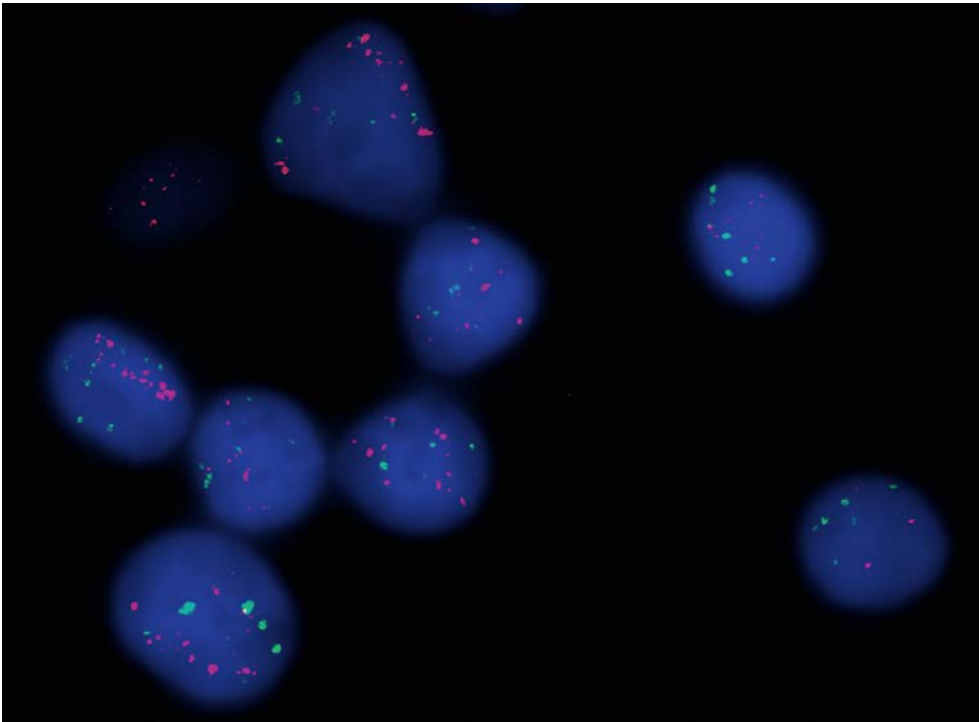




L'analyse des anomalies génétiques des cellules tumorales circulantes renseigne sur les thérapies à privilégier. Ici, chaque gène d'intérêt marqué se traduit par un point coloré au sein du noyau (en bleu). Dans une cellule non tumorale, le nombre de copies du gène est normal (deux copies par cellules, soit deux points de la même couleur). En revanche, dans une cellule tumorale circulante, le nombre de copies d'un gène (ici *HER2*, points rouges) peut considérablement augmenter, signe qu'une thérapie ciblée (en l'occurrence le trastuzumab) contre le gène perturbé pourrait être efficace.

➤ cellules tumorales disséminées parmi les innombrables cellules saines du corps. Néanmoins, cette piste reste prometteuse.

À l'inverse, en présence de métastases, la détection d'ADN tumoral circulant n'est pas forcément associée à une évolution défavorable : en effet, la quantité d'ADN tumoral circulant est en grande partie liée à la mort des cellules tumorales, qui influe peu sur le devenir des patients (elle peut même être le signe d'une diminution de la masse tumorale).

La dernière piste d'utilisation des cellules tumorales circulantes et de l'ADN tumoral circulant est la prédiction de l'efficacité d'une thérapie. Il s'agit de faire coïncider celle-ci avec un biomarqueur qui indique une sensibilité particulière à un traitement donné. Certains médicaments ne sont en effet efficaces qu'en présence de mutations génétiques spécifiques : par exemple, le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal, stoppe la prolifération des cellules cancéreuses du sein seulement si elles sont porteuses d'anomalies dans le gène *HER2*, qui code un facteur de croissance.

L'ATTAQUE DES CLONES

Actuellement, on détermine la présence de mutations dans les cellules tumorales en effectuant une analyse génétique des cellules prélevées par biopsie. Mais l'ADN tumoral circulant, qui correspond à des fragments d'ADN de cellules tumorales, reflète très bien les anomalies génétiques d'un cancer donné. L'utilisation de l'ADN tumoral circulant pour

la recherche de mutations ayant un intérêt thérapeutique est d'ores et déjà autorisée depuis quelques années par les autorités de santé européennes, mais uniquement chez les patients ayant un cancer du poumon métastatique ; cette autorisation devrait progressivement s'étendre à d'autres types de cancers à mesure que les résultats d'études seront connus.

La facilité de réalisation d'une prise de sang (par rapport à une biopsie profonde à l'aiguille) permet enfin d'ouvrir une toute nouvelle dimension dans la prise en charge des cancers, à savoir la détection – par des prises de sang répétées régulièrement – de l'apparition progressive de cellules résistantes au traitement entrepris. On peut par exemple détecter par prise de sang qu'un sous-groupe de cellules tumorales (on parle de sous-clone) résistant au traitement est en croissance, et ce des mois avant que des métastases ne se mettent à augmenter de taille. Une question se pose donc : modifier le traitement dès la détection dans le sang d'une résistance sera-t-il plus efficace que d'attendre, pour modifier le traitement, que les métastases aient effectivement grossi ? Deux grands essais cliniques, l'un européen (l'essai APPLE, dans le cancer du poumon métastatique), l'autre français (essai PADA-1, dans le cancer du sein métastatique) tentent actuellement de répondre à cette question. Les résultats de ces essais, qui sont les deux premières tentatives de gagner « la guerre des clones » contre le cancer, seront connus en 2020. ■

BIBLIOGRAPHIE

F. C. BIDARD ET AL., Circulating tumor cells in breast cancer, *Molecular Oncology*, vol. 10, pp. 418-430, 2016

J. AUTEBERT ET AL., High purity microfluidic sorting and analysis of circulating tumor cells: towards routine mutation detection, *Lab Chip*, vol. 15, pp. 2090-2101, 2015

M. ILIE ET AL., «Sentinel» circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *PLoS One*, vol. 9, e111597, 2014

C. ALIX-PANABIÈRES ET K. PANTEL, Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer, *Clin. Chem.*, vol. 59, n°1, pp. 110-118, 2013

F. C. BIDARD ET AL., Going with the flow: from circulating tumor cells to DNA, *Sci. Transl. Med.*, vol. 5, n°207, pp. 207ps14, 2013.

Tous les papiers se recyclent,
alors trions-les tous.

**C'est aussi
simple à faire
qu'à lire.**

La presse écrite s'engage pour le recyclage
des papiers avec Ecofolio.



L'ESSENTIEL

- L'apparition et l'évolution d'un cancer dépendraient des gènes ou de facteurs environnementaux, mais aussi de facteurs psychologiques.
- Des études montrent que les personnes n'exprimant pas leurs émotions présenteraient un risque accru.

- La détermination à poursuivre sa vie, la capacité à ne pas se focaliser sur la maladie et la présence de soutien social seraient protecteurs.
- Se prendre en main, par exemple en pratiquant la relaxation, aiderait à mieux supporter les traitements.

L'AUTEUR



VOLKER TSCHUSCHKE
directeur du département
de psychologie médicale
de la clinique universitaire
de Cologne, en Allemagne.

Le cancer se joue aussi dans la tête

Les liens entre psychologie, immunité et oncologie sont de plus en plus solidement établis, mais ils restent difficiles à démêler. Une seule chose est sûre : la combativité face à la maladie est un atout.

L

ipzig, Allemagne de l'Est, 1990. Il y a presque sept ans que Rolf est atteint d'une leucémie. Mais sa chance semble enfin venue. La chute du mur de Berlin l'année précédente lui ouvre l'espoir d'une greffe de moelle osseuse, car il peut désormais rejoindre son frère, vivant en Allemagne de l'Ouest, qui sera le donneur. Hélas, la compatibilité biologique des deux frères est insuffisante. Après l'opération, le système immunitaire de Rolf attaque violemment la moelle greffée, et les traitements immunosuppresseurs parviennent à peine à endiguer le phénomène. Un an après

l'intervention, le cancer repart de plus belle. Mais Rolf ne baisse pas les bras. Il cherche un nouvel emploi et construit une maison avec sa famille. Pour lui, c'est comme si la maladie n'existait pas. Tout en se sachant condamné à brève échéance, il n'a qu'un seul objectif : mettre les siens à l'abri financièrement. Jour après jour, il combattra avec force sa maladie pendant... plus de dix-sept ans!

S'ACCROCHER À LA VIE

Rolf serait-il mort plus rapidement s'il ne s'était pas cramponné à sa façon de vivre et à ses objectifs comme il l'a fait? On l'ignore, mais son exemple donne chair à une idée répandue chez bien des gens, y compris des médecins : les ressources mentales et psychiques d'un patient peuvent retarder le cours d'une maladie mortelle comme le cancer, voire l'arrêter. Est-ce vrai? Et qu'en est-il du chemin inverse : des facteurs psychologiques peuvent-ils favoriser l'apparition d'une maladie?

Dès 1991, l'oncologue Anders Bonde Jensen, alors au centre hospitalo-universitaire d'Odense, au Danemark, a passé au crible les études alors disponibles sur les facteurs déclenchants du cancer du sein. Un certain





> type de personnalité était-il associé à de plus fortes probabilités de développer cette maladie, comme certains médecins en émettaient l'hypothèse? Le médecin aborda la question sans complaisance: la plupart des études reposaient sur de trop faibles échantillons ou bien présentaient des failles statistiques ou méthodologiques. Toutefois, une modeste relation émergeait: les femmes qui avaient des difficultés à exprimer certaines émotions comme la colère ou le ressentiment étaient plus fréquemment atteintes par un cancer du sein.

Même conclusion à cette époque pour Jürg Bernhard, de la Communauté suisse de recherche clinique sur le cancer et Patricia Ganz, de l'université de Californie à Los Angeles, aux États-Unis. Les recherches bibliographiques de cette dernière suggèrent aussi que la suppression émotionnelle (ne rien dire de ce que l'on ressent, chercher à faire taire ses propres affects et en quelque sorte à les enfouir) serait associée à un risque plus élevé de maladies tumorales – dans ce cas, de cancer du poulmon. Avec cette réserve importante: étant donné le lien très élevé avec le tabagisme, difficile de démêler le vécu émotionnel, la maladie et les habitudes liées au tabac.

DES PERSONNALITÉS À CANCER?

Toujours en 1991 paraît une étude de premier plan menée par l'équipe de Gabriel Kune, de l'université de Melbourne, en Australie. Les chercheurs ont cette fois enquêté sur les habitudes de vie et l'arrière-plan familial de 637 patients atteints du cancer du côlon, en comparant les données obtenues avec celles recueillies auprès de 714 sujets sains. Parmi les malades, un nombre nettement plus élevé de personnes ont confié avoir eu une enfance difficile. En outre, les malades déclarent vivre très mal les situations qui les mettent en colère.

Le problème de ces études est leur caractère rétrospectif. L'avis des patients est recueilli après l'annonce de leur diagnostic. Difficile d'imaginer que cela ne modifie en rien leur état psychologique, voire le regard qu'ils portent sur leur vie passée. Pour des résultats plus fiables, il faudrait des études prospectives de grande envergure où les caractéristiques quant à la personnalité des sujets seraient établies préalablement à un suivi de plusieurs années.

Néanmoins, ces tendances vont dans le sens de la théorie de Tina Morris, oncologue britannique, de l'hôpital du King's College de Londres. Elle émit, dès les années 1980, l'hypothèse que les personnalités dites «de type C» seraient particulièrement vulnérables aux cancers. Il s'agit de personnes à la fois bienveillantes, patientes, soumises et prêtes à se sacrifier pour les autres. On les oppose aux personnalités de type A, orgueilleuses, impatientes et amatrices de risque – et plus exposées aux attaques

cardiaques. Une telle typologie se révèle néanmoins problématique en pratique clinique, seule une fraction des patients pouvant être rangée clairement dans une de ces catégories.

Il n'est guère surprenant, dès lors, que les études prospectives sérieuses sur le thème de la personnalité et du cancer se comptent sur les doigts de la main. Elles pointent toutefois dans la même direction: les personnes enclines à la répression des émotions, et tout particulièrement celles qui ravalent leur colère et surveillent leurs moindres faits et gestes, semblent

**Ravalier sa colère
et se «surveiller»
en permanence
exposerait
à un risque accru
de tumeur**

développer statistiquement plus de tumeurs que la moyenne de la population. Mais une relation entre style de personnalité et cancer n'est pas une explication causale. Il reste la question: pourquoi est-ce ainsi?

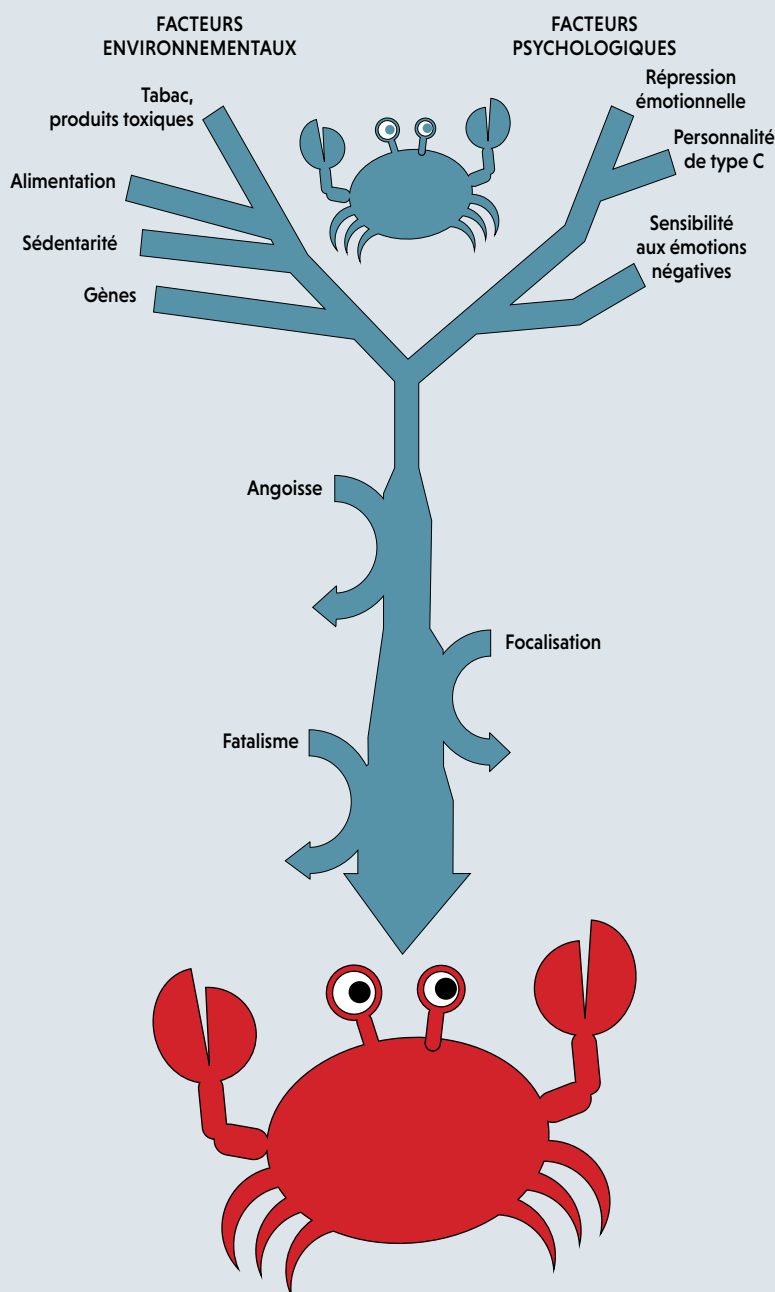
S'il est une fonction du corps qu'influencent la psyché et le système nerveux, c'est bien le système immunitaire. Les interactions entre cerveau et système immunitaire ont fait l'objet de multiples publications, recensées et passées au crible en 2001 par l'équipe d'Eric Zorilla, de l'université de Pennsylvanie, à Philadelphie, aux États-Unis. Globalement, cette analyse révèle que les patients atteints de dépression ont un système immunitaire affaibli. La concentration en globules blancs, éléments essentiels de la lutte contre les infections, est particulièrement basse.

Janice Kiecolt-Glaser et Ronald Glaser de l'université d'État de l'Ohio, à Columbus, aux États-Unis, sont arrivés en 2002 à un résultat semblable. Leur métaanalyse met au jour une augmentation de molécules inflammatoires, les cytokines, dans le sang des patients déprimés. Or les inflammations accélèrent les processus de vieillissement, affaiblissent le système cardiovasculaire et sont considérées comme cancérogènes.

DES PENSÉES QUI RONGENT

Le développement d'un cancer dépend de nombreux facteurs : mauvaise alimentation, tabagisme, facteurs génétiques, etc. Des éléments psychologiques pourraient aussi intervenir, notamment la tendance à ne jamais exprimer ses émotions, un certain

type de personnalité dite de type C (toujours d'accord, docile, se sacrifiant pour les autres) et une forte susceptibilité aux émotions négatives. L'évolution de la maladie serait aggravée par l'anxiété, un esprit fataliste ou la focalisation de l'attention sur les symptômes.



Cela ne suffit pas, et de loin, à prouver que les tumeurs sont causées par des facteurs psychosociaux. Il ne faut pas oublier une chose : les interactions entre psyché, système immunitaire et cancer ne se décrivent pas par des liens de cause à effet. Le cancer est une maladie extrêmement complexe qui dépend de nombreux facteurs. Une prédisposition génétique, des intoxications par le tabac ou l'alcool, des infections virales sont autant de déclencheurs potentiels de la maladie. Le risque est aussi augmenté par une mauvaise alimentation, une trop forte sédentarité, un excès de stress ou un manque de sommeil. Et de tels comportements sont aussi déterminés en grande partie par notre personnalité, nos émotions ou nos cognitions, lesquelles ont une influence sur notre système immunitaire, lequel subit aussi l'influence de facteurs environnementaux, de particularités génétiques ou d'agents pathogènes. C'est dans ce billard à trois bandes que la psyché peut intervenir pour moduler de diverses façons la probabilité de développer une maladie.

À cela s'ajoute le fait qu'une tumeur maligne a évidemment des répercussions sur notre état psychologique. Les patients ont la tâche difficile de redéfinir leur existence et leurs perspectives, et y parviennent plus ou moins bien. Une capacité qui dépendrait de certains traits de caractère. En 1998, une étude de Robert Schnoll et ses collègues de l'université de Rhode Island, à Kingston, aux États-Unis, concluait ainsi que les femmes de tempérament combatif surmontaient mieux un diagnostic de cancer du sein que des femmes plutôt angoissées, résignées ou fatalistes.

PRENDRE LA MALADIE À BRAS-LE-CORPS

En 2003, une équipe de médecins menée par Susanne Sehlen, de l'université Ludwig-Maximilian, à Munich, en Allemagne, a interrogé 2169 patients atteints de cancer ayant subi des séances de radiothérapie. Ces entretiens ont révélé que le sentiment de détresse des patients aussi bien que leur préoccupation obsessionnelle pour leur maladie étaient de très lourds facteurs d'aggravation de leur état psychique.

Une conclusion renforcée par les travaux de Thomas Hack et Lesley Degner, de l'université canadienne du Manitoba, en 2004 : après avoir suivi pendant 3 ans 55 patientes atteintes d'un cancer du sein, ils ont constaté que les femmes qui avaient fait face de manière offensive à leur maladie se portaient bien mieux que celles qui avaient développé une posture de déni, cherchant à la minimiser ou à l'occulter. Une observation réitérée par l'équipe d'Annette Stanton, alors à l'université du Kansas à Lawrence, aux États-Unis, auprès de 70 patientes.

En 2005, nous avons nous-mêmes recueilli des observations similaires dans notre groupe de recherche à Cologne, en collaboration avec

- > des collègues d'Ulm, de Hanovre et de Berlin, au terme d'une étude au long cours sur des patients atteints de leucémie ayant subi avec succès une transplantation de moelle osseuse.

Une attitude mentale combative vis-à-vis de la maladie (s'investir dans ses traitements, former des projets, prendre plaisir au quotidien, réorganiser sa vie s'il le faut, etc.) est profitable sur un plan psychologique. Mais certaines caractéristiques psychologiques peuvent-elles avoir un impact sur l'évolution de la maladie elle-même ?

Le stress de l'environnement social et familial des patients augmente le risque de rechute

Sur ce point les opinions des scientifiques divergent. Jusqu'au début des années 1990, la conclusion de James Levenson et ses collègues du collège médical de Virginie, à Richmond, aux États-Unis, fut négative : les articles alors publiés dans les revues médicales ne révélaient aucune influence positive de la psychologie sur l'évolution des cancers. Mais à partir de 1999, Bert De Brabander et ses collègues de l'université d'Anvers, en Belgique, intégrèrent de nouvelles études pour conclure que le stress augmentait le risque de rechute. Avec un poids tout particulier de l'environnement social et familial des patients.

Pour les patients, la question critique est de savoir comment améliorer son sort concret. Vingt années de recherche en psychoncologie ont montré que l'aide de professionnels est particulièrement utile pour atténuer les états de peur, de stress et de dépression, améliorant clairement la qualité de vie des patients.

Des méthodes de relaxation comme le training autogène (une sorte d'autohypnose qui réduit les tensions et le stress), si elles ne semblent pas apporter de bénéfice immédiat, ont un impact positif à long terme sur les effets secondaires des séances de radiothérapie ou de chimiothérapie. Le principe est une induction au calme, par des protocoles

rigoureux consistant à s'allonger dans un endroit tranquille et à se placer dans un état d'apaisement à l'aide de phrases comme : « Je suis relâché, mon cœur bat lentement, mon corps est chaud. »

Les effets de la musique, avérés chez les enfants migraineux, sont pour l'instant peu explorés en oncologie, mais il semblerait que cette approche réduise la douleur et l'anxiété chez les patients, tout particulièrement pendant les phases aiguës de traitement, ou en soins palliatifs pour les patients en stade terminal.

EN MUSIQUE ET EN GROUPE

La thérapie de groupe semble particulièrement recommandée. Mis en confiance au sein d'un cercle de patients unis par une communauté de destins, le sujet apprend qu'il n'est pas seul face à sa maladie et reçoit un soutien moral de la part de ces compagnons d'infortune. Certes, il est parfois réticent à rejoindre de tels groupes de parole, craignant d'être confronté de plein fouet aux thèmes de la douleur et de la mort, ou de devoir s'ouvrir aux autres sur son propre parcours de souffrance. Mais c'est finalement cette ressource qu'il s'agit de saisir : faire face à l'inévitable et aborder les tabous de front. Cet affrontement direct avec les angoisses de mort aide de nombreux patients à voir la réalité de leur existence en face et à désamorcer quelque peu la peur qu'elle leur inspire.

Le manque de soutien psychologique, aussi bien de la part de la famille que des amis, est systématiquement associé à une évolution plus défavorable de la maladie. À l'inverse, de nombreux médecins se demandent si une attitude positive est à même de ralentir sa progression. Des patients dans ces conditions vivent-ils plus longtemps ? Les études épidémiologiques sont là encore partagées : elles sont aussi nombreuses à ne trouver aucun lien statistique entre soutien psychooncologique et temps de survie, qu'à révéler un effet entre ces deux variables. Mais la plupart des chercheurs pensent que si ce lien existe, il passe par le système immunitaire.

Aujourd'hui, nous ignorons si l'aide psychologique augmente ou non les chances de survie des patients. Cette ignorance résulte peut-être de défauts méthodologiques dans les études conduites à ce jour. Ainsi, les études ne révélant aucun lien ont le plus souvent comparé différents types de cancer d'un côté, et une variété hétéroclite de thérapies de l'autre.

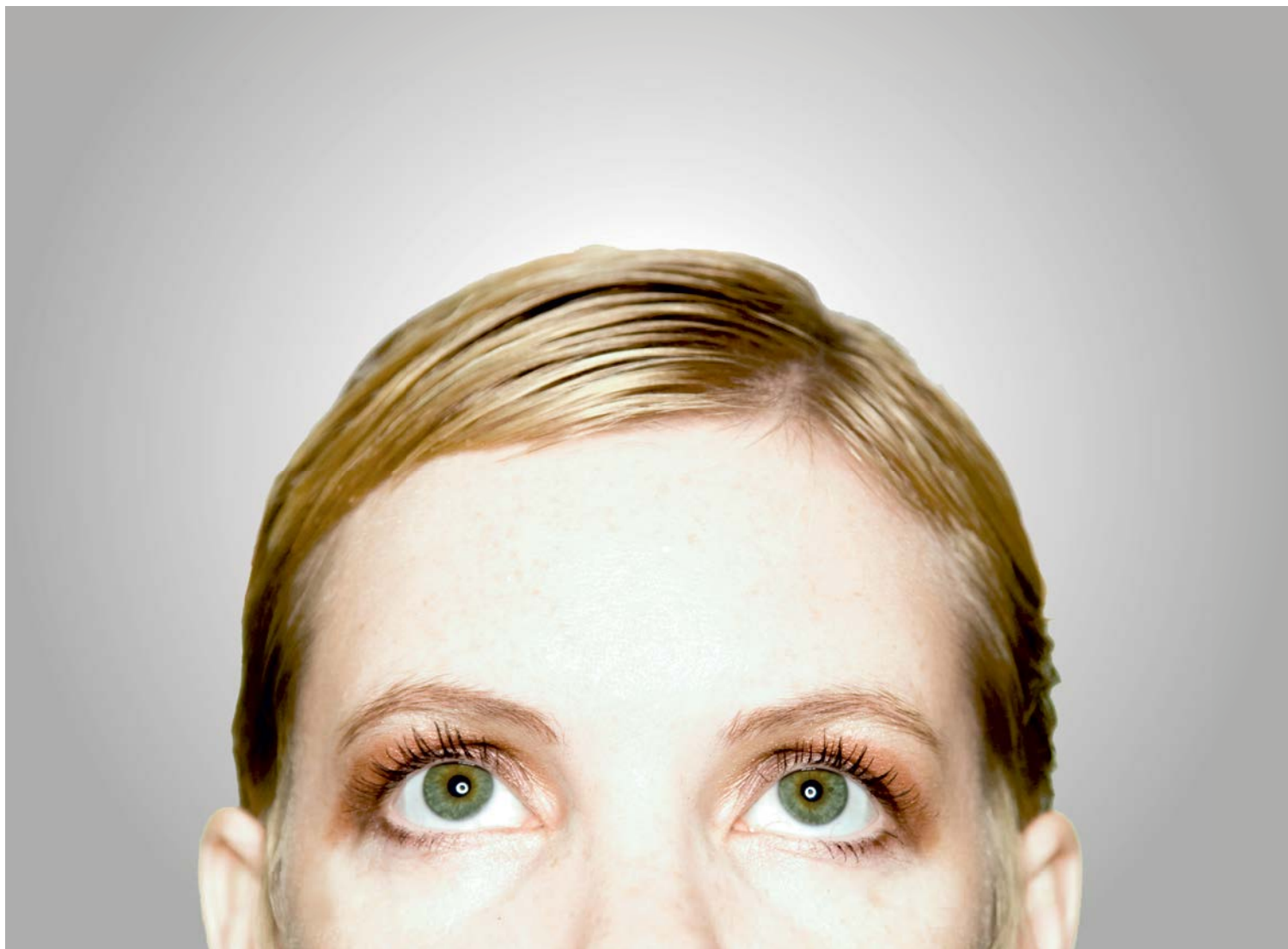
En fin de compte, médecins, patients et proches devraient examiner d'un œil critique mais constructif les avis sur cette question. Il s'agit souvent d'opinions teintées d'idéologie qui ne reposent pas sur des faits clairement observés et mesurés. Une chose semble toutefois plus que probable : une volonté farouche de vivre, comme celle de Rolf, ne peut qu'aider à traverser les épreuves de la maladie. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. SHAW ET AL., Being mindful of mindfulness interventions in cancer: a systematic review of intervention reporting and study methodology, *Psycho-Oncology*, prépublication en ligne, 2018.

N. GRULKE ET AL., Coping and survival in patients with leukemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation--long-term follow-up of a prospective study, *J. Psychosom. Res.*, vol. 59, pp. 337-346, 2005.

A. JENSEN, Psychosocial factors in breast cancer and their possible impact upon prognosis, *Cancer Treat. Rev.*, vol. 18, pp. 191-210, 1991.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- :: Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- :: Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- :: Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA
SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec
Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org

FABRICE ANDRÉ



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

Qu'entend-on exactement par médecine personnalisée en cancérologie ?

Fabrice André : La médecine personnalisée est la recherche de la solution thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur, de l'environnement du patient et de son mode de vie.

Avec ce profil génétique, biologique et environnemental, on cherche essentiellement à déterminer quels mécanismes moléculaires contribuent à la progression du cancer chez le patient, afin de les cibler le mieux possible lors du traitement. Ces mécanismes concernent potentiellement toutes les voies : la signalisation intracellulaire, le métabolisme, le système immunitaire, la réparation de l'ADN...

BIO EXPRESS

10 MAI 1972
Naissance à Nice.

2002
Thèse de médecine.

2010
Directeur de l'unité
Inserm U981.

2012
Professeur
de médecine
à l'université
Paris-Sud.

AUJOURD'HUI
Responsable des
groupes Médecine
de précision,
à Unicancer, à Paris,
et à l'European
Society of Medical
Oncology.

Comment concrètement met-on en évidence les mécanismes impliqués dans la progression d'un cancer donné ?

Fabrice André : On effectue une biopsie de la tumeur, de préférence dans une région produisant des métastases, car ce sont les cellules de ces régions qui évoluent le plus vite. Précisons que la médecine personnalisée est avant tout destinée aux personnes présentant un cancer qui s'étend. On séquence le génome de cet échantillon et l'on y recherche des anomalies.

Puis on compare les altérations génomiques repérées avec celles déjà répertoriées par ailleurs chez d'autres patients, ce qui permet d'identifier les mutations susceptibles de jouer un rôle dans la progression tumorale. Ces mutations touchent des gènes, dont on recherche ensuite la fonction soit dans les travaux déjà publiés, soit en réalisant d'autres études.