

Comment les tumeurs échappent à l'attaque immunitaire

Par transformation

Attaquées par le système immunitaire, les cellules tumorales engendrent constamment des descendants à qui il manque des caractéristiques qui les montreraient au système immunitaire. Ainsi les lymphocytes *T*, d'autres cellules destructrices ou les anticorps ne peuvent plus bloquer la prolifération de ces cellules. Ce phénomène d'immunosélection conduit à des cellules tumorales qui n'ont pas d'antigènes tumoraux ou d'antigènes d'histocompatibilité. Parfois les cellules tumorales manquent également de molécules qui activent les lymphocytes *T* ou des molécules qui participent à la réaction aux cytokines, tel l'interféron gamma, qui favorise la destruction des cellules tumorales.

Par suppression de la réaction immunitaire

Les cellules tumorales peuvent diminuer ou abolir les réactions immunitaires dirigées contre elles, en produisant des immunodépresseurs efficaces, comme le TGF- β .

Par débordement du système immunitaire

Les cellules tumorales peuvent proliférer si rapidement que la réaction immunitaire n'est pas assez rapide pour juguler la croissance cancéreuse.

Par une protection physique

Les réactions immunitaires sont faibles, voire nulles, dans certaines parties de l'organisme, tel le cerveau. Aussi une tumeur en ces endroits se développe impunément. L'épaississement du tissu conjonctif protège également les cellules tumorales.

Par leur discrétion

Les cellules tumorales peuvent se développer sans provoquer de réaction.

malades. Les lymphocytes *T* transmis entre deux individus sont généralement rejetés, contrairement aux cellules de souris transmises entre animaux de même souche. Aussi les malades sont-ils à la fois donneurs et receveurs de leurs propres lymphocytes *T*. Évaluée cliniquement par Steven Rosenberg, à l'Institut américain de cancérologie, l'immunothérapie adoptive est très étudiée par des équipes qui cherchent à la rendre plus efficace, moins coûteuse et plus rapide à mettre en œuvre.

Elle semble surtout utile contre les infections et les cancers viraux, chez des personnes dont le système immunitaire a été affaibli par la maladie et les traitements. Ainsi on traite certaines leucémies en tuant toutes les cellules cancéreuses par chimiothérapie ou par radiothérapie, avant de procéder à une greffe de moelle osseuse; toutefois l'immunodépresseion qui résulte du traitement rend les malades très sensibles aux infections, telle celle que cause le cytomégalo-virus. Apparemment des injections de lymphocytes *T* spécifiques

du cytomégalo-virus réduisent le risque d'infection par ce virus chez les patients greffés. En outre, l'injection de lymphocytes provenant de donneurs sains fait régresser de façon spectaculaire les lymphomes d'origine virale qui se déclenchent chez les personnes transplantées : ces cellules étant épargnées par les drogues immunodépresseives, elles restent capables de s'attaquer aux cellules de lymphomes.

Malgré les espoirs que suscité l'immunothérapie, les traitements immu-

nologiques du cancer sont difficiles, car les cellules cancéreuses échappent de diverses façons au système immunitaire (voir le tableau ci-contre).

Pour combattre le cancer, on devra donc l'attaquer sur plusieurs fronts. On utilisera, par exemple, des vaccins dirigés contre plusieurs antigènes simultanément (vaccins polyvalents), des traitements où l'injection d'anticorps épaulera une stimulation immunitaire par des vaccins, et des combinaisons d'immunothérapies (spécifiques ou non) avec d'autres types de traitements.

Les cancérologues devront se préoccuper des effets secondaires des traitements, telles les atteintes aux cellules normales mentionnées précédemment. De surcroît, on sait que certaines maladies «auto-immunes» se déclenchent lorsque le système immunitaire attaque les cellules normales de l'organisme. Des polyarthrites rhumatoïdes, des scléroses en plaque et certaines maladies rénales sont peut-être la rançon d'une vaccination efficace contre le cancer.

Au cours de la longue histoire de l'immunologie tumorale, les chercheurs ont tant de fois espéré, et ils ont été si souvent déçus, que nous sommes aujourd'hui très prudents. En revanche, tant de possibilités nouvelles sont prometteuses que l'espoir de trouver enfin de puissantes thérapies immunologiques se renforce chaque jour.

Ces traitements produiront peut-être des guérisons, mais les cancérologues seraient déjà heureux si le cancer devenait seulement une maladie chronique, contrôlable durant toute la vie du patient. L'idéal ne serait pas atteint, mais quelle différence pour les personnes qui sont aujourd'hui incurables!

Lloyd OLD dirige le Centre cancérologique Ludwig, à New York.

T. BOON et al., *Tumor Antigens Recognized by T Lymphocytes*, in *Annual Review of Immunology*, sous la direction de W.E. Paul, C.G. Fathman et J. Metzger, vol. 12, pp. 337-366, 1994.

U. SAHIN et al., *Human Neoplasms Elicit Multiple Specific Immune Responses in the Autologous Host*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*,

vol. 92, n° 25, pp. 11810-11813, 5 décembre 1995.

Biologic Therapy of Cancer, sous la direction de V.T. DeVita et al., Lippincott-Raven, 1994.

J.P. MACH, *Monoclonal Antibodies*, in *Oxford Textbook of Oncology*, vol. 1, sous la direction de J. Peckham, et al., Oxford University Press, 1995.

Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies, sous la direction de David M. Goldenberg, CRC Press, 1995.

Les cibles moléculaires des traitements du cancer

ALLEN OLIFF • JACKSON GIBBS • FRANK MCCORMICK

Connaissant les anomalies moléculaires caractéristiques des cancers, les cancérologues mettent au point de nouveaux traitements.

Avant les années 1980, les cancérologues ignoraient comment les cellules tumorales en viennent à proliférer anarchiquement et à migrer dans l'organisme. Ils cherchaient des médicaments anticancéreux en exposant des cellules tumorales à divers composés chimiques et en observant si ceux-ci stoppaient la division de cellules tumorales, ou bien en injectant des substances à des animaux atteints de cancer et en évaluant la régression des tumeurs. Malheureusement, beaucoup de composés qui attaquent les cellules cancéreuses endommagent également les tissus sains tels que la moelle osseuse ou les cellules intestinales, ce qui provoque des effets secondaires gênants, voire dangereux.

Depuis peu, on connaît les défauts moléculaires qui transforment des cellules normales en cellules malignes (voir *L'apparition des cancers*, par Robert Weinberg, dans ce numéro). Ces défauts sont souvent des mutations de gènes qui participent à la reproduction ou à la croissance des cellules : de telles mutations modifient la quantité ou le comportement des protéines codées par ces gènes de régulation de la croissance et, de ce fait, elles perturbent la division cellulaire. Aussi la connaissance des gènes mutés permet-elle aux chimistes et aux pharmacologues de concevoir de nouveaux médicaments qui agissent spécifiquement sur les gènes perturbés ou sur les protéines qu'ils codent. On espère ainsi que les nouveaux médicaments rendront normales des cellules malignes ou, tout du moins, tueront les cellules malignes sans perturber trop les cellules saines.

Bien que les tests de la plupart de ces nouveaux médicaments commencent seulement, les résultats encourageants qui sont obtenus incitent à poursuivre la recherche de traitements moléculaires des cancers.

Les défauts visés par ces nouveaux traitements se trouvent dans des gènes de trois catégories. Les premiers – les oncogènes – activent le cycle cellulaire, au cours duquel une cellule grossit, réplique son ADN, puis se divise, transmettant à chacune de ses cellules filles un ensemble complet de gènes. Les gènes de la deuxième catégorie, nommés gènes suppresseurs des tumeurs, limitent cette croissance. Enfin les gènes de la troisième catégorie commandent la réplication et la réparation de l'ADN. Dans la plupart des cellules tumorales, on trouve des mutations de ces trois catégories de gènes.

Nous examinerons chacune de ces catégories, ainsi que les phénomènes biochimiques associés à la maladie. Nous verrons également comment les médicaments anticancéreux pourraient stopper le développement cancéreux, et nous discuterons les perspectives thérapeutiques. Bien que chaque défaut génétique connu puisse être à la base d'un traitement, nous nous limiterons aux traitements qui ont une chance raisonnable d'être administrés dans les dix prochaines années.

Les oncogènes : des activateurs

Les oncogènes sont des versions modifiées de gènes normaux (parfois nommés proto-oncogènes) qui stimulent la

croissance cellulaire normale. Les différences entre un oncogène et son proto-oncogène peuvent être minimes. Parfois la protéine mutante, codée par un oncogène, ne diffère de la version saine que par un seul acide aminé (les protéines sont des enchaînements d'acides aminés). Pourtant, même ces mutations ponctuelles peuvent changer radicalement la fonction de la protéine.

La mutation la plus courante de ce type est celle qui se produit dans le gène *ras* : 20 à 30 pour cent des cellules cancéreuses humaines ont un gène *ras* anormal. La protéine codée par le gène *ras* se comporte normalement comme un relais dans le système de signalisation qui indique aux cellules qu'elles doivent se diviser : en réaction à des stimuli provenant de l'extérieur de la cellule, cette protéine Ras active le reste de ce système de signalisation.

En l'absence de signaux, la protéine Ras reste normalement en position «arrêt». En revanche, la protéine Ras mutée se comporte comme un interrupteur qui resterait bloqué en position «marche» : elle envoie en permanence un message erroné, qui commande à la cellule de se diviser alors qu'elle ne le devrait pas. Évidemment une substance qui bloquerait l'action de la protéine Ras mutante pourrait être un agent anticancéreux efficace (ce type de composé serait un «antagoniste»), mais comment inactiver la protéine Ras mutante?

Des réponses à cette question sont apparues quand on a compris comment la protéine Ras était fabriquée : les protéines Ras nouvellement syn-

thétisées sont fonctionnellement immatures ; elles doivent subir plusieurs modifications biochimiques avant de devenir actives. Après leur maturation, les protéines Ras se fixent sur la face interne de la membrane cellulaire, où elles interagissent avec d'autres protéines cellulaires et stimulent la croissance cellulaire.

La maturation des protéines Ras est assurée par des enzymes qui modifient une région nommée «boîte CAAX», à une extrémité de la molécule. Cette modification s'effectue en trois étapes successives, dont la première, la «farnésylation», est la plus importante : une enzyme nommée farnésyle-transférase ajoute une chaîne de 15 atomes de carbone au précurseur de la protéine.

Pour bloquer l'activité de la protéine Ras, on a imaginé d'inhiber cette enzyme à l'aide de molécules variées ; *in vitro*, de tels inhibiteurs bloquent effectivement la maturation de la protéine Ras et évitent la transformation cancéreuse induite par des gènes *ras* mutants. Les tests effectués sur des animaux sont également encourageants :

les inhibiteurs de la farnésyle-transférase empêchent la formation de nouvelles tumeurs par des protéines Ras anormales et ils font régresser des cancers déjà apparus.

De surcroît, les inhibiteurs de la farnésyle-transférase semblent être spécifiques : ils ne perturbent ni les cellules normales ni les cellules transformées par d'autres oncogènes. Leurs effets secondaires devraient être minimes : de fait, certains de ces inhibiteurs, administrés à des animaux à des doses suffisantes pour éliminer des tumeurs préexistantes, n'ont quasiment pas modifié les tissus normaux.

Les oncogènes qui codent des enzymes nommées protéine-kinases pourront également être bientôt les cibles de traitements spécifiques. Les leucémies chroniques myélogènes, les cancers du sein et les cancers de la vessie sont de ceux où l'on a détecté des gènes de protéine-kinase mutants. Dans les cellules normales, les protéine-kinases règlent de nombreuses réactions importantes. Elles déterminent le transfert des signaux entre la membrane cellulaire et le noyau, déclen-

chant ainsi la croissance et la division cellulaires, et elles commandent des fonctions métaboliques variées. Pour agir, les protéine-kinases activent d'autres protéines, en réaction à des stimuli particuliers.

Les protéine-kinases déclenchent la cancérisation de plusieurs manières. Parfois elles sont synthétisées en quantités excessives, parce que leurs gènes ont des mutations dans les régions qui en règlent l'expression. De fait, les cellules tumorales fabriquent fréquemment des quantités excessives de protéine-kinases qui commandent la division cellulaire. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) est une des protéine-kinases couramment produites en excès dans les tissus cancéreux.

Les protéine-kinases provoquent également des cancers lorsque leur structure est anormale. De nombreuses cellules tumorales possèdent des protéine-kinases qui sont actives en permanence en raison d'un défaut de leur structure ; celles-ci catalysent alors des réactions qui provoquent des divisions anarchiques. Les protéine-kinases Abl,



Audria Gères

1. LES TRAITEMENTS MOLÉCULAIRES DU CANCER corrigent les déficiences des systèmes de réparation de l'ADN. Ils augmentent également la sensibilité des cellules tumorales à des thérapies classiques telles que la radiothérapie.

Src et les protéine-kinases dépendantes des cyclines ont aussi des structures anormales dans plusieurs cancers humains.

Manifestement les inhibiteurs de ces protéine-kinases devraient être des agents anticancéreux efficaces, mais

comment trouver une substance qui distingue les protéine-kinases? Les cellules de mammifères contiennent un millier de protéine-kinases dont les structures se ressemblent beaucoup, surtout par leurs régions biochimiquement actives. Aussi un inhibiteur

d'une protéine-kinase particulière risque de perturber d'autres protéine-kinases qui sont essentielles au fonctionnement des cellules normales.

Malgré cette difficulté, les biochimistes de l'industrie pharmaceutique ont synthétisé et évalué toute une série d'inhibiteurs des protéine-kinases. La plupart d'entre eux sont dirigés contre les protéine-kinases ; d'autres réagissent avec les gènes de ces enzymes, qu'ils inhibent. Dans la technique «antisens», par exemple, on utilise de petits fragments d'ADN ou d'ARN pour inhiber les ARN messagers et bloquer ainsi la synthèse des protéines (les molécules d'ARN messager sont des copies mobiles des gènes ; ce sont eux qu'utilisent les organites nommés ribosomes pour construire les protéines).

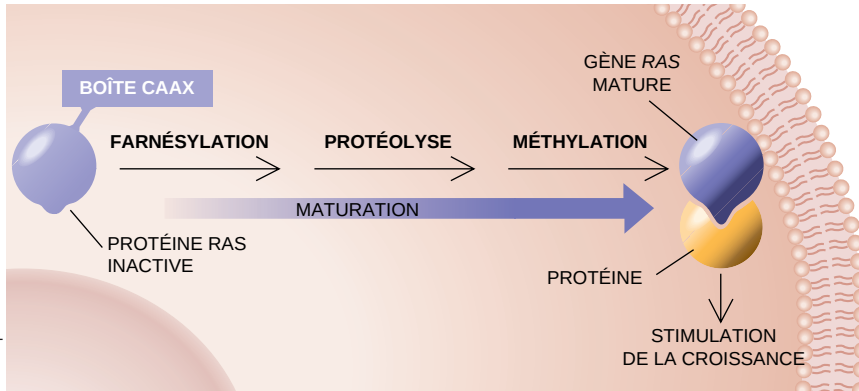
Certains inhibiteurs de protéine-kinases sont remarquablement sélectifs. *In vitro*, ils se lient à leur cible 1 000 fois plus fréquemment qu'aux protéine-kinases non apparentées. *In vivo*, plusieurs de ces composés inhibent la croissance de cellules cancéreuses possédant des gènes de protéine-kinase mutés. Et, mieux encore, certains de ces agents bloquent la croissance de cellules tumorales présentes chez des animaux, ce qui laisse supposer qu'ils fonctionneraient également dans l'organisme humain.

Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes qui bloquent normalement la formation de tumeurs provoquent également des cancers quand ils sont modifiés. Là encore, de nombreux cancers résultent de l'absence ou du mauvais fonctionnement des protéines régulatrices codées par ces gènes. Les deux principaux suppresseurs de tumeurs sont les protéines RB et p53.

La protéine RB doit son nom au rétinoblastome, le cancer où l'on avait initialement trouvé son gène, nommé RB. Elle intervient dans la régulation du cycle cellulaire : activée, elle ralentit la réplication de l'ADN. Dans 40 pour cent des cancers humains, des mutations du gène RB inactivent cette protéine, de sorte que la division cellulaire est anarchique.

La protéine p53 est une autre molécule régulatrice très importante. Dans les cellules normales, cette «gardienne



2. LA PROTÉINE RAS ne devient fonctionnelle que lorsque des enzymes modifient son pré-curseur inactif. La maturation s'effectue en trois étapes qui transforment la séquence nommée «boîte CAAX». Une fois modifiée, la protéine Ras interagit avec d'autres protéines et stimule la croissance cellulaire. Les médicaments qui bloquent la réaction de farnésylation, empêchant ainsi l'activation de la protéine, pourraient stopper la division des cellules tumorales.

Des virus contre les tumeurs

L'une des approches les plus prometteuses pour traiter les cellules tumorales repose sur l'utilisation de virus. En thérapie génique, des virus affaiblis peuvent servir de vecteurs, afin d'introduire des gènes normaux dans des cellules. Les virus qui semblent aujourd'hui le mieux adaptés pour un tel apport de gènes thérapeutiques à des cellules cancéreuses sont les adénovirus. Ces derniers ont en effet un génome constitué d'ADN (alors que certains virus, comme les rétrovirus, ne contiennent que de l'ARN). Si l'on insère un gène utile dans le génome viral, le virus peut introduire ce gène dans les cellules qu'il infecte. Le virus sera toutefois inoffensif si le nouveau gène a remplacé ses propres gènes pathogènes.

Les adénovirus peuvent également tuer spécifiquement les cellules tumorales : lorsqu'ils pénètrent dans une cellule normale, les protéines p53 de la cellule réagissent, indiquant à la cellule infectée d'arrêter la synthèse d'ADN, bloquant ainsi la réplication du virus. Or l'une des protéines codées par les adénovirus se fixe directement sur les protéines p53 et les inactive ; le virus utilise alors la machinerie cellulaire pour se répliquer.

On sait modifier les adénovirus afin qu'ils ne contrôlent que les cellules tumorales et pas les cellules normales. Plus précisément, on parvient à modifier la protéine qui se lie à la protéine p53 afin qu'elle ne se fixe plus sur la protéine p53. Le virus devient alors incapable de bloquer la protéine p53, et il ne se réplique plus que dans des cellules dépourvues de protéine p53 normale. Or de nombreux types de cellules tumorales n'ont pas de protéine p53 normale, et des études récentes ont effectivement démontré que de tels virus modifiés se multiplient de manière efficace dans les cellules tumorales pour donner une descendance de virus identiques, qui pourraient, par conséquent, infecter les cellules tumorales voisines et, ainsi, envahir, de proche en proche, toutes les cellules d'une tumeur cancéreuse et les tuer.

L'utilisation de vecteurs viraux ne sera possible que si l'on résout plusieurs problèmes. Notamment une proportion notable de cellules tumorales doit être infectée, et les gènes introduits doivent produire une quantité suffisante des protéines qu'ils codent. On devra également éviter les réactions immunitaires contre les protéines du vecteur viral ou contre le virus. En définitive, le succès de ces traitements dépendra du contrôle immunitaire que l'on saura exercer. On prépare aujourd'hui les tests cliniques d'un adénovirus génétiquement modifié ; les essais devraient avoir lieu dans les deux prochaines années.

du génome» empêche la réplication de l'ADN endommagé et favorise le suicide (l'«apoptose») des cellules contenant de l'ADN anormal. Les protéines p53 défectueuses permettent aux cellules porteuses d'ADN endommagé de survivre, alors qu'elles sont programmées pour mourir, et de se multiplier, alors qu'elles devraient s'arrêter. Les cellules perturbées transmettent ainsi les mutations à leur descendance, dont les modifications génétiques conduisent à la formation de tumeurs mortelles. Dans la plupart des cancers humains, on trouve un gène *p53* défectueux.

Comment traiter ces dysfonctionnements des gènes? La technique la plus directe serait le remplacement du gène endommagé par le gène normal correspondant. Cette thérapie génique a donné des résultats encourageants, *in vitro* : l'introduction des gènes *RB* et *p53* normaux dans des cellules tumorales bloque leur croissance. Les biologistes cherchent aujourd'hui des protocoles expérimentaux pour des essais cliniques.

Ils évaluent de nombreuses méthodes afin d'introduire des gènes dans les cellules tumorales. Des virus atténués pourraient transporter et introduire un gène normal uniquement dans les cellules tumorales (voir l'encadré de la page 118). Une approche aussi nouvelle pose toutefois des problèmes : on

craint notamment une réaction immunitaire rapide, qui tuerait le virus avant qu'il n'atteigne les cellules tumorales.

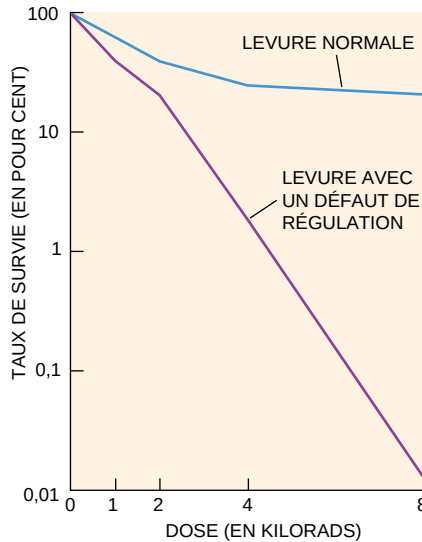
En raison des difficultés de la thérapie génique, de nombreux cancérologues qui étudient les supprimeurs de tumeurs préfèrent une méthode plus

classique : ils analysent la série de réactions qui, du défaut génétique, conduit à la transformation cancéreuse, afin de mettre au point des médicaments qui bloqueront une de ces réactions. Dans les cellules normales, par exemple, la protéine RB inhibe une autre protéine, le facteur de transcription E2F qui, sans ce blocage, favoriserait la synthèse d'ADN. En l'absence de la protéine RB, le facteur E2F provoque une prolifération anarchique des cellules. Aussi des substances qui inhibent E2F devraient bloquer l'expansion de tumeurs résultant de la perte de la protéine RB.

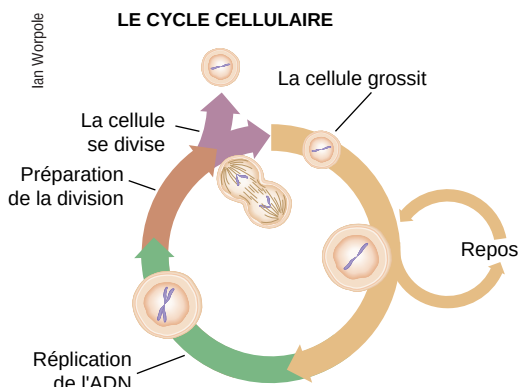
La régulation des produits des gènes

Quel sera l'effet d'un tel inhibiteur sur les cellules saines? Par des expériences récentes sur des souris dont les gènes *E2F* avaient été spécifiquement inactivés, on prévoit les éventuels effets secondaires de tels médicaments et on cherche à les éviter avant d'effectuer les essais cliniques.

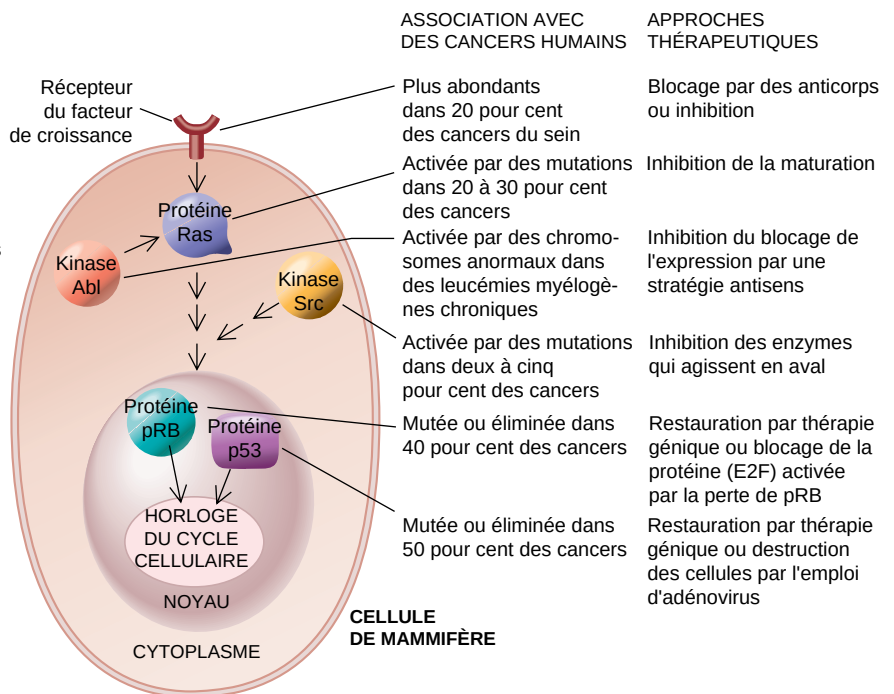
La voie biochimique réglée par le gène *p53* reste moins connue que celle du gène *RB*. Aussi manque-t-on de cibles moléculaires pour lesquelles on pallierait les déficiences du gène. Toutefois l'une des caractéristiques étonnantes de la protéine p53 donne quelques espoirs : des expériences *in*



3. UNE MAUVAISE RÉGULATION de la synthèse de l'ADN augmente la sensibilité des levures aux rayonnements ionisants. Alors que la plupart des levures normales survivent à des doses de huit kilorads, celles dont la régulation de la synthèse de l'ADN est déficiente sont décimées. Cette observation fait espérer que l'on pourrait rendre les cellules tumorales plus sensibles aux thérapies classiques du cancer si l'on parvenait à dérégler leurs systèmes de contrôle.



4. LES COMMUNICATIONS INTRACELLULAIRES (à droite) sont assurées par de nombreuses molécules. Modifiées ou présentes en quantités inappropriées, ces molécules peuvent être responsables d'une croissance tumorale. Dans de nombreuses tumeurs, les cellules produisent ainsi des quantités excessives du récepteur d'un facteur de croissance, ce qui stimule anormalement des protéines qui commandent la croissance et la division cellulaires (ci-dessus).



vitro ont montré que l'on peut restaurer la fonction normale de la protéine p53 en lui ajoutant de petites molécules qui se fixent sur elle. Si ce type de réactivation se produisait dans des cellules tumorales, celles-ci cesseraient de croître et finiraient peut-être même par mourir, car l'une des fonctions de la protéine p53 normale est de déclencher l'autodestruction des cellules anormales. L'utilisation clinique de tels résultats sera difficile, mais les potentialités sont immenses, car de très nombreux cancers sont associés à des gènes p53 défectueux.

La réparation de l'ADN

La troisième catégorie de gènes qui pourraient être des cibles moléculaires comprend ceux qui assurent l'intégrité de l'ADN, souvent endommagé lors de la réplication. Sans ces gènes, les probabilités de formation de cellules anormales deviennent considérables, et des mutations permanentes s'accumulent dans le génome des cellules. De

nombreuses cellules tumorales présentent des anomalies de leur système de réparation de l'ADN. Par exemple, 10 à 20 pour cent des cancers du côlon présentent des mutations des gènes MLH1, MSH2, PMS1 et PMS2, qui permettent normalement la réparation de l'ADN.

Encore plus fréquentes sont les mutations d'autres gènes qui participent indirectement à la réparation de l'ADN. Certains de ces gènes codent des protéines qui suivent le déroulement du cycle cellulaire et empêchent la cellule d'entamer une étape si les étapes précédentes ne se sont pas déroulées normalement, par exemple si l'ADN n'a pas été copié de manière exacte. Les protéines ATM et p53 sont de ce type. Là encore, la thérapie génique pourrait remplacer les gènes déficients, mais on envisage aussi de laisser les mutations s'accumuler jusqu'à ce que les cellules en meurent (de nombreuses mutations sont létales).

On peut aussi pousser les cellules cancéreuses à produire des cellules

filles incapables de survivre en inhibant simultanément plusieurs mécanismes de contrôle. Normalement des levures exposées à des rayons X, qui endommagent leur ADN, ne meurent que si les doses d'irradiation sont importantes, mais quand un des gènes de contrôle est endommagé, les levures deviennent beaucoup plus sensibles à l'irradiation ; et quand plusieurs de ces gènes sont mutés, les levures deviennent si sensibles aux rayons X que même de faibles doses les tuent.

Intéressés par ces observations, les cancérologues mettent aujourd'hui au point des tests pour identifier les substances qui inhibent les protéines de contrôle. De telles substances pourraient agir spécifiquement sur des cellules tumorales possédant un défaut connu de l'un des gènes de contrôle (une mutation du gène p53, par exemple) et une cellule cancéreuse présentant de nombreux défauts de ce type devrait être facilement tuée ou, du moins, devenir très sensible à d'autres

La chimie combinatoire naturelle, source de médicaments

L'homme a trouvé dans la nature, depuis des millénaires, des remèdes lui permettant de guérir ses maladies ou, à tout le moins, d'en retarder les effets et de soulager ses souffrances. Les pharmacopées traditionnelles sont riches de ces remèdes qui constituent la base de la thérapeutique moderne. On estime, en effet, à près de 70 pour cent la proportion des «têtes de série» médicamenteuses tirées de sources naturelles : végétaux, animaux, micro-organismes.

Le traitement chimiothérapeutique du cancer fait ainsi appel à une majorité de produits naturels : podophyllotoxine et dérivés (tirés de la podophylle, utilisée depuis très longtemps pour traiter les verrues) ; vincalcucoblastine et, plus récemment, navelbine tirée de l'if (voir *Les taxoïdes, de nouvelles armes contre le cancer*, par K. Nicolaou, R. Guy et P. Potier, *Pour la Science*, août 1996), pour n'en citer que quelques-uns. Navelbine et taxotère sont deux médicaments utilisés dans le monde entier, qui ont pour particularité de s'attaquer au fuseau mitotique, figure caractéristique de la division cellulaire, et d'en contrarier l'évolution. L'apparition de ce fuseau est commandée par plusieurs protéines ou glycoprotéines (avec une partie protéique et une partie sucre), telles les cyclines.

L'activité de ce type de médicaments nommés «poisons du fuseau» est très intéressante : outre que les produits tels que la navelbine et le taxotère constituent des médicaments très efficaces contre certaines tumeurs

(des poumons, des seins, de l'ovaire, etc.), leur activité semble synergique. Ils constituent certainement une avancée considérable dans la chimiothérapie des cancers. Ils résultent, cela mérite d'être signalé, d'une coopération entre des chercheurs du domaine public (CNRS, INSERM) et des chercheurs de l'industrie (Laboratoires *Pierre Fabre* pour la navelbine, Laboratoires *Rhône-Poulenc* pour le taxotère).

Claude Bernard avait coutume de dire que les médicaments constituaient des «réactifs de la biologie». C'est un point capital : on découvre très souvent des médicaments efficaces avant de savoir comment ils agissent, et l'étude de leurs modes d'action permet ensuite, souvent, des progrès considérables en biologie. L'exemple de la ciclosporine, agent immunostimulateur d'une très grande efficacité, découvert par les chercheurs des Laboratoires *Sandoz*, est particulièrement impressionnant en ce que l'étude du mode d'action de ce produit a permis de défricher des secteurs inconnus de l'immunologie. Le taxotère et la navelbine ne devraient pas déroger à cette règle : l'étude fine de leur mode d'action permettra sans doute d'en connaître davantage sur les mécanismes intimes de la division cellulaire.

Pierre POTIER,
Institut de chimie des substances naturelles (CNRS),
Gif-sur-Yvette

Les approches moléculaires

Origine du cancer	Cibles moléculaires	Traitements
Activation d'oncogènes conduisant à une activité excessive des protéines Ras ou des kinases	Protéines Ras Abl, récepteur de l'EGF, Erb-2, Src-kinases PKC- α , raf, kinases dépendantes des cyclines	Inhibiteurs de la farnésyl-transférase : L-744, 832, SCH 44342, BZA-5B Inhibiteurs des tyrosine-kinases : tyrphostines (RG 13 022), lavendustines (AG 957), quinazolines (PD 153 035) Inhibiteurs antisens Inhibiteurs des tyrosine-et sérine-kinases : olomoucine, sturosporine, buryrolactone Inhibiteurs antisens
Perte de gènes sup-presseurs de tumeurs	Gènes APC, AT, MCC, RB, p53	Thérapie génique restaurant la fonction normale des sup-presseurs de tumeurs Agents antisens bloquant la synthèse d'E2F
Mécanismes de réparation de l'ADN anormal	Enzymes de réparation des mauvais appariements de l'ADN : MSH2, MLH1, PMS1, PMS2	Thérapie génique restaurant l'activité normale de l'enzyme Inhibiteurs des points de contrôle pour augmenter la sensibilité aux agents qui endommagent l'ADN
Absence de sénescence (vieillesse des cellules) chez les cellules tumorales	Téломérase	Inhibiteurs de l'activité enzymatique de la téломérase
Angiogenèse	FGF, VEGF, récepteurs de l'intégrine	TNP-470, suramine Antagonistes de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$
Métastases	Métalloprotéases Collagénases	Inhibiteurs des protéases Inhibiteurs de la collagénase

Jana Brenning

traitements. Plusieurs composés sont actifs *in vitro*, mais les tests cliniques ne commenceront vraisemblablement qu'après la fin de ce siècle.

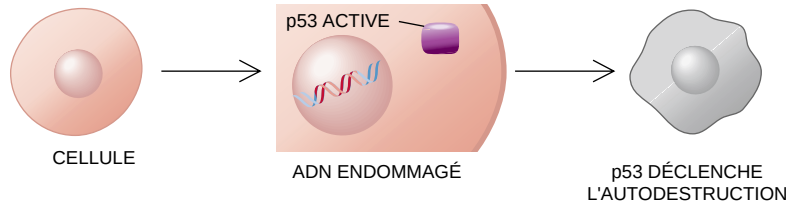
Les migrations cellulaires

Outre les cibles participant à la croissance cellulaire, des thérapies moléculaires qui visent d'autres molécules importantes pourraient être utilisées dans les quatre prochaines années. Diverses protéines, par exemple, maintiennent les cellules à des endroits particuliers de l'organisme ; on bloquerait donc la formation de métastases en utilisant des inhibiteurs de protéases qui éviteraient la dégradation des protéines utiles (voir *Cancer et métastases*, par Erkki Ruoslahti, page 44). D'autres composés inhibent la téломérase, une enzyme qui reconstitue les extrémités des chromosomes

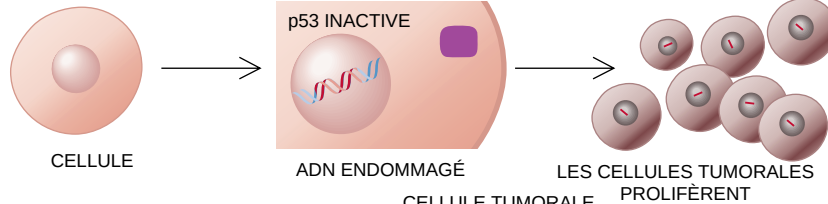
en cours de réplication et permet ainsi aux cellules de devenir immortelles. En outre, des substances telles que le TNP-470 pourraient étouffer les tumeurs en bloquant la formation des vaisseaux sanguins (voir *Des garrots sur les tumeurs*, par Judah Folkman, page 124).

Si de nombreuses cibles potentielles de médicaments ont été découvertes au cours des dix dernières années, la mise au point de traitements peut être longue. En effet, ces mises au point se heurteront probablement à autant de difficultés que celles qui sont apparues lors de la mise au point des chimiothérapies classiques. Non seulement les médicaments potentiels doivent atteindre leur cible, mais ils doivent également s'introduire dans les cellules malignes en quantité suffisante pour être actifs. Les médicaments entrent difficilement dans les tumeurs

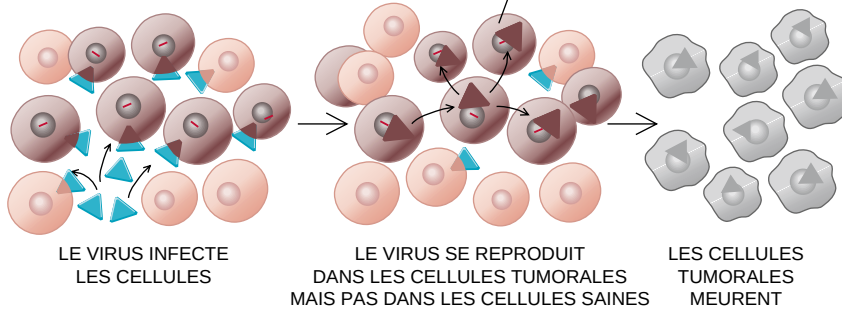
PROTEINE p53 NORMALE



PROTEINE p53 ANORMALE



TRAITEMENT PAR VIRUS



Ian Worpole

5. LES PROTÉINES p53 indiquent aux cellules de se suicider lorsque leur ADN est endommagé par des médicaments ou par des rayonnements ionisants. Inversement, les cellules prolifèrent lorsque leur protéine p53 est anormale. On pourrait donc traiter des cancers à l'aide de virus génétiquement modifiés, qui se répliqueraient dans les cellules dont la protéine p53 est défectueuse, mais pas dans les cellules possédant une protéine p53 normale. Ainsi le virus n'infesterait que les cellules tumorales.

solides, car elles sont peu irriguées et que certains médicaments risquent de ne pas diffuser facilement hors des vaisseaux sanguins qui nourrissent les tumeurs (voir *La difficile pénétration des médicaments dans les tumeurs*, par Rakesh Jain, *Pour la Science*, septembre 1994). En outre, on devra se préoccuper de la toxicité des composés, de leurs effets secondaires et de l'apparition de cellules tumorales résistant à ces médicaments.

Les méthodes récemment mises au point par l'industrie pharmaceutique devraient favoriser la découverte de nouveaux médicaments : les techniques de la «chimie combinatoire» et la modélisation moléculaire assistée par ordinateur devraient aider à trouver de nouvelles molécules actives, le génie génétique permettrait de produire de tels médicaments, les animaux transgéniques serviraient de systèmes modèles, et des appareils permettraient le criblage automatique et simultané de milliers de composés. Toutefois, malgré ces nouveautés, une

dizaine d'années de travail sont nécessaires pour que des agents anticancéreux deviennent des médicaments testés et approuvés.

Tout d'abord, deux à trois ans d'études moléculaires et génétiques sont indispensables pour confirmer que des cibles potentielles participent effectivement au développement de cancers humains. Puis le criblage biochimique, par lequel on cherche des composés prometteurs, dure un à deux ans. Une fois le «filon» découvert, des chimistes travaillent pendant trois à cinq ans pour augmenter l'efficacité des molécules, leur spécificité et la nature de leur activité. Après ce travail, qui nécessite la synthèse de plusieurs centaines, voire de plusieurs milliers de molécules dérivées, les essais cliniques durent encore trois à cinq ans, voire plus ; ils déterminent la sûreté, l'efficacité et le dosage adéquat des médicaments.

Bien que ce long chemin soit inévitable, plusieurs thérapies anticancéreuses fondées sur l'exploration de

cibles moléculaires et des mécanismes de cancérisation sont bien avancées. Les essais cliniques de composés anti-sens, qui inhibent les protéine-kinases, ont commencé au début de 1996. Les essais cliniques des inhibiteurs de la farnésyle-transférase et de plusieurs autres inhibiteurs des protéine-kinases devraient commencer d'ici deux à quatre ans. Les thérapies géniques qui remplaceraient les gènes mutés par les gènes correspondants normaux ne seront accessibles que dans une dizaine d'années.

Outre sa remarquable précision, l'approche moléculaire a un avantage inattendu : pour des raisons encore obscures, les cellules tumorales avec plusieurs défauts moléculaires semblent réagir aux traitements, même lorsqu'un seul de ces défauts est corrigé. Aussi les médecins pourront n'administrer qu'un seul médicament pour résoudre simultanément plusieurs problèmes.

Bien que des problèmes considérables demeurent, les thérapies anticancéreuses de la prochaine génération promettent d'être plus efficaces et moins toxiques que celles d'aujourd'hui. En raison de la pléthore de cibles potentielles découvertes, les cancérologues espèrent que de nombreuses substances actives aideront à traiter les personnes atteintes de cancer.

Allen OLIFF et Jackson GIBBS sont respectivement directeur et directeur adjoint des recherches cancérologiques aux Laboratoires Merck. Frank McCORMICK est directeur scientifique de la Société Onyx.

J. Michael BISHOP, *Molecular Themes in Oncogenesis*, in *Cell*, vol. 64, n° 2, pp. 235-248, 25 janvier 1991.

Mark S. BOGUSKI et Frank McCORMICK, *Proteins Regulating Ras and Its Relatives*, in *Nature*, vol. 366, pp. 643-654, 16 décembre 1993.

P.W. HINDS et R.A. WEINBERG, *Tumor Suppressor Genes*, in *Current Opinion, in Genetics and Development*, vol. 4, n° 1, pp. 135-141, février 1994.

J.B. GIBBS et A. OLIFF, *Pharmaceutical Research in Molecular Oncology*, in *Cell*, vol. 79, n° 2, pp. 193-198, 21 octobre 1994.

Leland H. HARTWELL et Michael B. KASTEN, *Cell Cycle Control and Cancer*, in *Science*, vol. 266, pp. 1821-1828, 16 décembre 1994.

Des garrots sur les tumeurs

JUDAH FOLKMAN

Pourrait-on détruire les tumeurs en bloquant le développement de leur réseau de vaisseaux sanguins ?

De minuscules vaisseaux sanguins irriguent la plupart des tissus de l'organisme, apportant des éléments nutritifs aux cellules et évacuant les produits de dégradation. Généralement ces capillaires ne grossissent pas, et leur nombre ne varie pas, car les cellules endothéliales qui recouvrent leur surface interne ne se divisent pas. Pourtant ils n'ont pas perdu la capacité de se développer, notamment lors de la menstruation ou quand les tissus sont endommagés : cette prolifération de capillaires, l'angiogenèse, est brève ; elle cesse après une ou deux semaines.

Toutefois les cellules tumorales peuvent également induire l'angiogenèse : les nouveaux vaisseaux sanguins apportent alors des substances nutritives et des protéines nommées facteurs de croissance, qui favorisent le développement de la masse tumorale. Ainsi l'angiogenèse est une des étapes cruciales de la transition entre le stade de la tumeur de petite taille, susceptible de régresser, et celui de la grosse tumeur maligne, capable de disséminer. Normalement, les cellules tumo-

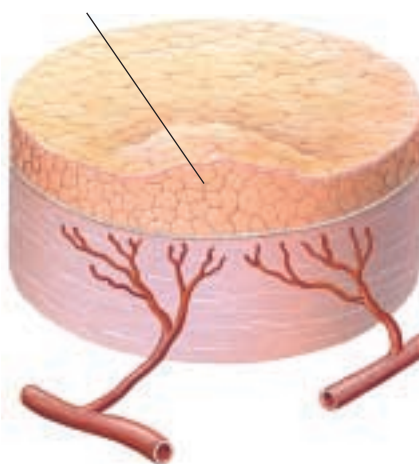
rales qui apparaissent dans les tissus sains ne stimulent pas l'angiogenèse et, sans cette vascularisation, le volume de la tumeur reste inférieur à celui d'un petit pois. C'est pourquoi, si les médecins découvraient les mécanismes de l'angiogenèse et les moyens de la contrôler, ils auraient à leur disposition une arme puissante contre le cancer. En outre, des médicaments qui bloqueraient le développement de nouveaux vaisseaux sans endommager les vaisseaux sains ne devraient pas perturber la vascularisation des tissus normaux (les inhibiteurs de l'angiogenèse pourraient toutefois arrêter la menstruation et ralentir la cicatrisation des blessures).

Depuis plusieurs dizaines d'années, le rôle de l'angiogenèse dans le développement du cancer est activement étudié par de nombreux cancérologues. Toutefois les tests cliniques des composés obtenus ont commencé il y a sept ans seulement : en 1989, on a étudié le

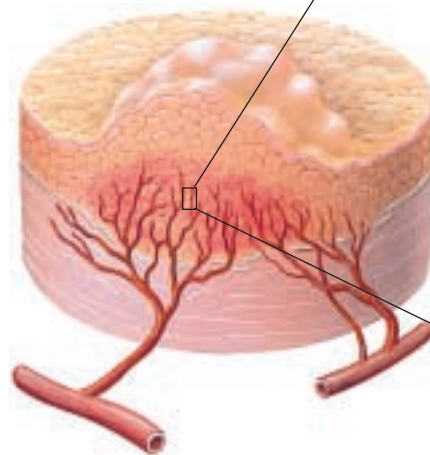
premier agent antiangiogénèse, l'interféron alpha, pour traiter les hémangiomes graves (des tumeurs non cancéreuses d'un vaisseau sanguin, surtout chez les enfants).

Depuis 1992, on teste le premier médicament antiangiogénèse spécifique du cancer : le TNP 470, analogue synthétique de la fumagiline. Les premières études n'ont concerné que quelques types de tumeurs, mais l'Agence américaine du médicament autorise aujourd'hui l'administration du TNP 470 à des personnes qui souffrent de cancers variés. Enfin, dans les quatre dernières années, sept autres inhibiteurs de l'angiogenèse ont été introduits dans des essais cliniques pour le traitement de cancers avancés. Un d'entre eux est aussi à l'essai pour le traitement de l'angiogenèse anormale des yeux.

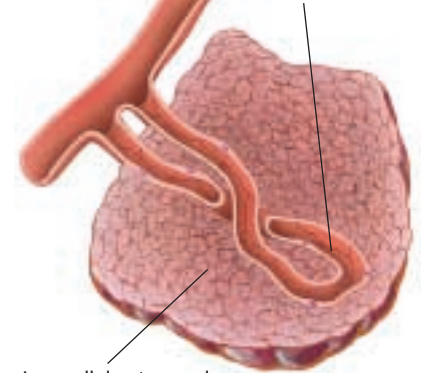
TUMEUR IN SITU



Les capillaires prolifèrent ; la tumeur grossit



Les cellules endothéliales des capillaires libèrent des facteurs de croissance



Les cellules tumorales libèrent des protéines angiogéniques et inhibent les inhibiteurs de l'angiogenèse

De nombreux médecins et biologistes cherchent des composés capables de bloquer l'angiogenèse. Dans les sept dernières années, on a isolé 14 protéines capables de déclencher le développement des vaisseaux sanguins ou de l'arrêter. L'un de ces inhibiteurs naturels de l'angiogenèse est normalement commandé par le gène suppresseur de tumeurs *p53*, participant au développement de nombreux cancers.

L'angiogenèse et la dissémination

L'angiogenèse est une perturbation physiologique : celle de la régulation de la croissance des vaisseaux sanguins. Les capillaires, plus fins que des cheveux, sont disposés de façon que chaque cellule de l'organisme soit en contact avec au moins l'un d'entre eux. Quand une cellule cancéreuse commence à se diviser activement, ses cellules filles s'accumulent et s'éloignent progressivement du capillaire qui nourrissait la cellule initiale. Lorsque quelques millions de ces cellules se sont accumulées, la tumeur de petite taille s'arrête de croître et atteint un état stable, où le nombre de cellules qui meurent est égal au nombre de cellules qui naissent. Cette limite est due en partie au manque de substances nutritives, de facteurs de croissance et d'oxygène. Quand ces tumeurs de petite taille se développent sur la peau ou sur des tissus accessibles (tel le col de l'utérus), on les détecte facilement, mais dans les organes profonds (seins, poumons ou

côlon), elles restent invisibles pendant de longues années. Aucune autre technique que la biopsie ne permet aujourd'hui de détecter les petites tumeurs des organes internes.

Après quelques mois ou quelques années de stabilité, les tumeurs localisées déclenchent parfois le développement de nouveaux capillaires et envahissent le tissu environnant. Elles utilisent alors des protéines naturelles qui déclenchent l'angiogenèse, soit qu'elles produisent elles-mêmes ces protéines, soit qu'elles les trouvent dans le tissu voisin, soit encore qu'elles les fassent produire par d'autres cellules, tels les macrophages.

Toutefois ces protéines ne déclenchent pas toujours l'angiogenèse. Apparemment certaines tumeurs fabriquent deux types de protéines : des protéines qui stimulent l'angiogenèse et des protéines qui l'inhibent. Les proportions de ces deux types de molécules déterminent si la tumeur déclenche ou non l'angiogenèse. En outre, le déclenchement de l'angiogenèse dépend probablement d'une diminution de la production des protéines inhibitrices. Autrement dit, les cellules cancéreuses angiogéniques desserrent les freins naturels qui s'opposent au développement de nouveaux capillaires ; et quand une tumeur est devenue angiogénique, elle le reste.

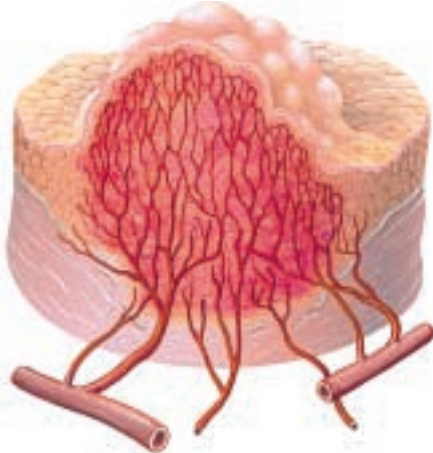
Lorsque cette angiogenèse est déclenchée, des centaines de nouveaux capillaires convergent vers la petite tumeur. Rapidement chaque vaisseau est entouré d'une couche de cellules qui se divisent. Certaines de ces cel-

lules ne déclenchent pas l'angiogenèse, mais elles profitent des capillaires induits par les cellules voisines. La tumeur peut alors se développer rapidement : en quelques mois, son volume atteint jusqu'à un centimètre cube, et le nombre de cellules tumorales atteint un milliard.

Les nouvelles cellules endothéliales sécrètent au moins six protéines qui stimulent la prolifération ou la mobilité des cellules tumorales. Par exemple, dans le cancer du sein, les cellules endothéliales des capillaires tumoraux produisent l'interleukine 6, qui augmente la probabilité que les cellules se séparent de la tumeur, migrent dans la circulation sanguine et se disséminent dans les autres organes : ce composé favorise ainsi les métastases. Certaines métastases sont composées de cellules qui sont déjà angiogéniques et qui se développent rapidement. D'autres, en revanche, ne contiennent que des cellules non angiogéniques ; elles restent latentes pendant des années et peuvent ne devenir angiogéniques qu'après l'ablation ou le traitement de la tumeur initiale.

Les tumeurs qui ont atteint le stade métastatique provoquent souvent des symptômes identifiables. Les tumeurs se révèlent parfois par un syndrome hémorragique (saignements entre les règles, émission sanguine dans les urines, dans les selles, dans les produits d'expectoration). Quand une tumeur mammaire apparaît sur une mammographie, elle est déjà vascularisée (d'où la nécessité de dépister les cancers du sein le plus tôt possible). De même, le fluide abdominal rougeâtre observé dans les cas de cancer ovarien, les douleurs osseuses lors d'un cancer de la prostate, le renflement autour de tumeurs du cerveau et l'obstruction intestinale courante dans les cancers du côlon sont dus à des tumeurs ayant déclenché l'angiogenèse. Certaines molécules libé-

La tumeur continue de se développer et se propage au reste de l'organisme



Après traitement par des médicaments antiangiogenèse, la tumeur rapetisse



1. L'ANGIOGENÈSE est la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins. Elle permet la transformation d'un petit amas de cellules anormales, habituellement contrôlé, en une grosse masse tissulaire qui risque de disséminer dans tout l'organisme. Les médicaments qui inhibent l'angiogenèse, par exemple en empêchant l'action de protéines angiogéniques, peuvent réduire la taille des tumeurs et les maintenir à un état de latence.

rées par les tumeurs peuvent provoquer des symptômes tels que la perte de poids ou la formation de caillots sanguins.

Diminution des tumeurs

Aujourd'hui les médecins éliminent généralement les tumeurs par la chirurgie ou par la chimiothérapie. La radiothérapie et la chimiothérapie luttent ensuite contre les cellules cancéreuses qui se seraient dispersées dans l'organisme. La thérapie antiangiogénèse ne cherche pas à détruire les tumeurs, mais, en limitant les apports sanguins de la tumeur, elle vise la

diminution de la masse tumorale et le blocage de sa croissance. Les médicaments antiangiogénèse empêchent la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur et détruisent le réseau anormal de capillaires qui nourrissent la masse cancéreuse.

Deux composés en cours d'analyse sont de puissants inhibiteurs de l'angiogénèse, ce qui suggère qu'ils seront utiles dans le traitement des patients atteints de cancer. David Cheresh et ses collègues de l'Institut Scripps ont découvert la première de ces substances : une protéine qui réagit avec une molécule nommée intégrine, abondante à la surface des cellules endo-

théliales en développement ; quand l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est bloquée, les cellules endothéliales qui proliféraient se mettent à mourir.

Le deuxième composé prometteur est une protéine nommée angiostatine, qui a été découverte dans l'urine de souris par mon collègue Michael O'Reilly. C'est l'un des plus puissants inhibiteurs de l'angiogénèse connus. Chez les animaux, elle arrête presque totalement le développement de vaisseaux sanguins d'une grosse tumeur ou de ses métastases : quand on greffe à des souris des tumeurs humaines de la prostate, du côlon et du sein, et qu'on laisse ces tumeurs jusqu'à ce qu'elles atteignent un pour cent du poids corporel des animaux, l'administration d'angiostatine réduit ces tumeurs à une taille microscopique et les maintient latentes tant que l'administration se prolonge. En outre, l'angiostatine est très spécifique : elle n'inhibe que les cellules endothéliales qui se divisent ; les autres cellules ne sont pas perturbées. Cette spécificité est très intéressante : on n'a détecté ni effets toxiques ni développement de résistance à l'angiostatine.

L'angiostatine est un fragment d'une protéine plus grosse, le plasminogène, qui n'inhibe pas lui-même l'angiogénèse. Ce cas n'est pas isolé : plusieurs protéines inhibitrices de l'angiogénèse sont des morceaux de protéines plus grosses (un fragment de la prolactine, par exemple, est également un puissant inhibiteur). Ainsi, quand l'organisme a besoin d'arrêter une angiogénèse normale, après une cicatrisation ou après l'ovulation, par exemple, une simple dissociation de grosses protéines produit les inhibiteurs nécessaires.

Du laboratoire à l'hôpital

Les études en laboratoire et les essais cliniques en cours indiquent comment les inhibiteurs de l'angiogénèse pourront être utilisés s'ils reçoivent les autorisations de mise sur le marché. Ces composés seront probablement administrés en association avec un traitement classique : à Boston, Beverly Teicher a montré que, chez l'animal, l'association d'inhibiteurs de l'angiogénèse et d'agents chimiothérapeutiques est plus efficace que chacun des traitements administrés

Les inhibiteurs de l'angiogénèse en cours d'essai clinique

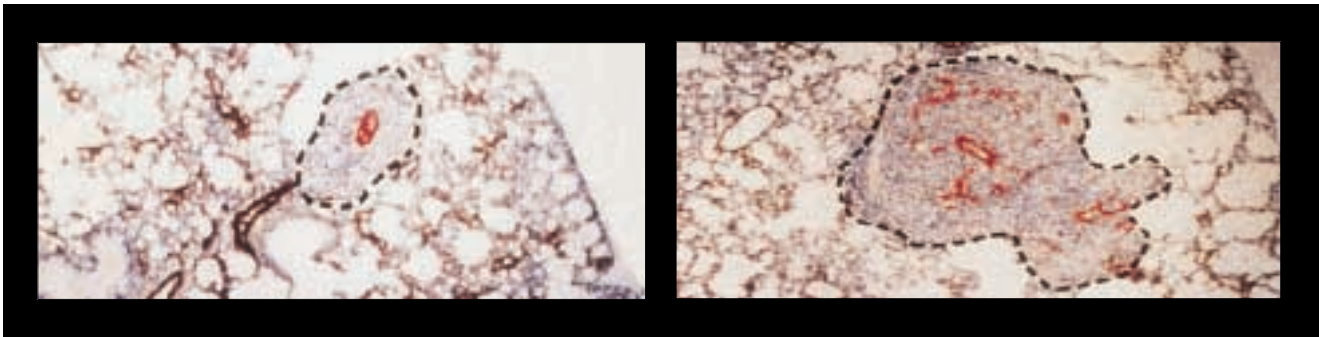
Beaucoup de médicaments contre l'angiogénèse sont aujourd'hui testés chez des personnes souffrant de cancer.

Médicament	Mécanisme d'action probable	Statut actuel de l'étude du médicament
CAI	Inhibe l'entrée d'ions calcium dans les cellules, ce qui empêche la prolifération des cellules endothéliales	Phases I et II
CM 101	Induit l'inflammation des tumeurs en détruisant les capillaires en cours de formation	Phase I
Interféron alpha	Diminue la production du FGF, une protéine produite par les cellules tumorales, capable d'induire l'angiogénèse	Phase III
Interleukine 12	Augmente la production d'un inhibiteur de l'angiogénèse nommé protéine inductible 10	Phase I
Marimastat	Inhibe les enzymes utilisées par les cellules lors de leur migration à travers les tissus	Phases II et III
Pentosan polysulfate	Bloque l'action des facteurs de croissance sur les cellules endothéliales	Phase I
Facteur plaquettaire 4	Inhibe la prolifération des cellules endothéliales	Phases I et II
Thalidomide	Le mécanisme exact est inconnu	Phases I et II
TNP 470 (AGM 1470)	Inhibe sélectivement la prolifération et la migration des cellules endothéliales	Phases I et II

Phase I : Petits essais qui évaluent la toxicité et la dose maximale de médicament administrable sans danger.

Phase II : Recherche de l'efficacité

Phase III : Essais importants, afin de comparer la nouvelle thérapie au traitement le plus efficace



2. LORSQUE LES CONCENTRATIONS EN INHIBITEURS de l'angiogénèse, telle l'angiostatine, diminuent le nombre des métastases qui peuvent se développer. Chez la souris, l'angiostatine produite par les cellules d'une grosse tumeur a maintenu les métastases dans le poumon à l'état de lésions de petite taille (à gauche).

Après l'élimination de cette tumeur initiale, la concentration en angiostatine a fortement diminué. À mesure que les vaisseaux sanguins (en rouge) proliféraient, les métastases sont apparues (à droite). Comme cette exérèse est indispensable, les chimiothérapies peuvent prévenir le développement de métastases.

séparément. Dans un des cas étudiés, 42 pour cent des animaux qui n'avaient pas été guéris avec un seul traitement l'ont été avec la combinaison des deux traitements.

Pourquoi cette synergie? Peut-être parce que les deux types de cellules d'une tumeur – les cellules endothéliales et les cellules tumorales – réagissent différemment aux traitements. Les cellules endothéliales ayant un taux de mutations faible, voire nul, elles deviennent rarement résistantes aux médicaments. En outre, une tumeur ne se développe que si une cellule endothéliale apparaît chaque fois que 10 à 100 nouvelles cellules tumorales sont nées (un gramme de tumeur contient approximativement 20 millions de cellules endothéliales et 100 millions à un milliard de cellules tumorales). Aussi les inhibiteurs de l'angiogénèse, en arrêtant le développement des cellules endothéliales, ont un effet amplifié sur les cellules tumorales.

Les cancérologues ont également testé l'association des inhibiteurs de l'angiogénèse et de la radiothérapie. Initialement ils doutaient que l'effet de la radiothérapie serait accru par les agents antiangiogénèse, mais B. Teicher a récemment découvert que le traitement de tumeurs avec des inhibiteurs de l'angiogénèse augmentait effectivement l'efficacité de la radiothérapie chez la souris. Plusieurs médicaments antiangiogénèse, dont le TNP 470 et la minocycline (analogue à la tétracycline, un antibiotique), sont en cours d'étude chez

l'animal, en association avec la radiothérapie.

Après tout traitement classique, telles la chimiothérapie ou la radiothérapie, les inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient être utilisés comme un complément thérapeutique de longue durée contre le cancer. Contre les cancers métastasés, leur administration resterait nécessaire à vie, mais dans d'autres situations, elle pourrait être limitée à de courtes périodes, comme avant l'ablation d'une grosse tumeur. Ce traitement pourrait même être administré de façon intermittente, avec une périodicité mensuelle ou annuelle, afin de maintenir la tumeur en état de dormance. L'absence de résistance à ces produits, ainsi que leur faible toxicité, permettront une utilisation prolongée.

Bien que les biologistes étudient l'angiogénèse depuis plus de 20 ans, sa physiologie reste mal connue. On ignore, par exemple, pourquoi certaines tumeurs, telles celles du col de l'utérus, sont vascularisées plus tôt que d'autres. De surcroît, les inhibiteurs de l'angiogénèse n'ont pas encore subi les tests cliniques : auront-ils des effets secondaires imprévus ou seront-ils moins efficaces chez l'homme que chez la souris?

Si leur efficacité est confirmée, l'industrie pharmaceutique devra apprendre à les produire : beaucoup d'inhibiteurs de l'angiogénèse sont des protéines dont on devra organiser la production en masse.

Malgré les obstacles, les substances antiangiogénèse devraient être une

arme nouvelle contre le cancer. Elles pourraient également se révéler utiles contre d'autres maladies caractérisées par une angiogénèse anormale : la rétinopathie du diabète, la dégénérescence maculaire ou la néovascularisation du glaucome, trois maladies des yeux où des proliférations anormales de vaisseaux détruisent la vision ; des tumeurs bénignes telles que le psoriasis, l'arthrite ou l'angiome pourraient également être sensibles au traitement par des inhibiteurs de l'angiogénèse.

Judah FOLKMAN dirige le Laboratoire de recherches chirurgicales de l'Hôpital pédiatrique de Harvard.

Rakesh K. JAIN, *La difficile pénétration des médicaments dans les tumeurs*, in *Pour la Science*, septembre 1994.

B.A. TEICHER, N. DUPIS, T. KUSOMOTO, M.F. ROBINSON, F. LIU, K. MENON et C.N. COLEMAN, *Anti-angiogenic Agents Can Increase Tumor Oxygenation and Response to Radiation Therapy*, in *Radiation Oncology Investigations*, vol. 2, n° 6, pp. 269-276, 1995.

Judah FOLKMAN, *Tumor Angiogenesis*, in *The Molecular Basis of Cancer*, sous la direction de J. Mendelsohn, P.M. Howley, M.A. Israel et L.A. Liotta, W.B. Saunders, 1995.

M.S. O'REILLY, L. HOLMGREN, C. CHEN et J. FOLKMAN, *Angiostatin Induces and Sustains Dormancy of Human Primary Tumors in Mice*, in *Nature Medicine*, vol. 2, n° 6, pp. 689-692, juin 1996.

La prise en charge psychologique

JIMMIE HOLLAND

Les diverses prises en charge psychologiques des malades atteints d'un cancer ne prolongent pas forcément la vie, mais en améliorent la qualité.

Jusqu'en 1950, le cancer était si généralement synonyme de mort que les médecins ne révélaient pas le diagnostic au patient, mais seulement à sa famille. Les familles cachaient la maladie d'un des leurs, comme s'il s'agissait de quelque chose de honteux. Aujourd'hui, le sentiment de honte associé au cancer a pratiquement disparu. Les malades sont informés de leur maladie, et ils peuvent discuter librement avec les médecins et avec leur entourage des traitements possibles.

Ce changement date des années 1950, lorsque la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie ont permis de traiter divers cancers, telles la leucémie aiguë et la maladie de Hodgkin chez les enfants et les jeunes adultes. Alors que ces progrès ne profitaient initialement qu'à une minorité, des millions de personnes sont aujourd'hui des rescapés du cancer.

Dans les années 1960, alors que se développaient les mouvements féministes et les associations de consommateurs, les personnes souffrant de cancer ont demandé plus d'informations sur leur maladie et sur les traitements possibles. Les changements étaient toutefois lents. Lorsque j'ai commencé à m'intéresser aux réactions psychologiques des malades face au cancer, dans les années 1970, un oncologue ne m'a autorisé à questionner ses patients qu'à condition de ne pas mentionner la maladie.

Quelques années plus tard, le Centre cancérologique Sloan-Kettering, à New York, ouvrait un service

pour mener des recherches et former de jeunes psychiatres et psychologues dans le nouveau domaine de la psycho-oncologie. Nous avons alors étudié l'impact psychologique du cancer sur le malade, sur la famille et sur le personnel soignant, et l'influence des facteurs psychologiques et comportementaux sur le risque de cancer et sur la survie.

L'évaluation de la qualité de vie

Nous avons examiné des questions précises. Comment réagit-on d'ordinaire à un cancer ? Quelles sont les réactions anormales susceptibles de rendre une personne incapable de suivre un traitement ? Quand les problèmes psychologiques justifient-ils une thérapie ? Certaines réactions émotionnelles modifient-elles l'évolution de la maladie, en bien ou en mal ? Enfin, quelles méthodes et quels moyens peuvent réduire la souffrance psychologique ?

Au préalable, nous avons réalisé un système qui « mesure » les réactions des malades : en répondant à des questionnaires détaillés, ceux-ci peuvent quantifier leurs réactions physiques, psychologiques, sociales, sexuelles et professionnelles, et les comparer à celles d'avant leur maladie.

Les psychologues utilisent aujourd'hui couramment ces méthodes, afin de déterminer comment les traitements modifient la qualité de vie. Les agences sanitaires de plusieurs pays recommandent que la qualité de vie devienne, après le taux de rémission,

un second critère d'évaluation de la plupart des nouveaux traitements contre le cancer. À partir des questionnaires, les psychologues calculent un nombre qui correspond aux années de vie de bonne qualité. Ce nombre, avec le taux de rémission, donne une vision claire des avantages et des inconvénients des traitements.

Les cancers ont parfois des effets psychologiques dévastateurs. La maladie évoque encore la mort, la défiguration, la dépendance physique et l'impuissance de l'entourage du malade. Ceux à qui l'on annonce la maladie ont généralement une première réaction d'incrédulité et de choc. De nombreux malades pensent : « Cela ne peut m'arriver à moi ; ils ont dû faire une erreur d'interprétation. » Ensuite survient une phase de détresse, qui peut s'accompagner d'une crainte de la maladie et de la mort, d'anxiété, de perte d'appétit, d'insomnie et d'une incapacité à effectuer des tâches quotidiennes.

Dans les meilleurs cas, les malades mettent une semaine ou deux à comprendre que tout n'est pas perdu, et ils programment leur traitement. Au fil des semaines et des mois, ils s'habituent à l'idée de la maladie. À long terme, la manière dont les gens réagissent au cancer dépend de la capacité qu'ils avaient déjà, avant la maladie, à affronter les problèmes et les crises de la vie : certains affrontent la maladie avec un calme constructif, tandis que d'autres – surtout ceux qui avaient déjà des difficultés psychologiques – peuvent être extrêmement émus.