'aujourd'hui, on guérit en moyenne un cancer sur deux, contre un sur cinq à la fin des années 1940.

Cela reste très insuffisant. Le temps est donc venu de regarder le cancer sous des angles inédits, de sortir du cadre du « tout génétique » pour identifier d'autres mécanismes à l'œuvre dans le déclenchement et le développement des tumeurs. Les articles de ce *Hors-Série* confirment le bien-fondé de cette démarche : plusieurs nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses sont au rendez-vous.

SOMMAIRE

POUR LA
SCIENCE
HORS-SÉRIE

N° 99

Mai-Juin 2018

CANCER

L'ARSENAL DES NOUVELLES THÉRAPIES

Constituez
votre collection
de *Hors-Séries*
Pour la science
Tous les numéros
depuis 1996

pouirlascience.fr



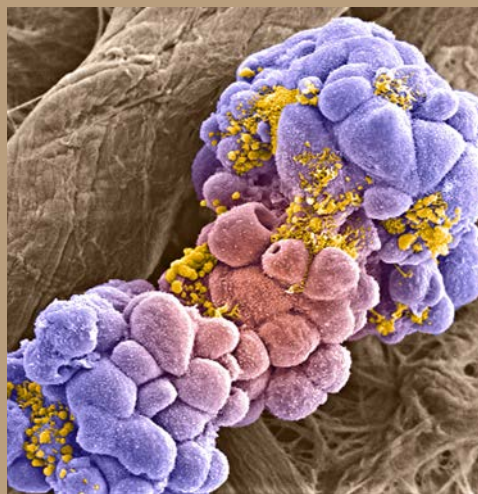
En couverture:

© Getty Images/Steve Gschmeissner/
Science Photo Library

P. 6 Repères

Glossaire, infographies...
l'indispensable pour apprécier ce numéro.

P. 10
Avant-propos
HUGUES DE THÉ
Malgré des révolutions
thérapeutiques, le cancer
tue encore trop. On doit
encourager la créativité.



UN NOUVEAU REGARD

P. 16 Entretien

« L'émergence des organes
chez l'embryon révèle le rôle
des contraintes mécaniques
dans le cancer »

Emmanuel Farge

P. 20

Le cancer selon Darwin

Frédéric Thomas et Benjamin Roche

La théorie de l'évolution apporte une autre vision
du cancer et de nouvelles pistes de traitement.

P. 26

**Des cellules souches
au cœur des tumeurs**

Jean-Pascal Capp

La présence de cellules souches dans les
tumeurs oblige à repenser la cancérogenèse.

P. 34

**Épigénétique:
la nouvelle pièce du puzzle**

Souhila Medjkane

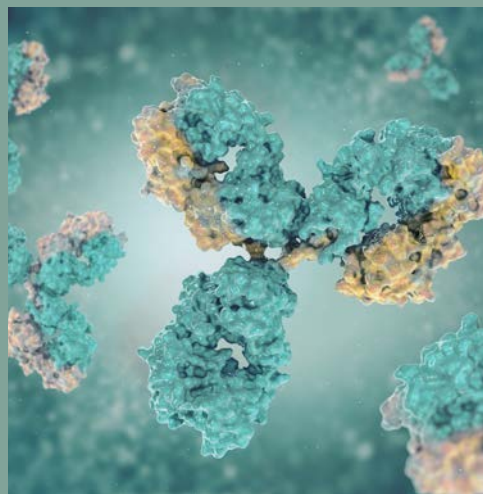
De nouveaux médicaments sont fondés sur
les processus régulant l'expression des gènes.

P. 40

De l'importance de rester en contact

Jean-Pascal Capp

Et si les cancers étaient la conséquence d'un
défaut de communication entre les cellules?



RÉVEILLER L'IMMUNITÉ

P. 48

Des virus anticancer

Douglas Mahoney, David Stojdl et Gordon Laird
Des virus conçus pour cibler les cellules tumorales sont d'une redoutable efficacité.

P. 56

Des OGM tueurs de tumeurs

Avery Posey, Carl June et Bruce Levine
Largués dans le corps, les lymphocytes T CAR viennent à bout de certains cancers avancés.

P. 62

Pas de plan de paix avec le cancer

Karen Weintraub
Plusieurs traitements récemment mis au point réarment le système immunitaire.

P. 70

Débrider l'immunité

Jedd Wolchok
Un nouveau type de traitements réactive le système immunitaire bloqué par les cancers.

P. 78 Entretien

« Pour une meilleure efficacité, l'avenir de l'immunothérapie passera par son association avec d'autres thérapies »

Emanuela Romano



ET LE PATIENT DANS TOUT ÇA?

P. 82

Faire parler une goutte de sang

François-Clément Bidard et Stéphanie Descroix
On sait détecter cellules cancéreuses et ADN tumoral lors d'une simple prise de sang.

P. 90

Le cancer se joue aussi dans la tête

Volker Tschuschke
Les liens entre psychologie, immunité et oncologie sont solidement établis.

P. 96 Entretien

« Contre le cancer, la médecine personnalisée est déjà une réalité »

Fabrice André

P. 100

La face cachée du dépistage

Cyrille Delpierre et Pascale Grosclaude
Le surtraitement des cancers peu évolutifs est un effet pervers du dépistage précoce.

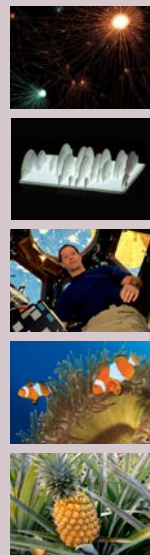
P. 104 Entretien

« Le taux de mortalité par cancer a peu évolué: on ne peut pas prétendre que l'on sait guérir cette maladie! »

Mireille Gettler-Summa

P. 108

À lire en plus



RENDEZ-VOUS

par Loïc Mangin

P. 110

Rebondissements

La vérité est plus lente que le mensonge • Contre le diabète, mangez des fibres!
• Dès l'aube, à l'heure où pâlit la raie à 21cm • Bonne année à la nécropole

P. 114

Données à voir

Margarita Benitez et Markus Vogl ont transformé 51 Super Bowls en autant de sculptures qui racontent les matchs.

P. 116

Les incontournables

Des livres, des expositions, des sites internet, des vidéos, des podcasts... à ne pas manquer.

P. 118

Spécimen

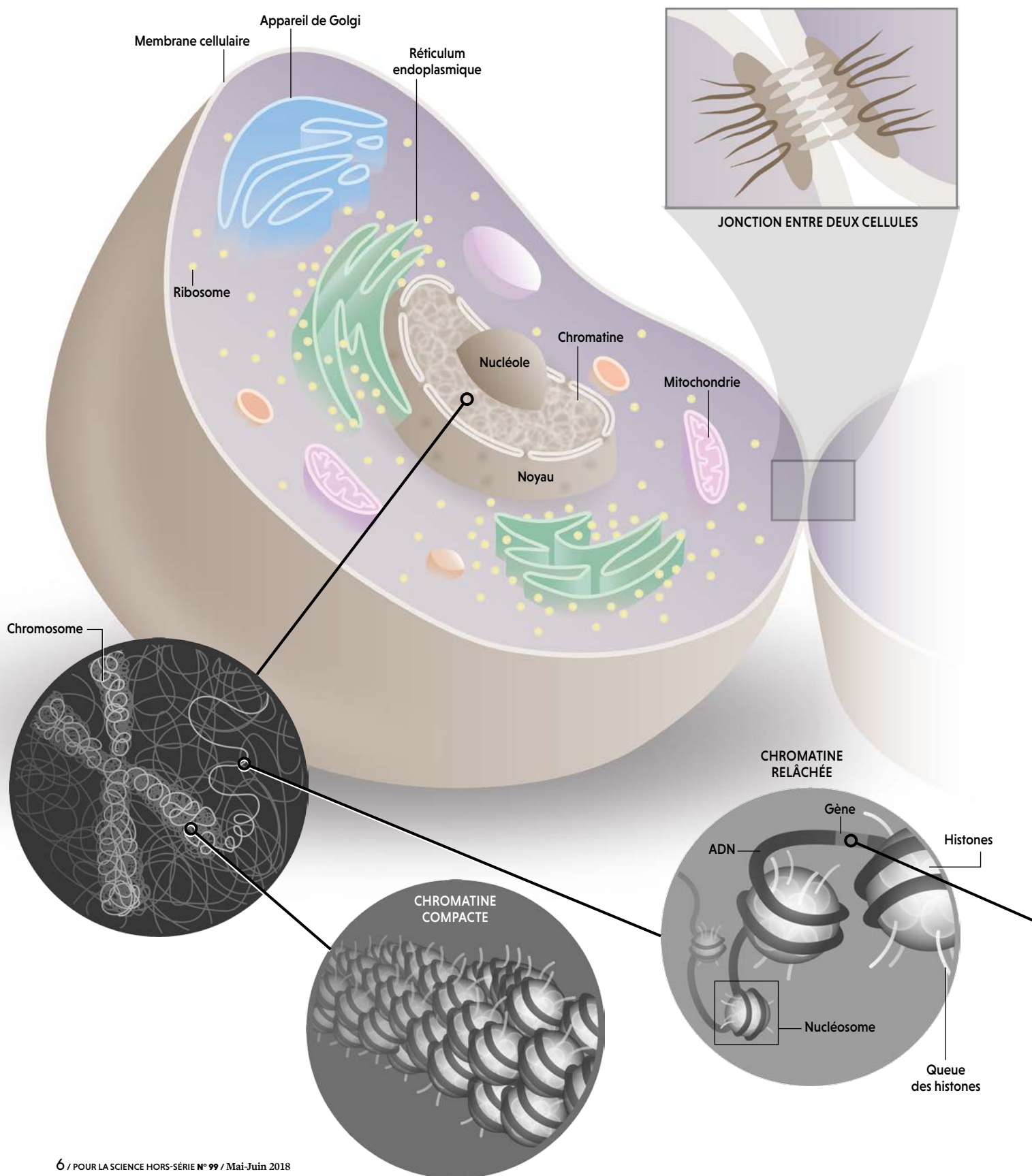
Le clown et le papillon

P. 120

Art & Science

L'homme de l'ananas

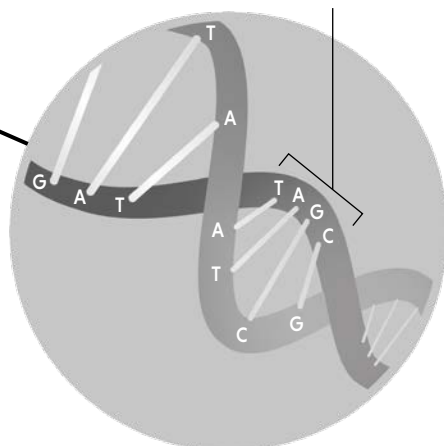
Anatomie d'une cellule



Ils ont participé à ce numéro

La biologie du cancer est complexe et implique de nombreux acteurs. De même, les divers types de traitements mettent en jeu des mécanismes élaborés. Un glossaire des termes techniques employés dans ce numéro s'impose pour l'apprécier.

Séquence du gène



© Marie Marry

● Adénocarcinome

Tumeur maligne d'une glande ou d'une muqueuse. Voir « *Carcinome* ».

● Adénome

Tumeur bénigne d'une glande ou d'une muqueuse. Voir « *Adénocarcinome* ».

● Angiogenèse

Formation de nouveaux vaisseaux sanguins par une tumeur maligne.

● Anticorps

Molécule naturelle fabriquée par des lymphocytes B qui reconnaît un antigène particulier et participe à la neutralisation des cellules qui le porte.

● Anticorps monoclonal

Anticorps produit en laboratoire destiné à bloquer des cellules cancéreuses en reconnaissant un de leurs antigènes.

● Antigène

Substance que le système immunitaire reconnaît comme étrangère.

● Apoptose

Mort programmée des cellules. Les cellules cancéreuses perdent cette propriété.

● Biopsie

Prélèvement d'un fragment de tissu afin d'établir un diagnostic.

● Carcinome

Cancer qui se développe à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse...), c'est-à-dire où les cellules sont jointives et serrées. Voir « *Sarcome* ».

● Cellule souche

Cellule capable de se différencier en plusieurs types cellulaires.

● Cellule souche cancéreuse

Cellule cancéreuse aux propriétés de cellule souche : en se multipliant, elle donne naissance à différents types de cellules cancéreuses.

● Chimiothérapie

Médicament destiné à détruire les cellules cancéreuses.

● Crabe

Le mot *cancer*, en latin, signifie « crabe ». On doit cette association à Hippocrate, selon qui le *cancer* « a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds ».

● Différenciation

Processus par lequel des cellules se spécialisent en un type cellulaire.

● Épithérapie

Ensemble de traitements visant à corriger les défauts épigénétiques à l'origine des cancers. Ces anomalies modifient l'expression des gènes, dont la séquence est pourtant intacte, sans mutation.

● Essai clinique

Étude scientifique menée avec des patients pour rechercher de meilleures modalités de prise en charge du cancer.

● Essai thérapeutique

Étude dont l'objectif est de tester un nouveau traitement.

● Expression aléatoire des gènes

L'expression des gènes peut avoir un caractère aléatoire, dépendant des rencontres entre diverses molécules dans la cellule.

● Expression des gènes

Ensemble des étapes qui conduisent de la lecture d'un gène (dans l'ADN du noyau) à la production de la protéine qu'il code.

● Gène

Fragment d'ADN qui code une protéine.

● Immunothérapie

Traitement qui vise à stimuler le système immunitaire, parfois bloqué par les tumeurs, et à le diriger contre les cellules cancéreuses.

● Leucémie

Cancer des cellules de la moelle osseuse produisant les cellules sanguines.

● Lymphome

Cancer du système lymphatique.

● Lymphocytes B

Globules blancs produisant des anticorps.

● Lymphocytes T

Globules blancs, de différentes catégories, impliqués dans l'immunité dite cellulaire : ils sont en contact direct avec les éléments à éliminer.

● Mélanome

Cancer de la peau ou des muqueuses, qui se développe à partir des mélanocytes (les cellules pigmentées).

● Métastase

Tumeur secondaire qui se développe à partir d'une cellule échappée de la tumeur première.

● Mutation

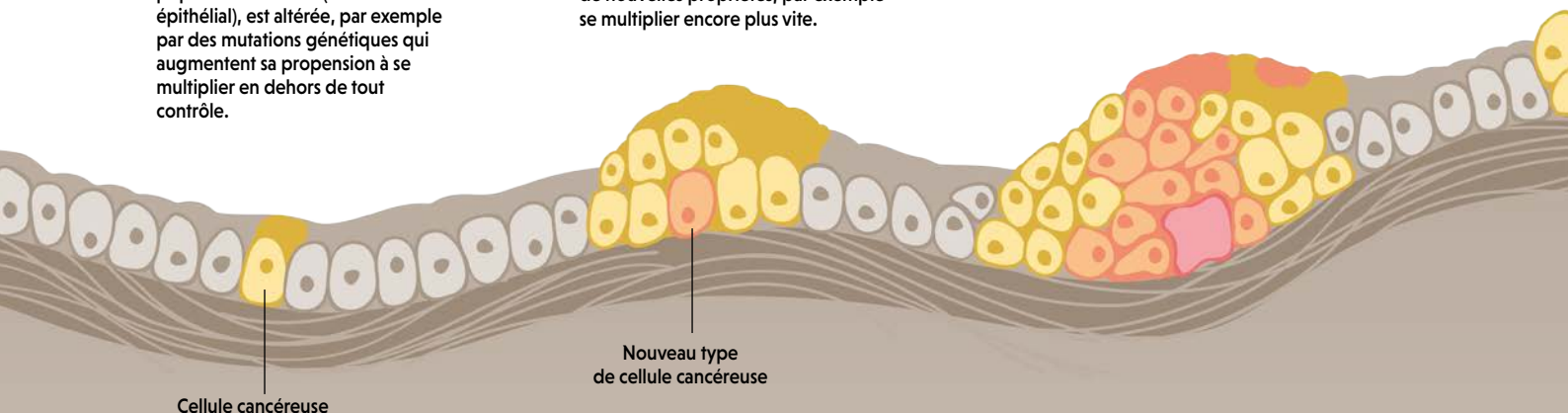
Altération de la séquence (l'ordre des lettres A, T, C et G) d'un gène.

Les étapes de la cancérogenèse

Le développement d'une tumeur commence quand une cellule dite initiatrice (*en jaune*), au sein d'une population normale (ici un tissu épithélial), est altérée, par exemple par des mutations génétiques qui augmentent sa propension à se multiplier en dehors de tout contrôle.

La cellule altérée et ses descendantes ont toujours un aspect normal, mais elles sont en trop grand nombre (on parle d'hyperplasie). Parmi ces cellules, une peut subir de nouvelles modifications (*en orange*) et adopter de nouvelles propriétés, par exemple se multiplier encore plus vite.

L'aspect et la forme des cellules cancéreuses, toujours plus nombreuses, changent (*en rose*). On parle cette fois de dysplasie. L'hétérogénéité de la tumeur augmente toujours plus.



● Mutation motrice

Altération d'un gène qui joue un rôle important dans la progression d'un cancer, par opposition aux mutations passagères.

● Oncogène

Gène dont l'expression favorise l'apparition ou le développement d'une tumeur.

● Radiothérapie

Utilisation de rayonnements pour traiter localement un cancer.

● Rémission

Diminution, voire disparition des signes ou des symptômes du cancer.

● Sarcome

Tumeur née dans le tissu conjonctif, cartilagineux, osseux... des tissus peu organisés. Voir « Carcinome ».

● Suppresseur de tumeur

Gènes dont l'expression freine ou empêche le développement d'une tumeur. Dans un cancer, ils sont souvent altérés.

● Thérapie ciblée

Traitement qui, à l'inverse des chimiothérapies, cible une particularité des cellules cancéreuses. Les anticorps, les inhibiteurs, les immunothérapies... sont des thérapies ciblées.

● Tumeur bénigne

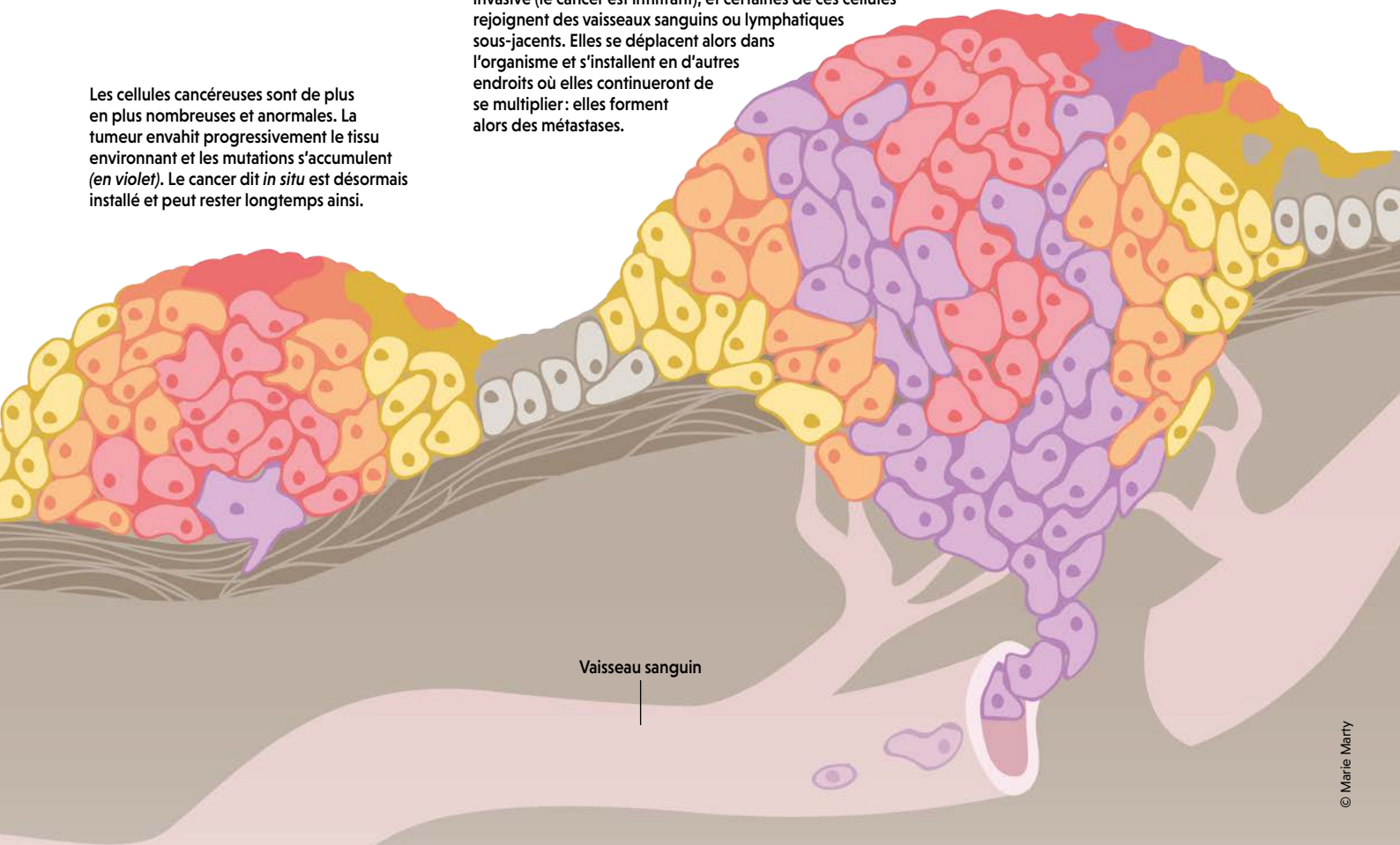
Cette tumeur ne pouvant donner lieu à des métastases est non mortelle. Elle peut parfois devenir maligne.

● Tumeur maligne

Prolifération localisée et non contrôlée par l'organisme de cellules altérées génétiquement. Ces cellules peuvent former des métastases et, en endommageant des organes vitaux, entraîner la mort.

Les cellules cancéreuses sont de plus en plus nombreuses et anormales. La tumeur envahit progressivement le tissu environnant et les mutations s'accumulent (en violet). Le cancer dit *in situ* est désormais installé et peut rester longtemps ainsi.

Les frontières du tissu sain sont rompues, la tumeur devient invasive (le cancer est infiltrant), et certaines de ces cellules rejoignent des vaisseaux sanguins ou lymphatiques sous-jacents. Elles se déplacent alors dans l'organisme et s'installent en d'autres endroits où elles continueront de se multiplier: elles forment alors des métastases.



HUGUES DE THÉ



« Malgré des révolutions thérapeutiques, le cancer tue encore trop. On doit encourager la créativité »

Peut-on dresser un état des lieux de la recherche sur le cancer ?

Hugues de Thé : Un petit historique s'impose. Le cancer est encore aujourd'hui diagnostiqué par des images. À partir d'une biopsie, on examine une couche très mince au microscope pour se prononcer, parfois avec difficulté. Pendant une centaine d'années, les anatomopathologistes se sont échangé des lames et ont confronté leurs avis, parfois divergents, pour améliorer leur expertise.

On a ainsi construit un corpus de savoirs autour de ces images, mises en relation avec l'évolution clinique de la maladie, soit spontanée soit après un traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...). Durant ce siècle, des traitements ont été mis au point, assez empiriquement. Par exemple, les cancers du testicule sont guéris par le cisplatine, les cancers du sein par des antihormones.

BIO EXPRESS

1959
Naissance
à Marseille.

1984
Interne des
hôpitaux de Paris.

1989
Thèse en médecine.

1995
Professeur
à l'hôpital Saint-
Louis, à Paris.

2014
Professeur au
Collège de France,
titulaire de la chaire
Oncologie cellulaire
et moléculaire.

Cette situation a perduré jusque dans les années 1980 et 1990. À cette époque, on a commencé à découvrir les anomalies génétiques à l'origine de certains cancers. Ce fut d'abord le cas pour les leucémies, simples, car elles résultent assez souvent de quelques anomalies, comme d'une translocation: deux chromosomes se cassent et se recollent de façon anormale. Plusieurs leucémies ont ainsi été associées à de telles translocations récurrentes et on a pu alors assez facilement caractériser les gènes impliqués.

Pouvez-vous préciser ?

Hugues de Thé : On distingue deux types de leucémies selon la catégorie de cellules sanguines atteintes. Les leucémies lymphoïdes concernent les lymphocytes, les leucémies myéloïdes toutes les autres cellules sanguines. Ces leucémies n'ont pas les mêmes âges de survenue, les mêmes pronostics, les mêmes marqueurs de surface...

Schématiquement, dans certaines leucémies lymphoïdes, les translocations provoquent l'augmentation de l'expression de certains gènes maîtres de la prolifération. Les cassures chromosomiques juxtaposent des séquences d'ADN régulatrices à des gènes maîtres dont elles amplifient l'expression, un peu comme un variateur de son pour un morceau de musique.

Dans les leucémies myéloïdes, on retrouve plutôt des gènes dits de fusion, issus de deux fragments de gènes différents et raboutés pour n'en former qu'un seul, après le remaniement des chromosomes. Souvent, au moins l'un des deux gènes initiaux est très important dans le contrôle de la différenciation des cellules sanguines qui est *de facto* perturbée.

Ainsi, à partir des années 1990, la cancérologie passe d'une culture de l'image, fondée sur la morphologie cellulaire et riche d'un langage parfois très fleuri à une autre dont l'assise est génétique. Et l'espoir est grand ! Forts des modèles relativement simples des leucémies, dont la première utilité a été de fournir une classification, on imagine que l'on va rapidement tout comprendre et peut-être tout guérir.

Cet espoir n'a-t-il pas aussi été renforcé par la découverte des oncovirus ?

Hugues de Thé : En effet, un certain nombre de cancers sont liés à des virus. Si l'on sait rarement se débarrasser de ces microorganismes, on peut au moins limiter le risque de contamination, voire s'en prémunir par un vaccin. Les cancers du foie (liés à l'hépatite B) et du col de l'utérus (liés au papillomavirus) sont les deux modèles pour lesquels on dispose de vaccins efficaces.

L'oncologie virale a été extrêmement importante historiquement, les virus ayant été découverts avant les gènes. D'ailleurs, certains virus ont permis de découvrir des gènes du cancer. Dans les années 1950, des biologistes étaient persuadés que le cancer était une maladie exclusivement virale. Les virus du cancer ont été traqués pendant trente ans, ce qui fut une des difficultés de la recherche sur les cancers ! On en a trouvé, indiscutablement, mais les cancers d'origine virale néanmoins restent rares.

Reprenons notre histoire. Les espoirs que j'évoquais ont rapidement dû être tempérés, car les leucémies ne sont pas représentatives de tous les cancers. Elles résultent souvent de quelques (1, 2 ou 3) anomalies génétiques, alors que dans la plupart des tumeurs solides, la transformation cancéreuse est le fruit d'une

accumulation d'événements génétiques qui transforment progressivement une cellule normale en une cellule cancéreuse.

Face à une telle complexité, on est facilement désespéré. Dans certaines tumeurs très évoluées, impossible de s'y retrouver tant le génome a été remanié : des chromosomes ont été perdus, d'autres gagnés, les translocations et les mutations sont multiples... Parmi toutes ces anomalies, certaines sont causales et d'autres ne sont que de simples conséquences de l'instabilité génétique et de la prolifération rapide de ces cellules. Les progrès techniques de ces quinze dernières années aident à s'y retrouver et révèlent comment le génome a été transformé. Ces « photographies » du génome ont remplacé les images des cellules.

On estime que dans les tumeurs solides, au milieu de ce désastre génétique, entre cinq et six anomalies sont absolument maîtresses dans la cancérisation des cellules. Cela pose tout de suite des difficultés de modélisation, et notamment de reconstitution de la chronologie de ces mutations. Les problèmes sont d'ordre combinatoire.

Ajoutons à cette complexité génétique l'hétérogénéité des tumeurs dans lesquelles les cellules cancéreuses ne sont pas toujours génétiquement identiques. Les anomalies varient d'un bout à l'autre de la tumeur. La vision simpliste des débuts s'est effacée. La biologie du cancer est désormais parsemée de défis à relever, et ce d'autant plus que les tumeurs solides sont les plus meurtrières.

N'y a-t-il pas un problème d'ordre épistémologique à regrouper sous le même nom de cancer des maladies qui sont finalement assez disparates ?

Hugues de Thé : Tout à fait. Dans le cas des leucémies, on arrive désormais à des définitions parfois tellement fines que le cancer devient presque une collection de maladies orphelines, chacune très rare. Toutefois, ces maladies rares se comportent de façon très similaire et constituent ainsi

« Dans les années 1950, des biologistes étaient persuadés que le cancer était exclusivement viral »

un groupe homogène. Un cancer est en fin de compte la conséquence d'une cellule qui se met à croître de façon désordonnée et envahit progressivement l'organisme.

Le très grand nombre d'anomalies génétiques dans les tumeurs solides nous conduit directement à la plus récente des révolutions en cancérologie, l'immunothérapie, car certaines de ces tumeurs vont devenir reconnaissables par le système immunitaire. C'est particulièrement vrai pour les tumeurs liées à des mutagènes, tels le tabac et le soleil, et celles associées à des défauts du système de réparation de l'ADN, comme dans certains cancers du côlon.

La multiplicité des mutations dans ces tumeurs se traduit par l'apparition de néoantigènes, c'est-à-dire des protéines absentes des cellules saines. Ces protéines vont donc être reconnues comme étrangères par le système immunitaire qui va les cibler et, au moins un temps, contenir la tumeur. Plus tard, le système immunitaire est neutralisé, bloqué par la tumeur dont la croissance redémarre. L'immunothérapie consiste à remettre en marche le système immunitaire pour qu'il s'attaque de nouveau à la tumeur.

Pour quels résultats ?

Hugues de Thé : Il y a des résultats absolument spectaculaires pour les mélanomes et très encourageants pour le poumon. Aujourd'hui, on ne sait pas encore très bien comment équilibrer la réaction immunitaire pour qu'elle ne s'attaque qu'à la tumeur, car le système immunitaire ainsi « débridé » s'attaque aussi à des cellules saines. Une des grandes questions actuelles est de savoir si ce type de traitement, qui indéniablement sauve des vies, sera généralisable pour toutes les tumeurs.

Je pense, dans l'idée de la collection de maladies orphelines, que certaines d'entre elles seront de bonnes cibles pour l'immunothérapie. Aujourd'hui, environ 200 000 patients dans le monde sont impliqués dans des essais cliniques liés à l'immunothérapie. On teste les

> quelques molécules disponibles sur des centaines de cancers différents. On est au milieu du gué, à attendre les résultats sur la survie et la guérison.

Outre l'immunothérapie, quels sont les autres domaines actifs ?

Hugues de Thé : La génomique descriptive a conduit à la génomique fonctionnelle, puis aux traitements ciblés. Grâce aux connaissances acquises en génomique, on a repéré une série de mutations qui se traduisent par l'activation d'enzymes nommées kinases. Le plus souvent, ces enzymes perçoivent un message à l'extérieur de la cellule, par exemple un facteur de croissance, et le répercutent à l'intérieur où, après une cascade de réactions, il déclenche des processus de prolifération et de mobilité.

On peut assez facilement neutraliser ces mutations activatrices en concevant chimiquement des inhibiteurs des kinases correspondantes. Ces thérapies ciblées prolongent parfois considérablement l'espérance de vie des patients, mais ne les guérissent encore que trop rarement pour que le traitement puisse être arrêté. Il y a donc un hiatus entre une maladie que dans certains cas on comprend très bien et des traitements à l'efficacité parfois limitée.

On doit ajouter les anticorps médicamenteux. Injectées, ces molécules vont spécifiquement reconnaître et détruire les cellules cancéreuses par des mécanismes divers. Le principe est relativement simple, mais il est resté longtemps un peu négligé. Pourtant, on connaît de beaux exemples de succès cliniques. Ainsi, le trastuzumab (Herceptin) est un anticorps qui se fixe sur la protéine HER-2 présente à la surface des cellules tumorales d'environ 15% des femmes atteintes d'un cancer du sein. En inhibant la croissance tumorale, il a largement amélioré le pronostic vital de ces patientes.

Face au cancer, il y a aujourd'hui deux approches conceptuelles. La première prône l'analyse des lésions génétiques afin de reconstruire la biologie des cellules porteuses de ces mutations. Ensuite, on peut imaginer des traitements, si possible ciblés, qui tuent ces cellules de façon efficace et sélective.

Dans l'autre vision, le système immunitaire est l'élément clé et les traitements doivent nécessairement le solliciter. Dans cette vision, les bases génétiques du cancer ont moins d'importance. Seuls comptent les néoantigènes : plus ils sont nombreux, plus l'immunothérapie sera efficace. Comme souvent, les progrès émergeront

sans doute d'une voie médiane entre ces deux visions pour aboutir, à moyen terme, à des traitements à la carte combinant ces approches suivant les types tumoraux.

Peut-on parler d'une relative impuissance ? Dans quelle mesure doit-on et peut-on élargir notre vision du cancer ?

Hugues de Thé : On guérit bien certains cancers, mais cette maladie tue encore beaucoup, notamment les tumeurs solides. Des révolutions thérapeutiques ont bien eu lieu (pour les leucémies de l'enfant, la maladie de Hodgkin...), et on en espère d'autres rapidement. Néanmoins, ces succès en demi-teinte inquiètent le grand public qui s'interroge : pourquoi si peu de progrès avec tant de nouveaux médicaments ?

Je pense que l'on ne s'est pas encore donné le temps de les utiliser au mieux. Un peu de patience et beaucoup d'essais cliniques innovants sont nécessaires pour

de la même histoire : la cellule vieillit et, dans un cas, échappe à tout contrôle, dans l'autre, s'arrête et disparaît.

Venons-en à vos travaux, pour lesquels vous venez de recevoir le prix Sjöberg. En quoi consistent-ils ?

Hugues de Thé : Je m'intéresse depuis la fin des années 1980 à la leucémie aiguë promyélocytaire, un cancer du sang qui résulte d'une unique translocation chromosomique. Mes travaux s'inscrivent dans la lignée de ceux de collègues chinois. Ainsi, Zheng Yi Wang, de l'université de Jiao Tong, à Shanghai, et ses collègues avaient montré que cette maladie est cliniquement sensible à l'acide rétinolique. Dérivée de la vitamine A, cette sorte d'hormone est une molécule de signalisation locale. Lors du développement embryonnaire, elle définit le devenir des cellules.

Les cliniciens chinois ont réussi là où les autres avaient échoué. On s'était rendu compte que l'acide rétinolique ralentit la

« Dans le monde, 200 000 patients sont impliqués dans des essais cliniques liés à l'immunothérapie »

comprendre quelles sont les bonnes combinaisons de médicaments ou approches thérapeutiques. Les améliorations seront progressives, comme elles le furent pour les leucémies infantiles. On en sait infiniment plus qu'il y a trente à quarante ans. Je crois qu'il faut laisser les chercheurs travailler, y compris les chercheurs cliniciens, et encourager l'imagination thérapeutique. De fait, beaucoup de traitements ont été trouvés un peu par hasard.

Cependant, le cancer reste intrinsèquement une maladie du désordre et du vieillissement. Quels que soient les succès, on ne fera que repousser la limite temporelle. Ce sera déjà un progrès, car un cancer est préférable à 85 ans plutôt qu'à 40. Mais comme l'espérance de vie en bonne santé doit augmenter, on doit retarder le plus possible la maladie, qu'il s'agisse d'un cancer ou d'une neurodégénérescence. D'ailleurs, ils sont un peu les deux facettes

progression tumorale, mais aucune tentative chez des patients n'aboutissait et l'idée fut alors abandonnée. On comprit bien plus tard les raisons de cet échec.

Les Européens utilisaient des molécules synthétiques légèrement différentes de l'hormone naturelle, qui n'avaient pas exactement les mêmes propriétés. C'est la réplique de la molécule naturelle que nos collègues chinois ont fabriquée et utilisée, avec succès : les malades qui l'ont reçue sont entrés en rémissions prolongées. Cette innovation thérapeutique, partie de Chine, s'est diffusée dans le monde entier, et notamment en France, où Laurent Degos l'a transposée cliniquement.

Connaît-on les mécanismes d'action ?

Hugues de Thé : Avec des collègues de l'institut Pasteur et de l'hôpital Saint-Louis, à Paris, notre première découverte a été que le récepteur à

l'acide rétinoïque (RAR) est la cible de la translocation. La translocation produit un gène hybride issu de la fusion du gène RAR et d'un autre gène nommé PML. La protéine PML-RAR ainsi codée correspond à une sorte de bug informatique: elle bloque la fonction du récepteur à l'acide rétinoïque et celle de la protéine PML normale.

Depuis quasiment 30 ans, nous essayons de comprendre comment PML-RAR rend cancéreuses des cellules normales. Et comment l'acide rétinoïque entrave ces cellules devenues cancéreuses. Initialement, on pensait que l'acide rétinoïque changeait la nature de la cellule cancéreuse, transformant une cellule leucémique en cellule inoffensive: c'est l'hypothèse de la différenciation. Nos travaux ont ensuite montré que l'acide rétinoïque favorise la dégradation de la protéine PML-RAR, ce phénomène étant celui qui arrête la prolifération.

Où intervient l'arsenic ?

Hugues de Thé : C'est une autre révolution thérapeutique que l'on doit à la même équipe de cliniciens chinois, dont Zhu Chen, colauréat du prix. Ils ont découvert que l'arsenic est aussi très actif contre la leucémie aiguë promyélocytaire. Ensemble, nous avons montré que l'arsenic comme l'acide rétinoïque détruit la protéine PML-RAR. Plus précisément, l'arsenic se fixe sur la partie PML de PML-RAR (l'acide rétinoïque se lie à RAR) et initie une cascade de dégradations dont on a décortiqué les mécanismes biochimiques. Ceci a d'ailleurs permis de découvrir une nouvelle voie de protéolyse.

En fin de compte, les deux médicaments, trouvés par hasard, ont le même effet, en l'occurrence détruire la protéine qui est à l'origine de la maladie, chacun par son bout. Ça paraît tout simple aujourd'hui, mais à l'époque personne ne croyait que la dégradation de PML-RAR était la bonne piste!

Qu'est-ce que cela contredisait ?

Hugues de Thé : Dans les années 1990, la régulation de la stabilité des protéines n'était pas très à la mode, et l'on connaissait mal les mécanismes de leur dégradation. L'idée que ces processus soient régulables par des médicaments n'était pas bien reçue.

Zhu Chen et moi avons proposé un modèle très hétérodoxe selon lequel la dégradation de PML-RAR explique la guérison par l'arsenic ou l'acide rétinoïque.

C'était important, car on pouvait alors imaginer que les deux médicaments fonctionneraient en synergie.

Nous l'avons effectivement vérifié en 1999 en utilisant un modèle de souris: pris séparément, l'arsenic et l'acide rétinoïque guérissaient un peu, alors qu'ensemble et avec une durée de traitement courte, ils éliminaient tout cancer. Bien que confirmés par d'autres groupes, ces résultats n'ont pas été suffisants pour provoquer immédiatement des essais cliniques aussi bien en Europe qu'aux États-Unis.

Nos collègues chinois ont eu moins de réticence et ont testé la bithérapie chez des patients qui ont quasiment tous été débarrassés de leurs cellules tumorales. Après

Vous accordez beaucoup d'importance aux approches translationnelles. De quoi s'agit-il ?

Hugues de Thé : Le principe est de faire de la science à partir des patients. La première étape consiste à dresser les cartes d'identité génétique des tumeurs, c'est le b.a. ba. Plusieurs programmes au niveau mondial, dont celui nommé CIT de la Ligue contre le cancer, s'y attachent. L'approche qui est la nôtre depuis le départ consiste à s'intéresser à des médicaments apparemment miracles dont le mode d'action est inconnu.

La pharmacopée dispose de nombreux médicaments, mais ils n'ont pas toujours été testés dans les cancers. Certains, parfois prescrits pour d'autres

« Séparément, l'arsenic ou l'acide rétinoïque agissent un peu sur une leucémie. Ensemble, ils la guérissent »

des résultats aussi spectaculaires, le traitement s'est progressivement généralisé. En résumé, c'est une histoire merveilleuse parce que l'on comprend bien la maladie et on en guérit maintenant très bien.

Combien de patients sont concernés ?

Hugues de Thé : En France, quelque 100 cas se déclarent chaque année. Étonnamment, à partir de l'âge de 15 ans, la probabilité d'avoir cette leucémie n'augmente pas. En d'autres termes, la fréquence des patients ayant 20 ou 70 ans est identique.

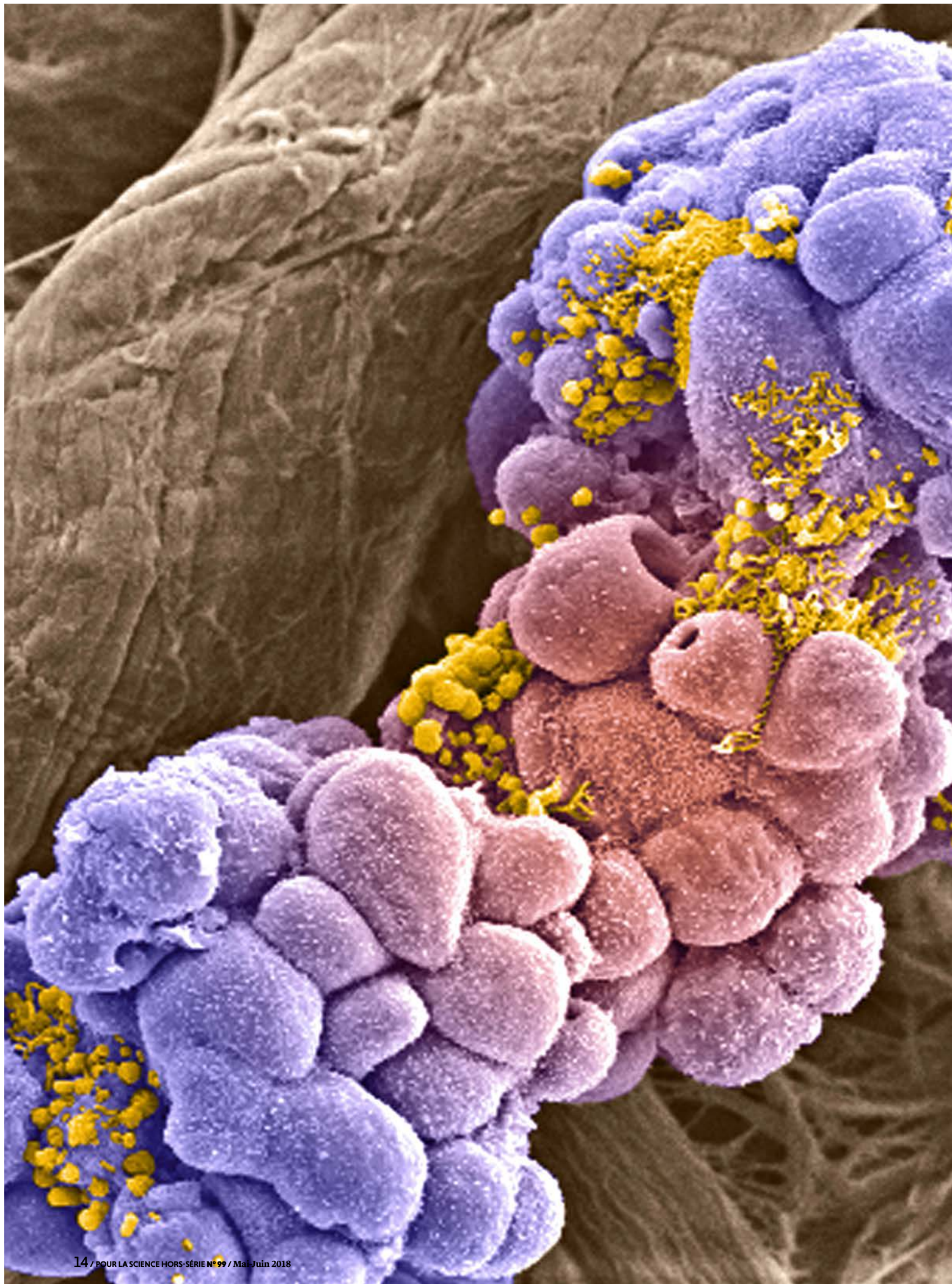
Jusqu'où vos travaux peuvent-ils concerner d'autres cancers ?

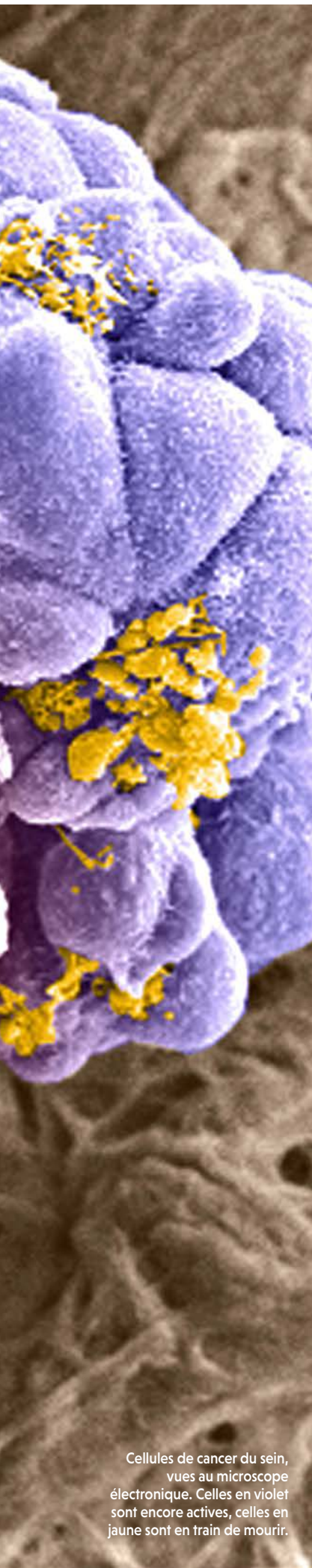
Hugues de Thé : D'abord, quelques autres cancers partagent des points communs avec cette leucémie, notamment d'être monogéniques. D'autres leucémies et des sarcomes (des tumeurs des parties molles) résultent de translocations survenant aussi à n'importe quel âge. Mais ces anomalies génétiques n'impliquent pas les mêmes protéines. On doit donc recommencer à reconstituer le puzzle.

maladies, ont des effets quasiment miraculeux. On doit tenter de comprendre pourquoi. Ensuite on pourra mieux revenir vers les patients. En fin de compte, en recherche translationnelle, dans le respect strict des règles éthiques, les malades deviennent des sources directes d'information: caractéristiques génomiques des cellules tumorales et de leurs interactions avec des cellules normales, réactions paradoxales ou inattendues à des médicaments donnés pour d'autres choses.

Dans ce contexte, je pense que pour certains aspects de la recherche, l'encadrement réglementaire est parfois trop contraignant. L'histoire montre bien la place du hasard dans les révolutions thérapeutiques. Le « tâtonnement éclairé » doit ensuite être transformé en science pour que les patients puissent bénéficier de vraies avancées thérapeutiques. En médecine, le grand public doit comprendre que l'on ne sait pas tout guérir. Pour progresser, nous avons besoin d'un peu de temps et de marge de manœuvre. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN





Cellules de cancer du sein, vues au microscope électronique. Celles en violet sont encore actives, celles en jaune sont en train de mourir.

Khuloud T. Al-Jamal, David McCarthy & Izzat Suffian

UN NOUVEAU REGARD

Le cancer résulte certes de mutations génétiques, mais est-ce suffisant pour expliquer son apparition et son développement ? Non. Depuis quelques années, les biologistes envisagent la maladie sous d'autres angles, souvent complémentaires de la génétique, qui permettent de résoudre certaines énigmes. Ainsi, on découvre le rôle des contraintes mécaniques, des processus épigénétiques, du microenvironnement cellulaire, des cellules souches, de la compétition entre cellules cancéreuses... dans le déclenchement et la dynamique des tumeurs. À chaque fois, le changement de point de vue ouvre des pistes pour de nouvelles voies thérapeutiques.

EMMANUEL FARGE



« L'émergence des organes chez l'embryon révèle le rôle des contraintes mécaniques dans le cancer »

Quand a-t-on découvert les liens entre contraintes mécaniques et cancérogenèse ?

Emmanuel Farge : Dans le domaine, un des travaux pionniers a été mené dans les années 1990 par Valerie Weaver, à l'université de Californie à San Francisco, et Mina Bissell, du Berkeley Lab. Elles ont montré que les cellules réagissent à l'augmentation de la rigidité de leur substrat en multipliant le nombre de leurs points d'adhésion à ce substrat. En conséquence, les cellules placées sur un substrat rigide interagissent préférentiellement avec ce dernier plutôt qu'avec leurs voisines. Ainsi, des cellules qui normalement coopèrent pour former des épithéliums bien organisés se désolidarisent et s'étalent sur un substrat rigide.

Pour relier ces travaux au cancer, on doit rappeler que les tumeurs bien développées créent une fibrose qui est en soi un support rigide pour les cellules. Cette

BIO EXPRESS

22 MARS 1966
Naissance à Paris.

1992
Thèse de biophysique moléculaire.

1993
Maître de conférences à l'université Paris-Diderot et à l'institut Pasteur.

1996
Responsable du groupe Mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral, à l'institut Curie, à Paris.

2006
Directeur de recherche à l'Inserm.

fibrose est constituée de la matrice extracellulaire, riche en collagène. Dans une tumeur bien installée, elle se densifie. Les médecins le savent bien : lors d'une palpation, ils traquent les zones dures, signe d'une tumorigenèse avancée. Ainsi, dans une tumeur rigide, les cellules cancéreuses s'émancipent de leurs voisines

Les cellules cancéreuses choisissent donc d'interagir avec le substrat plutôt qu'avec leurs congénères ?

Emmanuel Farge : La cellule sonde en permanence la rigidité de son substrat grâce à un réseau de protéines (l'actine et la myosine) contractile et connecté aux jonctions qui ancrent les cellules entre elles (*voir les Repères, page 6*). Quand les cellules tirent sur un substrat mou, celui-ci suit le mouvement et les jonctions se déforment peu : les molécules qui les composent ne changent pas de conformation. Ce n'est pas le cas avec un substrat dur. Parmi les protéines des jonctions, la taline adopte une nouvelle