

N° SPÉCIAL

POUR LA

SCIENCE

Novembre 1996

édition française de
**SCIENTIFIC
AMERICAN**

**LES PROGRÈS
DE LA LUTTE CONTRE**

LE CANCER

Canada : \$ 8,75

Bloc-notes de Didier Nordon

5

Jeu-concours

6

Tribune des lecteurs

7

Point de vue

8

L'accréditation médicale, par Serge Uzan

Les inattendus de la science

10

Les limites de la physique, par Jean-Marc Lévy-Leblond

Science et gastronomie

14

Le champagne dans la flûte

Perspectives scientifiques :

Relief dans un cube

16

Médicaments orphelins

17

Surfondu et congelé

20

Privilège immunitaire

20

La forêt dans le monde

22

Le bleu des Mayas

23

Vers le Sri Lanka

24

Anti-Nobel

25

Chimie paléolithique

26

Alcoolisme et hérédité

27

Miroir acoustique

28



Logique et calcul

142

Information noyée, information cachée

par Jean-Paul Delahaye



Analyses de livres

148

– *INRA, 50 ans d'un organisme de recherche*, par Jean Cranney

– *Les mondes de l'agriculture, une recherche pour demain*, par Michel Sebillotte

– *La mort des dinosaures : l'hypothèse cosmique*, par Charles Frankel

– *L'ordinateur génétique*, par Jean-Louis Dessalles

Polyphénols 94

INTRODUCTION

Les progrès dans la lutte contre le cancer, par John Rennie et Ricki Rusting

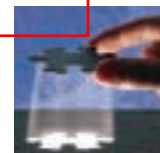
30

Si un remède unique du cancer n'est pas encore envisageable, les progrès des connaissances se traduisent par de meilleurs traitements, une meilleure prévention et un meilleur diagnostic.

L'orientation de la recherche contre le cancer, par Jean Paul Thiery

32

Les protocoles des essais cliniques de nouveaux médicaments anticancéreux sont à réexaminer.



LES MÉCANISMES FONDAMENTAUX

L'apparition des cancers, par Robert Weinberg

34

On découvre enfin les phénomènes moléculaires qui concourent à la formation des cancers.

Cancer et métastases, par Erkki Ruoslahti

44

Des cellules tumorales envahissent l'organisme parce qu'elles n'obéissent plus aux ordres qui devraient les maintenir à leur place.

Adhérence cellulaire, communication et cancer

50

par François Schweisguth et Jean Paul Thiery

L'identification, chez la drosophile, des gènes suppresseurs de tumeurs devrait aider les cancérologues à préciser des mécanismes de la tumorigénèse.



CAUSES ET PRÉVENTION

Les causes du cancer, par Dimitrios Trichopoulos, Frederick Li et David Hunter

56

Le tabagisme et l'alimentation sont responsables de plus de deux tiers des cancers mortels dans les pays industrialisés. D'autres facteurs, moins importants, interviennent parallèlement.

Réduire les risques de cancer, par Walter Willett, Graham Colditz et Nancy Mueller

64

Dans les pays industrialisés, des mesures de prévention simples et réalistes sauveraient chaque année des centaines de milliers de vies.

La chimioprévention du cancer, par Peter Greenwald

70

Des substances extraites des aliments retardent ou enrayent la maladie. Nous pourrions les utiliser à grande échelle.

Controverse : Les risques des traitements hormonaux substitutifs, par Nancy Davidson

74





L'AMÉLIORATION DU DÉPISTAGE

Le dépistage du cancer, par David Sidransky

76

En apprenant à détecter la présence des tumeurs avant l'apparition des symptômes, on sauvera plus de vies qu'en traitant les cancers déjà évolués.

L'imagerie des tumeurs, par Maryellen Giger et Charles Pelizzari

82

De nouveaux appareils produisent des images de l'intérieur du corps en trois dimensions et interprètent automatiquement le paysage anatomique.

LES TRAITEMENTS CLASSIQUES

Les progrès des traitements actuels contre le cancer,

par Samuel Hellman et Everett Vokes

86

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie guérissent de nombreux cancers. Les méthodes futures seront encore plus efficaces.

Controverse : Les greffes de moelle osseuse, par Karen Antman

94

Les douze principaux cancers

98



LES TRAITEMENTS DE DEMAIN

L'immunothérapie, par Lloyd Old

106

En explorant le système immunitaire, les médecins conçoivent de nouvelles techniques pour aider l'organisme à lutter contre le cancer.

Les cibles moléculaires des traitements du cancer, par Allen Oliff, Jackson Gibbs et Frank McCormick

116

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

Des garrots sur les tumeurs, par Judah Folkman

124

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



VIVRE AVEC LE CANCER

La prise en charge psychologique, par Jimmie Holland

128

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

Les traitements parallèles du cancer, par Jean-Jacques Aulas

132

Les traitements miracles sont des leurres, mais certains pourraient améliorer la qualité de vie des patients.

La maîtrise de la douleur, par Kathleen Foley

136

Malgré les progrès des traitements analgésiques, beaucoup de malades continuent à souffrir inutilement. Des gestes médicaux simples suffisent parfois à les soulager.

Controverse : pour un système de soins idéal

140



Multiplication végétale

Les dangers de l'écologisme... Lu au dos d'une carte (style «Bonne fête») – imprimée sur papier recyclé, il va de soi : «Nous protégeons la nature. Pour un arbre arraché, nous en replantons deux.»

C'était bien la peine que l'histoire de l'échiquier et du nombre de grains de blé doublé à chaque case soit devenue légendaire ! Si cette écologie doit triompher, les arbres vont envahir la terre. Paris, Tokyo, Mexico et autres mégapoles seront bientôt submergées par les forêts. Où logeront alors les hommes nécessaires à l'alimentation des arbres en CO_2 ?

Les ennemis les plus acharnés sont ceux qui se ressemblent le plus, dit-on volontiers. En effet ! Cette écologie-là partage avec la société industrielle qu'elle combat une caractéristique essentielle – la plus antiécologique qui soit, au demeurant : la volonté d'expansion infinie.

Le dernier pas qui coûte

Il n'est pas de nuance si subtile que certains esprits ne soient capables de l'établir... Le distinguo, par exemple, entre «épistémologie» et «philosophie des sciences» vous est-il familier ? J'ai cru comprendre – mais je ne garantis rien – que le philosophe analyse, interprète la production scientifique telle qu'elle est, alors que l'épistémologue se demande si la science devait nécessairement suivre le chemin qu'elle a suivi, et pourquoi. Testons ce précieux savoir sur un cas concret.

Dans l'article «Découverte» de l'*Encyclopédie*, d'Alembert se demande pourquoi nul avant Descartes n'a eu l'idée de

recourir aux équations pour représenter des courbes, alors que les divers éléments nécessaires à cette découverte étaient disponibles depuis longtemps. D'Alembert avance alors l'explication : «C'est qu'en matière de découverte le dernier pas, quoique facile à faire en apparence, est souvent celui qu'on fait le plus tard.»

Merveilleux, ce «souvent» : le dernier pas, parfois, n'est donc pas celui qu'on fait le plus tard ! Laissons cela, et venons-en à ce qui doit nous occuper ici : des choses sérieuses. Problème théorique, donc. L'observation de d'Alembert, d'une rare pertinence, relève-t-elle de l'épistémologie ou de la philosophie des sciences ?

Qui connaît la Bradamante ?

Les historiens, les philosophes, les scientifiques, bref tous ceux qui, dans ce pays, comptent parmi les gens sérieux ont rendu l'hommage qu'il méritait – ô colloques austères ! – à celui sans lequel la France ne serait pas ce qu'elle est : René Descartes, né voici quatre siècles.

Mon hommage à Descartes consistera à citer quelques lignes du grand homme lui-même, le début d'une lettre à Fermat (27 juillet 1638) : «Monsieur, Je n'ai pas eu moins de joie de recevoir la lettre par laquelle vous me faites la faveur de me promettre votre amitié, que si elle me venait de la part d'une maîtresse, dont j'aurais passionnément désiré les bonnes grâces. Et vos autres écrits qui ont précédé me font souvenir de la Bradamante de nos poètes, laquelle ne voulait recevoir personne pour serviteur, qui ne se fût auparavant éprouvé contre elle au combat.»

Esprits mal tournés, contentons-nous de sourire de ces lignes étranges. Et, lassés d'avoir participé à tant de savants colloques, renonçons à déterminer en quoi elles ont influé sur la philosophie du *coïto*.

La prestispirituation

Rien dans les mains, rien dans les poches. Le prestidigitateur attire l'attention du public là où rien ne se passe, la détournant ainsi de là où est en train de naître le prochain tour...

Il faudrait, calqué sur prestidigitatation, inventer un mot – prestispirituation, peut-être – qui s'appliquerait aux auteurs passés maîtres dans l'art de fixer l'esprit du lecteur sur des questions qui ne se posent pas, le détournant de celles qui se posent...

Exemple : le livre de John Barrow intitulé *Pourquoi le monde est-il mathématique ?* (éditions Odile Jacob, 1996). Barrow aurait-il la sottise d'examiner une question oiseuse ? Allons donc ! Que Barrow se demande pourquoi le monde est mathématique suffit à prouver qu'il l'est.

Et voilà esquivée une entreprise épineuse, celle de convaincre le lecteur que les mathématiques sont effectivement le cœur du monde. Car nous avons vécu depuis Galilée, et sa phrase sempiternellement citée (y compris par Barrow) selon laquelle le monde est écrit en langage mathématique. Ah, la propension de chaque spécialiste à croire que sa spécialité explique tout... Sans même parler du monde «en général», on peut douter que le monde physique soit mathématique. La plus fruste des particules ultimes ne se réduit pas à la fonction d'onde qui la décrit ; elle amène avec elle toute une interrogation sur ce qu'est la matière. Heisenberg lui-même, physicien pourtant porté vers le formalisme, ne réduisait pas le monde à son aspect mathématique, comme en témoigne l'anecdote suivante (racontée par Georges Lochak). Un étudiant, plein d'enthousiasme, déclarait un jour devant Heisenberg : «Et si l'espace, après tout, n'était que le champ d'application des opérateurs hermitiens !» Ce à quoi Heisenberg répondit : «Absurde ! L'espace est bleu, et il y a des oiseaux qui volent dedans.»

Le livre de Barrow se contente d'accumuler des propos de tonalité mondaine. Mais peu importe. L'essentiel est le joli tour de prestispirituation réussi par son titre. Le monde est mathématique !

Bon grain non vrai et ivraie évidente

Dans les années 1930, lorsque vous aviez trouvé un résultat, vous alliez le raconter à John von Neumann. Ce dernier écoutait, puis répondait, selon les cas, soit : «Oui-oui-oui, c'est évident», soit : «Mais, ce n'est pas vrai !» Il y avait toutefois une exception heureuse. Comment pouviez-vous être sûr d'avoir fait quelque chose de vraiment bien ? C'est que, dans un tel cas, von Neumann commençait par s'exclamer : «Mais, ce n'est pas vrai !», puis, ayant écouté vos explications supplémentaires, décrétait soudain : «Ah oui-oui-oui, bien sûr, c'est évident !»

Les mathématiciens sont gens parfaitement précis et cohérents. Simplement, il faut comprendre leur langage. Lorsque von Neumann commence par s'exclamer : «Ce n'est pas vrai», cela ne signifie rien d'autre que : «Ce n'est pas évident.» Et quand ensuite il dit : «C'est évident», cela ne signifie rien d'autre que : «C'est vrai.»

Ainsi, «Ce n'est pas vrai et c'est évident» signifie : «Ce n'est pas évident et c'est vrai.» Mais attention à l'ordre des facteurs ! Une phrase comme : «C'est évident et ce n'est pas vrai» n'a aucun sens.

JEU-CONCOURS

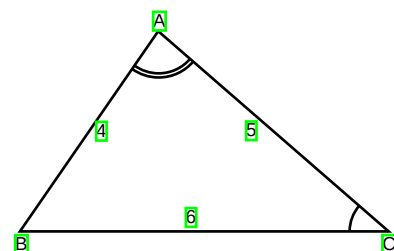
PIERRE TOUGNE

N°29

ARITHMO-GÉOMÉTRIE

Le triangle ABC dont les côtés de longueurs entières égales à 6, 5, 4 présente l'intéressante particularité que l'angle A est le double de l'angle C (la vérification est laissée au soin du lecteur). À ce propos pourriez-vous trouver tous les triangles entiers primitifs de côtés inférieurs ou égaux à 20 possédant cette propriété?

Par triangle primitif, on entend un triangle dont les côtés entiers n'ont pas de diviseur commun car les « multiples » de ce triangle sont semblables au triangle primitif et possèdent donc la propriété recherchée.



Envoyez vos réponses aux questions sur carte postale à *Pour la Science*, 8, rue Férou, 75006 Paris. Parmi les réponses exactes reçues en novembre 1996, dix gagnants tirés au sort recevront un livre en cadeau.

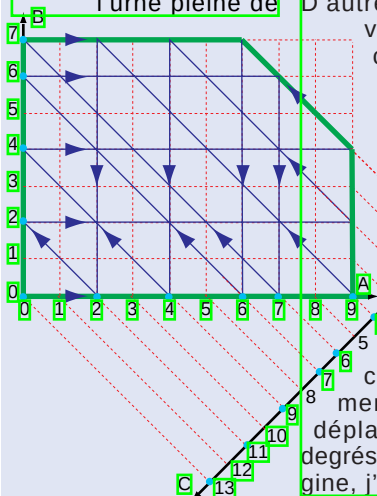
RÉPONSE AU JEU-CONCOURS N°27

Nombreux sont les lecteurs qui ont emporté sur leur chameau l'urne pleine de 13 litres et les deux urnes vides de 7 et 8 litres. La méthode de recherche de la solution a été souvent un mélange de logique et de tâtonnements, c'est pourquoi je voudrais décrire une méthode systématique pour ce type de problème. Prenons l'exemple de l'urne pleine de

13 litres C et des urnes vides A de 9 litres et B de 7 litres. On représente le contenu en litres de A et B dans un repère ortho-normé (celui de C étant le complément à 13 de la somme de A et B indiqué sur un axe oblique). Dans cette représentation, les seuls contenus possibles de A, B et C sont les points entiers du contour polygonal en vert sur la figure. D'autre part, un transvasement $A \leftrightarrow B$ correspond à un déplacement horizontal d'un côté du polygone vers un autre côté de celui-ci. De même, les transvasements $B \leftrightarrow C$ et $A \leftrightarrow C$ sont associés à un déplacement vertical et un déplacement à 45 degrés. Partant de l'origine, j'ai représenté en

bleu (en commençant de C vers A) les seuls transvasements possibles et l'on voit immédiatement sur la figure que les quantités 1, 3, 5, 8, 10 et 12 sont irréalisables.

En procédant de même pour les différentes combinaisons d'urnes, on constate que seule la combinaison 13, 8, 7 comporte un chemin de transvasement passant par tous les points. Cette représentation permet aussi de trouver la solution minimale de transvasement pour une quantité donnée. Il suffit de repérer les points correspondant à cette quantité (en général 2 ou 3) et, partant de ces points, chercher le chemin le plus court revenant à l'origine (en suivant les règles de déplacement). Ainsi pour la combinaison 13, 8, 7, c'est le volume de 10 litres qui est le plus long à obtenir car il faut 11 transvasements.



Thucydide ou Polybe?

Quand la France est-elle née ? A-t-elle été baptisée par l'eau de Reims ou par la poudre de Valmy ? Peut-on assigner une date à la naissance d'une nation ? Après le bicentenaire de la Révolution française, la République a choisi de fêter le 1500^e anniversaire du baptême de Clovis, accordant à cet événement un statut fondateur. Elle s'est toutefois révélée incapable d'expliquer aux Français les raisons de cette décision. Le débat a été monopolisé par les extrémistes des deux bords, intégristes contre laïcs. Les historiens, écartelés entre l'exigence de mémoire, la production de savoir et les pratiques de pouvoir n'ont pas apporté l'information minimale qui aurait évité anachronismes et confusions.

Pour les professionnels du «patri-moine», une commémoration est toujours une aubaine : les éditeurs publient plus facilement des livres ; les collectivités territoriales financent des expositions ; les universités organisent des colloques... En 1996, les travaux d'historiens inconnus du grand public ont été reconnus. La restauration de la cathédrale de Reims a permis aux archéologues de découvrir un baptistère du V^e siècle. Les conservateurs de musées et de bibliothèques ont présenté le monde mérovingien ou la destinée littéraire et artistique du roi Clovis au fil des siècles.

Toutefois, à l'exception des écrits, les Français qui n'habitent pas Reims n'auront pas vu grand-chose du contenu de ces manifestations. Au plan national, les raisons de la commémoration officielle sont restées inaudibles, remplacées par des disputes sur son bien-fondé. En 1987, le millénaire d'Hugues Capet avait remporté un franc succès, et personne ne s'était indigné de la présence du Président de la République à la Messe du couronnement d'Amiens. La célébration du baptême de Clovis a été entièrement déléguée à l'Église catholique, et le Président de la République n'y a pas assisté.

Cette polémique était-elle justifiée ? Quelques jours avant la date anniversaire, un sondage montrait que, pour 56 pour cent des Français, l'opposition des traditions catholique et laïque est définitivement dépassée. Fort de cet enseignement, Jacques Chirac, à Tours, saluait le Pape au nom de «la France républicaine et laïque, [...] respectueuse des croyances et des convictions de chacun». Au soir du 22 septembre, le Pape souhaitait au Premier Ministre une France «accueillante [qui] contribue à faire progresser sans cesse les idéaux de liberté, d'égalité et de fraternité.»

C'est un désaveu du Front National, qui imprime l'effigie du roi franc sur ses cartes d'adhésion et proclame que seule une

«résistance nationale et chrétienne» nous sauvera d'une «subversion religieuse, culturelle et morale [qui] a progressivement déchristianisé le pays, déformé l'Histoire, occulté sa mémoire, annihilé ses défenses immunitaires» (*Le Monde*, 18-19 février 1996). C'est aussi une disqualification des manifestants qui scandaient «Liberté, égalité, fraternité, laïcité», et proclamaient que «la République, c'est Valmy. La France, c'est Vercingétorix et non Clovis» (*Le Monde*, 24 septembre 1996).

La république née à Valmy fut en effet éphémère : la République n'est le régime politique normal du pays que depuis 1870. À cette époque, les historiens se donnèrent pour mission de réconcilier la démocratie avec son passé. Après Jules Michelet, Ernest Lavisse et l'école laïque assignèrent «à l'enseignement historique le glorieux devoir de faire aimer et comprendre la patrie, nos ancêtres gaulois, Charles Martel à Poitiers, Roland à Roncevaux»... et Clovis à Vouillé.

Ce mythe d'une Nation intemporelle et éternelle est aujourd'hui dénoncé par les historiens. Dans leur grande majorité, ils s'accordent sur cette définition minimale : l'histoire produit des connaissances sur le passé.

Les historiens nommés au «Comité pour la commémoration des origines : de la Gaule à la France» n'ont pas replacé l'événement dans son contexte. Pierre Chaunu, Georges Duby, Jean Favier, Michel Fleury, François Furet, Jacques Le Goff, Emmanuel Le Roy Ladurie, André Miquel et Pierre Nora n'ont pas de compétence spécifique pour parler du monde franc. Aucun n'est intervenu dans le débat public, et le discours politiquement correct de Marceau Long, président du comité, ne pouvait apaiser la querelle.

Les Grecs de l'Antiquité disputaient déjà à ce propos : faut-il préférer Thucydide, qui veut dire les choses telles qu'elles furent, ou Polybe, qui prétend donner des leçons aux hommes ? Comment concilier la mémoire et l'histoire quand les meilleurs des historiens – ou ceux proclamés tels – n'hésitent pas à peupler «ces espaces froids, solennels, où sont parqués les anciens, rangés, embaumés dans les honneurs où, surchargés de plumets, de glaives, de rosettes, ils font de la figuration dans les liturgies du pouvoir intellectuel», comme l'a écrit G. Duby ?

Armelle BONIS, Paris

Médecine et science

Emporté par son désir de mettre en évidence le danger d'occidentaliser et de contemporaniser la pensée et la pratique médicales de l'antiquité égyptienne, Thierry Bardinet, pour démythifier la médecine égyptienne, mythifie la médecine

contemporaine en la confondant avec la science (voir *Les papyrus médicaux de l'Égypte ancienne*, Pour la Science, août 1996). La médecine n'est pas et ne sera jamais une science : il faut, en tout cas, nous le souhaiter... Rien, en effet, ne serait plus périlleux que de se faire soigner par un scientifique mû par les logiques de la science, qui n'ont rien de commun avec le «d'abord, ne pas nuire, et soulager, quand bien même je ne saurais pas quoi», qui cadre étroitement l'acte médical !

Ce que T. Bardinet écrit si justement du discours officiel de la médecine égyptienne est applicable à l'état actuel de la médecine : les manuels contenant le discours officiel de la médecine ne donnent qu'une idée floue des pratiques effectives des médecins. Les manuels de pathologie ou de sémiologie contemporains ne contiennent pas la moindre explication «scientifique» des maladies, dans 80 pour cent des cas environ (ce chiffre provient d'une analyse, que j'ai faite en 1994, de quatre manuels parmi les plus connus). Ces manuels n'ont pas pour objet de donner une explication scientifique des maladies, mais d'aider les médecins à soigner leurs patients : deux objectifs très différents.

Jean-Paul GAILLARD, Besançon

Réponse de Thierry Bardinet

Les problèmes que vous soulevez intéressent particulièrement les historiens de la médecine. Dans cet article, je ne pense pas confondre la médecine contemporaine avec la science. La médecine est, par définition, un art, une technique : son objectif est de guérir, non de donner une explication scientifique des maladies.

Ses rapports avec les sciences sont toutefois étroits. Les connaissances scientifiques disponibles ne suffisent pas à l'action du médecin, mais celui-ci s'appuie sur des données scientifiques. Croyez-vous que le médecin travaille en aveugle, sans réunir la théorie et la pratique ?

Il existe une différence entre les manuels de pratique clinique et les traités de pathologie. Ces derniers sont scientifiques et cherchent notamment à expliquer les maladies. L'évaluation des succès de la démarche scientifique est une autre affaire, mais quel que soit le taux d'explication scientifique que l'on atteindra dans le domaine médical, la médecine restera toujours une application pratique des connaissances scientifiques.

On est donc éloigné du faux problème du «discours officiel de la médecine» et de ses «pratiques effectives». Conséquence heureuse, on ne risque pas de voir le scientifique remplacer le médecin, pas plus que le mathématicien ne remplacera l'ingénieur qui utilise ses formules mathématiques.

L'accréditation médicale

SERGE UZAN

N'importe quel médecin peut-il traiter n'importe quelle maladie ? Cette question de l'«accréditation médicale» sera sans doute au cœur d'une violente controverse, dans les mois prochains. Pourtant la question est ancienne – et déjà résolue partiellement –, puisque, après une phase initiale où le diplôme de Docteur en médecine permettait à l'omnipraticien de réaliser l'ensemble des gestes médicaux, le législateur a rapidement compris la nécessité de créer des spécialités.

De surcroît, le principe de l'accréditation est déjà en œuvre sous la forme d'agréments nécessaires pour certaines spécialités, tels que la procréation médicalement assistée, le diagnostic anténatal, la réalisation de greffes d'organes... La nouveauté envisagée est l'extension de ce principe à d'autres activités médicales, l'accréditation devenant assujettie à des contrôles de la qualité médicale et des coûts. Dans notre système en crise, l'accréditation est inévitable.

Quelles activités doivent faire l'objet d'une accréditation et doit-on étendre le nombre de ces activités ? L'accréditation améliore-t-elle la qualité des soins ? Réduit-elle les coûts et... se justifie-t-elle ? Dispose-t-on d'une évaluation des besoins médicaux et d'une évaluation des moyens pour y faire face ? Les accréditations peuvent-elles faire l'objet d'une démarche nationale ou régionale ? La création des agences régionales de soins (24 structures nouvellement créées par le gouvernement et qui devraient gérer les problèmes de santé à l'échelle nationale) est déjà une réponse... Quels types d'accréditations seront délivrées : à des individus ? À des structures ? À des types particuliers de traitements (par exemple, la chimiothérapie) ? Pourra-t-on évaluer l'impact de ces accréditations de façon prospective et continue, après leur mise en place ? Esquissons quelques réponses.

DES ACCRÉDITATIONS, DANS QUEL CAS ?

Si l'on considère que l'accréditation doit garantir aux patients des conditions optimales de prise en charge, on voit se

dessiner les profils des pathologies qui devront faire l'objet d'accréditation : ce sont celles qui imposent une prise en charge multidisciplinaire, médicalement complexe, nécessitant des moyens techniques importants, et dans des domaines médicaux où les connaissances et les techniques évoluent rapidement. Ces activités doivent (ce point doit être obligatoire) être évaluées. Dans le cas de la cancérologie, par exemple, la prise en charge doit être faite dans des structures qui disposent d'une évaluation du taux de survie des patients dans le cadre de protocoles prédéterminés.

Pour savoir si l'accréditation améliore la qualité des soins et réduit les coûts, une analyse des données disponibles s'impose : des arguments font penser que c'est probablement le cas. Dans notre groupe, qui gère un nombre important de cancers du sein, nous constatons parfois que la prise en charge de certaines patientes souffre d'imperfections, dues à des structures ou à des praticiens ayant trop peu d'expérience de ces pathologies. De même, une étude anglaise récente a montré que le nombre annuel de cas de cancers du sein pris en charge par les équipes chirurgicales était un facteur intervenant sur le taux de survie des patientes : les équipes ayant une faible activité ont les moins bons résultats. Ces résultats doivent naturellement être vérifiés et analysés.

Quels types d'accréditations doivent être délivrées ? Seule une évaluation des besoins médicaux et des moyens disponibles ou envisagés permettra de répondre : il serait illusoire et, probablement, dangereux à court terme d'imposer des accréditations qui ne pourront pas être appliquées pour des raisons de densité médicale, de densité de population et de structures existantes. Cette évaluation des besoins et des moyens sera un des objectifs prioritaires des agences régionales d'évaluation, qui seront associées aux agences régionales de soins.

Signalons que la généralisation des tableaux de bord d'activité, c'est-à-dire du nombre de pathologies prises en charge par un médecin ou par un service, assorti d'une description des conditions

techniques et humaines de ces prises en charge, doit être impérative, dans les années à venir. À ce titre, la Caisse nationale d'assurance maladie a mis en place une expérience qui, quels qu'en soient ses défauts, a pour immense mérite de constituer une base pour les futurs tableaux de bord, qui permettront les activités de l'ensemble des structures médicales, publiques ou privées.

DES ACCRÉDITATIONS POUR QUI ?

L'accréditation individuelle sera certainement indispensable. Elle devra témoigner des capacités du praticien à prendre en charge certaines pathologies spécifiques, parce qu'il en a l'expérience et qu'il poursuit l'acquisition de ses connaissances dans ce domaine. Le principe de l'accréditation de la structure sera, sans doute, également nécessaire : il serait illogique, et sans doute nuisible aux malades, que des médecins prennent en charge le traitement des cancers du sein s'ils n'ont pas à leur disposition tous les moyens (en particulier de laboratoire et d'imagerie) permettant de caractériser parfaitement une tumeur.

L'accréditation doit-elle concerner le patient ou la prise en charge d'une partie du traitement ? Pour les pathologies où la prise en charge initiale relèvera d'une structure accréditée, on doit mettre en place des structures de relais. Ainsi, s'il était acquis que la prise en charge de certains cancers du sein ne se fasse que dans des structures disposant de moyens techniques suffisants, il faudrait mettre en place des systèmes de réseaux avec les médecins généralistes, afin de soulager les structures anticancéreuses de la surveillance au long cours. Dans l'immense majorité des cas, cette surveillance peut être assurée plus efficacement, plus humainement et à moindre frais par les médecins généralistes.

Au total, on aboutira probablement à un système qui combinerait deux types d'accréditation : celle du médecin à titre individuel, qui restera le promoteur et le responsable du traitement ; celle des structures, selon leur aptitude à prendre en charge les différents temps du traitement. L'avion doit être qualifié pour voler, le pilote également.

Serge UZAN est directeur du Département de diagnostic et traitement des tumeurs du sein de l'Hôpital Tenon (Assistance publique-Hôpitaux de Paris). Il est également professeur à l'Université Paris VI et membre de l'Unité INSERM U149.

Les limites de la physique

JEAN-MARC LÉVY-LEBLOND

La découverte de limites au refroidissement ou au mouvement a suscité la mise au point de nouveaux concepts en physique.

Selon la théorie cosmologique grecque, le monde existait parce que le fini et le borné, le *péras*, l'emportaient sur l'infini, ou *apeiron*. Quand les mathématiciens grecs découvrirent que $\sqrt{2}$ était un nombre irrationnel, c'est-à-dire un nombre dont la période des décimales est infinie, cette vision de l'Univers s'effondra : ce premier inattendu était la découverte de l'ouverture sur l'infini.

Il y en eut bien d'autres. Plus près de nous, les physiciens du XIX^e et du XX^e siècles ont plutôt été gênés par l'introduction de limites finies, là où l'esprit s'était accoutumé à l'infini : vitesse finie de la lumière, limite au refroidissement (température du zéro absolu), etc. Pourquoi cette gêne inattendue ? Commençons l'examen des limites inattendues de la physique par un exemple : le premier par ordre chronologique qui ait mobilisé l'attention des physiciens nous servira à analyser d'autres crises conceptuelles que nous considérerons ensuite.

La température est une grandeur physique à laquelle nous sommes habitués parce que nous utilisons des thermomètres, où nous voyons varier la hauteur d'une colonne de mercure ou bien les nombres d'un affichage numérique. Nous savons bien, intuitivement, que nous pouvons avoir plus ou moins chaud, mais la science a fait un grand progrès, à la fin du XVIII^e siècle, quand elle a transformé cette impression corporelle en une grandeur physique numérisée. À cette occasion, les physiciens ont défini des notions comme celles de température et de chaleur (ils ont découvert ensuite que cette dernière était une forme particulière d'énergie).

Nous associons le réchauffement à l'augmentation de température, mais cette association est conventionnelle. Elle résulte sans doute de l'observation du sens de variation de la hauteur de la colonne de mercure dans les

thermomètres anciens. D'autre part, l'échelle des températures semble se prolonger indéfiniment vers le bas ou vers le haut. Pour des raisons pratiques et techniques, elle est limitée (on ne veut pas faire des tubes de plusieurs mètres de long), mais nous savons que cette limitation n'a pas d'importance théorique. En outre, le zéro des températures est affaire de convention : celui de l'échelle Celsius est commode, parce que c'est la température de la glace en équilibre avec l'eau, mais d'autres échelles sont encore largement pratiquées à la surface du Globe, celle de Fahrenheit, par exemple, dont l'origine, le zéro des températures, est différent de celui de l'échelle Celsius.

De ce fait, les températures négatives ne sont conceptuellement pas différentes des températures positives. Nous avons donc tendance à penser spontanément que, de même qu'il peut faire de plus en plus chaud, au sens de la sensation, la température peut descendre indéfiniment.

Comment réaliser les thermomètres qui mesureront ces variations ? On peut utiliser la dilatation des solides ou des liquides pour obtenir une mesure de la température, mais les physiciens du XIX^e siècle ont préféré une échelle absolue de températures, fondée sur les propriétés de dilatation des gaz parfaits (qui sont une idéalisation des gaz réels). Le volume d'un gaz à pression constante varie linéairement avec la température, au moins pour les échelles de température que nous connaissons entre 0 et 100 degrés. Quand on extrapole cette échelle vers les températures inférieures, on observe que le volume diminue, mais pas indéfiniment : on ne peut pas concevoir un volume qui soit moins que rien, et le volume d'un gaz parfait tend vers zéro à une température finie, égale à $-273,15$ degrés sur l'échelle Celsius. C'est ce que l'on décide de nommer le zéro absolu.

Pourquoi absolu ? Parce que, insistons, on ne peut pas imaginer un gaz dont

le volume serait négatif : le volume est une grandeur qui, par essence, ne peut être négative.

Voilà qui est inattendu : la température, qui semblait pouvoir monter et descendre indéfiniment, a le même comportement qu'un volume et ne peut pas devenir plus petite qu'une certaine grandeur. Or cette grandeur est de $-273,15$ sur une échelle qui est conventionnelle et arbitraire. Aussi les physiciens ont recalibré l'échelle ancienne en prenant cette température comme zéro de l'échelle des températures et en comptant les températures à partir de cette origine : ils ont ainsi créé l'échelle Kelvin.

La découverte d'une borne inférieure des températures n'a pas été une grande surprise, parce qu'elle s'est faite progressivement, en quelques décennies, en même temps que les études de la dilatation des gaz ; la surprise s'était évanouie. Cependant la découverte du zéro absolu a engendré un malaise pédagogique et épistémologique.

Puis les physiciens modernes ont construit des appareils à froid de plus en plus perfectionnés, et atteint des températures de plus en plus faibles. Ils ont refroidi des échantillons à quelques dixièmes de degré, puis à quelques millièmes de degré... mais les progrès devenaient difficiles. Alors que le zéro absolu semblait numériquement à portée de main, il se révélait hors d'atteinte pratique : comme l'infini, on ne peut pas l'atteindre.

Face à cet infini de la pratique, les théoriciens ont cherché des équations plus agréables à manipuler, plus simples à écrire, et ils ont proposé un changement de variable, afin que l'échelle classique, qui est apparemment bornée d'un côté, par $-273,15^{\circ}\text{C}$, soit transformée en une échelle infinie à gauche comme à droite. Dans le cadre théorique qui est le nôtre, il ne semble pas exister de limite supérieure pour les températures, mais rien n'indique que nous n'en découvrirons pas un jour, en vertu de principes... inattendus.

Si le zéro de l'échelle Kelvin est absolu, revenons-y, c'est qu'il correspond à une limite de la diminution des températures, qui est universelle : tous les gaz cessent leur contraction à cette température parce que, comme les physiciens l'ont progressivement compris, la vitesse des molécules et des atomes devient progressivement nulle ? À la température de zéro Kelvin, il n'y a plus de mouvement.

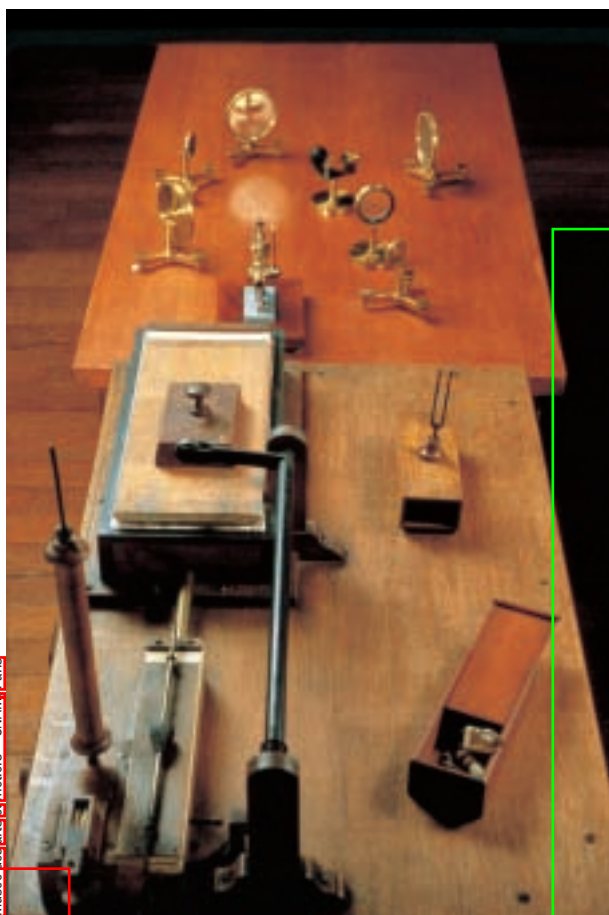
L'INATTENDU DE LA VITESSE

Ce phénomène du mouvement est cher aux physiciens, parce que c'est lui qui nous donne l'essentiel de notre percep-

tion du monde. Pendant longtemps, les physiciens se sont demandés quelle était la vitesse de propagation de la lumière. Galilée, déjà, savait que le son se propage à une vitesse finie. Il avait mesuré cette vitesse, puis il avait tenté de mesurer la vitesse de la lumière en plaçant des assistants, de nuit, sur des collines distantes de quelques kilomètres : il ouvrait la porte d'une petite lanterne et mesurait le temps après lequel il voyait une autre lanterne s'ouvrir sur une colline voisine ; en divisant la distance entre les collines par la moitié du temps mesuré, il espérait déterminer la vitesse de la lumière. L'expérience n'a pas donné de mesure fiable, mais Olaf Römer, au XVII^e siècle, obtint une valeur de la vitesse de la lumière en utilisant des bases astronomiques. La première bonne mesure de la vitesse de la lumière fut toutefois l'œuvre des physiciens français Léon Foucault et Hippolyte Fizeau, au milieu du XIX^e siècle.

Ces derniers trouvèrent une valeur de la vitesse de la lumière égale à environ 300 000 kilomètres par seconde. Les physiciens ne furent pas surpris de cette valeur particulière, mais une caractéristique inattendue apparut quand on observa, vers la fin du XIX^e siècle, que cette vitesse de la lumière semblait intervenir aussi dans des phénomènes électriques ou magnétiques, qui paraissaient tout à fait indépendants des phénomènes optiques : quand on effectue des mesures de magnétostatique, avec des aimants qui ne bougent pas, et d'électrostatique, avec des charges électriques immobiles, une relation numérique simple entre les constantes électriques et magnétiques permet de retrouver une vitesse qui, numériquement... est voisine de celle de la lumière!

Est-ce une coïncidence? Le physicien écossais James Clerk Maxwell montra que non, lorsqu'il intégra l'électricité et le magnétisme dans une théorie plus générale, l'électromagnétisme, prédisant du même coup l'existence d'ondes électromagnétiques, qui se propagent à la vitesse de la lumière. Ainsi la lumière est un phénomène électromagnétique, une forme d'ondes électromagnétiques parmi d'autres. On comprend alors que la vitesse de la lumière caractérise une immense classe de phénomènes. Au lieu de parler de vitesse de la lumière,



1. Appareil utilisé par Léon Foucault pour mesurer la vitesse de la lumière.

on devrait parler de vitesse électromagnétique.

L'inattendu, cette fois, était complet, car, avant son apparition, nul ne savait comment le problème serait résolu. En outre, le travail de Maxwell eut un fruit merveilleux : il introduisit en physique le concept, nouveau, de champ. Jusque vers 1860, la physique vivait sur l'acquis newtonien, lequel admettait que le monde était composé de corpuscules et de forces qui agissent entre eux. La théorie de l'électromagnétisme nous apprit à penser en termes d'entités globales, étendues, non localisées.

Cette découverte eut d'autres conséquences, notamment sur les théories cosmologiques. Avant la théorie électromagnétique, on croyait que la lumière se propageait dans un milieu étrange, que l'on avait nommé l'éther. Ce mot, tiré du grec, désignait n'importe quelle substance extrêmement volatile ; les pharmaciens et les chimistes avaient depuis longtemps nommé éther un corps effectif, volatil, et les physiciens employaient ce même mot pour désigner une substance hypothétique qui avait la propriété d'entrer dans tous les pores de la matière : puisque la lumière se propage dans le verre, si l'éther est

le support de la propagation des ondes lumineuses, tout comme l'eau est le support de la propagation des vagues, c'est que l'éther s'infiltrait dans le verre ; plus généralement, il était présent, pensait-on, dans tous les matériaux.

On avait inventé l'éther pour que les ondes électromagnétiques puissent se propager dans le vide, mais cet éther créa plus de difficultés qu'il n'en résolut : il devait être incroyablement plus ténu et plus fluide que tous les milieux matériels connus, mais, en même temps, il devait être incroyablement rigide. Pourquoi incroyablement rigide? Parce que la vitesse de propagation d'une onde dépend de la rigidité du milieu : le son, par exemple, se propage beaucoup plus vite dans l'acier, rigide, que dans l'air, qui est mou. Cette relation entre rigidité et vitesse du son résulte du fait que, quand on fait bouger une molécule à une extrémité du milieu matériel de propagation, les interactions moléculaires propagent l'ébranlement de proche en proche, avant de mettre en mouvement des molécules de l'autre extrémité ; plus le milieu est dense, plus les interactions sont nombreuses, et plus l'ébranlement se propage rapidement. Par conséquent, si la lumière se propageait dans l'éther à une vitesse si élevée, c'était, semblait-il, que l'éther était incroyablement rigide.

ELECTROMAGNÉTISME ET RELATIVITÉ

Pouvait-on mettre en évidence le mouvement de la Terre dans l'éther? L'éther semblait traverser la Terre, comme tous les autres milieux matériels, mais la Terre en mouvement dans l'Univers transportait-elle son éther avec elle? C'était improbable pour plusieurs raisons. D'abord l'éther semblait si fluide qu'il devait traverser la Terre sans être entraîné par elle. Deuxièmement, des mesures astronomiques montrèrent que la lumière émise par les étoiles permettait de mettre en évidence le mouvement de la Terre par rapport aux étoiles lointaines (phénomène d'aberration), ce qui prouvait que la lumière n'était pas entraînée par l'hypothétique éther.

La notion de champ débarrassa la physique de la notion d'éther : elle permit de concevoir la propagation d'une

onde sans milieu sous-jacent. Autrement dit, la notion d'onde, qui, jusque vers 1865, ne semblait correspondre qu'à la déformation d'un milieu, devint brusquement un être à part entière, qui n'avait plus besoin de substrat. L'onde, ou plutôt le champ, devient un objet physique.

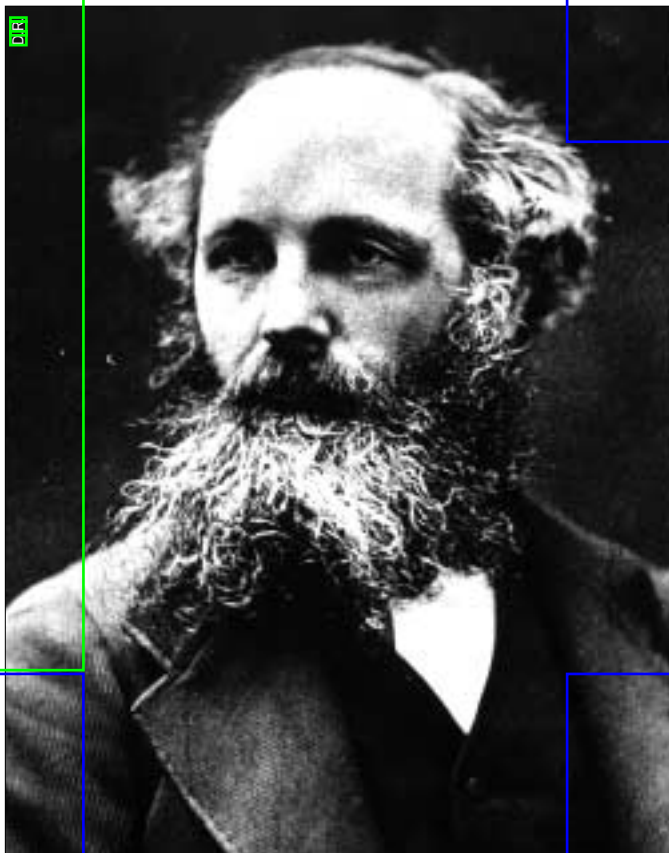
Pouvait-on alors mesurer directement la vitesse de la lumière par rapport à la Terre? Dans un train, on peut mesurer la vitesse des sons émis à une extrémité du wagon : elle est différente de celle que l'on mesure à partir du repère immobile des rails : le son, qui se propage dans le couloir du wagon à 300 mètres par seconde, se propage à 300 mètres par seconde plus 10 ou 20 mètres par seconde (la vitesse du train) pour quelqu'un qui est immobile sur le quai d'une gare. Peut-on faire la même expérience avec la lumière? C'est la fameuse expérience du physicien américain Albert Michelson (1851-1931), qui donna un résultat négatif, au début du siècle. Le résultat était inattendu : la vitesse de la lumière ne s'additionnait pas avec celle de la Terre, comme on s'y attendait depuis Galilée.

Pourquoi la vitesse de la lumière refusait-elle obstinément de s'ajouter? Albert Einstein montra qu'elle est une limite absolue, valable pour tous les corps. On découvrit d'abord que la vitesse de la lumière est identique dans tous les repères : la lumière émise par un corps qui se déplacerait aux neuf dixièmes de la vitesse de la lumière serait, pour nous, toujours, de 300 000 kilomètres par seconde. À la fin du XIX^e siècle, la vitesse de la lumière apparut ainsi comme une limite.

Naturellement des physiciens proposèrent alors de procéder comme pour les températures, afin que la vitesse de la lumière, valeur inaccessible (sauf pour la lumière), soit considérée comme infinie : de même qu'il est de plus en plus difficile de s'approcher de la température du zéro absolu, il est de plus en plus difficile de s'approcher de la vitesse de la lumière. En revanche, une différence apparut, parce qu'il semble exister deux types d'objets matériels. Nous sommes habitués aux objets massifs, tels les atomes ou leurs particules : quand on les accélère, leur masse, c'est-à-dire leur quantité de matière, ne change pas, mais

leur inertie, c'est-à-dire la résistance à la transformation de l'état de mouvement, croît indéfiniment. D'autre part, les photons, ou «grains de lumière», ont toujours la vitesse de la lumière : comme les neutrinos, sans doute, ils ont une inertie nulle.

Ces considérations approfondissent la notion de vitesse. Dans un train, il existe plusieurs façons de mesurer la vitesse



2. Le physicien écossais James Clerk Maxwell (1831-1879) expliqua la relation inattendue entre l'électrostatique, où les charges électriques sont immobiles, la magnétostatique, où les aimants ne bougent pas, et la propagation de la lumière.

par rapport aux rails. La plus banale consiste à regarder par la fenêtre et à examiner les bornes kilométriques, ainsi que les horloges sur les quais des gares. En divisant la distance parcourue par le temps écoulé entre deux gares, on obtient la vitesse moyenne entre les deux gares. La vitesse ainsi mesurée est toujours inférieure à celle de la lumière, quelle que soit l'accélération du train. Imaginons maintenant que nous soyons enfermés dans un wagon, que quelqu'un ait baissé le rideau et que nous voulions connaître la vitesse du train. Dans le wagon, on ne ressent pas l'impression de vitesse, mais on sent l'impression d'accélération éventuelle : une valise peut tomber d'un filet quand le train accélère beaucoup, et un pendule s'incline. La mesure d'une accélération peut ainsi se faire de l'inté-

rieur d'un système physique. Or l'accélération est le taux de variation de la vitesse avec le temps : ayant mesuré l'accélération, on peut l'«intégrer» en fonction du temps, afin de calculer la vitesse moyenne. Dans le cadre de la mécanique classique, galiléenne, ces deux mesures de vitesse donnent les mêmes résultats. La deuxième mesure, c'est-à-dire l'intégration de l'accélération dans le train, est une mesure beaucoup plus naturelle, intrinsèque. Or cette mesure-là, curieusement, dans le cadre einsteinien, donne un nombre qui peut aller jusqu'à l'infini.

Pourquoi? Parce que la notion de vitesse galiléenne a plusieurs propriétés. C'est le rapport de l'espace parcouru au temps mis à le parcourir. C'est aussi une grandeur qui s'ajoute, mais dans le cadre einsteinien, cette seconde propriété correspond à une nouvelle grandeur. Les physiciens la nomment plutôt rapidité. Les deux grandeurs sont liées : connaissant l'une, on peut calculer l'autre et réciproquement, mais ce sont deux généralisations différentes de la notion initiale de la vitesse.

D'autres inattendus sont-ils... attendus? Toutes les constantes de la physique peuvent-elles être considérées comme infinies, par une méthode analogue à celle que nous avons déjà examinée deux fois? Ne généralisons pas, mais ne soyons pas non plus surpris ou choqués, si l'on découvre une nouvelle limite : pen-

sons par exemple à l'âge de l'Univers, que les astrophysiciens calculent égal à 15 milliards d'années environ. On peut montrer que cette valeur finie a, en réalité, un contenu infini. Ainsi, l'Univers peut être à la fois âgé de 15 milliards d'années et infiniment vieux...

Jean-Marc LÉVY-LEBLOND est professeur de physique à l'Université de Nice. Il publie aux éditions Gallimard le livre *Aux contraires (L'exercice de la pensée et la pratique de la science)*.

Ce texte est une transcription partielle du débat enregistré avec Émile Noël au Palais de la Découverte. Ce débat sera diffusé sur France Culture le 6 novembre 1996.

Le champagne dans la flûte

Les bulles de champagne sont plus stables dans des verres lavés sans produit de rinçage.

Le coup d'œil que l'on jette sur le vin avant de le boire est une promesse de bonheur, quand la robe est d'une parfaite limpidité. C'est pourquoi les vignerons évitent les « voltigeurs » qui troublent le vin. Dans le cas du champagne, le plaisir annoncé n'est parfait que si l'on voit une mousse fine, de quelques millimètres de hauteur, qui se rassemble sur la périphérie de la flûte pour former une collerette alimentée en permanence par des bulles de petite dimension (diamètre inférieur au millimètre).

L'absence de mousse est-elle le signe infaillible d'une mauvaise qualité ? Pas nécessairement : nous avons utilisé la technique des plans d'expériences pour étudier expérimentalement l'effet des verres sur la mousse du champagne. Un robot verseur, qui reproduit le geste de l'opérateur, versait du champagne dans des flûtes où nous suivions l'effervescence à l'aide d'un système de vision artificielle qui enregistrerait le temps de versement et la hauteur de mousse en fonction du temps, pendant et après le versement.

La théorie de la formation des bulles est simple : le champagne n'est pas en équilibre stable quand il est à l'air libre,

et le gaz s'échappe en formant des bulles sur les défauts présents à la surface du verre. La taille des bulles dépend de l'énergie de surface du récipient, c'est-à-dire de la facilité avec laquelle il accepte le contact avec d'autres matériaux (gaz ou liquide). Puis, une fois formées, les bulles grossissent par diffusion du dioxyde de carbone dissous, jusqu'à ce que la poussée d'Archimède devienne supérieure aux forces d'adhésion : la bulle se détache alors de la paroi.

Or l'énergie d'adhésion d'une bulle sur la surface du verre est proportionnelle à l'aire de la surface de contact de la bulle et du verre, aire qui dépend elle-même de l'énergie de surface. Cette dernière peut être évaluée à partir de l'angle de contact d'une goutte d'eau sur le matériau qui constitue le récipient : si le récipient a une forte énergie de surface, c'est-à-dire si le liquide mouille bien le verre, la surface de contact est faible et la bulle est quasi sphérique ; la bulle se détache alors dès que son diamètre atteint quelques dixièmes de millimètre. C'est le cas des flûtes propres en verre sodocalcique (le verre le plus ordinaire) ou en cristal. Au contraire, si l'énergie de surface est faible, c'est-à-

dire si le liquide mouille mal la surface, la bulle ne se détache que lorsqu'elle est assez grosse (plus de un millimètre de diamètre pour les parois en polyéthylène). On observe même des bulles pathologiques, de plusieurs millimètres de diamètre, quand la surface des flûtes est recouverte d'un polymère fluoré tel que celui qui tapisse les poêles anti-attachantes. Ce type d'analyses explique pourquoi les bulles sont fines quand le champagne est versé dans les flûtes en verre, et pourquoi elles sont plus grosses dans les gobelets en plastique.

Toutefois les surfaces de haute énergie se contaminent rapidement (en quelques heures, pour le verre), en fixant les molécules organiques de l'air (elles sont nombreuses dans les cuisines). Ainsi l'avantage du verre ou du cristal sur le plastique diminue quand les flûtes ont été salies par une longue station en atmosphère contaminée, tel le repos sur une planche de bois (qui libère des essences organiques).

Par diverses méthodes de microscopie, nous avons également étudié la naissance des bulles : contrairement aux idées reçues, elles ne se forment pas souvent sur des défauts du verre (les rayures sont rares), mais plutôt sur des dépôts de calcaire, de tartre, et sur les fibres de cellulose qui sont abandonnées sur la surface des verres par les torchons d'essuyage.

Les bulles qui se forment alimentent la collerette, dont la hauteur dépend du nombre et des dimensions des bulles, mais aussi de leur stabilité. Certains composés sont connus pour modifier celle-ci : on savait que les agents anti-moussant des rouges à lèvres nuisent à la mousse, mais nous avons découvert qu'il en était de même des produits de rinçage fréquemment utilisés dans les lave-vaisselle. Adsorbés par les surfaces de verre, ces produits organiques se dissolvent dans le champagne au cours du remplissage des flûtes. Ils ne perturbent pas l'effervescence, mais nuisent à la stabilité de la mousse : les bulles éclatent dès qu'elles arrivent en surface. Les produits de lavage sont également nocifs, mais ils sont moins gênants, car le rinçage les élimine en grande partie.

Patrice LEHUÉDÉ,
Saint Gobain Recherche
Bertrand ROBILLARD, Moët & Chandon



Deux des principaux sites de formation des bulles de champagne : les cristallisations (à gauche) et les fibres de cellulose laissées par les torchons, lors de l'essuyage (à droite).

Prochain rendez-vous France Info et Pour la Science, le 22 novembre 1996, avec la chronique Info Sciences de Marie-Odile Monchicourt.

Relief dans un cube

Des lasers forment des images en trois dimensions dans un cube de verre.

Imaginez un film en relief. Vous tournez autour du cube-écran et, sans lunettes spéciales ni casque, l'image apparaît sous divers angles, comme si vous tourniez autour d'un objet réel. Cela n'est plus tout à fait de la science-fiction depuis qu'Elizabeth Downing, de l'Université de Stanford, et ses collègues ont mis au point un système qui affiche une image en trois dimensions à l'intérieur d'un cube de verre.

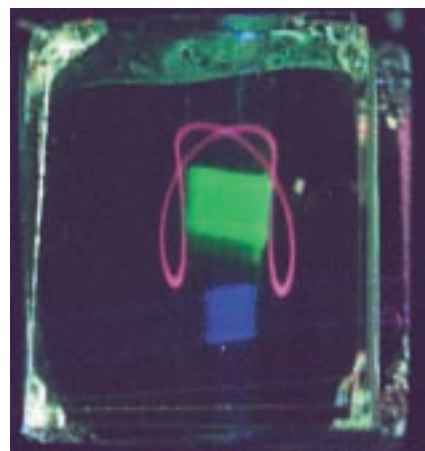
Sur un écran de télévision, un faisceau d'électrons excite des atomes qui émettent de la lumière en se désexcitant. Lorsque le canon électronique balaye l'écran, différents atomes s'illuminent : une image plane apparaît.

Dans le système d'affichage en trois dimensions, l'image est produite de manière analogue, par désexcitation d'atomes du matériau. Les atomes, de la famille des terres rares, ont la propriété de s'exciter lorsqu'ils absorbent simultanément deux photons infrarouges de longueurs d'onde différentes et de se désexciter ensuite rapidement en émettant un photon de longueur d'onde visible. Le nouvel écran est ainsi constitué d'un cube de verre,

transparent aux infrarouges, dopé avec des atomes de terres rares.

Les physiciens utilisent des verres fluorés dopés avec différents atomes, un par couleur d'émission : le praséodyme pour le rouge, l'erbium pour le vert et le thulium pour le bleu. Des miroirs orientables focalisent le point d'intersection de deux faisceaux lasers en une région donnée du matériau. Par exemple, lorsque l'on utilise deux lasers, dont les longueurs d'onde sont 1,5 micromètre et 0,85 micromètre, les atomes d'erbium absorbent ces deux photons et émettent un photon dans le vert, à la longueur d'onde de 0,545 micromètre. On utilise ainsi une paire de lasers différents pour chaque couleur : chaque paire de lasers, qui produit deux photons infrarouges de longueurs d'onde différentes, excite un type d'atome.

Le dispositif d'affichage, de la taille d'une assiette, permet d'illuminer jusqu'à 5 000 éléments d'images en trois couleurs dans un cube de 1,5 centimètre de côté. Les miroirs sont couplés à un dispositif mécanique qui fait osciller les miroirs, de sorte que le point d'inter-



Des lasers infrarouges dessinent des formes colorées à l'intérieur d'un cube de verre.

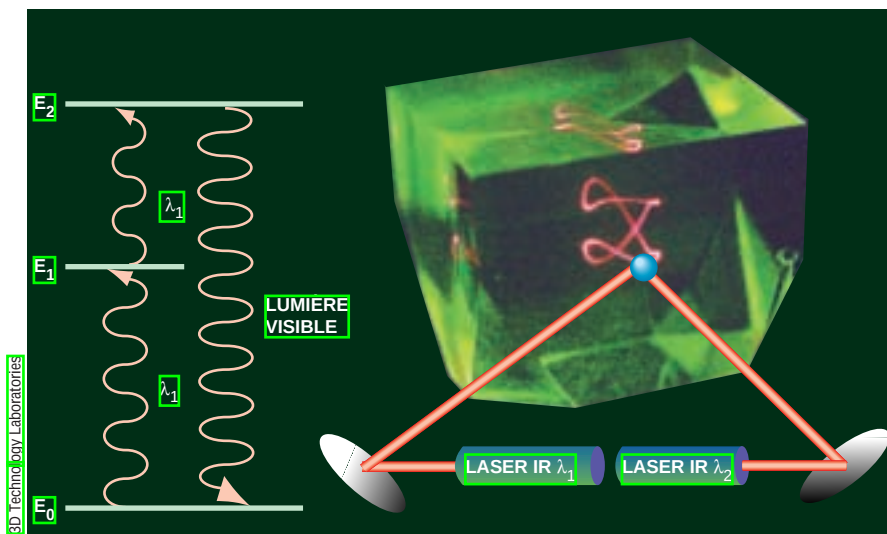
section des deux lasers balaye le cube et forme des figures tridimensionnelles simples, telles des surfaces colorées.

VERS LA TÉLÉVISION EN RELIEF?

En agrandissant la taille de l'affichage, on pourra envisager toutes les applications qui nécessitent la visualisation tridimensionnelle de données. Par exemple, plusieurs médecins pourraient observer, en même temps, l'image d'un cerveau prise par résonance magnétique. Les contrôleurs aériens pourraient voir les avions évoluer en trois dimensions.

Quand verrons-nous un film en relief par ce procédé? Pas tout de suite, car cet appareil ne peut pas encore afficher des images tridimensionnelles riches en informations : par rapport à un affichage de télévision de 300 points de côté, la quantité de données nécessaires à l'affichage tridimensionnel serait multipliée par au moins 300 (pour la troisième dimension). Ce procédé nécessite donc beaucoup plus de données que l'affichage stéréoscopique qui utilise deux images planes prises sous des angles légèrement différents. Ainsi, même en utilisant les techniques de compression les plus récentes, les disques de la nouvelle génération de disques optiques vidéo, les DVD, ne contiendraient que les données nécessaires à quelques secondes de film.

De même, la quantité de calculs nécessaires à la gestion de ces données est hors de portée des ordinateurs d'aujourd'hui. La solution viendra peut-être des ordinateurs à architecture parallèle qui gèreraient des batteries de faisceaux lasers et, pour la gestion des données, de nouvelles techniques de compression ainsi que de l'utilisation de mémoires holographiques à cristaux, qui promettent des capacités accrues.



Dans un cube de verre, des atomes de la famille des terres rares absorbent des photons infrarouges de longueurs d'onde différentes émis par deux lasers. Ainsi excité, chaque atome émet un photon visible (à gauche) qui illumine une région du cube. Des miroirs déplacent le point d'intersection des lasers à travers le cube, ce qui permet de tracer des formes tridimensionnelles.

Médicaments orphelins

Diverses mesures devraient inciter les industriels à produire des médicaments destinés aux patients atteints de «maladies rares».



Comment inciter les laboratoires pharmaceutiques à se préoccuper des patients «non rentables»? Que ce soient les habitants des pays en développement non solvables ou les patients atteints de maladies rares, c'est-à-dire touchant moins de une personne sur 1 000 habitants. Voilà une dizaine d'années que la plupart des laboratoires pharmaceutiques ont cessé nombre de recherches visant à combattre les fléaux qui accablent les pays en développement.

La mise sur le marché d'un nouveau médicament est le résultat d'une quinzaine d'années de recherche et de développement, et moins d'une molécule sur 10 000 synthétisées est commercialisée. Les recherches ne sont entreprises que si le laboratoire peut espérer des retours sur investissements suffisants. Quand le nombre des malades concernés ne dépasse pas quelques milliers dans le monde entier, ces personnes sont délaissées.

D'après l'Organisation mondiale de la santé, on dénombre environ 5 000 maladies rares, toujours graves, et 80 pour cent d'entre elles sont des maladies génétiques. La mucoviscidose, la myopathie de Duchenne, la maladie de Charcot, certains cancers rares et les maladies opportunistes liées au SIDA sont au nombre de ces maladies. La totalité des malades concernés représenterait huit pour cent de la population des pays industrialisés.

Sous l'influence des Associations de malades, les États-Unis se sont dotés, dès 1983 d'une loi qui a permis l'enregistrement de plus de 650 médicaments destinés aux patients atteints de maladies rares. De même, le Japon, a adopté des dispositions incitatives pour les industriels, dès 1993.

Quelles sont ces mesures? Pour les maladies «rares», qui menacent la vie du patient et pour lesquelles il n'existe aucun traitement, on accorde aux laboratoires intéressés des subventions de recherche et des dégrèvements fiscaux.

De plus, le laboratoire bénéficie d'une procédure accélérée pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché et d'une exclusivité commerciale de son produit, sur tout le territoire, pendant sept ans pour les États-Unis et dix ans pour le Japon. Les médicaments susceptibles d'y être considérés comme des médicaments orphelins sont, soit des thérapeutiques nouvelles, soit des médicaments déjà connus dont on exploite des propriétés secondaires, soit des médicaments dont on a cessé la commercialisation et que l'on remet sur le marché. Même lorsqu'un médicament orphelin est commercialisé, les laboratoires pharmaceutiques continuent leurs recherches, pour obtenir des substances plus efficaces, ou déclenchant moins d'effets secondaires. L'État accepte que le prix de ces médicaments soit élevé, mais, en contrepartie, l'industriel ne peut arrêter unilatéralement leur production.

POUR UNE LEGISLATION EUROPÉENNE

Comme la recherche sur les médicaments orphelins bénéficie de mesures auxquelles les industriels ne peuvent prétendre lorsqu'il s'agit de maladies fréquentes, le statut de ces médicaments est régulièrement réexaminé. Ainsi, au début des années 1980, le SIDA était-il considéré comme une maladie rare, ce qui a permis la mise sur le marché de l'AZT. Aujourd'hui, le SIDA n'est plus considéré comme une maladie rare, sauf le SIDA pédiatrique. Or les antiviraux dont on dispose ne sont pas disponibles sous une forme administrable aux enfants. Les Associations de malades réclament aux laboratoires de préparer des formes galéniques adaptées.

Une politique européenne concertée des médicaments orphelins devrait intéresser quelque 2 000 laboratoires pharmaceutiques, en raison de la taille du marché (370 millions d'habitants), d'un fort potentiel industriel, de ressources financières supérieures à celles des pays

isolés, et d'un cadre légal européen assurant la protection juridique des industriels, promoteurs de médicaments orphelins.

En septembre 1994, Annie Wolf de l'INSERM, présentait un rapport qui préconisait la reconnaissance d'un statut européen du médicament orphelin. Ce rapport prévoyait des mesures incitatives en faveur des laboratoires pharmaceutiques mettant au point ces thérapeutiques et recommandait la création d'un Observatoire français et européen des maladies rares. En 1995, Simone Veil, alors ministre de la Santé, créait la Mission des médicaments orphelins.

Depuis, la responsable de la Mission, A. Wolf, a collaboré à l'élaboration d'un projet de règlement européen sur le statut des médicaments orphelins. La Commission européenne qui a rédigé le projet de règlement propose des critères pour l'obtention d'un statut européen des médicaments orphelins et demande que les laboratoires mettant sur le marché un médicament orphelin bénéficient d'une exclusivité commerciale, dans toute l'Europe, au moins égale à six ans, et d'une aide technique pour le développement de leur produit. Ce projet devrait être soumis au Parlement européen avant la fin de l'année 1996.

Par ailleurs, la Mission propose de développer une banque télématique de données nationales, ORPHANET, que le public pourra consulter. On y trouvera la définition des maladies rares, les lieux de prise en charge, les traitements, etc. Malades et médecins y trouveront des données souvent difficiles à rassembler.

Enfin, les associations de malades (l'Association française de lutte contre la mucoviscidose, AIDES, l'Association française contre les myopathies et la Ligue nationale contre le cancer) ont décidé de coordonner leur action avec celle des autres associations françaises et européennes pour être entendues lors des débats qui auront lieu à Strasbourg.

La parole sera bientôt au Parlement européen. □

Surfondu et congelé

Un lézard utilise deux stratégies de résistance au froid.

Le roseau de la fable l'a montré : les espèces qui font preuve de souplesse vis-à-vis de l'environnement réussissent mieux que les autres. Le lézard vivipare *Lacerta vivipara*, qui a colonisé des habitats variés, du Nord-Ouest de l'Espagne au Nord du Cercle polaire, et du niveau de la mer à des altitudes de 3 000 mètres, a tiré parti de cette logique : il pratique le double jeu dans plusieurs domaines. On savait déjà que ce reptile est majoritairement ovovivipare, les femelles conservant leurs embryons dans leurs oviductes jusqu'au développement complet, mais qu'il est ovipare dans le Sud de son aire de répartition. Selon Claude Grenot, du Laboratoire d'écologie de l'École Normale Supérieure, c'est aussi le seul vertébré capable de déployer deux parades physiologiques contre le froid : la surfusion et la congélation.

Le lézard vivipare est un animal ectotherme : sa température corporelle est fixée par la température ambiante. Lorsque celle-ci baisse, il se refroidit. Dans les régions tempérées, la plupart des vertébrés ectothermes passent l'hiver en vie ralentie dans un refuge à l'abri du gel.

Toutefois, sur de courtes périodes, quelques-uns survivent à des températures négatives. Certains entrent dans un état appelé « surfusion » : l'accumulation de substances antigel dans leurs fluides corporels abaisse le point de

congélation de ceux-ci. D'autres espèces sont adaptées au froid par leur capacité à congeler : l'eau des espaces intercellulaires gèle, mais pas le liquide cellulaire, grâce à des molécules cryoprotectrices, dont la plus répandue est le glucose, métabolisé à partir du glycogène hépatique.

La surfusion présente des avantages par rapport à la congélation : elle engendre peu de contraintes physiologiques et permet une réanimation et une récupération rapides au cours du réchauffement. C'est toutefois un état métastable : un animal en surfusion risque toujours de geler. C'est ce qui se produit pour les reptiles lorsque certaines muqueuses entrent en contact avec de la glace.

L'aptitude à la surfusion du lézard vivipare est bien connue. C'est même le vertébré qui peut s'y maintenir le plus longtemps : au moins trois semaines, à la température de $-3,5^{\circ}\text{C}$.

Comme il hiverne toutefois souvent dans des zones humides, où de la glace se forme, les biologistes se sont demandés s'il pouvait congeler sans dommages. Ils ont donc congelé des lézards en laboratoire : dans cet état, l'animal survit trois jours à la température de -3°C . La découverte, dans le Jura, à 850 mètres d'altitude, d'individus gelés, mais vivants, confirme l'utilisation naturelle de cette stratégie par le lézard.

Le glucose aurait un rôle clé dans les deux processus de conservation des tissus : il abaisse le point de congélation des fluides corporels, pour la surfusion, et il protège les cellules contre les dommages créés par la glace pendant la congélation. Au cours de l'hiver, la glycémie des lézards augmente régulièrement et atteint des niveaux record pour un reptile.

Le choix entre les deux états ne dépend pas des conditions extérieures, telles l'humidité ou la présence de glace. On a en effet retrouvé au même endroit des individus congelés et d'autres en surfusion. En revanche, le niveau de déshydratation au début de l'hivernage et l'intensité des échanges hydriques entre chaque animal et son environnement, en cours d'hivernage, auraient une importance déterminante pour ce choix.

Catherine PERRIN

Privilège immunitaire

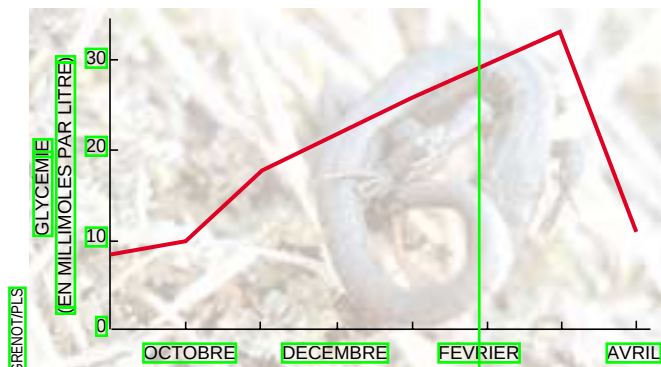
Des organes à l'abri du système immunitaire.

Certains tissus tolèrent bien les antigènes étrangers. La chambre antérieure de l'œil, les testicules, les ovaires, le cerveau, l'utérus ou même certaines tumeurs sont dotés de cette propriété, nommée le « privilège immunitaire ». Ces tissus ont notamment la propriété de bien tolérer les greffes. On a longtemps attribué cette tolérance du système immunitaire périphérique à une irrigation médiocre des organes concernés, plus précisément à une absence totale de réactions de défense. Aujourd'hui les mécanismes de l'immunosuppression qui assurent cette tolérance ont été partiellement élucidés.

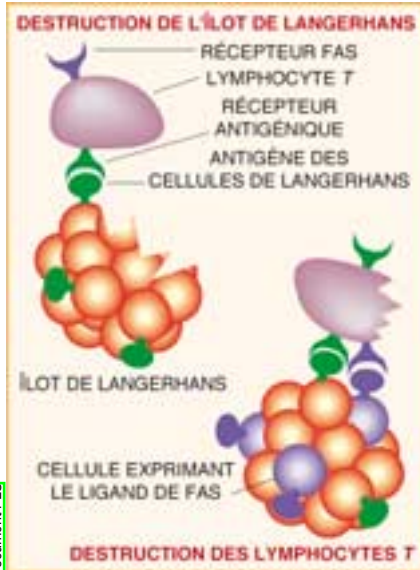
Ainsi, le milieu de la chambre antérieure de l'œil est riche en facteurs solubles immunosuppresseurs. L'un de ces facteurs, le TGF- β , est l'une des cytokines indispensables à l'immunité des muqueuses, mais elle a aussi, dans ce tissu, des propriétés que l'on ne soupçonnait pas. Normalement, lorsqu'un lymphocyte T rencontre son antigène spécifique, il prolifère pour détruire le micro-organisme étranger. Au contraire, dans les tissus dotés du privilège immunitaire, le TGF- β inhibe la prolifération des lymphocytes T, bloquant la suite de la réaction immunitaire.

Un autre mécanisme participe au maintien du privilège immunitaire : le tissu oblige les cellules du système immunitaire à s'autodétruire, c'est-à-dire à subir un mécanisme d'apoptose. Cette mort cellulaire programmée est déclenchée lorsqu'une molécule, nommée le ligand de Fas, FasL, se fixe spécifiquement sur son récepteur Fas. En présence de FasL, une cellule qui exprime le récepteur Fas signe son arrêt de mort : le ligand s'y fixe, et les mécanismes d'autodestruction se déclenchent.

On a récemment montré que des cellules présentes dans les sites de privilège immunitaire expriment le ligand de Fas. C'est le cas des cellules de la chambre antérieure de l'œil de souris : quand un virus infecte ce tissu, des lymphocytes T y sont attirés pour combattre le virus, mais, comme ils portent le récepteur Fas, ils sont détruits. De même, FasL est exprimé par les cellules de Sertoli des testicules de souris (ces cellules



L'augmentation de la glycémie dans une population de lézards vivipares au cours de l'hiver leur permet de survivre aux températures négatives, par surfusion et par congélation (photographie).



Quand un îlot de Langerhans, constitué des cellules qui produisent l'insuline, est greffé, il est détruit par les lymphocytes T qui le reconnaissent comme un intrus. Quand l'îlot contient des cellules qui expriment le ligand FasL, les lymphocytes qui expriment le récepteur Fas s'y lient, et subissent un phénomène d'auto-destruction : la greffe n'est plus détruite.

assurent le soutien et la nutrition des cellules sexuelles). L'apoptose est l'un des principaux mécanismes à l'origine du privilège immunitaire.

En appliquant ces résultats aux greffes de tissus, les immunologistes devraient minimiser les risques de rejet. Quand des tissus de testicules de souris sont greffés sur d'autres souris en des sites où les greffes sont normalement rejetées, ils survivent, à condition que les cellules du greffon expriment le ligand FasL. Des lymphocytes T sont attirés par le greffon parce qu'ils reconnaissent que c'est un tissu étranger. Comme ils expriment le récepteur Fas et que les cellules du greffon portent le ligand FasL, l'interaction Fas-FasL déclenche l'apoptose des lymphocytes venus combattre l'intrus.

Afin d'améliorer les techniques de greffe de tissus, l'équipe de Henry Lau, à Philadelphie, a intégré des cellules exprimant ce ligand à un greffon constitué d'îlots de Langerhans (les cellules qui sécrètent l'insuline dégradant le sucre, et qui ne sont plus fonctionnelles chez les diabétiques). Le greffon n'a pas été rejeté, tandis qu'il l'aurait été sans la présence des cellules exprimant le ligand. Les «cellules porteuses» expriment durablement le ligand FasL.

Considéré, il y a peu de temps encore, comme une déficience de la défense de l'organisme, le privilège immunitaire est aujourd'hui un nouvel outil thérapeutique qui pourrait améliorer la survie des greffes, chez l'homme.

Catherine MARY

La forêt dans le monde

La superficie totale couverte par la forêt diminue.

Selon des paléontologues, l'espèce humaine a émergé après le remplacement naturel de la forêt par la savane, en Afrique de l'Est, il y a quelques millions d'années. Depuis, l'action de l'homme s'est ajoutée à celle de la nature pour transformer les paysages. Les hommes ont défriché dans presque tous les pays, pour créer des terres cultivables ou des pâturages, pour s'approvisionner en combustible et en matériau de construction. Depuis quelques décennies, la couverture forestière de la planète s'est considérablement réduite. Les pays les plus pauvres, sous les tropiques, sont les plus touchés par cette déforestation.

En 1990, les forêts couvraient environ un quart des terres émergées (sans compter 13 pour cent supplémentaires, couverts par une végétation arborée plus éparse). La Russie possède le cinquième de la forêt mondiale, le Brésil le septième, le Canada et les États-Unis environ sept pour cent chacun.

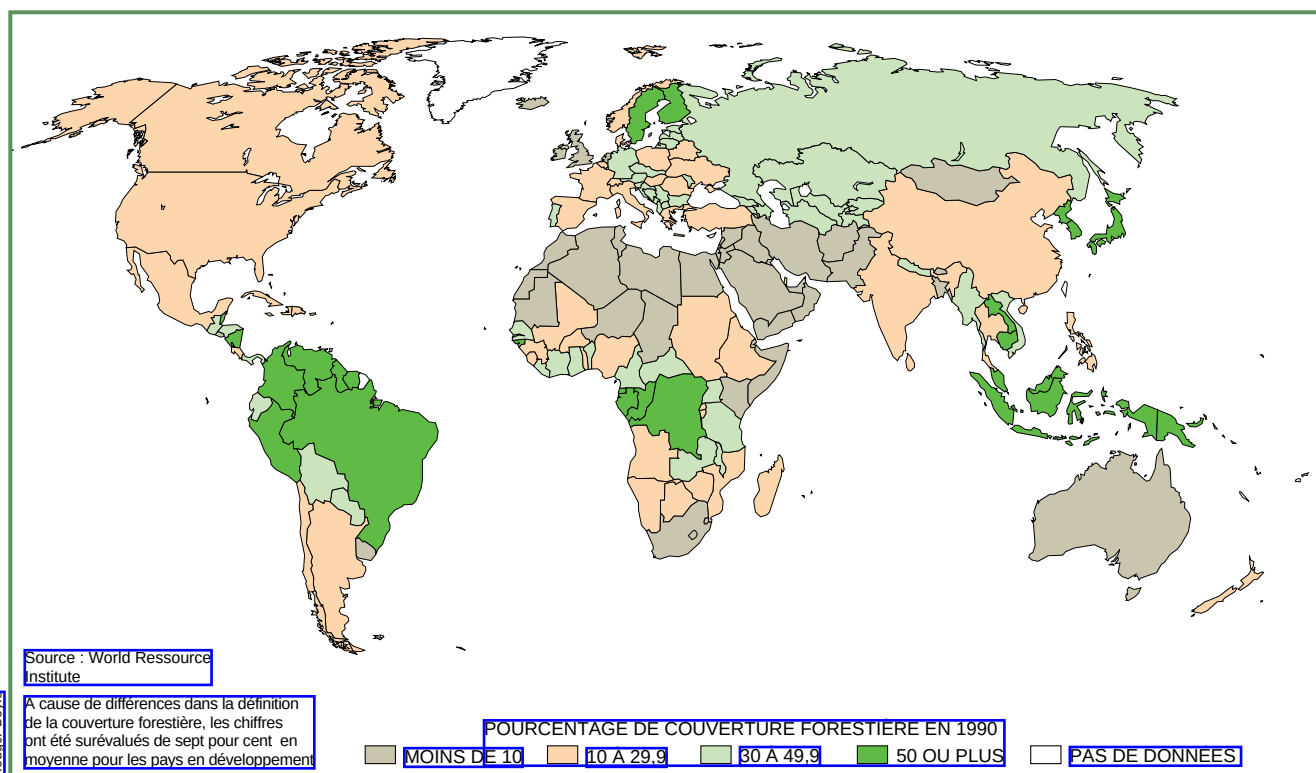
En Europe, la forêt couvre environ 30 pour cent du territoire des pays situés à l'Ouest de l'ex-URSS : l'homme a réduit son extension naturelle de moitié. Dans ces forêts, surtout en Europe de l'Est, de nombreux arbres sont malades et perdent leurs feuilles à cause de la pollution atmosphérique. Dans l'ex-URSS, la forêt recouvrait la moitié du territoire : elle n'en couvre plus qu'un tiers. Cette réduction provient aussi de la pollution atmosphérique, mais surtout de l'absence de politiques de conservation et de replantation.

Aux États-Unis, la forêt couvre aujourd'hui 22 pour cent des terres : sa superficie a été réduite d'environ 40 pour cent depuis l'arrivée des premiers Européens. La couverture forestière est toutefois restée stable depuis 1920, grâce à l'accroissement de la productivité agricole : la création de nouvelles terres agricoles est inutile depuis cette époque. Les principales difficultés qu'affronte aujourd'hui la forêt aux

États-Unis sont la réduction de sa biodiversité et la stagnation, voire la diminution, de sa productivité en bois d'ouvrage.

Parmi les autres régions tempérées de la Planète, on note un recul de la forêt dans les pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient depuis 1980 : elle ne couvrait plus, en 1990, que deux pour cent du territoire de ces pays. À l'opposé, la Chine, grâce à un programme de plantation massive, a récemment augmenté sa surface boisée : cette dernière atteint aujourd'hui 14 pour cent du territoire chinois.

Les plus grands bouleversements ont eu lieu sous les tropiques. La forêt naturelle s'y est réduite d'un cinquième entre 1960 et 1990, sous la pression des populations, des grands travaux liés à des projets de développement et de l'exploitation commerciale incontrôlée des ressources : 137 millions d'hectares de forêt tropicale ont disparu dans le monde, soit les superficies cumulées de la France, de l'Espagne et de l'Allemagne. L'extension des terres agricoles ne rend compte que de moins de la moitié de cette disparition. La réduction la plus importante a eu lieu en Asie tropicale : un tiers de sa forêt a disparu. Dans les années 1980, l'Inde est le seul pays tropical dont la superficie couverte de forêts a augmenté (de cinq pour cent). La forêt du Brésil, dont la superficie est environ le tiers de la forêt tropicale mondiale, a été réduite de cinq pour cent dans les années 1980.



Le bleu des Mayas

Pourquoi il résiste au temps.

Les façades de nos cathédrales gothiques ont aujourd'hui la couleur de la pierre : les peintures qui les ornaient autrefois ont disparu en quelques siècles (et sont même sorties de notre mémoire collective). Comment fabriquer des peintures qui résistent au temps ? La civilisation maya, qui domina une partie de l'Amérique centrale pendant près de 2 000 ans, avait surmonté cette difficulté, au moins pour la couleur bleue : des fresques et des poteries millénaires ont conservé cette couleur, malgré l'humidité et la chaleur. Hasard ou maîtrise technique, la structure de ce pigment ne ressemble à aucune autre : tout semble comme si les Mayas utilisaient les connaissances les plus récentes de la science des matériaux.

La peinture bleue des Mayas est un mélange d'indigo, colorant végétal, et d'ar-

gile, majoritairement de la palygorskite (un silicate d'aluminium et de magnésium). Une recette de préparation a été publiée dans les années 1960 : on chauffe à 150 °C, pendant une vingtaine d'heures, un mélange d'indigo synthétique et de palygorskite. Les Mayas extrayaient l'indigo des branches d'un arbuste nommé *xiuquilit*.

Comment la peinture ainsi fabriquée et déposée sur des fresques a-t-elle résisté aux intempéries et aux attaques de la végétation ? Des expériences ont montré que le bleu maya résiste aux réactifs acides, basiques, oxydants ou réducteurs pas trop concentrés, et qu'il n'est pas altéré par la biocorrosion. La molécule d'indigo est pourtant beaucoup plus fragile.

Pour expliquer cette robustesse, une équipe de physico-chimistes mexicains a prélevé des échantillons de bleu maya sur des fresques de l'époque épique (entre 700 et 1 200 de notre ère) et les a observés au microscope électronique. Elle a découvert que les cristaux de palygorskite sont légèrement déformés par rapport aux cristaux de la palygorskite extraite d'une ancienne mine : les plans atomiques du réseau cristallin sont plus espacés. Les molécules d'indigo pourraient donc s'insérer dans l'argile, ce qui les protégerait contre les dégradations.

En outre, à côté des cristaux de palygorskite, la peinture bleue des Mayas contient des particules métalliques, plus ou moins oxydées, enrobées dans de la silice amorphe. Ces particules, de quelques nanomètres de diamètre, sont composées surtout de fer, apporté par le *xiuquilit* qui en est riche.

Une suspension de particules de tailles inférieures aux longueurs d'onde de la lumière visible diffracte celle-ci différemment selon la taille et la dispersion des particules : Michael Faraday, en particulier, a montré, au milieu du XIX^e siècle, que la couleur de suspensions d'or passaient ainsi du vert-jaune au bleu. Les particules de fer présentes dans le bleu Maya contribueraient donc aussi à sa coloration. □



La peinture bleue des fresques de Cacaxtla (aujourd'hui au Mexique), peintes par les Mayas vers 900, a résisté au temps grâce à une composition chimique originale.

Vers le Sri Lanka

Source de devises, le tourisme de masse vers les pays en développement a de multiples conséquences négatives et prévisibles.

Le tourisme mondial explose : en 1970, 160 millions de personnes ont voyagé de par le monde ; ces voyageurs ont été 455 millions en 1990. Ils devraient être 637 millions en l'an 2000.

Cette fièvre des voyages qui gagne surtout les pays industrialisés contraste avec la précarité des habitants de nombreux pays en développement, où règnent souvent une démographie galopante, la pauvreté, des ressources alimentaires insuffisantes et le chômage. À cela s'ajoute une dépendance vis-à-vis des marchés mondiaux, une dette extérieure élevée et un manque des capitaux. On comprend que ces pays pauvres, mais souvent dotés de richesses culturelles ou naturelles, encouragent le tourisme, source de devises et d'emplois. Ce choix occulte les conséquences socioculturelles et écologiques du tourisme de masse.

Sri Lanka, l'ancienne île de Ceylan (17 millions d'habitants), est l'une des destinations favorites des touristes occidentaux. En 1994, plus de 408 000 touristes ont passé leurs vacances sur cette île de l'océan Indien. Le gouvernement sri lankais voudrait que, d'ici 2001, la capacité d'accueil double et que les revenus du tourisme triplent, pour atteindre près de quatre milliards de francs.

Pour que ces prévisions se confirment, il faudrait que la guerre civile qui a commencé en 1983 entre la majorité des Cinghalais et la minorité des Tamouls s'achève. Quoiqu'il advienne, on peut déjà mesurer les conséquences de l'essor du tourisme international qui eut lieu au cours des années 1960.

Les conséquences du tourisme international dépendent du nombre des vacanciers, de l'argent qu'ils dépensent ainsi que du stade de développement du pays visité. Au Sri Lanka, en 1994, le tourisme a représenté la deuxième source de revenus, juste après l'industrie textile. Toutefois, ces ressources sont soumises à divers facteurs incontrôlables, tant internes qu'externes : elles dépendent de la stabilité sociale et politique du pays, de la conjoncture économique internationale, des destinations qui sont à la mode parmi les touristes et des prix pratiqués par les agences de voyages.

PROFITS MAL PARTAGÉS

Qui profite de ces devises ? Au Sri Lanka, les populations les plus pauvres n'en tirent guère avantage, car leur seul contact avec les touristes se limite souvent à la vente de souvenirs dans la rue. On estime qu'en 1994, environ 84 000 personnes de l'île ont été employées par l'industrie du tourisme, 35 000 directement (par exemple le personnel hôtelier ou les employés des agences de voyages) et 49 000 indirectement (les vendeurs des rues par exemple). Ce chiffre représente environ 1,5 pour cent des salariés. D'ici l'an 2001, 53 000 emplois supplémentaires devraient être créés.

Toutefois, durant cette période, le nombre total des salariés devrait quadrupler, de sorte que l'augmentation des salariés dans le secteur du tourisme ne représentera que 2,5 pour cent de la

croissance du marché du travail. En outre, les emplois de ce secteur sont soumis aux variations du nombre des touristes, le nombre d'emplois diminue pendant la mousson et la couverture sociale des employés est minimale. Devant le nombre des demandeurs d'emploi, les licenciements expéditifs sont fréquents.

Les salaires dans le secteur du tourisme vont de 1 700 francs par an (pour une femme de chambre) à plus de 40 000 francs pour un directeur d'hôtel. Sur le milliard de francs que les touristes ont dépensé en 1994, 240 millions de francs seulement (soit environ 24 pour cent) sont revenus aux employés, 170 millions de francs pour les 35 000 employés directs et 70 millions pour les 49 000 personnes qui bénéficient indirectement du tourisme. Le nombre de ces employés indirects suit la demande de la haute saison. Pendant la basse saison, la concurrence est féroce et les revenus s'effondrent. De surcroît, les prix augmentent dans les hauts lieux touristiques, ce qui diminue le pouvoir d'achat des populations locales.

Le tourisme entraîne également une augmentation de la consommation d'énergie, en raison des installations de climatisation ou des équipements frigorifiques dont s'équipent les hôtels. En deux semaines, un touriste consomme plus d'énergie qu'un habitant de l'île en une année ! Pour circuler sur l'île, 2 500 voitures particulières sont réservées aux touristes ; plusieurs milliers de taxis sont presque exclusivement utilisés par les étrangers.

Le tourisme sexuel est devenu un fléau pour le Sri Lanka qui attire particulièrement les pédophiles. On estime que 50 000 femmes et 30 000 enfants – surtout des garçons de 6 à 15 ans – se prostituent, poussés à cette extrémité par la misère. Cette situation favorise la propagation des maladies sexuellement transmissibles, notamment celle du VIH, le virus responsable du SIDA.

Outre l'alcool, diverses drogues dures sont disponibles, à la demande des tou-



Plage de Sri Lanka vierge (à gauche) et après son ouverture aux touristes (à droite).

ristes. Leur consommation est formellement interdite sur l'île, et il faut une licence pour vendre de l'alcool, mais la police locale est vénale. Cette corruption favorise la criminalité. La mendicité a fait son apparition dans les centres touristiques. Ce sont souvent des enfants qui assurent ainsi une partie du revenu familial, mais ne vont plus à l'école, qui est pourtant gratuite au Sri Lanka.

En outre, les besoins en eau d'un touriste qui, dans un hôtel de luxe, dépassent 300 litres par jour, sont six fois plus élevés que ceux d'un habitant de l'île. Or, dans certaines régions, les ressources en eau sont limitées et l'eau est indispensable à l'irrigation des champs. Sur les côtes, les eaux usées des complexes hôteliers sont généralement déversées dans la mer sans épuration. Les récifs coralliens sont menacés, et la disparition de cette barrière naturelle exposerait les côtes surpeuplées à la houle. De nombreuses décharges sauvages enlaidissent le paysage.

La demande en souvenirs fabriqués avec du corail ou avec de la peau de serpent constitue une menace supplémentaire pour la faune ; diverses espèces non protégées sont menacées, les langoustes, par exemple, y sont surpêchées.

VERS UN TOURISME VIABLE ?

Il n'est pas de tourisme qui préserve la nature et la culture locales. Tant que l'objectif principal de l'industrie internationale du tourisme restera le profit maximal, les aspects culturels, sociaux et écologiques passeront au second plan. Le tourisme a déjà profondément modifié le Sri Lanka, mais on pourrait atténuer certaines conséquences négatives en prenant des mesures appropriées qui respecteraient la structure sociale et l'environnement.

On pourrait diminuer le nombre de vacanciers en augmentant les prix. Les populations locales pourraient être consultées pour planifier le tourisme. La lutte contre la prostitution et surtout contre le tourisme pédophile devrait être une priorité absolue. Les zones dont l'écosystème est fragilisé devraient être interdites au tourisme, les sources d'énergie renouvelable privilégiées. Le tri sélectif et le recyclage des ordures devraient être mis en place. Enfin, on pourrait améliorer le transport ferroviaire pour limiter le nombre de véhicules réservés aux touristes. Si toutes ces mesures étaient appliquées, le tourisme au Sri Lanka, et dans les pays en développement, serait sans doute viable.

Wilfrid BACH et Stefan GÖSSLING,
Institut pour l'Écologie des paysages,
Université de Münster, Allemagne.

Anti-Nobel

Ne reproduisez pas ces recherches !

L'automne est traditionnellement la saison des prix. En science, le prix Nobel, le plus prestigieux, n'est attribué que dans six domaines : physique, chimie, médecine, économie, littérature et paix. Les prix Ig Nobel, décernés par la revue *Annales de la recherche improbable*, basée à l'Université Harvard, sont plus nombreux et plus variés. Ils récompensent des travaux «que l'on ne peut pas ou que l'on ne devrait pas reproduire». L'humour (même involontaire), l'excentricité ou la bêtise sont des qualités utiles pour obtenir un prix Ig Nobel. Le palmarès ne connaît toutefois pas l'élitisme : les lauréats ne sont pas nécessairement des scientifiques.

La France est honorée par l'attribution du prix Ig Nobel de la paix à Jacques Chirac, Président de la République, «pour la commémoration du 50^{ème} anniversaire d'Hiroshima par des essais de bombes atomiques dans le Pacifique». Les précédents lauréats français étaient Jacques Benveniste (chimie, 1991) «pour sa découverte que l'eau est un liquide intelligent et pour sa démonstration que l'eau se souvient des événements longtemps après que toute trace en ait disparu», un groupe d'Éclaireurs de France (archéologie, 1992) pour le nettoyage des parois d'une grotte qui portaient des peintures préhistoriques, et Louis Kervran (physique, 1993) «pour sa conclusion que le calcium des

coquilles d'œufs de poule est produit par fusion froide».

Cette année, Robert Matthews, de l'Université d'Aston, en Grande-Bretagne, remporte le prix Ig Nobel de physique «pour ses travaux sur la loi de Murphy, en particulier pour sa démonstration que les tartines tombent toujours du côté beurré» (voir *Le principe anthropomorphique*, par Ian Stewart, *Pour la Science*, janvier 1996). Les jurés Ig Nobel semblent particulièrement apprécier les travaux en relation avec l'alimentation : en 1995, trois lauréats avaient partagé le prix de physique pour la publication d'un article sur les «conséquences de la teneur en eau sur le comportement vis-à-vis du compactage des flocons de céréales pour petit déjeuner». Le prix de chimie 1996 concerne aussi des activités nutritionnelles : George Goble, de l'Université Purdue, l'obtient pour «le record du monde de vitesse d'allumage d'un barbecue (trois secondes) avec du charbon et de l'oxygène liquide».

En sciences de la vie, le prix de médecine a été partagé entre cinq dirigeants des Sociétés R.J. Reynolds, U.S. Tobacco, Lorillard, Philip Morris et Brown and Williamson Tobacco, toutes productrices de cigarettes «pour la découverte, dont ils ont témoigné devant le Congrès des États-Unis, que la nicotine ne provoque pas d'accoutumance». Le prix de biologie revient à Anders Baerheim et Hogne Sandvik, deux chercheurs norvégiens de l'Université de Bergen, pour leur article intitulé *Effets de la bière, de l'ail et de la crème fraîche sur l'appétit des sangsues*. Enfin, un prix Ig Nobel de santé publique a été décerné à Ellen Kleist, de Nuuk, au Groenland, et Harald Moi, d'Oslo, en Norvège, auteurs de l'article *Transmission des blennorragies par l'intermédiaire d'une poupée gonflable*.

... ET, HORS CONCOURS,
LE PRIX IG NOBEL DE LA PAIX
A MONSIEUR NOBEL,
INVENTEUR DE LA DYNAMITE !



Chimie paléolithique

Il y a 40 000 ans, les habitants de l'actuelle Syrie travaillaient le bitume.

Quand l'homme a-t-il commencé à transformer la matière ? Des traces de bitume sur des silex datés d'environ 40 000 ans, découverts en Syrie, font reculer de plus de 30 000 ans l'ancienneté du travail de ce matériau : ce bitume a été chauffé, probablement pour en faciliter l'utilisation comme colle.

Le bassin d'El-Kowm, en Syrie centrale, est situé entre Palmyre et l'Euphrate. Au centre de cette dépression, sur le versant Nord du plateau de Qdeir, le site d'Umm-el-Tlel a été occupé quasi continuellement par l'homme depuis environ 500 000 ans.

Trois niveaux sédimentaires successifs du Paléolithique moyen ont livré 14 pièces de silex qui portent des traces noires dont les analyses chimiques montrent qu'il s'agit de bitume. Ces niveaux ont environ 40 000 ans : la datation, par carbone 14 et par thermolumi-

nescence (H. Valladas et N. Mercier, CEA-CNRS), des couches qui se trouvent juste au-dessus donne un âge de 34 000 à 36 000 ans.

Les silex tachés de bitume n'ont pas été enfouis postérieurement à la formation de ces niveaux sédimentaires : selon une analyse micromorphologique du terrain, celui-ci n'a pas été bouleversé. Les traces de bitume ne résultent pas non plus d'une pollution par des hydrocarbures modernes. Les moteurs diesel les plus proches, utilisés pour pomper de l'eau depuis les années 1970, sont situés à plus de 50 mètres du lieu de la découverte et à un mètre en contrebas des couches concernées. En outre, la composition chimique des huiles de moteurs utilisées est très différente de celle du bitume.

Les analyses physico-chimiques confirment l'origine naturelle de ce bitume. Il contient en outre du T-alkyle-benzène,

du fluoranthène, du pyrène et du phénanthène, hydrocarbures aromatiques absents du bitume naturel, mais qui abondent dans les résidus de combustion et dans les cendres. Le bitume présent sur les silex a donc été en contact avec un foyer, probablement pour être ramolli par chauffage.

DES USAGES MULTIPLES

A quoi ce bitume servait-il ? Parmi les pièces qui en portent des traces, nous distinguons trois ensembles qui démontrent la diversité des usages du bitume. Sur six outils, la position du bitume vis-à-vis des meilleurs tranchants laisse penser qu'il aurait servi de colle pour maintenir un manche. Sur un racloir, les lignes de bitume suivent régulièrement, à un centimètre, les bords aux tranchants les plus réguliers. Cette régularité a été obtenue par des retouches lors du dépôt du bitume. Un autre silex est couvert de nombreuses traces de bitume, sauf sur son seul bord tranchant, qui a été réaffûté.

Le deuxième ensemble de silex comprend deux éclats où la répartition du bitume évoque un contact direct, volontaire ou involontaire, sur le tranchant. L'analyse tracéologique de l'une de ces pièces (H. Plisson, CNRS) révèle une probable action de grattage, postérieure aux dépôts de bitume. Ce dernier aurait donc été utilisé comme élément d'une chaîne opératoire : grattage d'un objet recouvert de bitume ou utilisation du bitume pour le traitement particulier d'un objet.

Le troisième groupe, composé de simples éclats à la surface desquels le bitume est réparti au hasard, indifféremment avant ou après le débitage, prouve que le bitume a été travaillé sur place. Ces traces ne seraient en effet que des éclaboussures : nos expérimentations montrent que, même en étant très soigneux, il est impossible de travailler le bitume sans en répandre sur d'autres objets que ceux auxquels il est destiné.

En l'absence de gisement naturel sur le site d'Umm-el-Tlel, le bitume était apporté par l'homme. D'où provenait-il ? Deux gisements de bitume ont été repérés à plus de 40 kilomètres, mais selon les analyses chimiques, celui retrouvé sur les pièces n'en provient pas. Indépendamment de ces gisements, des galets de bitume isolés, toujours distants de plusieurs dizaines de kilomètres, témoignent de l'existence de sources que nous n'avons pas encore localisées.

Eric BOËDA, Université Paris X, Jacques CONNAN, *Elf-Aquitaine* et Sultan MUHESEN, Direction générale des antiquités et des musées de Syrie



ERIC BOËDA

Les traces noires à la surface de ce racloir taillé il y a 40 000 ans sont des résidus de bitume naturel chauffé. Le bitume aurait servi à fixer un manche (zone grise sur le dessin à gauche).

Alcoolisme et hérédité

On a identifié des gènes qui protégeraient contre l'alcoolisme.

Diverses études épidémiologiques aboutissent au même résultat : l'alcoolisme a une forte composante génétique, même si l'environnement a une influence notable. Les données abondent : 40 pour cent des alcooliques ont un parent alcoolique ; des jumeaux homozygotes (dont le patrimoine génétique est identique) ont plus de risques de devenir alcooliques que des jumeaux hétérozygotes (n'ayant pas le même patrimoine génétique) quand un parent est alcoolique ; des enfants adoptés nés de parents alcooliques ont trois fois plus de risques de devenir alcooliques que les autres enfants adoptés.

Toutefois, ces chiffres ne prouvent pas qu'il y ait un gène de l'alcoolisme, mais plutôt qu'il existe des gènes de prédisposition à l'alcoolisme, tout comme il existe des gènes de prédisposition au cancer ou au diabète : les personnes qui portent ces gènes ont un risque supérieur à la moyenne d'avoir un cancer ou un diabète... ou de devenir alcooliques. Qu'il y ait des gènes de prédisposition à l'alcoolisme n'exclut pas le rôle de l'environnement ni la responsabilité de la personne exposée.

Si ces gènes de prédisposition n'ont pas encore été isolés, on a identifié des gènes dont les produits interviennent dans le métabolisme de l'alcool. Ainsi, dans l'organisme, l'alcool est dégradé en acétaldéhyde par une enzyme, l'alcool-déshydrogénase. Le gène codant cette enzyme présente un polymorphisme, c'est-à-dire que tous les individus ne produisent pas la même enzyme alcool-déshydrogénase.

Certaines sont plus actives : l'alcool est plus rapidement dégradé en acétaldéhyde, elle-même dégradée en acétate par une autre enzyme, l'aldéhyde-déshydrogénase. Cette enzyme est également polymorphe, c'est-à-dire qu'elle n'a pas la même activité chez tous les individus, elle est parfois même totalement inactive.

Quand l'acétaldéhyde est produite trop rapidement ou qu'elle est dégradée trop lentement, elle s'accumule dans l'organisme. Or, c'est un composé toxique

pour les cellules et qui est responsable des manifestations de l'alcool, notamment une vasodilatation (produisant une sensation de chaleur). Les personnes chez qui l'acétaldéhyde s'accumule après consommation d'alcool ressentent les effets aigus de l'alcool davantage que la moyenne de la population.

QUAND LES JAPONAIS NE SUPPORTENT PAS LE SAKÉ

Ainsi, une mutation du gène codant l'aldéhyde-déshydrogénase est très fréquente chez les Asiatiques. Trois personnes sur quatre ont un allèle *ALDH 2-2* muté inactivé, qui code une enzyme peu efficace : l'acétaldéhyde s'accumule dans l'organisme au lieu d'être dégradée rapidement. Un tel polymorphisme n'existe pas pour les Caucasiens (les Blancs d'Europe et d'Amérique du Nord), chez qui l'enzyme est toujours normale.

D'après Patrice Couzigou, hépatogastroentérologue à l'Hôpital du Haut-Lévêque de Bordeaux, et membre de l'Institut de recherches scientifiques sur les boissons, l'IREB, cette intolérance naturelle à l'alcool expliquerait pourquoi l'alcoolisme est rare au Japon. Les effets dus à l'alcool sont tellement désagréables que les personnes concernées cessent d'en consommer.

Le polymorphisme de l'enzyme aldéhyde-déshydrogénase protégerait contre l'alcoolisme. Les Japonais homozygotes pour cette enzyme (les deux copies du gène codant l'enzyme *ALDH2-2* sont mutés) ne sont jamais alcooliques : ils ont une sensibilité aiguë à l'alcool et ne supportent même pas un verre de boisson alcoolisée. Chez les personnes hétérozygotes (une copie du gène est normale, l'autre est mutée), l'alcoolisme ne dépassait pas deux pour cent en 1979 ; il atteint aujourd'hui 13 pour cent, ce qui souligne l'interaction des facteurs génétiques et de l'environnement, certaines personnes finissant par supporter l'alcool, malgré leur métabolisme anormal.

La forme la plus rapide de l'enzyme alcool-déshydrogénase et la forme la plus lente de l'aldéhyde-déshydrogénase protègent contre l'alcoolisme. En revanche, quand les sujets ayant l'une ou l'autre de ces enzymes anormales boivent des quantités excessives d'alcool, ils ont plus souvent et plus rapidement que les autres des cirrhoses du foie. L'acétaldéhyde toxique s'accumule dans le foie et finit par déclencher une fibrose des tissus.

Si l'on a isolé des gènes de protection contre l'alcool, ceux de la prédisposition restent à découvrir. □

**France Culture
et
Pour la Science**

**vous invite
au Palais
de la Découverte
à l'enregistrement
de leur
nouvelle émission**

**les
Inattendus
de la
Science**

**Samedi 9 novembre
à 15h**

**les inattendues
de la double hélice**

avec
Jean Rossier
professeur de biologie
à l'École Supérieure
de Physique et Chimie
de Paris

**Invitations à demander
au 36 68 10 99 (2,23F/mn)**



Palais de la découverte

**POUR LA
SCIENCE**

Miroir acoustique

Les ultrasons brûleront des tumeurs dans le cerveau.

Dans *L'affaire Tournesol*, le professeur excentrique invente une machine où un faisceau d'ultrasons détruit la matière. À l'École supérieure de physique et chimie industrielle de Paris, Jean-Louis Thomas et Mathias Fink ont mis au point une expérience qui permettra, dans un proche avenir, de concentrer des ultrasons grâce à un miroir acoustique à retournement temporel pour brûler les tumeurs dans le cerveau d'un malade.

Une source acoustique ponctuelle émet une onde sphérique dont l'intensité diminue avec le carré de la distance. En revanche, les ondes réfléchies par le miroir acoustique mis au point par les chercheurs se concentrent à leur point d'émission, de la même manière que si l'on projetait le film de la chute d'une pierre dans l'eau à l'envers, les vagues convergeraient vers le point d'impact du caillou dans l'eau, même si le milieu traversé est hétérogène.

Depuis 1987, M. Fink et son équipe construisent ces miroirs à renversement temporel, constitués de réseaux de transducteurs piézo-électriques, des cristaux qui, comme le quartz, transforment une contrainte mécanique (une pression acoustique, par exemple) en tension électrique et réciproquement.

Une onde, émise à partir d'une source acoustique plongée dans un milieu où la vitesse du son varie d'un endroit à l'autre, est déformée par le milieu, et se propage jusqu'au réseau de transducteurs. Ceux-ci enregistrent la forme de l'onde reçue et renvoient les mêmes signaux selon la séquence inverse de leur arrivée. L'onde converge alors vers la source qui lui a donné naissance, quelles que soient les hétérogénéités de vitesse du son du milieu de propagation.

En médecine, de nombreuses applications sont envisageables, en particulier pour détruire des parties

malades à l'intérieur du corps. On détruit les calculs rénaux, par exemple, en émettant directement un faisceau d'ultrasons sur les calculs. Malheureusement, les calculs se déplacent rapidement dans le corps lors de la respiration et la plupart des «tirs» manquent leur but. En utilisant un miroir à retournement temporel, M. Fink a construit un appareil permettant de traquer le calcul dans ses déplacements, afin de toucher au but à tous les coups.

Pour l'application au cerveau, on cherche à faire converger un faisceau d'ultrasons de grande puissance à travers le crâne pour la destruction des tumeurs cérébrales. Bien que, par imagerie médicale, la position de la tumeur puisse être localisée précisément, la focalisation d'une onde ultrasonore à travers le crâne est difficile : l'os du crâne, milieu poreux, a une vitesse du son très diffé-

rente de celle du cerveau et atténue fortement les ultrasons.

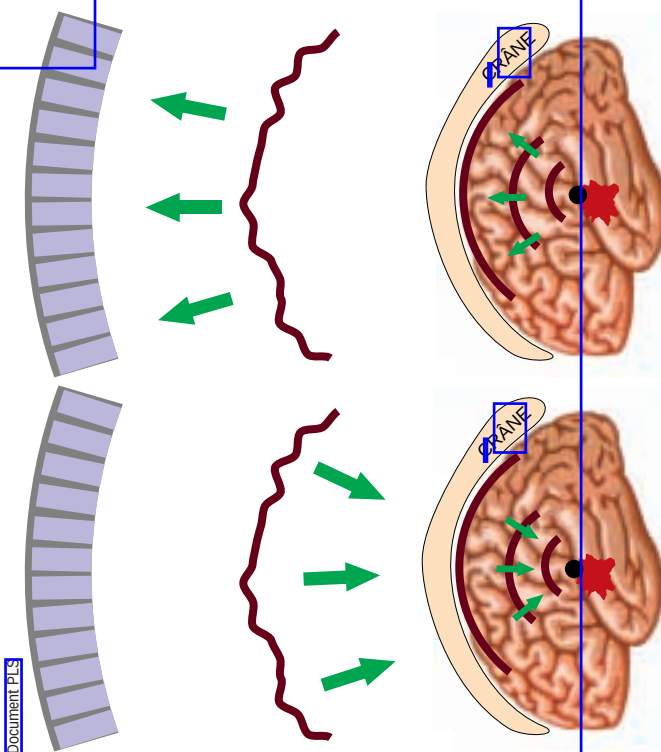
TRAVERSÉE DU CRÂNE DIFFICILE

Alors que l'hétérogénéité de vitesse du son est facilement compensée, l'atténuation des ondes est liée à un phénomène irréversible (la dissipation de l'énergie acoustique en chaleur) qui brise l'invariance par renversement du temps des ondes acoustiques et empêche donc la concentration des ondes à leur origine. Aussi, les physiciens ont mis au point une technique de focalisation qui ajoute à l'opération de retournement temporel une compensation de l'amplitude. Ainsi, l'amplitude des signaux qui doivent être renvoyés selon une chronologie inversée est corrigée pour compenser les effets de la dissipation lors de la propagation inverse.

L'expérience est réalisée à l'aide d'un réseau de 128 transducteurs piézo-électriques. Un transducteur isolé placé à l'intérieur d'une maquette de crâne jouait le rôle de la tumeur. Une onde émise par ce transducteur est rayonnée en direction du miroir. Après traversée du crâne et enregistrement par le réseau de transducteurs, on effectue les deux opérations, renversement du temps et

compensation des amplitudes. L'onde renvoyée par le miroir converge alors à travers le crâne vers la source avec une qualité de focalisation (tache focale de deux millimètres) comparable à celle que l'on aurait obtenue en l'absence de crâne. L'équipe de physiciens a aussi réussi à focaliser l'onde dans toute la zone située dans un rayon de deux centimètres autour de la source.

Un tel résultat ouvre des perspectives pour l'hyperthermie ultrasonore : on espère ainsi brûler à travers le crâne différentes zones préalablement repérées par imagerie médicale. Dans le cas d'une pathologie réelle, l'opération nécessiterait un acte chirurgical assez peu invasif (comme une biopsie) qui consiste à déposer au contact de la tumeur un marqueur acoustique (qui réfléchit bien les ondes acoustiques) de faible dimension. Après d'autres essais en laboratoire, cette technique sera utilisée lors d'essais cliniques dans le service de neurochirurgie de l'Hôpital du Val de Grâce. □



On implante un marqueur acoustique (disque noir) près d'une tumeur. Un miroir actif émet des ultrasons dans toutes les directions. Ces ondes sont réfléchies par le marqueur vers le miroir (en haut). L'onde est déformée par la traversée du crâne. Le miroir enregistre les caractéristiques de cette onde. Il peut ensuite émettre une onde de mêmes caractéristiques selon une chronologie inverse en augmentant la puissance (en bas), de sorte que l'onde se concentre à son point de départ et brûle la tumeur.

Les progrès dans la lutte contre le cancer

JOHN RENNIE • RICKI RUSTING

Si un remède unique du cancer n'est pas encore envisageable, les progrès des connaissances se traduisent par de meilleurs traitements, une meilleure prévention et un meilleur pronostic.

Le président Richard Nixon, deux jours avant Noël 1971, engageait les États-Unis dans une « guerre » contre le cancer. Pendant les 25 années qui se sont écoulées depuis, la bataille a été menée à travers toute la planète dans les laboratoires, dans les hôpitaux, dans nos propres maisons et dans nos corps.

Nous sommes submergés de rapports – en provenance du front de la recherche – sur les progrès scientifiques, faisant état de découvertes, élémentaires ici, plus importantes là, et de « véritables percées » médiatisées, mais dont les applications pratiques sont d'une frustrante rareté. Les mises en garde d'hier contre divers dangers cancérogènes sont aujourd'hui remplacées par de nouveaux conseils qui contredisent parfois les oukases antérieurs.

Dans les faits, qu'est-ce que les sciences médicales ont appris de plus sur le cancer au cours de ce dernier quart de siècle ? De quelles armes réelles disposons-nous aujourd'hui pour combattre ce fléau, et que signifient ces multiples découvertes disparates pour un public inquiet ? Le nombre de décès dus au cancer augmente toujours. Entre 1973 et 1992, la dernière année pour laquelle nous disposons de données complètes, le taux de mortalité dû au cancer a augmenté de 6,3 pour cent dans les pays industrialisés (ce taux est calculé en nombre de décès pour 100 000 personnes, et il est « ajusté en fonction de l'âge » – une correction qui tient compte des progrès contre les autres maladies et de l'augmentation de la longévité de la population). Les personnes défavori-

sées, les personnes âgées de plus de 65 ans sont particulièrement frappées ; dans ces deux groupes, le taux global de mortalité a augmenté d'environ 16 pour cent.

Les épidémiologistes prévoient que, cette année, aux États-Unis, près de 555 000 patients cancéreux mourront – une augmentation de 331 000 décès par rapport à 1970. Quelque 40 pour



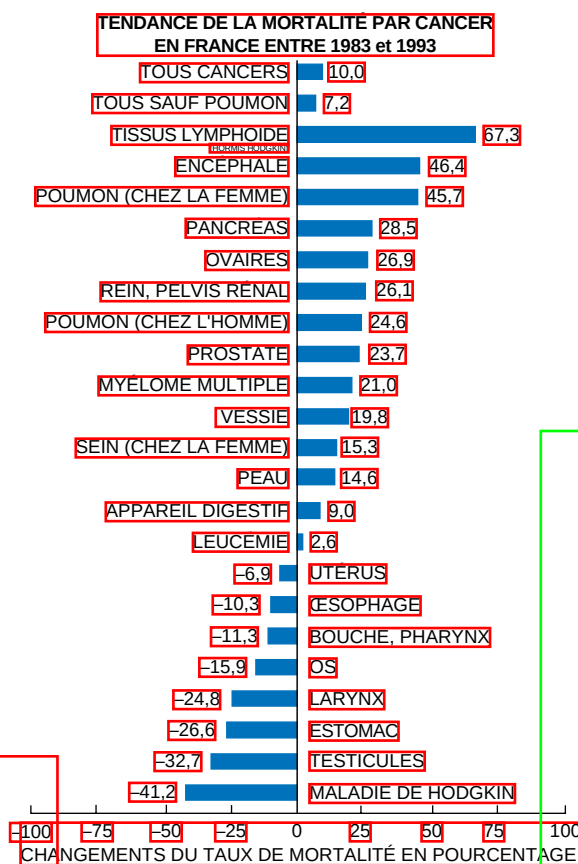
cent des Américains seront un jour touchés par la maladie, plus d'un sur cinq finira par en mourir ; les tendances sont essentiellement les mêmes pour la plupart des pays industrialisés. L'Organisation mondiale de la santé estime que le cancer tue environ six millions de personnes chaque année.

Ces sombres statistiques ne doivent pas masquer des succès exaltants, et non moins réels. Par exemple, une réduction marquée des décès dus à certains cancers, spécifiquement la maladie de Hodgkin, le lymphome de Burkitt, le cancer des testicules, certains cancers des os et des muscles, et toutes sortes de tumeurs malignes affectant les enfants. Depuis 1960, le nombre de décès dus au cancer chez les enfants a chuté de 62 pour cent.

Le nombre de victimes des cancers les plus meurtriers a également commencé à baisser, du moins pour certaines catégories de la population. La mortalité due au cancer du poumon chez les hommes est stabilisée, un effet dû à la diminution du nombre des fumeurs au cours des dernières décennies. Le taux de mortalité du cancer du sein a chuté de plus de cinq pour cent entre 1989 et 1993. Cette diminution semble résulter d'une combinaison de moyens : détection précoce et amélioration des traitements. Enfin la mortalité des cancers du côlon et du rectum a chuté d'environ 17 pour cent entre 1973 et 1992, grâce à la détection précoce et aux modifications des stratégies de traitement.

En fait, l'analyse détaillée des données sur la mortalité (voir la figure sur cette page) incite à un optimisme prudent. Le nombre énorme des victimes du cancer du poumon masque les progrès généraux qui ont été faits. Si l'on excepte le cancer du poumon (une maladie que l'on peut essentiellement prévenir), le nombre des victimes de tous les autres types de cancers a diminué de 3,4 pour cent depuis 1973 – et de 13,3 pour cent chez les personnes de moins de 65 ans.

Comme le décrivent Samuel Hellman et Everett Vokes dans *Les progrès des traitements actuels contre le cancer* (page 86), ce succès est le fruit de nouvelles



techniques thérapeutiques, ainsi que d'une meilleure efficacité de leurs combinaisons et de la planification du traitement dans le temps. Parmi les avancées thérapeutiques, on compte notamment le recours plus fréquent à des interventions chirurgicales conservatrices (qui épargnent les organes) et la diminution des effets secondaires de la thérapie. Les aspects émotionnels liés au diagnostic d'un cancer et à son traitement reçoivent également une plus grande attention. En d'autres termes, un verdict de cancer n'est plus toujours attaché au même pronostic lugubre que par le passé.

Il y a certainement encore beaucoup à faire. Le potentiel de la prévention reste sous-exploité. Le tabagisme est responsable d'un pourcentage étonnant (30 pour cent) de cancers mortels, et un nombre égal de décès est lié au mode de vie, notamment aux habitudes alimentaires et au manque d'exercice : de façon lapidaire, la meilleure façon d'éviter le cancer est «de courir d'un buffet de salades à un autre». Selon certaines estimations, un effort plus important du gouvernement, des autres autorités et des individus pour modifier les comportements à risque per-

mettrait d'épargner jusqu'à 200 000 vies chaque année, même si aucun nouveau traitement n'était découvert.

L'avalanche de découvertes sur la manière dont le cancer se développe et progresse est porteuse d'espoir. Ces connaissances, récoltées ces 20 dernières années, laissent entrevoir des thérapies nouvelles exploitant les caractéristiques des anomalies moléculaires des cellules cancéreuses.

Malheureusement, des enjeux politiques et économiques font obstacle à l'amélioration de la prévention et menacent la recherche centrée sur le problème de la prise en charge des malades. Le financement de la lutte contre le cancer, qui atteint aux États-Unis environ deux milliards de dollars pour 1996, est à peine maintenu par rapport à l'inflation, ces dix dernières années. Ces restrictions signifient qu'aujourd'hui des centaines de bonnes pistes ne peuvent être suivies, du fait du manque de crédits. L'ensemble du financement consenti chaque année par le gouvernement américain pour la recherche contre les deux cancers majeurs diagnostiqués aux États-Unis chez l'homme (cancers de la prostate et du poumon) est inférieur au prix de trois nouveaux avions de combat.

Selon les scientifiques, la volonté de maîtrise des coûts risque fort de freiner encore les progrès. Les compagnies d'assurances rechignent de plus en plus à prendre en charge le coût des soins prodigués dans le cadre des essais cliniques, qui sont pourtant la seule façon de tester la valeur des nouvelles options thérapeutiques.

Pour la majorité des individus, cependant, les questions brûlantes ne sont pas d'ordre statistique ni politique, mais personnel et médical. Quelles sont les dernières découvertes sur les mécanismes de développement des cancers ? Comment leur évolution conduit-elle à la mort ? Quelles sont les théories avérées concernant la prévention, la détection et le traitement du cancer ? Quelles sont les découvertes les plus prometteuses pour prolonger et sauver des vies ? Les réponses

à ces questions sont données dans les pages qui suivent.

Dans leur ensemble, ces articles nous laissent entrevoir un futur où les médecins pourront, à partir d'une simple goutte de sang ou d'urine, déterminer si une personne présente des risques de cancer, ou si elle porte une tumeur microscopique, encore indétectée. Pour les personnes à risque, diverses stratégies de prévention seront disponibles – depuis des changements de comportement jusqu'à une médication prophylactique. Pour ceux qui ont déjà un cancer, l'analyse des gènes de la tumeur révélera sa malignité. Elle permettra de savoir si un traitement lourd est nécessaire et dira quelles sont les meilleures stratégies thérapeutiques. En adaptant les démarches de prévention et de traitement aux caractéristiques de la maladie, les médecins rendront le cancer moins meurtrier et beaucoup moins effrayant. Ce sont des étapes que nous sommes capables de franchir, pas des promesses que nous sommes incapables de tenir.

Certains chercheurs travaillant vers ces objectifs commencent à considérer le cancer comme une maladie susceptible d'être maîtrisée, même quand elle est incurable. Éradiquer chaque cellule menaçante du corps d'un patient cancéreux est un objectif difficile – et, dans nombre de cas, cela peut ne pas être possible ou nécessaire. Après tout, des millions de personnes vivent en dépit de maladies chroniques comme le diabète ou l'asthme. La capacité d'aider des patients actuellement incurables à mieux profiter de quelques années sans souffrances est une réussite significative. Nous ne maîtrisons pas le cancer, mais les outils de la médecine ne sont pas inefficaces.

Bien entendu, le but ultime reste inchangé. Robert Weinberg remarque : « Nous ne devons pas perdre de vue l'objectif final – qui est de tuer la tumeur. » La recherche médicale ne renonce pas à guérir le cancer. En attendant, il est réconfortant de savoir que dans cette guerre, même si la victoire finale n'est pas en vue, des stratégies de combat existent.

John RENNIE et Ricki RUSTING sont les éditeurs de *Scientific American*.

L'orientation de la recherche sur le cancer

JEAN-PAUL THIERY

Les protocoles des essais pourraient être réexaminés.

Tristes malversations : les errements de l'ARC pénaliseront immédiatement la recherche et les chercheurs ; à plus long terme, les patients. L'argent est rare, qui ne comprend la méfiance des donateurs ?

Aussi la réflexion sur l'optimisation des recherches est une nécessité pressante, et l'équilibre entre la recherche fondamentale et la recherche clinique peut être reconsidéré.

Le premier pas de la recherche d'un principe actif est le choix d'une cible : c'est l'objet de la recherche fondamentale. Cette cible peut-être les gènes associés à la formation des tumeurs ou les tumeurs elles-mêmes, à divers stades.

Les efficacités des actions contre ces cibles sont étudiées par les chercheurs et exposées dans les publications. Les laboratoires pharmaceutiques s'inspirent de ces travaux et valident l'intérêt des cibles en criblant, par des méthodes automatisées, des dizaines de milliers de molécules. Cette recherche, qui passe par des essais *in vitro* et sur des animaux, prend cinq à six ans avant que ne commencent les essais cliniques en phase 1 sur l'homme. Au cours de cette première phase, on mesure l'absence immédiate d'effet nocif du médicament (en dehors de son effet curatif principal). La phase 2 est destinée à l'observation des effets curatifs, mais, dans le cas du cancer, où l'on estime les effets bénéfiques à cinq ans, la confirmation des résultats est longue. La phase 3 décide des protocoles d'administration, en comparaison avec les traitements connus.

Ce protocole, long et coûteux, pose des problèmes éthiques ; si le médicament semble efficace, les longues précautions et les comparaisons économiques de plusieurs principes actifs, imposées par les règles actuelles sont

pénalisantes pour les malades qui souhaitent bénéficier au plus vite des bénéfices de nouveaux traitements. Des accélérations existent, mais ne peuvent être la règle : le protocole des trois phases n'est pas aisément amendable.

Le déploiement des recherches a été fructueux, mais la prolifération des nouvelles cibles gonfle les investissements nécessaires, et les industriels ne peuvent suivre toutes les voies tracées.

D'autant que les protocoles sont lourds et que les cliniciens n'ont peut-être pas la marge de manœuvre nécessaire à une bonne gestion de la recherche cancérologique. Les vérifications des activités dans les différentes phases sont stéréotypées, et la genèse de l'idée qui a amené le choix du principe actif est souvent trop lointaine pour que le clinicien puisse pleinement participer, par des observations parallèles, à des modifications du produit. Les travaux cliniques sont devenus par trop routiniers et standardisés. D'autre part, ces essais sont lourds, et le personnel hospitalier est pénalisé par une charge supplémentaire, parfois insupportable.

Si le système conventionnel des essais cliniques est satisfaisant en cardiologie, par exemple, il ne l'est plus en cancérologie. Les recherches sur le cancer devraient être plus ciblées en fonction des résultats de la recherche fondamentale et porter sur des idées nouvelles. Biologistes et cliniciens pourraient examiner ces idées et choisir des options concertées. L'une d'entre elles pourrait être les traitements de la tumeur par des inhibiteurs de la néovascularisation ou par des inhibiteurs des enzymes impliquées dans la capacité invasive des cellules tumorales. Le défi résultant du tarissement des ressources peut être regardé en face.

L'apparition des cancers

ROBERT WEINBERG

On découvre enfin les phénomènes moléculaires qui concourent à la formation des cancers. Les découvertes fondamentales devraient aboutir à de nouveaux traitements.

On commence à comprendre comment naît un cancer. Au cours des 20 dernières années, les biologistes ont identifié plusieurs mécanismes moléculaires fondamentaux de formation des tumeurs. Ces progrès ne seront pas remis en cause : ce sont des bases saines sur lesquelles on peut fonder de nouvelles approches thérapeutiques. On ignore quand apparaîtront ces traitements qui corrigeront les anomalies moléculaires des cellules cancéreuses ; on sait seulement que l'application clinique des découvertes fondamentales est généralement longue et coûteuse.

On désigne par «cancer» plus d'une centaine de maladies, la quasi-totalité des tissus de l'organisme pouvant être atteints (pour certains, plusieurs types de cancers sont possibles). Chaque cancer présente des caractéristiques qui lui sont propres, mais les mécanismes qui engendrent ces tumeurs sont communs. Dans cet article, nous utiliserons le terme générique de «cancer» pour désigner l'ensemble des différentes formes, et nous considérerons des cancers particuliers

pour illustrer les mécanismes communs.

Les trente mille milliards de cellules d'un organisme sain forment une communauté complexe, où chaque groupe de cellules règle la prolifération des autres. Les cellules normales ne se divisent que sur ordre des cellules environnantes. Cette collaboration incessante garantit, à chaque tissu, une taille et une architecture adaptées aux besoins de l'organisme.

Au contraire, les cellules cancéreuses échappent au contrôle des autres cellules : elles ignorent les signaux qui limitent la prolifération et n'obéissent qu'à leur propre programme de réplication. De surcroît, elles ont une propriété encore plus menaçante : elles s'échappent de leur site d'origine et migrent vers d'autres tissus. Les tumeurs issues de telles cellules malignes sont de plus en plus agres-

sives, et elles deviennent mortelles quand elles se développent dans les organes indispensables à la survie, dont elles bloquent le fonctionnement.

Tout cela n'est pas nouveau, mais les mécanismes fondamentaux qui régissent le développement du cancer restaient inconnus ; ils ont été découverts au cours des 20 dernières années. Aujourd'hui, on sait que toutes les cellules d'une tumeur sont issues d'une unique cellule, dont la division est devenue anormale, bien avant que la tumeur ne soit détectée (généralement plusieurs dizaines d'années). En outre, la transformation maligne de la cellule responsable de la tumeur survient en raison de l'accumulation de mutations dans certains de ses gènes. Ces gènes sont la clé des mécanismes responsables du cancer humain.

Les gènes sont portés par les molécules d'ADN qui constituent les chro-

Une tumeur se développe par étapes

La formation d'une tumeur maligne, dans un tissu épithélial, est schématisée ci-dessous. Les cancers épithéliaux, nommés carcinomes, sont les plus fréquents. On a considéré ici que quatre gènes étaient mutés, mais le nombre des gènes qui participent aux tumeurs, dans la réalité, varie.

CELLULE GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉE

HYPERPLASIE

DYSPLASIE

1 Le développement tumoral commence quand une cellule (*en orange*) d'une population normale (*en beige*), subit une mutation génétique qui déclenche sa prolifération, tandis qu'elle ne devrait pas se diviser.

2 La cellule modifiée et ses cellules filles gardent un aspect normal, mais se reproduisent trop vite : c'est la phase d'hyperplasie. Quelques années plus tard, une de ces cellules sur un million (*en rose*) subit une nouvelle mutation qui endommage davantage le système de régulation de la croissance.

3 La descendance de cette cellule prolifère anormalement ; les cellules filles (*en rose*) ont une taille et une orientation anormales : c'est la phase de dysplasie. Puis, une fois de plus, après quelque temps, une nouvelle mutation perturbe le comportement cellulaire (*en violet*).

mosomes, dans le noyau cellulaire. L'expression d'un gène s'effectue en deux temps : d'abord la cellule crée une molécule d'ARN messager à partir de la séquence d'ADN qui correspond au gène, puis elle utilise les informations de l'ARN messager pour assembler des acides aminés et synthétiser ainsi la protéine codée par le gène. Une mutation d'un gène, c'est-à-dire une modification de sa séquence, risque de modifier la quantité ou l'activité de la protéine produite.

Deux classes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Normalement ils coordonnent l'ensemble des réactions biochimiques du cycle cellulaire, c'est-à-dire du développement et de la division des cellules : les proto-oncogènes stimulent la croissance, tandis que les gènes suppresseurs de tumeurs l'inhibent. Des mutations de ces deux classes de gènes sont responsables de la prolifération cellulaire incontrôlée à l'origine des cancers.

Les proto-oncogènes mutés deviennent parfois des oncogènes qui favorisent une multiplication excessive des cellules : ils produisent soit une quantité excessive de leur protéine, laquelle stimule la croissance, soit une quantité normale d'une forme hyperactive de cette protéine. Inversement, les gènes suppresseurs de tumeurs contribuent à l'apparition du cancer quand ils sont inactivés par des mutations : normalement ils produisent une protéine qui

inhibe la division cellulaire, mais quand cette protéine n'est pas produite ou n'est pas fonctionnelle, la cellule prolifère sans restriction.

Les tumeurs apparaissent quand plus d'une demi-douzaine de gènes participant au contrôle de la croissance cellulaire sont mutés. Des anomalies d'autres classes de gènes participeraient également à l'apparition de la malignité, en conférant un caractère invasif aux cellules tumorales ; capables de migrer, elles envahissent alors tout l'organisme et fondent des métastases à distance de la tumeur initiale.

La perturbation des systèmes de signalisation

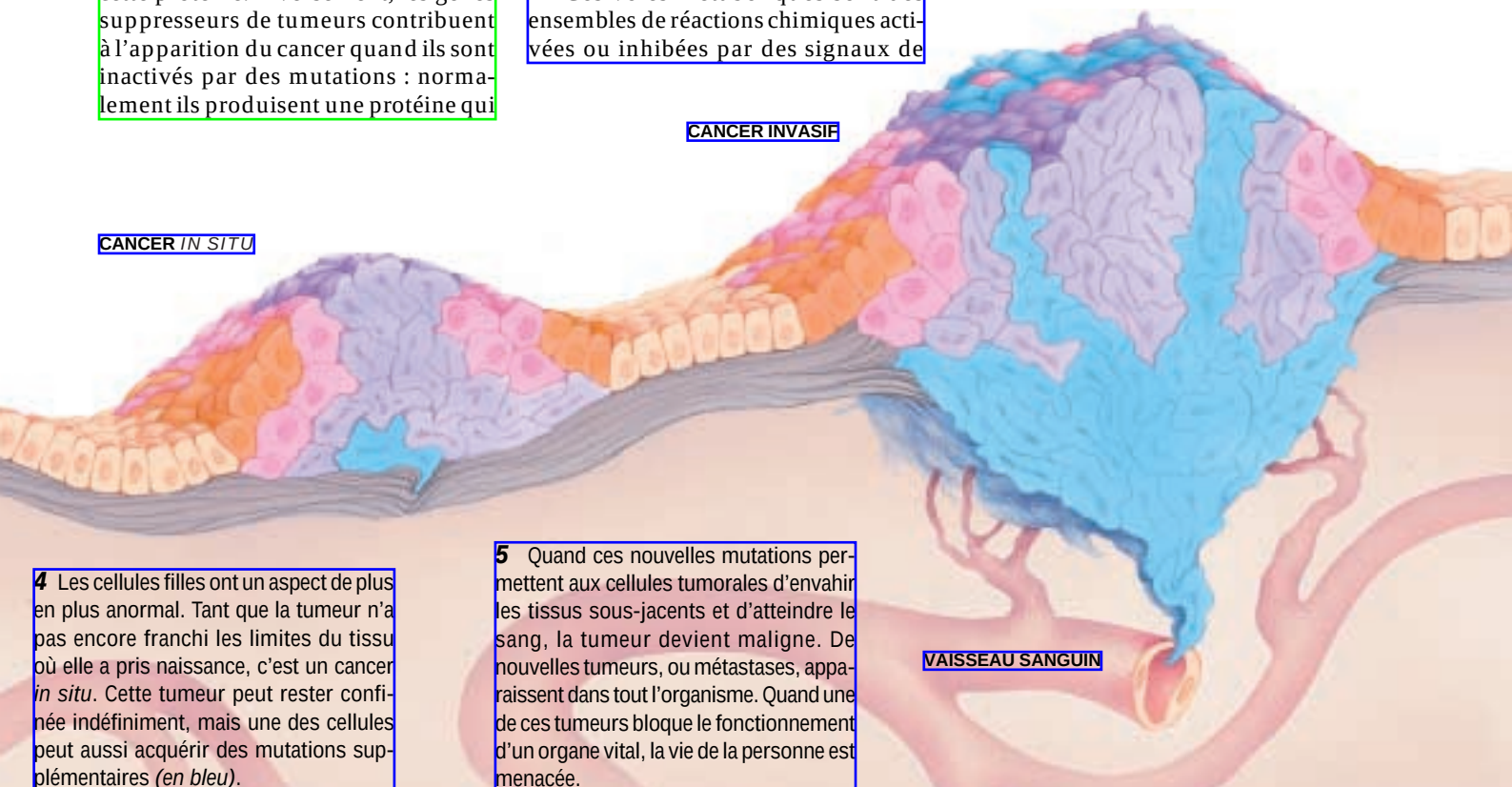
On a déterminé la fonction des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs en étudiant celle de leurs formes normales. De longues recherches ont élucidé les fonctions normales de ces gènes.

De nombreux proto-oncogènes codent des protéines relais qui transmettent à l'intérieur de la cellule les signaux externes stimulant sa croissance. La croissance d'une cellule est perturbée lorsqu'une mutation d'un proto-oncogène active sans interruption une voie métabolique de la croissance, qui devrait être au repos.

Ces voies métaboliques sont des ensembles de réactions chimiques activées ou inhibées par des signaux de

stimulation de la croissance transmis par d'autres cellules. La signalisation intercellulaire commence souvent par la libération de facteurs de croissance qui diffusent dans le milieu intercellulaire et se lient à des récepteurs spécifiques, à la surface de cellules voisines. Les récepteurs sont des molécules qui jouent le rôle d'antennes ancrées dans la membrane externe des cellules cibles ; ils ont une extrémité dans l'espace extracellulaire et l'autre dans le milieu intracellulaire, nommé le cytoplasme. Lorsqu'un facteur stimulateur de croissance se lie à un récepteur, ce dernier transmet un signal de prolifération relayé par des protéines du cytoplasme, qui transmettent des signaux stimulateurs jusqu'au cœur de la cellule, le noyau. Dans le noyau, les protéines nommées facteurs de transcription activent enfin divers gènes qui déclenchent le cycle de la croissance cellulaire.

Certains oncogènes déclenchent une surproduction de facteurs de croissance. Par exemple, les sarcomes et les gliomes (respectivement des cancers du tissu conjonctif et d'autres cellules cérébrales, notamment les astrocytes) libèrent des quantités excessives de facteurs de croissance des plaquettes sanguines. D'autres cancers sécrètent trop du facteur de croissance



CANCER IN SITU

CANCER INVASIF

VAISSEAU SANGUIN

4 Les cellules filles ont un aspect de plus en plus anormal. Tant que la tumeur n'a pas encore franchi les limites du tissu où elle a pris naissance, c'est un cancer *in situ*. Cette tumeur peut rester confinée indéfiniment, mais une des cellules peut aussi acquérir des mutations supplémentaires (*en bleu*).

5 Quand ces nouvelles mutations permettent aux cellules tumorales d'envahir les tissus sous-jacents et d'atteindre le sang, la tumeur devient maligne. De nouvelles tumeurs, ou métastases, apparaissent dans tout l'organisme. Quand une de ces tumeurs bloque le fonctionnement d'un organe vital, la vie de la personne est menacée.

nommé TGF- α . Ces facteurs agissent sur les cellules environnantes, mais peuvent aussi déclencher la prolifération des cellules qui les ont produits.

Les gènes codant les récepteurs peuvent aussi être des oncogènes : les récepteurs anormaux codés par ces derniers émettent des signaux de prolifération dans le cytoplasme de la cellule, même en l'absence de facteurs de croissance. Par exemple, les cellules de cancer du sein portent parfois des molécules réceptrices Erb-B2 qui se comportent ainsi.

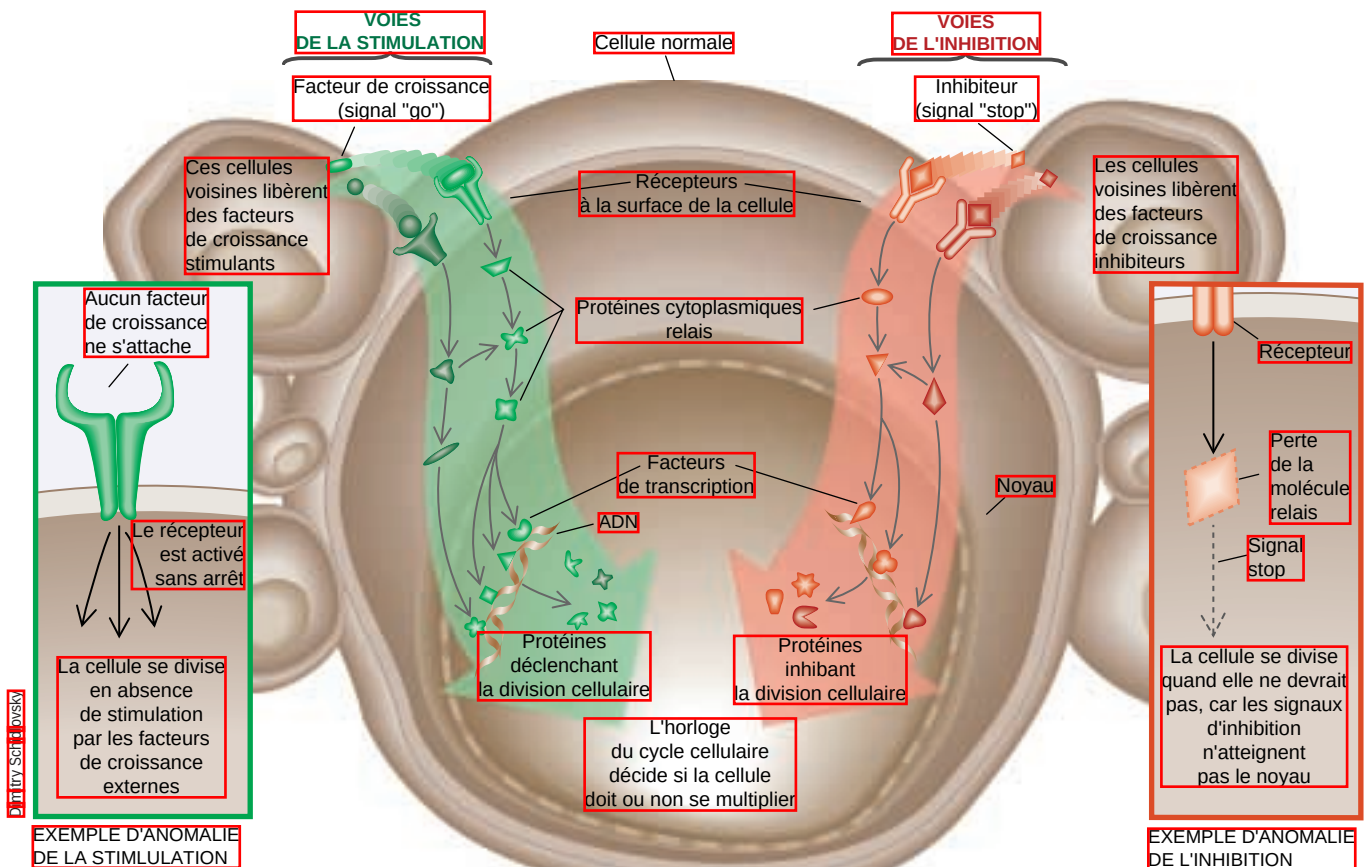
D'autres oncogènes, encore, perturbent la cascade des signaux cytoplasmiques. Ainsi les protéines codées par des gènes *ras* normaux transmettent des signaux de stimulation, des récepteurs des facteurs de croissance jusqu'à d'autres protéines qui agissent en aval. Toutefois, les protéines codées

par des gènes *ras* mutés sont continuellement actives, même en l'absence de signaux émis par les récepteurs des facteurs de croissance. Des protéines Ras hyperactives sont présentes dans une tumeur humaine sur quatre, par exemple dans les carcinomes du côlon, du pancréas et du poumon (les carcinomes sont les cancers les plus fréquents ; ils naissent dans les tissus épithéliaux, qui recouvrent les cavités de l'organisme et composent la couche externe de la peau).

D'autres oncogènes, notamment ceux de la famille *myc*, perturbent l'activité des facteurs de transcription, dans le noyau. Normalement, les cellules produisent des facteurs de transcription Myc après avoir été stimulées par des facteurs de croissance qui arrivent à la surface de la cellule. Une fois synthétisées, les protéines Myc

activent des gènes de la croissance cellulaire. Pourtant, dans de nombreux types de cancers, tels ceux des tissus hématopoïétiques (qui fabriquent les cellules sanguines), les concentrations en protéine Myc sont très élevées, même en l'absence de facteurs de croissance.

La découverte de ces voies de signalisation entre la surface cellulaire et le noyau devrait avoir des conséquences thérapeutiques. Ainsi, plusieurs laboratoires pharmaceutiques tentent d'élaborer des médicaments qui inhiberaient la stimulation ininterrompue, entretenue par les récepteurs des facteurs de croissance. D'autres recherchent des composés qui bloqueraient la synthèse des protéines Ras anormales. On dispose déjà de substances qui bloquent la signalisation excessive dans des cellules cancéreuses en culture, mais on ignore quel serait leur action sur la



1. DES GROUPES DE PROTÉINES transmettent des messages qui modulent la croissance, de la surface des cellules jusqu'à leur noyau. Un dispositif moléculaire, nommé horloge du cycle cellulaire, traite les différents messages et décide si la cellule doit ou non se diviser. Les cellules cancéreuses prolifèrent, parce que les mutations génétiques activent les voies de stimulation (*en vert*), qui émettent alors trop de signaux de division, ou parce que les voies d'inhibition (*en rouge*) cessent d'émettre des signaux

d'arrêt de la division. Une voie de stimulation devient hyperactive quand un composant ayant subi une mutation, par exemple le récepteur d'un facteur de croissance (*le cartouche de gauche*), émet des messages de stimulation autonomes, sans attendre les ordres émis en amont. Inversement, les voies inhibitrices sont inactivées quand un constituant, tel un relais cytoplasmique (*le cartouche de droite*), est éliminé, interrompant la chaîne de signalisation inhibitrice.

croissance de tumeurs chez l'animal ou chez l'homme.

Des suppresseurs inactivés

Pour qu'une cellule devienne maligne, il ne suffit pas que la machinerie qui déclenche sa croissance soit hyperactivée. Elle doit aussi échapper aux signaux qui freinent la croissance, émis par les cellules voisines normales. Ces messages d'inhibition sont normalement transmis au noyau – tout comme les signaux stimulateurs –, par l'intermédiaire d'une chaîne de réactions biochimiques. Dans les cellules cancéreuses, les puissants signaux inhibiteurs qui arrivent à la surface sont sans effet, parce que des composants de cette machinerie inhibitrice, codés par des gènes suppresseurs de tumeurs, sont absents ou inactifs dans de nombreux types de cellules cancéreuses.

Ainsi le facteur de croissance TGF- β , bloque la croissance de divers types de cellules normales, mais certaines cellules du cancer du côlon deviennent insensibles au TGF- β par inactivation d'un gène qui code un des récepteurs de ce facteur. Dans certains cancers du pancréas, par exemple, le gène *DPC4* est inactivé : la protéine codée par ce gène intervient en aval du récepteur du facteur de croissance. Plusieurs cancers sont caractérisés par l'absence de la protéine p15, dont la synthèse est normalement activée par le TGF- β et dont la fonction normale est l'interruption de la division cellulaire.

Les protéines codées par les gènes suppresseurs de tumeurs ont d'autres façons d'inhiber la prolifération cellulaire. Certaines bloquent les signaux par l'intermédiaire de circuits stimulateurs de croissance. L'une de ces protéines, présente dans le cytoplasme, est produite par le gène *NF-1*. Elle inhibe la protéine Ras avant que cette dernière n'émette ses instructions de croissance. Dans les cellules dépourvues de protéines NF-1, les protéines Ras agissent sans entrave : elles déclenchent une prolifération incontrôlée.

Quand on réintroduit un gène suppresseur de tumeurs dans des cellules cancéreuses qui en sont dépourvues, on observe, *in vitro*, le retour à un comportement cellulaire partiellement normal. Pourrait-on vaincre le cancer, en introduisant, dans les cellules cancéreuses, des gènes suppresseurs

Certains gènes associés au cancer chez l'homme

Des gènes nommés proto-oncogènes codent des protéines qui stimulent la division cellulaire ; certaines formes mutées de ces gènes, les oncogènes, codent des formes hyperactives des protéines de stimulation, entraînant la prolifération excessive des cellules. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent des protéines qui inhibent la division cellulaire. Des mutations peuvent inactiver ces protéines, et priver les cellules des freins qui limitent la prolifération.

ONCOGENES

Gènes codant des facteurs de croissance ou leurs récepteurs

PDGF	Code le facteur de croissance des plaquettes associé au gliome (un cancer du cerveau).
erb-B	Code le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme. Associé au glioblastome (un cancer du cerveau) et au cancer du sein.
erb-B2	Également nommé <i>HER-2</i> ou <i>neu</i> . Code un récepteur de facteur de croissance. Associé au cancer du sein, des glandes salivaires et de l'ovaire.
RET	Code un récepteur de facteur de croissance. Associé au cancer de la thyroïde.

Gènes codant des relais cytoplasmiques dans les voies de stimulation

Ki-ras	Associé au cancer du poumon, de l'ovaire, du côlon et du pancréas.
N-ras	Associé aux leucémies.

Gènes codant des facteurs de transcription qui activent les gènes favorisant la croissance

c-myc	Associé aux leucémies et au cancer du sein, de l'estomac et du poumon.
N-myc	Associé au neuroblastome (un cancer des cellules nerveuses) et au glioblastome.
L-myc	Associé au cancer du poumon.

Gènes codant d'autres molécules

Bcl-2	Code une protéine qui, normalement, bloque le suicide cellulaire. Associé aux lymphomes des lymphocytes B.
Bcl-1	Également nommé <i>PRAD1</i> . Code la cycline D1, un activateur de l'horloge du cycle cellulaire. Associé au cancer du sein, de la tête et du cou.
MDM2	Code un antagoniste de la protéine produite par le gène suppresseur de tumeurs <i>p53</i> . Associé aux sarcomes (des cancers du tissu conjonctif) et à d'autres cancers.

GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEURS

Gènes codant des protéines du cytoplasme

APC	Associé au cancer du côlon et de l'estomac.
DPC4	Code une molécule qui sert de relais dans une voie de signalisation inhibant la division cellulaire. Associé au cancer du pancréas.
NF-1	Code une protéine qui inhibe une protéine stimulante (Ras). Associé au neurofibrome, au phéochromocytome (des cancers du système nerveux périphérique) et à la leucémie myéloïde.
NF-2	Associé au méningiome et à l'épendymome (des cancers du cerveau), ainsi qu'au schwannome (qui atteint les gaines des nerfs périphériques).

Gènes codant des protéines du noyau

MTS1	Code la protéine p16, un frein de l'horloge du cycle cellulaire. Associé à divers cancers.
RB	Code la protéine RB, un frein essentiel du cycle cellulaire. Associé au rétinoblastome et au cancer des os et de la vessie, ainsi qu'au cancer du poumon à petites cellules et au cancer du sein.
p53	Code la protéine p53, qui peut interrompre la division cellulaire et déclencher le suicide des cellules anormales. Associé à divers cancers.
WT1	Associé à la tumeur de Wilms du rein.

Gènes codant d'autres protéines

BRCA-1	Associé au cancer du sein et de l'ovaire.
BRCA-2	Associé au cancer du sein.
VHL	Associé au cancer des cellules rénales.

seurs de tumeurs qui ont été perdus lors de la cancérisation? Bien que le principe de ce traitement soit séduisant, la thérapie génique pose encore plusieurs problèmes. Ainsi, on ne parvient pas à introduire les gènes thérapeutiques dans une proportion suffisante de cellules, au sein d'une tumeur. Tant que cet obstacle ne sera

pas levé, la thérapie génique restera un objectif lointain.

L'horloge du cycle cellulaire

Au cours des cinq dernières années, les biologistes ont identifié les cibles des signaux activateurs et inhibiteurs :

ils convergent tous dans le noyau de la cellule, vers ce que l'on nomme souvent l'horloge du cycle cellulaire. Cette horloge, qui est le directeur exécutif de la cellule, semble dérégulée dans presque tous les types de cancers. Dans la cellule normale, l'horloge traite tous les signaux régulateurs de la croissance reçus par la cellule, et décide si la cel-

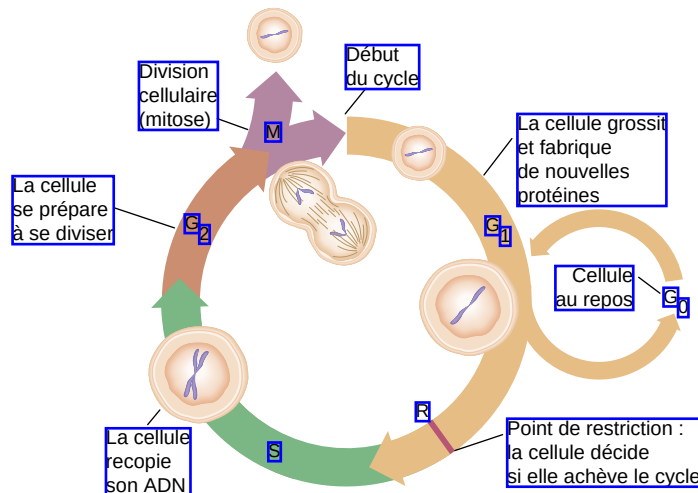
L'horloge du cycle cellulaire et le cancer

La plupart des cancers humains, sinon tous, se développent à la fois parce que les voies de signalisation dans les cellules sont perturbées, et parce que l'horloge du cycle cellulaire se dérègle. Cette horloge, composée d'un assemblage de protéines qui interagissent dans le noyau, exécutent normalement les messages transmis par les voies de stimulation et d'inhibition ; quand les messages de stimulation l'emportent, l'horloge fait progresser la cellule dans son cycle de croissance et de division. Les quatre étapes du cycle cellulaire (a) sont commandées par une élévation de la concentration en

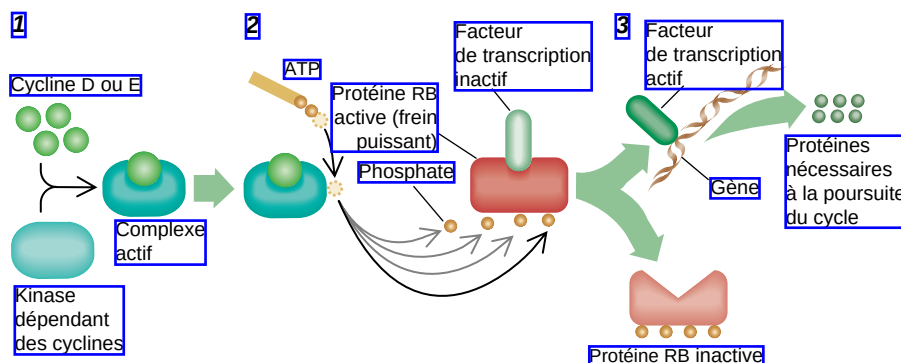
quatre protéines, nommées cyclines : d'abord la cycline D, puis les cyclines E, A et B.

La fin de l'étape G1 est cruciale : c'est le moment où la cellule décide d'achever ou non le cycle cellulaire. Quand une cellule dépasse ce stade (le «point de restriction» R) et entre dans la phase S, un commutateur «moléculaire» doit passer de la position «fermé» à la position «ouvert». Ce commutateur fonctionne de la façon suivante (b) : à mesure que les concentrations en cycline D, puis en cycline E, augmentent, ces protéines s'associent à des enzymes, les kinases

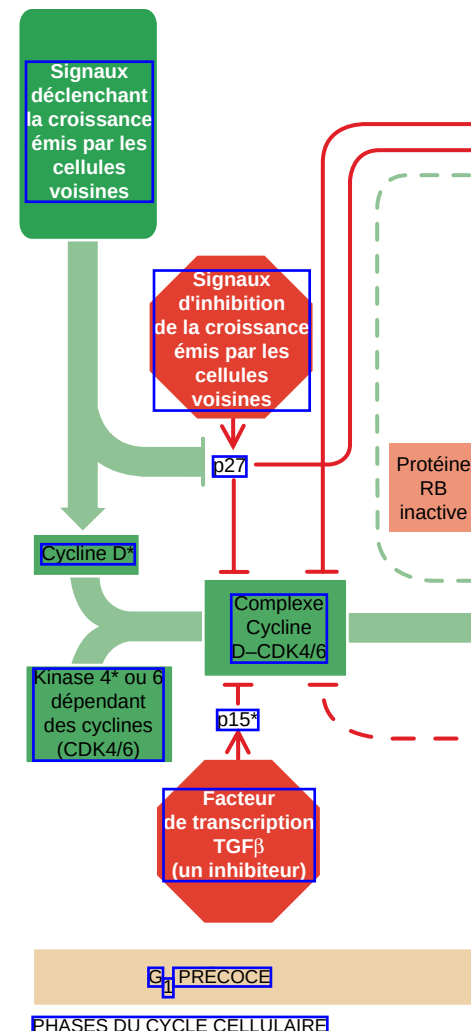
a ÉTAPES DU CYCLE CELLULAIRE



b COMMUTATEUR MOLÉCULAIRE



c L'HORLOGE DU CYCLE CELLULAIRE EN ACTION



lule doit ou non se diviser. Quand la cellule doit se diviser, l'horloge du cycle cellulaire coordonne l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la division.

Quatre étapes se succèdent au cours d'un cycle cellulaire. Au cours de l'étape G1 (pour «Gap», qui signifie intervalle en anglais), la cellule grossit et la duplication de l'ADN se prépare. Cette duplication a lieu au cours de la deuxième étape, nommée S (pour «synthèse») : tous les chromosomes sont précisément copiés. Puis, pendant la période G2, la cellule se prépare à la mitose (M), au cours de laquelle la cellule mère se divise en deux cellules filles, pourvues cha-

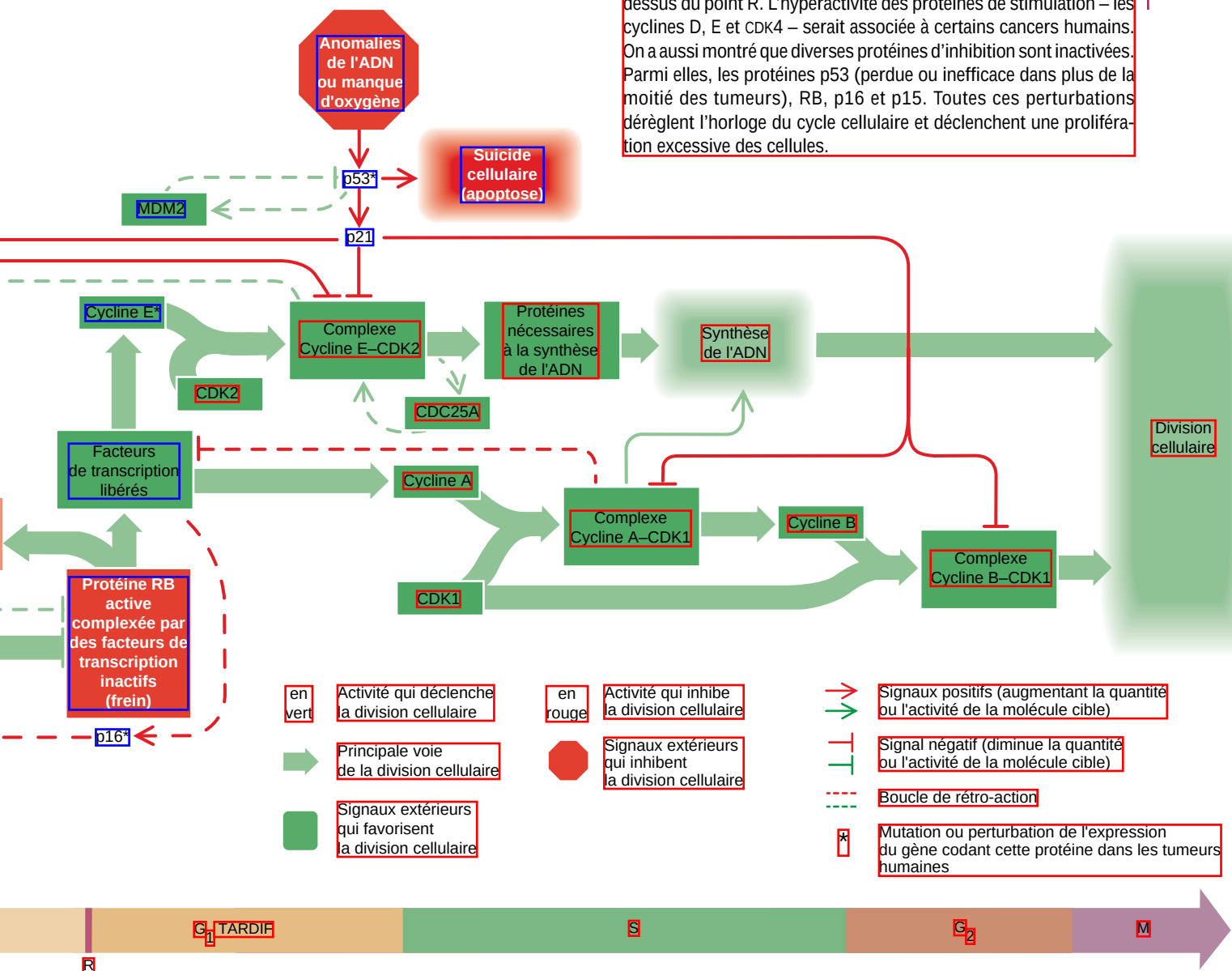
cune d'un jeu complet de chromosomes. Les nouvelles cellules filles entrent en phase G1, et peuvent alors soit recommencer un cycle complet, soit interrompre ce cycle, temporairement ou définitivement.

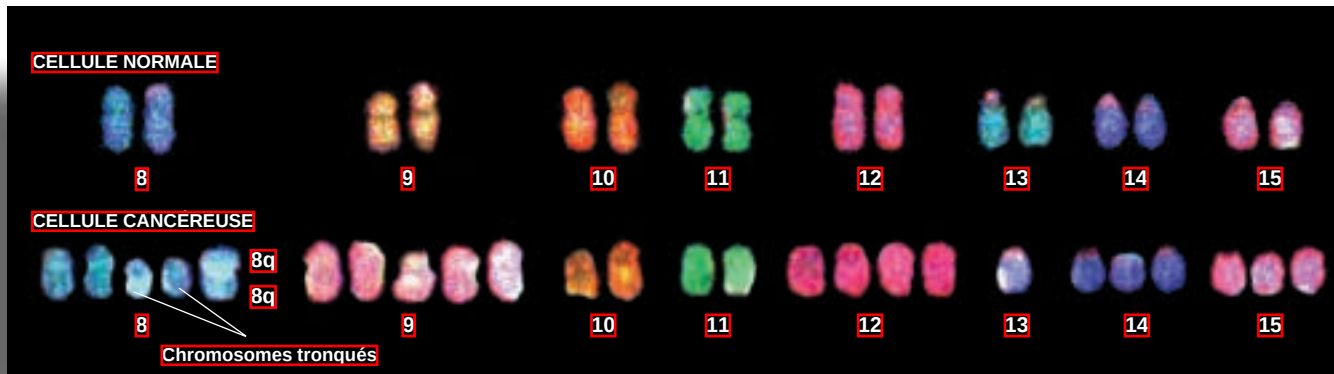
L'horloge du cycle cellulaire programme cette succession d'événements à l'aide de nombreuses mo-

dépendant des cyclines, et les active (1). Ces kinases intégrées à des complexes cycline-kinase arrachent des groupes phosphate (2) à des molécules d'ATP (adénosine triphosphate) et les transfèrent à la protéine RB, le principal frein de l'horloge du cycle cellulaire. Lorsque la protéine RB manque de groupes phosphate, elle bloque le cycle (maintenant le commutateur sur la position «fermé») et piège divers facteurs de transcription. Au contraire, lorsque les com-

plexes cycline-kinase fournissent des groupes phosphate à la protéine RB, le frein cesse de fonctionner (3, en bas) et libère les facteurs de transcription qui agissent sur les gènes (3, en haut). Les facteurs libérés déclenchent la production des diverses protéines nécessaires à la poursuite du cycle cellulaire.

Dans le schéma c, on a replacé le commutateur dans le contexte des diverses interactions moléculaires qui règlent le cycle cellulaire. L'action du commutateur en position «ouvert» est représentée au-dessus du point R. L'hyperactivité des protéines de stimulation – les cyclines D, E et CDK4 – serait associée à certains cancers humains. On a aussi montré que diverses protéines d'inhibition sont inactivées. Parmi elles, les protéines p53 (perdue ou inefficace dans plus de la moitié des tumeurs), RB, p16 et p15. Toutes ces perturbations dérèglent l'horloge du cycle cellulaire et déclenchent une prolifération excessive des cellules.





2. LES CHROMOSOMES HUMAINS d'une cellule normale en cours de division (en haut) sont appariés (seuls les chromosomes 8 à 18 ont été photographiés). Au contraire, les chromosomes d'une cellule d'un tumeur du col de l'utérus présentent plusieurs anomalies (en bas) : des copies surnuméraires ; des délétions de matériel génétique ; des

ruptures et des assemblages erronés de segments chromosomiques (le chromosome 8 de droite). Les pertes d'une des deux copies d'un chromosome sont fréquentes, comme c'est le cas pour le chromosome 13. Ces anomalies favorisent la progression tumorale quand elles activent un oncogène, quand elles augmentent le nombre d'exem-

plécules, telles les cyclines et les kinases dépendant des cyclines (CDK), qui s'associent pour déclencher les différentes étapes du cycle cellulaire. Au cours de l'étape G1, par exemple, les cyclines de type D s'associent aux kinases CDK 4 ou CDK 6, formant des complexes moléculaires qui agissent sur la protéine RB, un puissant inhibiteur de la croissance. Cette interaction lève l'action inhibitrice due à la protéine RB : la cellule s'engage dans la phase S de synthèse de l'ADN.

Diverses protéines inhibitrices arrêtent le cycle. Parmi elles, les protéines p15 et p16 bloquent l'activité des kinases CDK associées à la cycline et préviennent le passage à la phase S. Un autre inhibiteur des kinases CDK, la protéine p21, agit durant tout le cycle cellulaire. Son expression est régulée par la protéine p53 codée par un gène suppresseur de tumeurs ; p53 contrôle la santé de la cellule, l'intégrité de son ADN et le bon déroulement des différentes étapes du cycle cellulaire.

Les cellules des tumeurs du sein produisent souvent trop de cyclines D et E. Dans de nombreux mélanomes, les mélanocytes (des cellules de l'épiderme) ont perdu le gène qui code la protéine inhibitrice p16. La moitié de toutes les tumeurs humaines sont dépourvues de protéine p53 fonctionnelle. Enfin dans les cancers du col de l'utérus qui sont déclenchés par les papillomavirus, les protéines RB et p53 sont souvent inactives, de sorte que deux des principaux régulateurs de l'horloge du cycle cellulaire sont

court-circuités : l'horloge tourne en ignorant tous les signaux extérieurs qui indiquent de s'arrêter. Si l'on parvenait à museler les cyclines et les kinases CDK actives au cours du cycle cellulaire, on empêcherait les cellules cancéreuses de se développer.

Nous avons vu comment les tissus normaux évitent le cancer en privant les cellules des facteurs qui stimulent la croissance ou en les inondant de facteurs qui inhibent la prolifération. Inversement, les cellules en voie de cancérisation échappent souvent à ces contrôles : elles s'autostimulent et deviennent insensibles aux signaux inhibiteurs. Les cellules sont équipées de systèmes de sécurité qui les protègent contre les divisions incontrôlées, mais de nouvelles mutations annihilent ces défenses et contribuent à l'apparition du cancer.

Défaillance des systèmes infaillibles

L'un des systèmes de sauvegarde, présent dans chaque cellule, provoque le suicide, ou «apoptose», des cellules endommagées ou dérégulées. Les lésions de l'ADN, l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs déclenchent l'apoptose. Bien que la cellule endommagée disparaisse, cette destruction ne nuit pas à l'organisme et élimine les menaces potentielles que représentent des mutations cancérogènes. Les tumeurs qui apparaissent dans les tissus naissent des rares cellules génétiquement

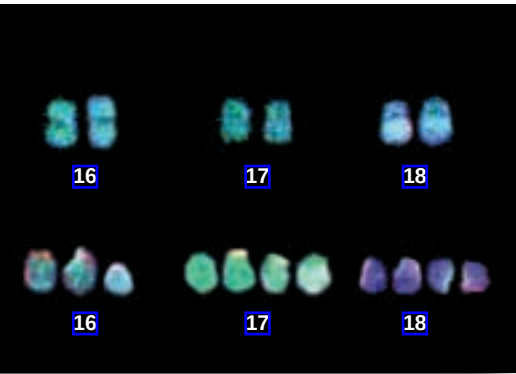
modifiées qui échappent aux mécanismes d'apoptose.

Les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose de diverses façons. Comme la protéine p53 participe au déclenchement du suicide cellulaire, son inactivation, dans de nombreuses cellules tumorales, est un premier moyen. De même, les cellules cancéreuses produisent aussi un excès de la protéine Bcl-2, qui inhibe les mécanismes de l'apoptose.

Cette résistance à l'apoptose menace les patients, d'une part en favorisant l'expansion de la tumeur et, d'autre part, en rendant les tumeurs insensibles aux traitements. Pendant longtemps, on a cru que la radiothérapie et la chimiothérapie détruisaient directement les cellules malignes, en détériorant leur ADN, mais on sait aujourd'hui que les traitements endommagent peu l'ADN ; en revanche, les cellules où ces dégâts ont lieu détectent que les lésions subies seraient trop difficiles à réparer et elles s'autodétruisent rapidement. Il en résulte que les cellules cancéreuses qui peuvent éviter l'apoptose sont peu sensibles aux traitements. Inversement, des traitements qui restaureraient l'apoptose amélioreraient l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

L'immortalisation des cellules

Les cellules sont pourvues d'un deuxième mécanisme de défense contre la prolifération, distinct de l'apoptose :



plaires d'un oncogène ou quand elles éliminent un gène suppresseur de tumeurs. Cette photographie a été obtenue par une nouvelle méthode de visualisation des chromosomes : le caryotype spectral.

il limite le nombre total de divisions que peut subir une cellule.

Quand on cultive des cellules d'embryon humain ou d'embryon de souris, on observe que leur population double à peu près chaque jour. Toutefois, après une cinquantaine de divisions (dans le cas des cellules humaines), les divisions cessent et une sénescence apparaît. Pendant les cellules dont les gènes *RB* et *p53* sont mutés continuent à se diviser à un stade où les cellules normales s'arrêtent, et elles atteignent finalement un stade «de crise», où nombre d'entre elles meurent. Certaines survivent toutefois à cette étape et deviennent immortelles : elles-mêmes et leurs cellules filles se divisent ensuite à l'infini.

Ces observations montrent, dans une population cellulaire, qu'un mécanisme dénombre les divisions cellulaires. On l'a récemment découvert : c'est le raccourcissement des télomères. Ces segments d'ADN, localisés aux extrémités des chromosomes, «enregistrent» le nombre de divisions cellulaires. Comme les embouts en plastique qui terminent les lacets de chaussure, les télomères protègent les extrémités des chromosomes. Dans la plupart des cellules humaines, ils raccourcissent un peu à chaque répllication des chromosomes, au cours de la phase S du cycle cellulaire. Lorsqu'ils sont devenus trop courts, ils envoient un message d'alarme qui ordonne aux cellules d'entrer en sénescence. Quand les cellules n'entrent pas en sénescence, un raccourcissement

supplémentaire du télomère finit par déclencher la crise : plusieurs chromosomes de la cellule fusionnent ou se disloquent, créant un chaos génétique fatal pour la cellule.

Si les télomères dénombreraient correctement les divisions cellulaires dans les cellules cancéreuses, la prolifération cesserait bien avant que les tumeurs ne grossissent. Les divisions seraient interrompues par le programme de sénescence ou par la perturbation des chromosomes. Toutefois, ce dernier rempart contre le cancer est franchi en raison de l'activation du gène qui code l'enzyme nommée télomérase.

Absente de la quasi-totalité des cellules saines, cette enzyme est présente dans presque toutes les cellules tumorales, où elle remplace les segments de télomères éliminés à chaque division cellulaire. Elle préserve ainsi l'intégrité des télomères et permet aux cellules de se répliquer sans fin. Malheureusement, l'immortalité ainsi conférée aux cellules permet aux tumeurs de se développer, tandis que les cellules précancéreuses ou déjà cancéreuses accumulent les mutations supplémentaires, qui favorisent leur capacité à se diviser, à envahir les tissus et à métastaser.

Si la télomérase est une faiblesse cellulaire, parce que sa seule activation rend les cellules immortelles, elle est aussi un espoir de traitement : si l'on parvenait à inhiber la télomérase des cellules cancéreuses, leurs télomères se raccourciraient à chaque division et les cellules finiraient par se détruire. De nombreuses équipes recherchent des médicaments qui auraient la télomérase comme cible.

Les cancers précoces

La transformation cancéreuse, avec l'accumulation des mutations qui causent la malignité, dure généralement plusieurs dizaines d'années. Néanmoins, chez certaines personnes, les tumeurs se développent beaucoup plus vite, et le cancer apparaît des dizaines d'années avant l'âge moyen d'apparition. Pourquoi la formation des tumeurs est-elle alors accélérée?

Beaucoup de ces personnes ont hérité d'un de leurs parents un gène muté qui peut provoquer un cancer. Lorsqu'un œuf fécondé commence à

se diviser, tous les gènes du spermatozoïde et de l'œuf sont recopiés, de sorte que toutes les cellules de l'organisme en ont une copie. Pour cette raison, des mutations de gènes essentiels au contrôle de la croissance, par exemple, se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme. Le terrain est ainsi préparé : le développement tumoral peut s'effectuer en un ou deux ans, au lieu des 30 à 40 ans généralement nécessaires ; en outre, les gènes mutés sont transmis de génération en génération, de sorte que plusieurs membres d'une famille risquent d'avoir un cancer précoce.

Une forme de cancer du côlon est ainsi clairement familiale. La plupart des cancers colorectaux surviennent de façon sporadique, résultat de mutations génétiques aléatoires acquises au cours de la vie. Dans certaines familles, toutefois, plusieurs personnes ont des tumeurs précoces du côlon dues à un gène muté transmis aux enfants. Dans les cas sporadiques, une mutation inactive le gène suppresseur de tumeurs *APC* : certaines cellules de l'épithélium intestinal dont le génome est muté prolifèrent, un polype bénin apparaît, et ce dernier se transforme parfois en cancer. Dans certaines familles, le gène *APC* anormal est transmis de parent à enfant, et les personnes ayant hérité une copie mutée de ce gène ont très vite des centaines, voire des milliers de polypes, dont certains sont à l'origine de cancers.

La liste des cancers familiaux associés à la transmission de gènes suppresseurs de tumeurs mutés s'allonge. Ainsi, les mutations du gène qui code la protéine *RB* provoquent souvent un cancer de l'œil (un rétinoblastome) chez l'enfant ; ultérieurement, ces mutations augmentent le risque d'ostéosarcome (un cancer des os). Lorsqu'il est muté, le gène suppresseur de tumeurs *p53* provoque également des tumeurs de divers tissus : c'est le syndrome Li-Fraumeni (voir *Les causes du cancer*, par Dimitrios Trichopoulos, Frederick Li et David Hunter, page 56). Les gènes *BRCA-1* et *BRCA-2*, récemment isolés, semblent être responsables de l'essentiel des cancers du sein d'origine familiale : ils seraient responsables de 20 pour cent des cancers du sein survenant avant la ménopause et d'une proportion notable des cancers familiaux de l'ovaire.

Des mutations dans d'autres types de gènes participent aussi à certains cancers familiaux précoces. Toutefois, même lorsqu'ils sont «normaux» à la naissance, les gènes sont lésés tout au long de la vie par des agents cancérogènes soit exogènes, c'est-à-dire produits par l'environnement, soit endogènes, synthétisés par les cellules de l'organisme. De surcroît, des erreurs génétiques sont parfois introduites par les enzymes qui assurent la réplication de l'ADN. La plupart de ces erreurs génétiques sont rapidement corrigées par un système de réparation actif dans toutes les cellules, mais quand une erreur échappe au système de réparation, la lésion génétique devient permanente et elle est transmise à toute la descendance cellulaire.

Grâce à l'efficacité du système de réparation, des décennies s'écoulent avant que toutes les mutations nécessaires au développement de la malignité ne s'accumulent dans une même cellule. Toutefois, certains défauts héréditaires accélèrent le développement tumoral en empêchant les protéines qui réparent l'ADN endommagé d'agir : les mutations qui devraient s'accumuler lentement dans l'ADN se multiplient de façon inquiétante. Parmi les gènes mutés figurent toujours ceux qui commandent la prolifération des cellules.

C'est le cas pour un autre cancer du côlon : le cancer colorectal héréditaire sans polyposé. Les personnes atteintes fabriquent des versions anormales d'une des protéines qui réparent les erreurs faites par le dispositif de réplication de l'ADN. Les cellules colorectales réparent alors mal les erreurs dans l'ADN, les mutations s'accumulent, et le cancer survient au moins 20 ans plus tôt que dans les formes sporadiques. Dans le cas du xéoderma pigmentosum, un syndrome familial qui prédispose au cancer, les personnes atteintes héritent d'une copie anormale d'un gène qui assure la réparation de l'ADN endommagé par les rayons ultraviolets : elles ont souvent des cancers de la peau déclenchés par le soleil.

De même, les cellules dont le gène *ATM* est muté détectent mal certaines anomalies de l'ADN et, de ce fait, réparent mal ces anomalies. Les personnes ont souvent des maladies neurodégénératives, des malformations des vaisseaux sanguins et divers cancers ; dix pour cent des cancers familiaux du sein seraient dus à la

transmission d'une copie défectueuse du gène *ATM*.

Au cours des prochaines années, la liste des gènes de susceptibilité au cancer devrait s'allonger, grâce au projet Génome humain, qui vise à identifier tous les gènes humains (voir *Adhérence cellulaire, communication et cancer*, par François Schweisguth et Jean Paul Thiery, page 50). En utilisant les outils de l'analyse moléculaire, on pourra prévoir quels membres des familles à risque ont hérité du gène normal et quels sont ceux qui ont eu la chance d'hériter de copies normales des gènes incriminés.

Par-delà la prolifération

Bien que nous ayons beaucoup appris sur les bases génétiques de la prolifération cellulaire, nous ignorons encore presque tout des gènes qui contribuent aux étapes ultérieures du développement tumoral : la prolifération des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur, l'invasion des tissus environnants et la formation des métastases. Toutefois, la recherche progresse rapidement (voir *Cancer et métastases*, par Erkki Ruoslahti, page 44 et *Des garçons sur les tumeurs*, par Judah Folkman, page 124).

Nous sommes encore loin d'une description complète et détaillée de l'histoire des tumeurs humaines, de leur naissance jusqu'à la mort des personnes atteintes du cancer. Ces histoires sont écrites dans le langage des gènes et des molécules. Dans une dizaine d'années, nous les aurons sans doute précisées en identifiant la suite des événements qui jalonnent la transformation d'une cellule normale en une tumeur maligne, invasive.

Nous comprendrons alors pourquoi certaines masses localisées restent toujours bénignes, ne devenant jamais ni malignes ni invasives, et pourquoi on trouve de telles tumeurs bénignes dans presque tous les organes. Peut-être comprendrons-nous aussi pourquoi certains gènes mutés sont associés à certains types de cancers plutôt que d'autres. Ainsi, le gène suppresseur de tumeurs *RB* est souvent muté dans les rétinoblastomes, dans les carcinomes de la vessie et dans le cancer du poumon à petites cellules, mais il ne l'est presque jamais dans le cancer du sein ou dans le cancer colorectal. Les recherches en biologie du développement (en embryologie)

devraient répondre à plusieurs des questions ouvertes, par exemple : les gènes du développement ne sont-ils pas ceux qui, bien des années plus tard, seront responsables des cancers ?

La quantité d'informations accumulées au cours des 20 dernières années sur l'origine du cancer n'a pas d'équivalent dans l'histoire de la recherche biomédicale. Certains résultats ont déjà des applications : on a conçu des outils moléculaires pour dépister et évaluer l'agressivité de certains cancers. Toutefois, si l'on a amélioré le dépistage, les progrès thérapeutiques restent décevants. C'est notamment parce que les cellules tumorales diffèrent peu des cellules saines : une infime proportion des dizaines de milliers de gènes d'une cellule sont endommagés au cours de la transformation maligne. Comme les cellules normales et les cellules malignes ont presque le même aspect, toute attaque contre la tumeur détruit aussi des tissus sains.

Pourtant, le sort de la bataille semble changer. Pour infimes que soient les différences entre les cellules normales et les cellules cancéreuses, elles existent. Les caractéristiques spécifiques des tumeurs sont autant de cibles pour de nouveaux médicaments. Les molécules découvertes par hasard devraient bientôt être remplacées par des molécules conçues rationnellement, donnant des traitements anticancéreux ciblés. Je suis persuadé que les dix premières années du XXI^e siècle nous apporteront des traitements auxquels les cancérologues du XX^e siècle n'ont osé rêver.

Robert WEINBERG est professeur de biologie à l'Institut de technologie du Massachusetts

J. CAIRNS, *Cancer : Science and Society*, W.H. Freeman, 1978.

H. VARMUS et R.A. WEINBERG, *Genes and the Biology of Cancer*, Scientific American Library (distribué par W.H. Freeman), 1993.

B. VOGELSTEIN et K.W. KINZLER, *The Multistep Nature of Cancer*, in *Trends in Genetics*, vol. 9, n° 4, pp. 138-141, avril 1993.

J.M. BISHOP, *Cancer : The Rise of the Genetic Paradigm*, in *Genes and Development*, vol. 9, n° 11, pp. 1309-1315, 1^{er} juin 1995.

G.M. COOPER, *Oncogenes* (deuxième édition), Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1995.

Cancer et métastases

ERKKI RUOSLAHTI

Des cellules tumorales envahissent l'organisme parce qu'elles n'obéissent plus aux ordres qui devraient les maintenir à leur place. Des molécules qui empêcheraient ces migrations seraient de nouvelles armes thérapeutiques.

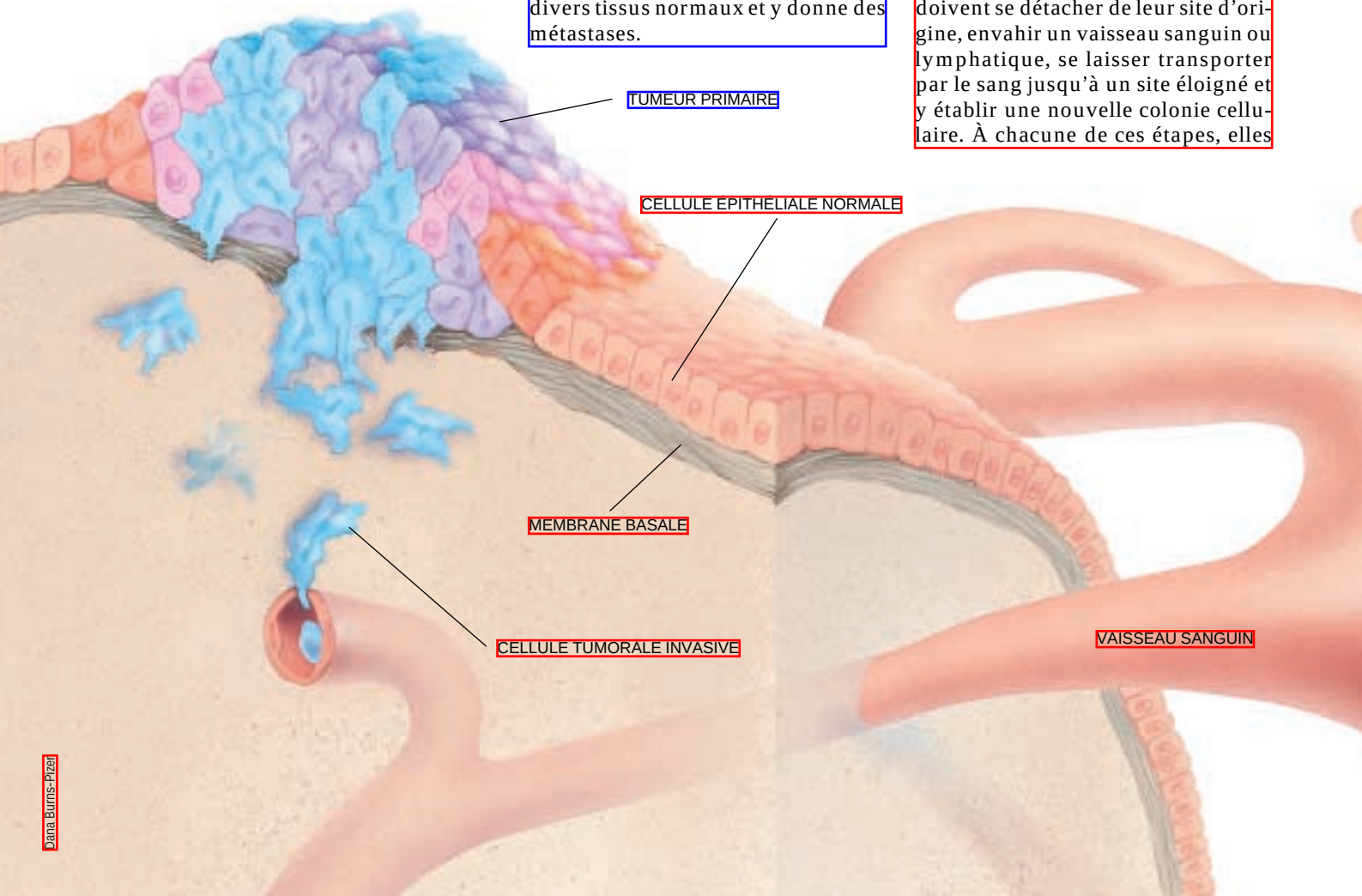
Tous les organismes pluricellulaires sont des communautés de cellules qui occupent chacune une place appropriée à la tâche qu'elle doit accomplir, pour que l'ensemble fonctionne correctement. À l'exception des globules blancs, qui patrouillent dans l'organisme à la recherche des micro-organismes envahisseurs et des lésions tissulaires, toutes les autres cellules normales restent localisées dans le tissu dont elles font partie intégrante. Au contraire,

les cellules cancéreuses sont des cellules vagabondes qui envahissent tous les tissus.

Les métastases, ou tumeurs secondaires dues à la dissémination de cellules cancéreuses dans divers tissus, font la gravité des cancers : si l'ablation chirurgicale d'une tumeur primaire est assez facile, on ne traite généralement pas un cancer métastaté par la chirurgie seulement, en raison de la multitude des tissus atteints. Une tumeur maligne libère des cellules cancéreuses qui envahissent divers tissus normaux et y donne des métastases.

Dans les pays dont la situation sanitaire est précaire, certaines personnes vivent avec des tumeurs grosses comme un ballon de football ; les cellules de ces tumeurs bénignes ont proliféré, mais, contrairement aux cellules malignes, elles n'envahissent pas les autres tissus et n'y créent pas de métastases.

Autrement dit, l'acquisition de la capacité de migrer vers d'autres tissus est un événement indispensable à l'acquisition de la malignité. Pour métastaser, les cellules cancéreuses doivent se détacher de leur site d'origine, envahir un vaisseau sanguin ou lymphatique, se laisser transporter par le sang jusqu'à un site éloigné et y établir une nouvelle colonie cellulaire. À chacune de ces étapes, elles



doivent échapper à de nombreux contrôles, qui surveillent que les cellules sont bien à leur place.

Pour comprendre les mécanismes qui permettent aux cellules tumorales d'échapper à ces contrôles, les biologistes ont donc étudié les signaux qui assignent leur place aux cellules normales, et qui les y maintiennent. Il y a une vingtaine d'années, on avait observé que les cellules nerveuses qui captent la lumière, dans la rétine, ont des prolongements jusque dans le cerveau et que les prolongements d'une zone rétinienne particulière se projettent toujours dans la même région du cerveau. L'hypothèse du «code postal», ou adressage, fut alors proposée : chaque cellule porterait une adresse qui lui imposerait sa place (cette adresse serait écrite sous forme d'un assemblage de molécules que d'autres molécules présentes sur d'autres cellules pourraient déchiffrer).

Si un tel adressage existait, il devait être erroné dans les cellules cancéreuses, qui ne restent pas à leur place. Plusieurs équipes montrèrent finalement que les molécules de l'adressage existent effectivement : ce sont des médiateurs de l'adhérence cellulaire, c'est-à-dire de l'ancrage des cellules aux structures adjacentes.

Dans les tissus normaux, les cellules adhèrent les unes aux autres et à une trame insoluble de protéines – la matrice extracellulaire –, présente dans l'espace intercellulaire. Une telle organisation caractérise les différents épithéliums, c'est-à-dire les couches de cellules qui constituent la surface externe de la peau et le revêtement interne de l'intestin, des poumons et de divers organes, sièges de la plupart des cancers. Les deux types d'adhérence jouent des rôles différents lors de l'invasion des tissus et de la formation de métastases.

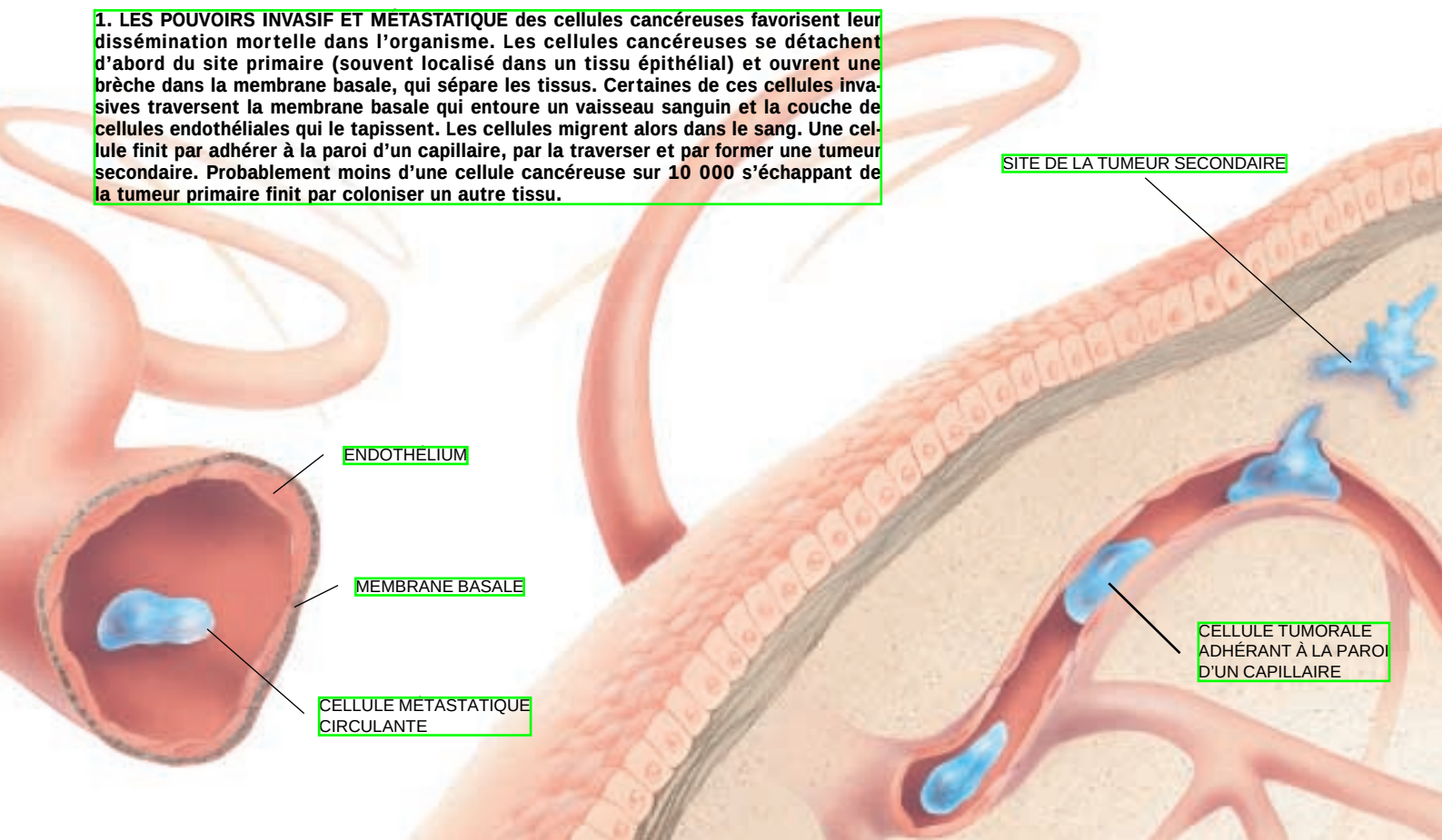
Les molécules assurant l'adhérence intercellulaire maintiennent les cellules à leur place ; ces molécules sont absentes ou endommagées dans les cellules cancéreuses. Ainsi, dans divers types de cancers, la molécule d'adhérence cellulaire nommée Cadhérine-E est partiellement ou totalement absente. En modifiant cette molécule dans des cultures de cellules cancéreuses, on modifie la capacité des cellules à envahir de nouveaux tissus et à y former des tumeurs. Walter Birchmeier, du Centre Max Delbrück, à Berlin, fut le premier à montrer qu'un blocage de la Cadhérine-E peut rendre invasive une culture cellulaire qui ne l'est pas initialement ;

inversement, quand on restaure l'expression de la Cadhérine-E dans des cellules cancéreuses qui en sont dépourvues, on abolit leur capacité de former des tumeurs chez des souris à qui elles sont injectées. La perte de l'adhérence intercellulaire est probablement une des premières étapes des mécanismes invasifs.

Besoin d'adhérence

L'adhérence à la matrice extracellulaire, d'autre part, permet aux cellules de survivre et de proliférer. Depuis plusieurs années, on sait que les cellules ne peuvent se multiplier *in vitro* sans adhérer à une surface. Cet ancrage est assuré par des molécules présentes sur la surface cellulaire et liées à la matrice extracellulaire, les intégrines. Seules les intégrines assurent un ancrage correct. Pourquoi des cellules libres cessent-elles de croître quand l'adhérence n'est pas assurée ? Nous avons récemment découvert que l'activité de certaines protéines nucléaires (le complexe cycline E-CDK2) qui commandent la croissance et la division cellulaires diminue quand les cellules ne sont plus ancrées. Des substances inhibitrices présentes dans le noyau semblent alors inactiver cette protéine.

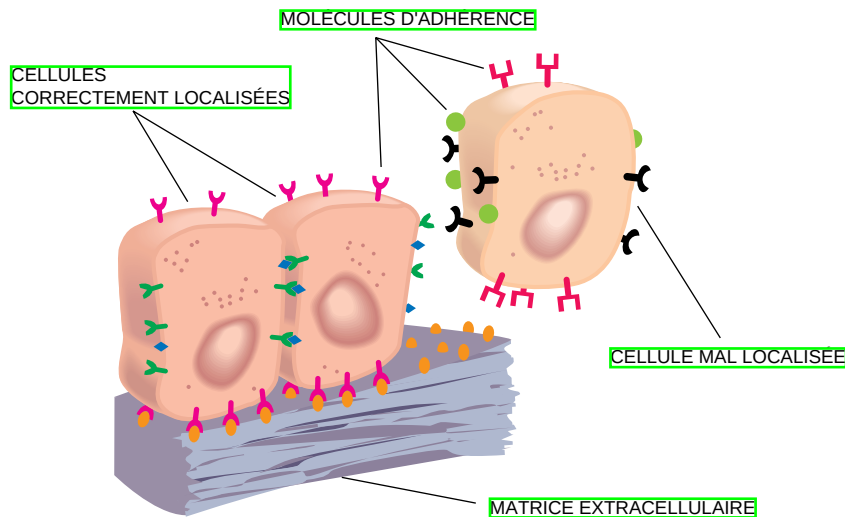
1. LES POUVOIRS INVASIF ET METASTATIQUE des cellules cancéreuses favorisent leur dissémination mortelle dans l'organisme. Les cellules cancéreuses se détachent d'abord du site primaire (souvent localisé dans un tissu épithélial) et ouvrent une brèche dans la membrane basale, qui sépare les tissus. Certaines de ces cellules invasives traversent la membrane basale qui entoure un vaisseau sanguin et la couche de cellules endothéliales qui le tapissent. Les cellules migrent alors dans le sang. Une cellule finit par adhérer à la paroi d'un capillaire, par la traverser et par former une tumeur secondaire. Probablement moins d'une cellule cancéreuse sur 10 000 s'échappant de la tumeur primaire finit par coloniser un autre tissu.



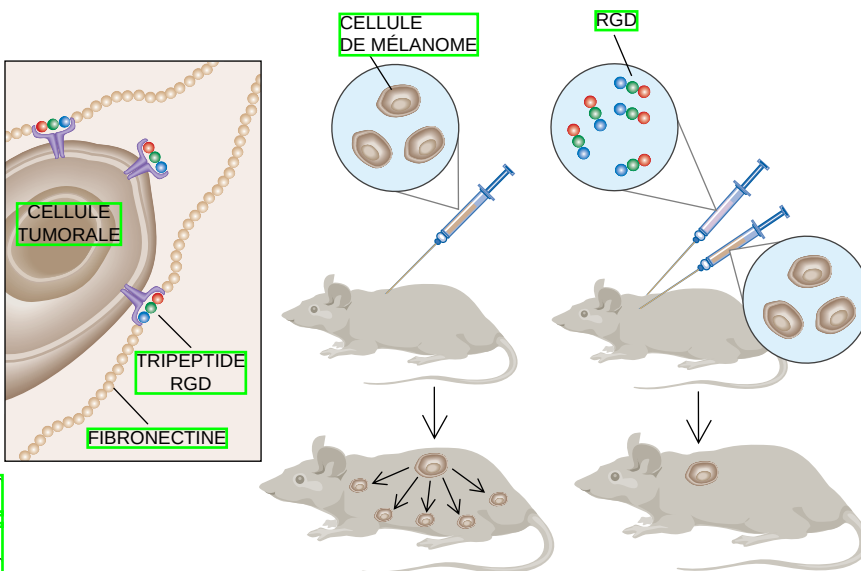
En outre, de nombreux types de cellules meurent quand elles ne sont plus ancrées : elles ne se divisent plus, et diverses modifications déclenchent une sorte de suicide, nommé apoptose. Les cellules ne survivent que si la matrice extracellulaire à laquelle elles adhèrent porte les molécules d'adressage correctes. Les cellules reconnaissent les tissus seulement quand elles portent une molécule d'intégrine qui en est spécifique.

Le suicide cellulaire déclenché par une absence d'ancrage ou par un ancrage insuffisant est probablement l'un des mécanismes qui assure l'intégrité des tissus : normalement, les cellules qui s'échappent d'un tissu pour s'établir ailleurs meurent en chemin. Au contraire, les cellules cancéreuses se disséminent, car elles n'ont pas besoin d'être ancrées pour survivre. Leur complexe cycline E-CDK2 reste actif, que les cellules soient ancrées ou non.

Pourquoi cette autonomie ? On l'ignore encore, mais les oncogènes en seraient la cause (les oncogènes sont des versions mutées de gènes normaux nommés proto-oncogènes ; leurs mutations peuvent transformer des cellules normales en cellules malignes). Les protéines produites par ces oncogènes transmettent au noyau un message erroné, indiquant que la cellule est correctement ancrée, alors qu'elle ne l'est pas ; la croissance n'est pas bloquée, et la mort par apoptose n'est pas déclenchée.



2. DES MOLECULES D'ADRESSAGE indiquent aux cellules leur destination : ce sont des molécules d'adhérence et des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules. Au cours du développement, les cellules normales reconnaissent leur place dans l'organisme, parce que leurs molécules d'adhérence correspondent à celles des cellules voisines et de la matrice extracellulaire. Ce système de localisation est perturbé dans le cancer.



3. LE POUVOIR MÉTASTATIQUE est inhibé quand on perturbe les propriétés d'adhérence des cellules cancéreuses. Des injections de fragments de fibronectine (RGD) à des souris ont empêché des cellules de mélanome d'envahir les poumons. Les molécules RGD bloquaient les récepteurs dont les cellules cancéreuses circulantes ont besoin pour se fixer à la fibronectine de la matrice extracellulaire des tissus.

La destruction du soutien

Les cellules cancéreuses ne doivent pas seulement résister à l'absence d'ancrage ; elles ont d'autres obstacles à éviter. Les cellules épithéliales, à l'origine de nombreux cancers, sont séparées du reste de l'organisme par une membrane basale, une mince couche d'une matrice extracellulaire spécialisée. Les membranes basales forment une barrière infranchissable pour la plupart des cellules normales, mais pas pour les cellules cancéreuses.

On observe cette différence quand on cultive des cellules au contact d'une membrane basale naturelle ou reconstituée : contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses la traversent ; en outre, les cellules issues de tumeurs métastatiques traversent généralement la membrane plus vite que les cellules issues de tumeurs localisées. Les globules blancs sont des exceptions : même normaux, ils pénètrent dans les tissus et traversent les membranes basales. Comme les cellules cancéreuses, ils se font un chemin en libérant des enzymes, les métalloprotéases, qui dissolvent les membranes basales et diverses matrices extracellulaires. Les cellules normales produisent peu de métalloprotéases et beaucoup d'inhibiteurs de ces enzymes.

Quand une cellule cancéreuse a traversé la membrane basale qui la sépare du reste du tissu, elle rencontre une autre membrane basale, autour d'un petit vaisseau sanguin (des vaisseaux sanguins passent généralement à proximité, car les tumeurs déclenchent la formation de vaisseaux pour assurer leur subsistance). Après avoir traversé cette seconde membrane basale et la couche de cellules endothéliales qui

forment le revêtement interne du vaisseau, la cellule cancéreuse atteint le sang et migre ainsi vers d'autres sites de l'organisme.

Des techniques nouvelles améliorent la détection des cellules cancéreuses dans le sang des malades. On a identifié des marqueurs moléculaires qui révèlent l'origine d'une cellule (le tissu ou le type de tumeur), et l'on sait aujourd'hui détecter ces molécules par des techniques très sensibles, fondées sur la méthode d'amplification des gènes – la PCR – ou sur l'emploi d'anticorps monoclonaux. Avec ces méthodes, on peut montrer que des cellules malignes circulent, même quand l'examen clinique ne met pas en évidence une diffusion métastatique du cancer.

De tels tests devraient améliorer le traitement des cancers, car ils révéleront quand on devra prescrire des traitements afin de lutter contre la diffusion métastatique de tumeurs apparemment localisées. La détection de micrométastases dans le sang ou ailleurs dans l'organisme facilitera les diagnostics précoces.

Certains médecins se sont demandé si la manipulation des tumeurs, lors de la palpation ou de l'ablation chirurgicale, risquait de libérer des cellules tumorales dans le sang. Les nouvelles méthodes de détection devraient permettre de tester cette hypothèse, mais, même si elle était fondée, on devra continuer à détecter des tumeurs par palpation et à en pratiquer l'ablation chirurgicale pour minimiser les risques.

Des cellules vulnérables dans le sang

Heureusement, même quand des cellules cancéreuses pénètrent dans le sang, elles ne forment pas nécessairement des tumeurs secondaires. De telles tumeurs n'apparaissent que si des cellules circulantes se fixent sur l'endothélium d'un vaisseau sanguin, le traversent, s'introduisent dans la membrane basale du nouveau site, puis envahissent les tissus et s'y multiplient. Ces obstacles sont nouveaux : les cellules tumorales ne les affrontent qu'à la sortie de leur tissu d'origine. En outre, elles n'échappent pas toujours aux mécanismes de défense qui maintiennent les cellules à leur place,

limitant d'autant leur pouvoir métastatique.

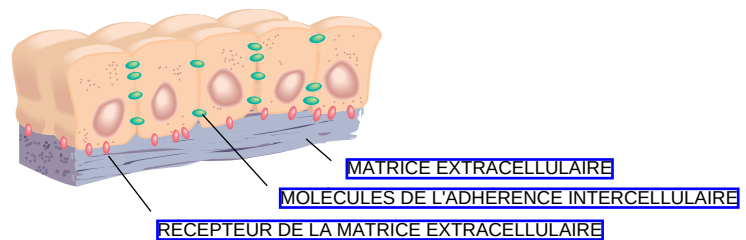
Parmi les cellules cancéreuses présentes dans le sang, moins d'une sur 10 000 survit et fonde une nouvelle tumeur éloignée. Dans le sang, les cellules cancéreuses semblent vulnérables : l'absence d'ancrage pourrait les perturber, malgré tout, et certaines mourraient d'apoptose. Pour survivre, les cellules devraient s'ancrer très rapidement à l'endothélium d'un petit vaisseau sanguin.

Véhiculées par le sang, les cellules cancéreuses métastasent préférentiel-

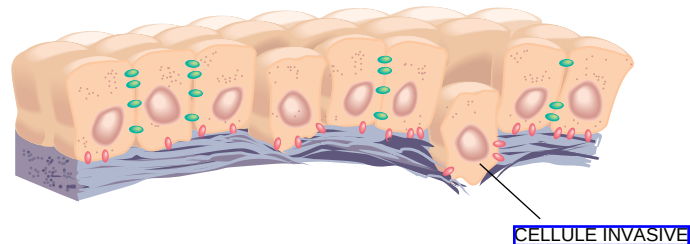
lement dans certains tissus : elles sont généralement piégées dans le premier lit vasculaire (un réseau de tout petits vaisseaux sanguins) qu'elles rencontrent en aval de leur site d'origine. Or le premier lit vasculaire que les cellules quittant un organe rencontrent est presque toujours dans les poumons ; seul le sang qui a traversé les intestins a son premier lit vasculaire dans le foie. De fait, les poumons et le foie sont très souvent envahis par des métastases.

Les cellules cancéreuses, souvent de grande taille, s'accrochent aux capil-

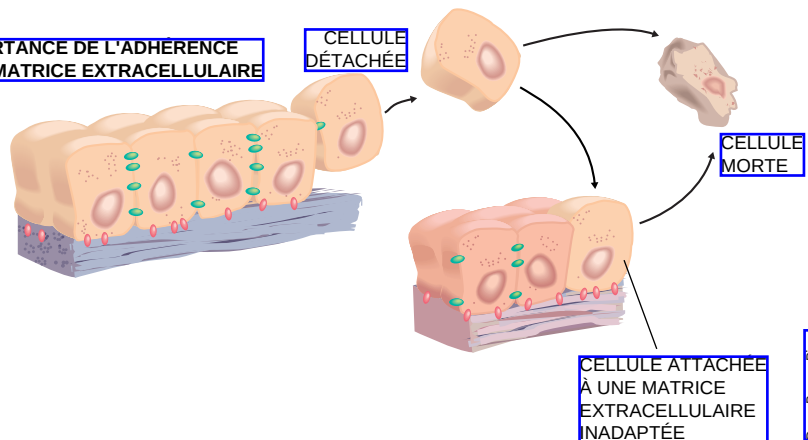
ADHÉRENCE CELLULAIRE



IMPORTANCE DE L'ADHÉRENCE INTERCELLULAIRE



IMPORTANCE DE L'ADHÉRENCE À LA MATRICE EXTRACELLULAIRE



4. L'ADHÉRENCE CELLULAIRE ralentit la migration des cellules normales. D'une part, les cellules adhèrent entre elles ; d'autre part, elles adhèrent à la matrice extracellulaire (en haut). Une cellule qui n'adhère plus à ses voisines devient invasive et migre dans la matrice (au milieu). Les cellules qui n'adhèrent pas à la matrice extracellulaire risquent de se détacher de leur tissu d'origine (en bas). Généralement, quand une cellule ne peut se fixer à la matrice extracellulaire ou quand elle s'ancré à un type de matrice qui ne lui est pas destiné, elle s'autodétruit. Pourtant, les cellules cancéreuses survivent sans être ancrées à aucun support.

Dana Burns-Pizer

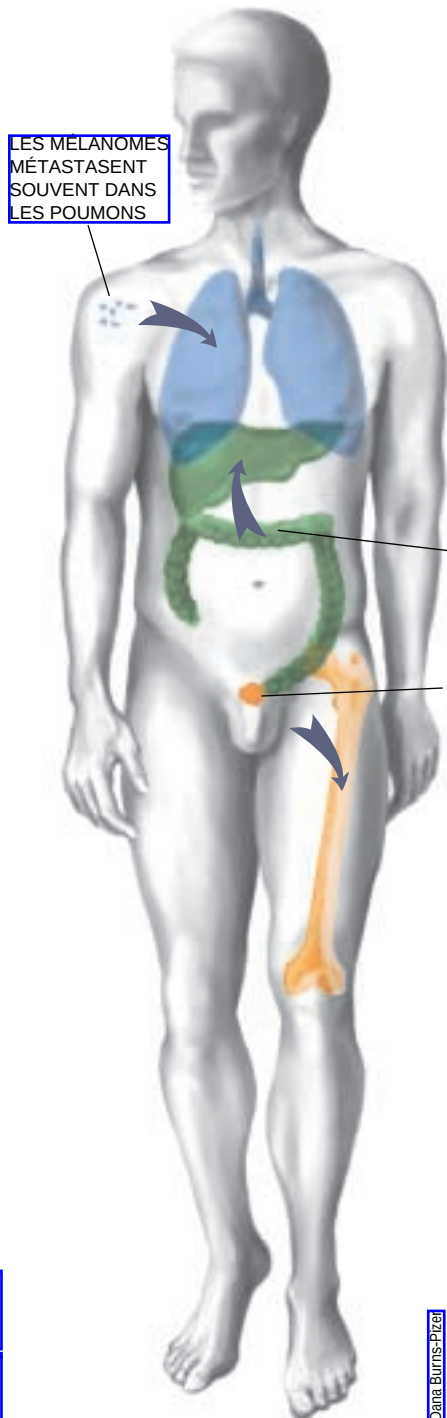
laire les plus fins. De surcroît, certaines tumeurs produisent des substances chimiques qui déclenchent, autour d'elles, l'agrégation de plaquettes, c'est-à-dire de petites cellules sanguines intervenant dans la coagulation du sang. Ces agrégats augmentent la taille et la cohésion des cellules cancéreuses. Ils favorisent la survie, dans le sang, des cellules cancéreuses, parce que les plaquettes pro-

duisent leurs propres facteurs de croissance. Cela expliquerait pourquoi certaines expériences ont montré que les médicaments qui inhibent les fonctions plaquettaires ont des effets anticancéreux.

Le piégeage des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins n'explique pas toutes les métastases, qui apparaissent partout dans l'organisme. Ainsi les métastases d'un can-

cer de la prostate apparaissent généralement dans les os. Le système d'adressage moléculaire présent à la surface des cellules semble déterminer les sites de métastase : certaines cellules cancéreuses migreraient préférentiellement dans certains sites, car leurs molécules d'adhérence auraient une forte affinité pour celles que porte le revêtement interne des vaisseaux sanguins des tissus cibles. Divers facteurs de croissance et des hormones joueraient aussi un rôle.

Ivan Stamenkovic et ses collègues de la Faculté de médecine de Harvard ont récemment montré que l'on peut commander la migration des cellules tumorales en se fondant sur les systèmes d'adressage : par génie génétique, ils ont obtenu des souris dont les cellules hépatiques portent une cible reconnaissable par une molécule d'adhérence présente sur certaines cellules tumorales : comme prévu, les cellules cancéreuses ont colonisé le foie. Pour réaliser ces expériences, I. Stamenkovic a utilisé les récepteurs et les cibles du système d'adhérence moléculaire qu'utilisent les globules blancs pour quitter la circulation sanguine et pour pénétrer dans les tissus. Bien qu'il s'agisse d'un système artificiel, peut-être les cellules cancéreuses imitent-elles naturellement le comportement des globules blancs, car elles fabriquent souvent des molécules (nommées Le^x) qui favorisent la mobilité des globules blancs dans l'organisme.

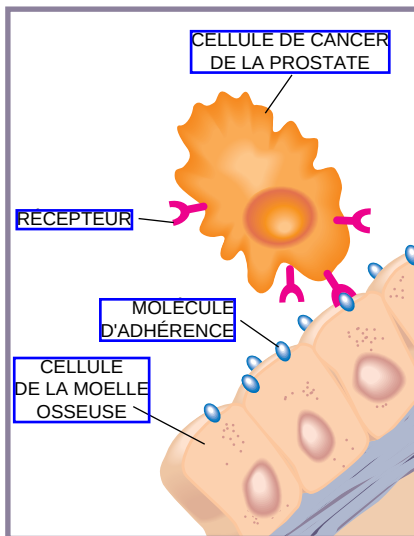


LES MELANOMES
MÉTASTASENT
SOUVENT DANS
LES POUMONS

5. LA RÉPARTITION DES SITES MÉTASTATIQUES tient en partie à l'architecture du système circulatoire. Souvent les tumeurs cutanées et celles de nombreux tissus colonisent d'abord les poumons, car elles restent piégées dans un réseau dense de petits capillaires pulmonaires, en aval de la plupart des organes. En revanche, comme le sang provenant des intestins passe d'abord par le foie, cet organe est souvent le premier site de métastases des cancers colorectaux. La circulation sanguine n'explique pas la localisation de toutes les métastases : le cancer de la prostate, par exemple, métastase généralement dans les os. Cette tendance résulterait d'une forte affinité entre les récepteurs des cellules tumorales de la prostate et certaines molécules présentes dans le tissu osseux (voir le cartouche).

LES CANCERS COLORECTAUX
MÉTASTASENT SOUVENT
DANS LE FOIE

LES CANCERS DE LA PROSTATE
MÉTASTASENT SOUVENT
DANS LES OS



À la recherche des molécules d'adressage

Comme l'identification des molécules d'adressage utilisées par les globules blancs et par les cellules tumorales pour se diriger vers leurs cibles spécifiques devrait nous apporter de précieuses informations, nous avons mis au point une technique d'isolement biologique de ces molécules. Nous avons testé de vastes collections, ou «bibliothèques», de molécules en espérant en trouver une qui remplirait la fonction recherchée.

Nous avons utilisé une bibliothèque de peptides (des fragments de protéines), telle celle qui avait été réalisée dans les années 1980 par George Smith, à l'Université du Missouri, en utilisant un phage, c'est-à-dire

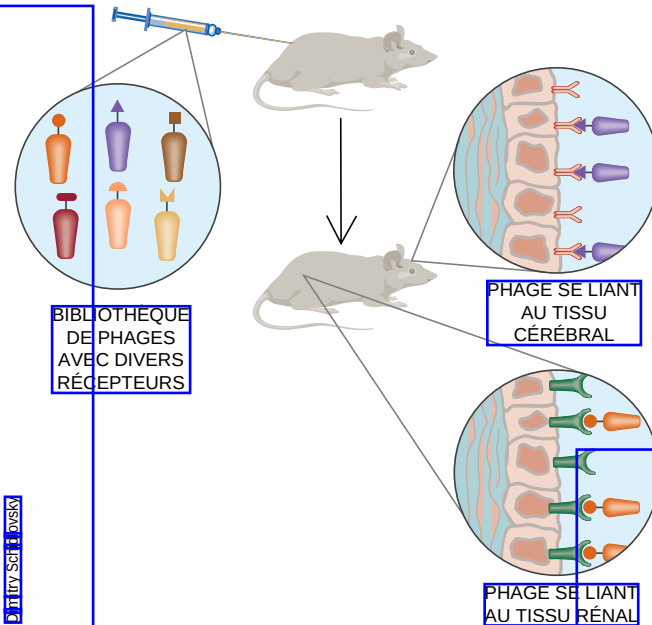
un virus qui infecte les bactéries. Quand un court fragment d'ADN est inséré dans un gène du phage qui code une protéine de surface, le phage exprime, à sa surface, un peptide correspondant à la séquence d'ADN intégrée. En appliquant cette méthode, on a créé un milliard de phages qui portent chacun un peptide différent à leur surface.

Nous avons étudié l'affinité de tous ces peptides pour les tissus, en injectant divers virus à un animal. Tout phage portant un peptide qui a une affinité pour des molécules présentes sur un tissu donné y adhère. Nous avons ainsi trouvé des phages qui se fixent préférentiellement sur les vaisseaux sanguins du cerveau ou des reins de souris. Cette méthode nous permettra de découvrir d'autres étiquettes spécifiques des divers organes, de sorte que l'on pourra étudier leur rôle dans la sélection des sites métastatiques.

La recherche de telles étiquettes pourrait avoir des retombées thérapeutiques importantes : étant donné la vulnérabilité des cellules tumorales en transit, tout ce qui pourrait entraver leur ancrage serait bénéfique pour les patients.

En 1984, nous avons montré que toutes les cellules se fixent à la fibronectine et à d'autres protéines de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire d'une structure constituée de trois acides aminés seulement. C'est un résultat étonnant, car la fibronectine est une longue chaîne protéique de 2 500 acides aminés. Ensuite, nous avons montré que des peptides artificiels contenant la séquence des trois acides aminés arginine-glycine-acide aspartique, nommée RGD, agissent comme des leurres, se liant aux récepteurs cellulaires de la fibronectine et empêchant les cellules de se lier à la fibronectine de la matrice.

On a montré que des peptides RGD empêchent des cellules de mélanome (un cancer mortel de la peau) injectées à des souris de coloniser les poumons. Ces peptides préviennent aussi



6. UNE BIBLIOTHEQUE DE PHAGES, composée de milliards de virus portant chacun un récepteur particulier, sert à l'identification des molécules d'adressage des tissus vers lesquels diffusent les cellules cancéreuses. Dans l'une des expériences, on a injecté une bibliothèque de phages à une souris. Certains de ces virus se sont fixés uniquement dans le cerveau, d'autres dans le rein.

l'apparition de métastases dans le cas d'un mélanome qui se développe sous la peau de souris (ces conditions expérimentales se rapprochent de la maladie humaine). Enfin les composés RGD empêchent aussi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins alimentant les tumeurs. Au total, ces peptides ou des composés apparentés devraient, un jour, enrichir l'arsenal anticancéreux, mais on devra poursuivre les recherches pour obtenir des composés administrables par voie orale et capables d'agir longtemps.

Les mécanismes de l'invasion

On connaît encore mal les détails moléculaires du mécanisme qui transforme une cellule cancéreuse locali-

sée en une cellule métastatique tueuse. Les modifications génétiques qui permettent aux cellules cancéreuses de se multiplier sans restriction et de résister à l'apoptose sont indispensables à la diffusion métastatique, car elles permettent aux cellules de survivre sans ancrage. Toutefois, on ignore encore ce qui confère la capacité invasive et métastatique aux cellules cancéreuses.

Des recherches identiques à celles qui ont abouti à la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs ont permis l'identification de quelques gènes qui confèreraient le pouvoir métastatique. Je pense que l'étude des gènes de la résistance à l'invasion du cancer et des tissus résistants apportera des réponses. Par exemple, certains tissus, notamment le cartilage, ne sont jamais envahis. Le cerveau, aussi, est assez bien protégé : des cancers primaires de divers organes peuvent métastaser dans le cerveau, mais sans réellement envahir le tissu cérébral, les tumeurs se développant dans les vaisseaux sanguins, ou à proximité. Dans le tissu cérébral, «quelque chose» semble repousser les cellules tumorales invasives. Certaines espèces animales sont très résistantes aux cancers. Nous progresserons notablement quand nous comprendrons les causes moléculaires de ces phénomènes. Les métastases étant généralement responsables d'une issue fatale, nous devons préciser très vite nos connaissances fondamentales.

Erkki RUOSLAHTI dirige l'Institut Burnham, à La Jolla, en Californie.

L.R. BERNSTEIN et L.A. LIOTTA, *Molecular Mediators of Interactions with Extracellular Matrix Components in Metastasis and Angiogenesis*, in *Current Opinion in Oncology*, vol. 6, n° 1, pp. 106-113, janvier 1994.

Erkki RUOSLAHTI et John C. REED, *Anchorage Dependence, Integrins, and*

Apoptosis, in *Cell*, vol. 77, n° 4, pp. 477-478, 20 mai 1994.

David I. LEWIN, *Evolutions : Metastasis*, in *Journal of NIH Research*, vol. 8, pp. 82-87, juin 1996.

S.K. AKIYAMA, K. OLDEN et K.M. YAMADA, *Fibronectin and Integrins in Invasion and Metastasis*, in *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 14, n° 3, pp. 173-189, 1996.

Adhérence cellulaire, communication et cancer

FRANÇOIS SCHWEISGUTH • JEAN PAUL THIERY

Des anomalies de l'adhérence et de la communication entre les cellules activent les mécanismes de la formation tumorale. L'identification, chez la drosophile, des gènes suppresseurs de tumeurs devrait aider les cancérologues à préciser des mécanismes de la tumorigenèse.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès ont été réalisés dans la détection précoce et le traitement des cancers, notamment parce que l'on comprend mieux les causes moléculaires et cellulaires des pathologies cancéreuses. La formation d'une tumeur maligne est un mécanisme mettant en jeu une succession d'événements moléculaires et cellulaires qui aboutissent à une prolifération incontrôlée et à des modifications des propriétés d'adhérence des cellules en cours de prolifération. Les cellules cancéreuses peuvent alors envahir les tissus adjacents, être disséminées à distance du site d'origine et former des métastases. L'étude de la formation des tumeurs montre que toute modification de la transmission des signaux qu'échangent les cellules ou toute perturbation de l'adhérence cellulaire risque d'aboutir à la maladie cancéreuse.

Au début des années 1970, on a découvert que le virus dit «du sarcome de Roux» déclenche des cancers, et l'on a identifié la protéine virale responsable de la transformation tumorale. Le gène codant cette protéine est l'oncogène *v-src* : la découverte de ce gène établissait les bases génétiques du cancer. En 1976, Dominique Stehelin, à l'Institut Pasteur de Lille, Harold Varmus et Michael Bishop, à l'Université de San Francisco, isolaient, chez l'homme, un gène cellulaire, nommé *c-src*, homologue du gène viral *v-src*. On venait de découvrir les proto-oncogènes, des gènes

humains qui ont des propriétés oncogéniques latentes : dans certaines conditions, ils déclenchent des cancers.

Ces gènes cellulaires sont activés par des agents cancérogènes chimiques ou physiques, tels les rayonnements, qui y introduisent des mutations, modifiant leur expression et l'activité de leurs produits. Il suffit qu'une seule des deux copies d'un oncogène soit mutée pour qu'une tumeur se développe : ces oncogènes cellulaires sont dominants (la copie normale, fonctionnelle, du gène ne parvient pas à compenser les effets néfastes de la copie anormale).

Comment agissent ces oncogènes ? Généralement, ils activent la division des cellules qui, à mesure qu'elles se multiplient risquent d'accumuler des mutations. Lorsque ces mutations accablent la division cellulaire et inhibent l'apoptose, les cellules tumorales se multiplient de façon incontrôlée (l'apoptose est un mécanisme d'auto-destruction qui, normalement, élimine les cellules sénescents ou anormales).

Toutefois, bien que l'on ait identifié plusieurs oncogènes, de nombreuses pathologies tumorales humaines ne relèvent pas de ces gènes. Ces cancers semblent résulter de la perte de fonction des gènes qui inhibent la prolifération cellulaire, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs. Tandis qu'il suffit qu'une seule copie de l'oncogène soit mutée pour que la mutation s'exprime, les deux copies d'un gène suppresseur de tumeurs doi-

vent disparaître (ou être mutées) pour conférer à la cellule anormale des propriétés tumorales.

Oncogènes et anti-oncogènes

L'activation – par mutagenèse – des oncogènes a lieu chez l'adulte, dans les cellules somatiques (toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des cellules germinales, c'est-à-dire les spermatozoïdes et les ovules). Ainsi, ces mutations ne se transmettent pas d'une génération à l'autre. Au contraire, les formes mutantes des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être transmis à la descendance. Une personne qui porte une copie mutée d'un gène suppresseur de tumeurs a, tout au long de sa vie, un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer : il suffirait que l'unique copie fonctionnelle de ce gène soit inactivée pour que la probabilité de cancer augmente notablement. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes de prédisposition au cancer.

Un jour, peut-être, les généticiens traiteront les anomalies génétiques par thérapie génique : on introduira dans le génome cellulaire de la personne malade un gène normal qui remplacera le gène déficient. En théorie, il semble plus facile de corriger un défaut génétique correspondant à la perte d'un gène fonctionnel (par exemple, la perte d'un gène suppresseur de tumeurs)

qu'à une anomalie de l'activité normale d'un gène (comme c'est le cas des oncogènes).

Aujourd'hui, on sait corriger l'anomalie de cellules en culture dont l'un des gènes suppresseurs de tumeurs est muté : en y introduisant un génome complet de cellules normales, ou bien le chromosome portant le gène déficient, on évite l'apparition de cellules tumorales. Ainsi, l'activation d'un oncogène ou l'inhibition d'un gène suppresseur de tumeurs sont les deux principaux mécanismes responsables de l'apparition d'un cancer.

Comment ces anti-oncogènes, ou gènes suppresseurs de tumeurs, ou gènes de prédisposition au cancer agissent-ils ? On a découvert que certains codent des protéines qui participent à l'adhérence cellulaire, à la réception des signaux intercellulaires et à la transduction, ou transmission, de ces signaux ; d'autres sont des protéines nucléaires qui, en agissant directement sur le noyau, commandent l'expression et la réplication des gènes. Ces protéines sont garantes de la cohésion et de la communication cellulaires ; leur perte ou leur inactivation est au cœur des mécanismes tumoraux. Malheureusement, bien que l'on connaisse déjà un cinquantaine de gènes suppresseurs de tumeurs humains, l'identification de tous ces gènes est difficile chez l'homme.

Les gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile

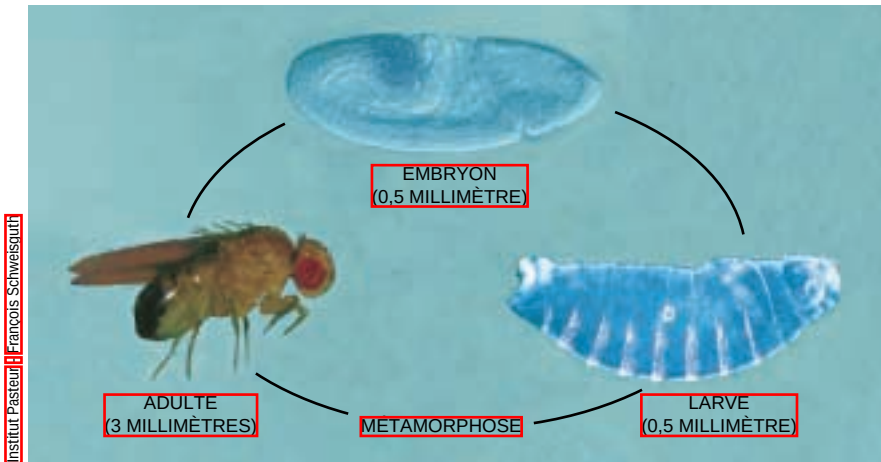
Plusieurs généticiens ont choisi de les rechercher dans une espèce dont on manipule aisément le patrimoine génétique : la Drosophile. Les outils génétiques disponibles aujourd'hui devraient permettre l'identification de la quasi-totalité des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile. Comme de nombreux gènes de la drosophile ressemblent à ceux de l'homme, tant sur le plan de leur structure que de leur fonction, de nombreux anti-oncogènes humains devraient être identifiés en partie grâce aux gènes suppresseurs de tumeurs découverts chez la drosophile.

La mouche a-t-elle des cancers ? Dans les années 1970, Elisabeth Gateff observe que diverses mutations de la drosophile aboutissent à une prolifération anormale de certains tissus chez la larve. La drosophile passe par trois



Peter Bryant

1. DES TUMEURS (ici l'excroissance, à gauche de la patte de drosophile) sont déclenchées par des mutations aléatoires des gènes suppresseurs de tumeurs. L'étude des anomalies génétiques responsables de ces proliférations tumorales permet aux généticiens d'isoler les gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile, puis leurs homologues chez l'homme (× 1 000).



2. LA DROSOPHILE est un modèle intéressant pour les généticiens à la recherche des gènes suppresseurs de tumeurs humains. L'embryon évolue vers un stade larvaire, constitué de trois étapes, et, après une métamorphose, l'insecte adulte naît. La recherche des gènes suppresseurs de tumeurs a lieu sur les larves ou sur l'adulte.

stades larvaires, puis se métamorphose avant de donner l'insecte adulte. La larve contient des cellules qui ne se divisent pas, mais qui grossissent au fil des stades larvaires, et des cellules imaginales, petites, mais qui se multiplient. Les cellules imaginales sont groupées dans des tissus épithéliaux nommés disques imaginaux. La quasi-totalité des cellules larvaires meurt au moment de la métamorphose, laissant la place aux cellules imaginales, qui donnent les tissus adultes.

E. Gateff disséqua divers mutants de drosophile et observa, chez certains, des organes larvaires qui présentaient une prolifération cellulaire excessive en fin de troisième stade larvaire (on obtient des mutants, par exemple en irradiant les insectes par des rayons X ou gamma, ou en les exposant à diverses substances chimiques). Ces observations lui permirent de découvrir les premiers gènes suppresseurs de tumeurs.

On peut également étudier la tumorigénèse chez la drosophile en injectant des fragments de tissus dans des larves normales : on obtient alors une culture de tissus *in vivo*. Quand on injecte des fragments de tissus normaux, ils croissent modérément et ne perturbent pas le développement de la larve ; au contraire, un tissu dont les cellules ont perdu un gène suppresseur de tumeurs prolifère rapidement et tue l'hôte en une quinzaine de jours. Ce test de transplantation tissulaire a permis de mieux caractériser les tumeurs de la mouche et de les

classer en deux catégories : les hyperplasies et les néoplasies.

Les hyperplasies et les néoplasies correspondent toutes deux à une prolifération cellulaire notable, mais elles ne contiennent pas les mêmes types cellulaires. Dans une tumeur hyperplasique, les cellules épithéliales, bien qu'elles prolifèrent, conservent certaines caractéristiques, notamment la polarité, des cellules épithéliales normales (une cellule épithéliale normale n'est pas symétrique et présente une orientation, ou polarité, préférentielle). En outre, les fragments de tissus mutants injectés n'envahissent pas leur hôte après transplantation. Au contraire, les cellules des tissus néoplasiques perdent toute polarité, et elles envahissent l'hôte après transplantation, provoquant sa mort. Plus d'une trentaine de gènes suppresseurs de tumeurs ont ainsi été isolés chez la drosophile. Quelles en sont les fonctions ?

Le rôle antitumoral des jonctions adhérentes

Les exemples qui suivent illustrent les principales propriétés de ces gènes suppresseurs de tumeurs : les protéines qu'ils codent participent à l'adhérence entre les cellules et à la transmission des signaux intercellulaires au cours du développement.

L'étude des mutations du gène *fat* menée par l'équipe de Peter Bryant, à l'Université d'Irvine, a révélé que la suppression de l'adhérence entre les cellules est responsable de la tumori-

génèse. On sait aujourd'hui que des molécules d'adhérence orchestrent la reconnaissance et l'agrégation des cellules, chez l'embryon en développement et chez l'adulte. L'épithélium est un tissu de revêtement constitué de cellules juxtaposées, disposées en une ou plusieurs couches, et les cellules épithéliales sont liées par des molécules d'adhérence.

Les larves de drosophile dépourvues du gène *fat*, sont plus grosses que la normale et meurent avant la métamorphose ; elles présentent une hyperplasie de certains tissus. Ainsi, l'élimination du gène *fat* déclenche les mécanismes tumoraux : c'est un gène suppresseur de tumeurs, puisque son absence suffit à déclencher une hyperplasie chez la drosophile.

Le gène *fat* code une grosse protéine transmembranaire, dont la structure ressemble à celle des molécules de la famille des cadhérines, une des grandes familles de molécules d'adhérence. Chez les vertébrés, les cadhérines jouent un rôle essentiel dans l'établissement de contacts intercellulaires stables : deux cellules adjacentes portent des molécules de cadhérines identiques dont les extrémités s'accrochent, créant des liaisons stables quand elles sont regroupées.

Les molécules adhérentes s'assemblent en «jonctions», notamment les jonctions adhérentes, les desmosomes et les jonctions étanches. Pour schématiser, nous assimilerons les jonctions adhérentes et les desmosomes à des «boutons-pression», et les jonctions étanches à des «joints d'étanchéité» (voir la figure 3). Les différents éléments du cytosquelette qui forme l'ossature interne des cellules établissent des liens solides aux points de jonction entre les cellules.

À l'intérieur des cellules ainsi accolées, les cadhérines s'assemblent avec des protéines cytoplasmiques, dont les plus abondantes sont les caténines. Dans le cas des jonctions adhérentes, les caténines servent de relais entre les cadhérines et les microfilaments d'actine, les protéines qui forment le cytosquelette. Dans le cas des desmosomes, les caténines relient les cadhérines à d'autres protéines, les desmoplakines. Ainsi, les cellules épithéliales coordonnent l'organisation de leur architecture cellulaire, par l'intermédiaire des molécules d'adhérence qui les

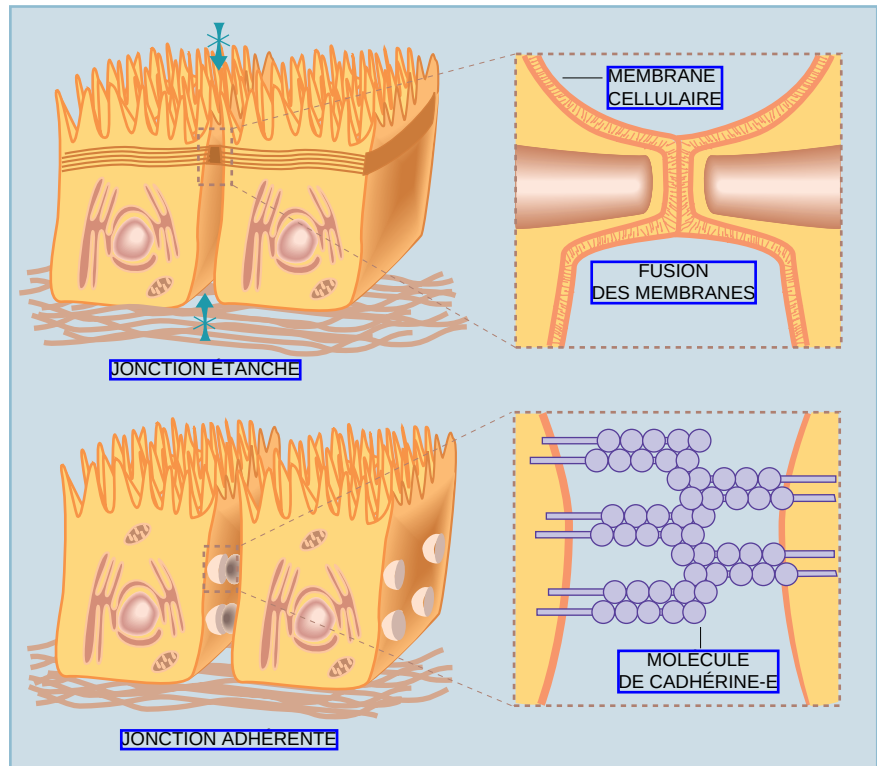
relient, assurant la cohésion du tissu épithélial.

Comme le gène *fat* appartient à la famille des gènes codant les cadhérines, on s'interroge : les cadhérines ont-elles, chez les vertébrés, une fonction de suppression de tumeurs ? On sait que la région génétique qui contient le gène codant la Cadhérine-E contient un gène suppresseur de tumeurs, mais on n'a pas encore démontré que ces deux gènes n'en font qu'un. Divers arguments sont en faveur de cette hypothèse : des lignées cellulaires qui expriment peu de Cadhérine-E deviennent malignes, d'autant plus que la quantité de Cadhérine-E exprimée est faible. Inversement, on peut inhiber le caractère invasif de lignées cellulaires issues de carcinomes, en introduisant dans les cellules le gène codant la Cadhérine-E. Enfin, dans certains carcinomes, on retrouve souvent des mutations dans le gène codant la Cadhérine-E. La perte de l'adhérence cellulaire favorise le développement des tumeurs, et les molécules d'adhérence, assurant les jonctions, auraient un rôle antitumoral.

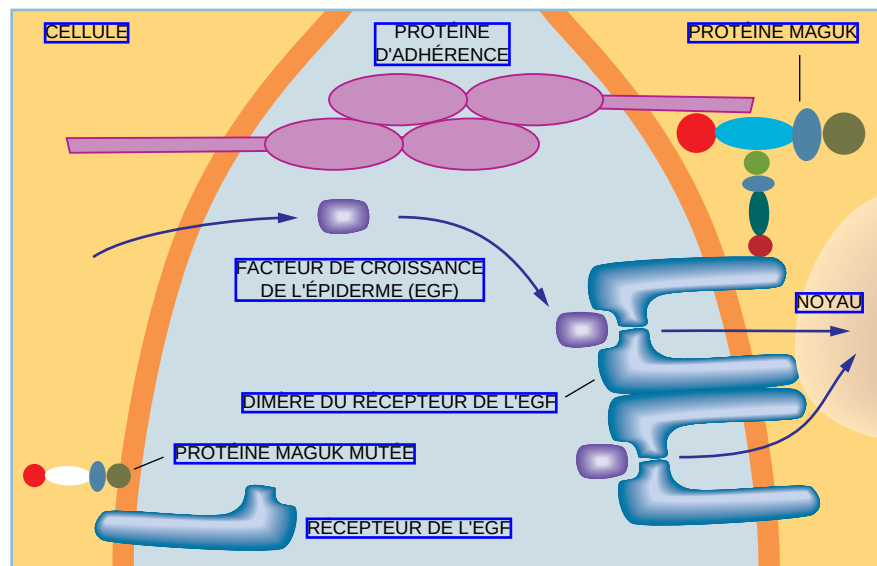
Communication cellulaire et jonctions étanches

Un dysfonctionnement des jonctions étanches, qui participent à la transmission des signaux d'une cellule à l'autre, aboutirait également à la formation de tumeurs. Les mutations du gène *disc-large* se manifestent par une transformation néoplasique des épithéliums larvaires. Ce gène code la protéine Disc-large, qui appartient à la superfamille des protéines MAGUK. Ces protéines sont localisées sur la face interne de la membrane plasmique, et sont concentrées aux jonctions étanches. Elles peuvent se lier directement aux protéines transmembranaires qui forment ces jonctions, ainsi qu'à d'autres protéines transmembranaires qui y sont associées. Elles participent notamment à l'organisation des membranes cellulaires, en regroupant les récepteurs aux endroits des jonctions étanches.

Ainsi, des protéines MAGUK assurent une agglutination des récepteurs de l'EGF à proximité des jonctions étanches. Le facteur de croissance EGF sert à la communication entre les cellules : libéré par une cellule, il se fixe sur son récepteur, porté par la cellule



3. LES JONCTIONS qui lient deux cellules adjacentes sont de deux types. Chez les vertébrés, les jonctions étanches, sont constituées de molécules permettant la fusion des membranes plasmiques. Elles forment des sortes de joints circulaires d'étanchéité, qui empêchent toute communication entre le milieu où baigne la partie supérieure des cellules et le milieu qui entoure leur base (en haut). Les jonctions adhérentes et les desmosomes sont organisés par points, à la façon de boutons-pression. Elles sont formées de l'assemblage de molécules adhérentes, des cadhérines, par exemple, qui s'enchevêtrent à l'endroit de la jonction (en bas).



4. LES PROTEINES MAGUK participent à la communication entre les cellules épithéliales de drosophile. Quand une cellule libère le facteur EGF, un messager de l'information (à gauche), ce dernier ne transmet de messages qu'à condition de trouver son récepteur sur la cellule cible. Son récepteur est fonctionnel seulement s'il est dimérisé, c'est-à-dire constitué de l'assemblage de deux sous-unités. En outre, les récepteurs doivent être concentrés à proximité des jonctions étanches, où se transmet le signal. La protéine MAGUK, liée d'une part aux récepteurs de l'EGF et d'autre part aux molécules adhérentes de la jonction, assure une agglutination des récepteurs à proximité des jonctions (à droite). En revanche, quand la protéine MAGUK est mutée, les récepteurs ne forment plus de dimères et ne se concentrent plus près des jonctions : la communication entre les deux cellules est interrompue (à gauche).

voisine. Le récepteur de l'EGF est fonctionnel seulement quand deux sous-unités sont assemblées. Il est connecté aux molécules adhérentes de la jonction étanche par l'intermédiaire de protéines MAGUK, qui concentre les récepteurs de l'EGF près de la zone de communication. Quand le nombre de récepteurs, proches de la jonction étanche, est insuffisant, la signalisation est inefficace.

Chez la drosophile, l'absence de la protéine Disc-large aboutit à une désorganisation des jonctions étanches, qui s'accompagne d'une perte de la polarité cellulaire. Au lieu d'être concentrés dans les zones utiles, les récepteurs de l'EGF sont alors sans doute répartis uniformément à la surface des cellules dont le gène *disc-large* est muté. La réduction de la densité locale de ces récepteurs semble abolir leur fonction de signalisation.

L'analyse de la protéine Disc-large éclaire certains mécanismes humains : l'homologue humain du gène *disc-large* a récemment été isolé grâce aux informations de séquences fournies par la drosophile. La protéine Disc-large humaine se lie au produit du gène suppresseur de tumeurs APC, un gène de prédisposition au cancer colorectal chez l'homme ; elles participeraient à la régulation de la prolifération cellulaire. Ainsi les protéines de la famille MAGUK joueraient un rôle indirect dans la

tumorigenèse : quand elles sont mutées ou absentes, elles désorganisent la signalisation intercellulaire, ce qui perturberait notamment la transmission des signaux antiprolifératifs.

Ainsi l'intégrité des jonctions adhérentes et des jonctions étanches est indispensable à la régulation de la prolifération des cellules épithéliales. Un autre type de jonction, les jonctions communicantes, participerait également à cette régulation. Deux cellules adjacentes mettent en commun deux molécules qui s'assemblent en un canal transmembranaire par lequel diverses molécules passent d'une cellule à l'autre. Ces canaux participent aux échanges moléculaires entre les cellules. Elles ont également un rôle antitumoral : un mutant de drosophile dont la structure ou le fonctionnement des jonctions communicantes est perturbé a diverses tumeurs.

L'échange de signaux intercellulaires requiert un contact étroit entre la cellule qui émet un signal et celle qui le reçoit. Les interactions fortes entre les molécules d'adhérence rendent efficaces des interactions de faible intensité entre une molécule signal et son récepteur. Réciproquement, les liaisons entre des ligands et leurs récepteurs, concentrés à proximité des jonctions intercellulaires renforcent l'adhérence entre les cellules communicantes.

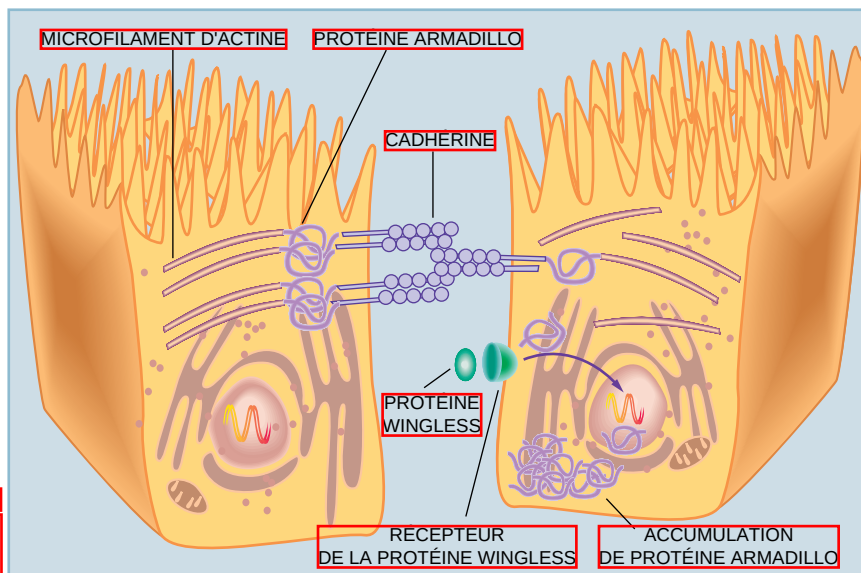
Toute désorganisation des jonctions perturbe plusieurs voies de signalisation. De surcroît, une anomalie d'un type de jonctions risque d'enrayer la formation et le fonctionnement des autres jonctions. Ainsi, en l'absence de Cadherine-E, les cellules épithéliales de l'embryon de drosophile ne forment pas de jonctions adhérentes, perdent leur polarité membranaire et présentent des jonctions étanches anormales. Adhérence, communication intercellulaire et prolifération cellulaire sont étroitement associées dans les pathologies cancéreuses.

Gènes du développement et cancer

Comment un signal peut-il agir sur l'adhérence et sur la communication cellulaire et, par voie de conséquence, sur la prolifération cellulaire ? Parce qu'il peut entraîner simultanément une réorganisation globale des contacts cellulaires et un changement de la programmation génétique. Ainsi, chez la drosophile, les molécules de Cadherine-E sont-elles reliées aux microfilaments d'actine par une protéine nommée Armadillo. Aux jonctions adhérentes, Armadillo assure le maintien de l'ossature des cellules. Au cours de l'embryogenèse, elle intervient dans la mise en place des segments de l'embryon.

Enfin, Armadillo participe aussi à la transduction du signal : en réponse à un signal Wingless, elle s'accumule dans le cytoplasme et dans le noyau. Aux jonctions adhérentes, la quantité de cette protéine semble diminuer : la délocalisation d'Armadillo de la membrane vers le cytoplasme, au cours de la fixation de la protéine Wingless, entraînerait une diminution de la force de cohésion des jonctions adhérentes. Dans le noyau, Armadillo se fixe à la protéine nucléaire LEF-1. Cette dernière se lie à l'ADN, notamment au promoteur du gène codant la Cadherine-E : on suppose que la synthèse de Cadherine-E diminue quand Armadillo se lie à LEF-1 ; l'adhérence intercellulaire et la transmission des signaux antiprolifératifs diminueraient.

Ainsi, dans le cytoplasme, la protéine Armadillo participerait à la transduction du signal Wingless ; dans le noyau, elle commanderait la transcription du génome ; aux jonctions adhérentes, elle serait l'un des consti-



5. LA PROTEINE ARMADILLO a plusieurs fonctions : dans les jonctions adhérentes normales (à gauche), elle sert de lien entre les molécules de Cadherine-E et les microfilaments d'actine du cytosquelette, l'armature des cellules. Quand une protéine Wingless se lie à son récepteur, la protéine Armadillo s'accumule dans le cytoplasme, quitte partiellement la jonction adhérente et, dans le noyau, active ou inhibe la transcription du génome (à droite). Armadillo assure à la fois l'adhérence et la signalisation, ce qui montre combien ces deux fonctions sont liées.

tuants de la superstructure qui relie les cellules entre elles. La fonction de signalisation et la fonction d'adhérence sont regroupées au sein d'une même molécule, ce qui confirme les liens étroits qui lient ces deux fonctions.

Chez les mammifères, l'homologue de la protéine Wingless intervient dans la morphogénèse. En outre, chez la souris, la surexpression du gène *wingless* dans les glandes mammaires y déclenche la formation de tumeurs.

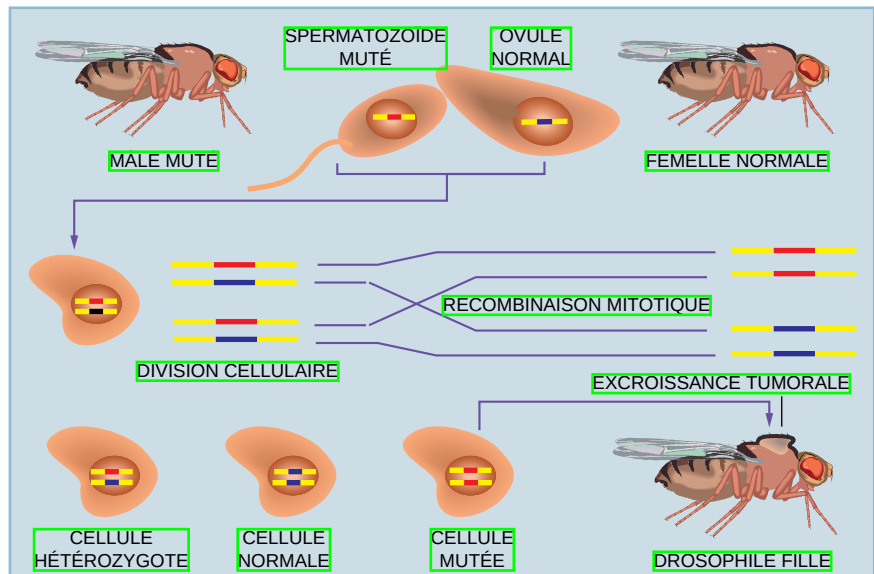
Gènes du développement et gènes du cancer sont étroitement liés. La fonction normale des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs consiste souvent à contrôler la prolifération et la différenciation cellulaire au cours du développement.

Production de mosaïques

Une nouvelle méthode devrait permettre d'isoler la quasi-totalité des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile. Elle consiste à obtenir, chez des drosophiles adultes, des amas de cellules tumorales. Pour ce faire, on mute les gènes de drosophiles normales. Les mutations sont réparties de façon aléatoire, dans tout le génome. Lorsque les cellules de la reproduction de la mouche portent une mutation, cette dernière est transmise à la descendance.

Quand on croise cette drosophile mutée et une drosophile normale, les individus de la descendance ont une copie (ou allèle) normale et une copie mutée du même gène. Quand cette mutation est localisée dans un gène suppresseur de tumeurs, la mouche ne présente aucun défaut visible. Au cours d'une division cellulaire, les chromosomes sont dupliqués et chaque cellule fille reçoit le même lot de gènes que la cellule mère (notamment une copie normale et une copie anormale du gène muté).

Pourtant, dans certaines conditions, on réussit à regrouper dans une des deux cellules filles les deux copies normales, et dans l'autre cellule fille, les deux copies mutées. La drosophile obtenue est qualifiée de mosaïque génétique : elle est constituée d'une majorité de cellules hétérozygotes (c'est-à-dire portant un allèle normal et un allèle muté du gène), de quelques cellules qui ont deux allèles



6. IDENTIFICATION DES GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS chez la drosophile. Pour isoler ces gènes chez la mouche, on introduit des mutations dans le génome d'un individu mâle et on le croise avec une femelle normale. Les descendants héritent d'une copie mutée et d'une copie normale de divers gènes. Ces insectes ont été manipulés pour qu'ils expriment aussi une enzyme, la FLP recombinase, qui permet des recombinaisons intéressantes dans un petit nombre de cellules : la recombinaison est telle que les deux allèles anormaux d'un même gène se regroupent dans une cellule, tandis que l'autre cellule issue de la même division cellulaire emporte les deux gènes normaux issus de la mère. Ainsi, la drosophile fille est viable puisqu'elle a l'ensemble des cellules qui portent les deux allèles normaux, mais elle a, en surplus, des cellules qui portent les deux gènes mutés. Quand ces gènes correspondent à des gènes suppresseurs de tumeurs, leur inhibition déclenche une prolifération tumorale. Quand les individus issus de ce type de croisement portent des tumeurs visibles, on peut isoler le gène muté. Cette méthode devrait permettre d'isoler l'essentiel des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile, et de découvrir leurs homologues humains.

normaux et de quelques cellules qui ont deux allèles mutés.

Quand la mutation est localisée sur un gène suppresseur de tumeurs, les cellules qui ont deux gènes mutés se multiplient sans contrôle, et quand la prolifération se traduit par une tumeur visible en surface, on la détecte aisément. On isole alors le gène dont la mutation a déclenché les mécanismes tumoraux, et l'on recherche s'il s'agit bien d'un gène suppresseur de tumeurs. On pourra ainsi tester la participation potentielle de chacun des gènes de la drosophile à la formation de tumeurs.

De cette façon, on devrait isoler de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile et identifier leurs homologues chez l'homme. Menées parallèlement au séquençage du génome humain, ces études permettront de dresser la liste des gènes de prédisposition au cancer chez l'homme. Le dépistage précoce des personnes à risque de cancer et la compréhension des mécanismes fondamentaux de la tumorigénèse en seront améliorés.

François SCHWEISGUTH mène des recherches sur la génétique du développement de la drosophile, à l'Institut Jacques Monod (CNRS, UMR 9922, Université Paris VII). Jean Paul THIERY dirige le laboratoire *Compartimentation et dynamique cellulaires*, Unité CNRS UMR 144, à l'Institut Curie.

Jean Paul THIERY et Brigitte BOYER, *Les molécules adhésives et la communication cellulaire*, in *Pour la Science*, n° 179, septembre 1992.

Mark PEIFER, Sandra ORSULIC, Li-Mei PAI et Joseph LOUREIRO, *A Model System for Cell Adhesion and Signal Transduction in Drosophila*, in *Development*, supplément, pp. 163-176, 1993.

Kellie L. WATSON, Robin W. JUSTICE et Peter J. BRYANT, *Drosophila in Cancer Research : The First Fifty Tumor Suppressor Genes*, in *Development*, n° 18, pp. 19-33, 1994.

Tian XU, Sheng ZHANG, Rodney A. STEWART et Wan YU, *Identifying Tumor Suppressor Genes in Mosaics*, in *Development*, n° 121, pp. 1053-1063, 1995.

Les causes du cancer

DIMITRIOS TRICHOPOULOS • FREDERICK LI • DAVID HUNTER

Le tabagisme et l'alimentation sont responsables de plus de deux tiers des cancers mortels dans les pays industrialisés. De nombreux autres facteurs, moins importants, sont en cause.

Le progrès industriel et technique a modifié l'emprise du cancer : dans les pays industrialisés, les risques de certains types de cancers ont considérablement diminué, mais la fréquence des formes les plus courantes de cette maladie s'est accrue. Les cancers du poumon, du sein, de la prostate, du côlon et du rectum touchent de plus en plus de personnes dans les populations où les facteurs de risque tels le tabagisme, des habitudes alimentaires ou l'exposition à des produits chimiques dangereux se sont banalisés.

De nombreux produits industriels ont fait craindre de nouvelles causes de cancers : lignes à haute tension, pyralène, médicaments, téléphones cellulaires... Même si la plupart de ces alertes n'ont aucun fondement, la rapidité d'apparition des produits nouveaux et leur diffusion massive imposent plus que jamais l'évaluation de leur potentiel cancérigène.

Comment faire cette évaluation ? L'épidémiologie est la principale ressource : on cherche des points communs dans le passé et le mode de vie des victimes du cancer, et on les confronte aux connaissances biologiques. Les épidémiologistes déduisent ainsi les facteurs qui « causent » la maladie : l'exposition à ceux-ci accroît significativement les risques de développer la maladie.

Depuis 50 ans, l'épidémiologie a découvert de nombreuses causes environnementales (non héritées) du cancer, et elle a évalué combien de cancers sont attribuables à chacune de ces causes. Dans la plupart des cas, l'environnement (y compris le mode de vie) joue un rôle important. Les données ne permettent pas de prévoir l'état

de santé individuel des personnes exposées à un facteur donné, mais elles donnent des informations utiles pour que les populations réduisent leur exposition à ces facteurs.

Le point faible de l'épidémiologie cancéreuse réside dans l'incapacité des médecins, pour des raisons éthiques, à mener des études en exposant des groupes de personnes à des cancérigènes ou à des anticancéreux potentiels. Les études épidémiologiques ne permettent donc l'identification certaine de causes du cancer que dans deux cas : soit les personnes atteintes d'un cancer donné ont été exposées de façon intense et inhabituelle à un agent particulier, soit on observe régulièrement une relation faible entre un agent cancérigène et une forme de cancer, dans des circonstances diverses, et cette relation est étayée par un mécanisme biologique plausible. Le rôle préventif des fruits et des légumes, par exemple, a été identifié par la première méthode, tandis que le potentiel cancérigène du tabagisme passif est soutenu par la seconde : peu de personnes souffrent d'un cancer du poumon déclenché uniquement par le tabagisme passif, mais ce lien a été bien caractérisé et il est expliqué de manière crédible.

Cancérigènes, mutations et prolifération

Les biologistes connaissent aujourd'hui mieux les mécanismes de déclenchement du cancer. Les cancérigènes agissent de deux façons principales. Les uns endommagent les gènes qui règlent la prolifération des cellules et leur migration : un cancer

se développe lorsqu'une cellule accumule un certain nombre de ces mutations, généralement en plusieurs années, et échappe aux principales contraintes imposées à sa division. Les mutations de cette cellule entraînent de nouvelles altérations, qui favorisent leur accumulation : elles forment une tumeur. D'autres cancérigènes n'endommagent pas les gènes, mais ils favorisent la croissance des cellules tumorales ou de leurs précurseurs. Le danger principal des tumeurs est le risque de métastases : des cellules migrent et transportent la maladie vers d'autres endroits du corps, où elles peuvent atteindre et endommager des organes vitaux.

Comment l'exposition répétée à des produits, contenus par exemple dans la fumée de cigarette, endommage-t-elle les cellules et provoque-t-elle un cancer ? De tels produits, ainsi que le vieillissement et d'autres processus vitaux augmenteraient la production, par l'organisme, de radicaux libres, qui sont des composés très réactifs. En réagissant avec l'ADN d'un gène, ces radicaux peuvent entraîner sa mutation. D'autres agents cancérigènes, tels certains virus, agiraient différemment, en accélérant la division cellulaire.

Des gènes hérités favorisent aussi le développement de cancers : certaines personnes naissent avec des mutations qui favorisent directement la croissance excessive de certaines cellules ou l'apparition de mutations supplémentaires. La pression de l'évolution assure toutefois que de telles mutations sont rares (les porteurs meurent généralement avant d'avoir des enfants) ; elles sont responsables de moins de cinq pour cent des cancers mortels.

Des caractéristiques physiologiques héréditaires plus générales favorisent, en revanche, de nombreux cancers. Par exemple, les personnes à peau claire risquent, plus que les autres, des cancers de la peau. Ce risque n'est toutefois accru significativement qu'après des expositions prolongées à un cancérigène environnemental, la lumière du soleil. De même, une personne porteuse d'une variante d'un gène qui réduit l'efficacité de l'élimination d'un cancérigène risque plus de souffrir d'un cancer, après des expositions répétées à ce cancérigène, que les porteurs de formes plus efficaces de ce gène.

Combien de cas de cancers surviendraient-ils naturellement dans une population saine, exempte de gènes directement responsables de cancers et protégée de tous les cancérigènes environnementaux ? En comparant des populations atteintes de types de cancers très différents, on estime qu'un quart des cancers appartiendraient à ce «noyau dur» : ils se développeraient seulement en

raison de la production de cancérigènes par l'organisme et de l'accumulation d'erreurs génétiques non corrigées par l'organisme, au cours des divisions cellulaires normales.

Nous allons maintenant voir en détail quelles sont les causes du cancer avérées à partir de centaines d'études. Conformément à la pratique classique en matière d'épidémiologie du cancer, nous ne prenons en compte que les cas mortels, afin d'éviter de nous laisser distraire par la recherche sur des cancers fréquents mais rarement mortels. Sauf indication contraire, nous ne parlons que des pays industrialisés : la situation est différente dans les pays en développement, où les causes infectieuses et la pollution prennent une importance croissante.

Fumer provoque le cancer

Le tabagisme et l'alimentation sont les deux principales causes de cancers. Le tabac est responsable de 22 pour cent des cancers mortels en France (30 pour

cent aux États-Unis), et l'alimentation de 35 pour cent environ (avec une grande incertitude). Les autres cancérigènes environnementaux ne sont responsables chacun que d'un très faible pourcentage de décès.

Le tabagisme, principalement la fumée de cigarette, accroît considérablement les risques de cancer du poumon, des voies respiratoires supérieures, de l'œsophage, de la vessie, du pancréas et, probablement, de l'estomac, du foie et du rein. Il serait aussi associé au risque de leucémie myéloïde chronique, et de cancer du gros intestin et d'autres organes. Le risque augmente avec le volume de la consommation, le pourcentage de goudron dans les cigarettes et, surtout, la durée pendant laquelle la personne a fumé : le tabagisme juvénile est particulièrement dangereux. Ce risque n'est pas identique pour tous les cancers : si le risque de cancer de la vessie est doublé, celui du cancer du poumon est multiplié par huit.

Le tabagisme passif provoque moins de cancers du poumon que le tabagisme actif. Quelques milliers de



L'ALIMENTATION est à l'origine d'un grand nombre de cas de cancers : les graisses insaturées et l'alcool sont particulièrement en cause.



S. M. H. I. S.

personnes meurent toutefois chaque année aux États-Unis des suites de cancers attribuables au tabagisme passif. En France, le risque de cancer du poumon a augmenté de 30 pour cent depuis 1980 chez les non-fumeurs dont les conjoints fument par rapport aux non-fumeurs dont les conjoints ne fument pas.

En France, les composés cancérigènes de l'alimentation provoqueraient plus de cancers que le tabac. Aux États-Unis, les risques associés à la nutrition et au tabac sont équivalents. Les graisses animales (saturées), en général, et la viande rouge, en particulier,

sont associées aux tumeurs malignes du côlon et du rectum ; les graisses saturées sont aussi incriminées dans le cancer de la prostate.

Quelle relation précise existe-t-il entre la consommation de graisses et le cancer ? La question est complexe. Des recherches menées sur des animaux de laboratoire ont montré que, dans certaines conditions particulières, certaines graisses polyinsaturées augmentent le risque de quelques cancers, mais on n'a pas pu démontrer que le même effet existait chez l'homme. En outre, des études épidémiologiques rigoureuses ont réfuté certaines hypothèses anciennes, mais toujours répandues, relatives aux liens entre les graisses alimentaires et les risques de certains cancers. Par exemple, aucun lien entre une grande consommation de graisses animales à l'âge adulte et le risque de cancer du sein n'a été mis en évidence, malgré une surveillance de longue durée (parfois supérieure à

dix ans) d'importants groupes de femmes.

Parmi les additifs alimentaires, seul le sel augmenterait significativement les risques de cancer, notamment de l'estomac. En outre, en Asie du Sud-Est, la proportion de cancers du rhinopharynx (la partie supérieure du pharynx, qui rejoint les fosses nasales) est anormalement élevée chez les très jeunes enfants qui consomment beaucoup de poisson salé. Un autre effet cancérigène est lié à la préparation des aliments : la consommation de boissons très chaudes telles que le maté, une décoction de feuilles bue en Amérique du Sud, augmente le risque de cancer de l'œsophage. En revanche, aucun lien n'a été trouvé entre la consommation de café (avec ou sans caféine) et le cancer. En outre, la manière dont le café est sucré n'a aucune importance : les édulcorants artificiels, en quantités raisonnables, ne sont pas cancérigènes.

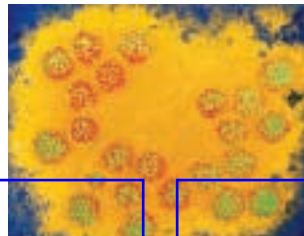
Les microbes qui provoquent le cancer

Des virus et d'autres agents infectieux provoquent-ils le cancer ? Cette hypothèse, émise il y a un siècle, avait été abandonnée, parce qu'on n'avait pas réussi à la démontrer : l'introduction de diverses infections dans des organismes animaux ne déclenchait pas de cancer.

Toutefois, il y a une vingtaine d'années, une réponse positive a été apportée à cette question : de nombreux types de cancers (jusqu'à 15 pour cent des cas mortels dans le monde !) proviennent de l'action de virus, de bactéries ou de parasites. La plupart des cas surviennent dans les pays en développement, où les maladies contagieuses sont beaucoup plus présentes ; dans les pays industrialisés, ils provoqueraient environ cinq pour cent des cancers mortels. Il est toutefois difficile de déterminer des chiffres précis parce qu'il faut souvent des dizaines d'années pour qu'une infection provoque un cancer.

Les micro-organismes cancérigènes les plus répandus sont les virus à ADN, qui se propagent en envahissant les cellules vivantes d'un organisme et se reproduisent en utilisant les mécanismes de synthèse des protéines et de l'ADN des cellules. Parmi ces agents cancérigènes, les plus importants sont les papillomavirus humains de type 16 et 18, transmis par voie sexuelle, et le virus de l'hépatite B. Les papillomavirus provoquent, entre autres, le cancer du col de l'utérus, et le virus de l'hépatite B, le cancer du foie.

Bien que les papillomavirus des types 16 et 18 soient responsables de 70 à 80 pour cent des cas mondiaux de cancer des organes génitaux et du rectum, une trentaine d'autres types de papillomavirus seraient associés à ces cancers, qui touchent plus souvent les femmes que



Les papillomavirus sont responsables d'un nombre élevé de cancers dans le monde.

les hommes. Dans certaines régions du monde, particulièrement au Japon, le virus de l'hépatite C provoque presque autant de cancers du foie que celui de l'hépatite B. Les infections virales, principalement l'hépatite, sont à l'origine de 80 pour cent des cancers du foie à travers le monde.

Plusieurs autres virus provoquent divers types de cancers, dont certains sont rares. Par exemple, le virus d'Epstein-Barr, plus connu parce qu'il provoque la mononucléose, devient parfois cancérigène. Il contribuerait à la moitié des cas de cancers du pharynx supérieur à travers le monde, ainsi qu'à 30 pour cent de tous les cas de maladie de Hodgkin, à 10 pour cent des lymphomes (cancers caractérisés par une prolifération anormale du tissu lymphoïde) non hodgkiniens et à certains cancers gastriques. Le virus d'immunodéficience humaine, le virus du SIDA, provoque aussi, parfois, un cancer des tissus mous appelé sarcome de Kaposi ou un lymphome.

Une seule bactérie connue provoque le cancer : *Helicobacter pylori*, responsable de 90 pour cent des ulcères de l'estomac. Ces derniers dégénèrent parfois en cancer de l'estomac, mais on ne sait pas en quelle proportion.

Pourquoi ces agents pathogènes provoquent-ils un cancer chez certaines personnes infectées et pas chez d'autres ? Des travaux récents ont mis en évidence l'existence d'événements secondaires dans l'organisme qui pourraient interférer avec le système immunitaire de l'hôte avant qu'une infection ne devienne cancéreuse. Une exploration de cette chaîne d'événements permettrait de mettre en place de nouvelles mesures de prévention telles que des vaccins qui bloqueraient ces événements secondaires, empêchant ainsi la maladie de devenir cancéreuse.

Bien manger pour vivre

La quantité d'aliments absorbés est aussi importante que leur nature : tout au long de la vie, une surconsommation serait nocive. Les enfants suralimentés et trop sédentaires grandissent souvent davantage et seraient plus exposés à certains cancers. Le cas du cancer du sein est frappant : une croissance rapide pendant l'enfance avancerait l'apparition des menstruations, facteur de risque important de cancer du sein. Au total, la croissance excessive serait à l'origine de cinq pour cent des cancers mortels, non seulement du sein, mais aussi de la prostate.

L'obésité à l'âge adulte favorise le cancer de l'endomètre (le tissu de l'utérus) et, à une fréquence moindre, le cancer du sein après la ménopause. Pour des raisons inconnues, l'obésité augmente aussi le risque d'apparition de cancers du côlon, du rein et de la vésicule biliaire.

La consommation de grandes quantités de boissons alcoolisées, particulièrement par les fumeurs, augmente le risque de cancer des voies respiratoires supérieures et des voies digestives ; la cirrhose alcoolique se prolonge souvent en cancer hépatique. L'absorption de un à deux verres par jour seulement favoriserait le cancer du sein et, peut-être, les cancers du côlon et du rectum.

En France, les boissons alcoolisées contribuent pour environ 12 pour cent à la mortalité due au cancer, indépendamment du risque lié au régime alimentaire. Ce chiffre n'est que de trois pour cent aux États-Unis. Le manque d'exercice physique est à l'origine de trois pour cent supplémentaires. Enfin, les additifs alimentaires tels que le sel ajouteraient un pour cent supplémentaire.

Enfin des carences dans le régime alimentaire sont aussi cancérigènes que les excès : une faible consommation de fruits et de légumes contribuerait au développement de nombreux types de cancer. Des constituants spécifiques de ces aliments bloqueraient en effet l'action de cancérigènes fabriqués par notre organisme. Par exemple, les antioxydants qu'ils contiennent neutraliseraient les radicaux libres. D'autres constituants des fruits et des légumes bloqueraient l'action des stéroïdes, tels les œstrogènes, qui favorisent la prolifération des cellules dans les seins et

dans d'autres organes. Ces aliments contiennent toutefois des milliers de molécules différentes : lesquelles, ou quelles associations, ont-elles l'action anticancérigène la plus efficace ? La question reste posée.

De nombreuses autres menaces cancérigènes, moins importantes que le tabagisme ou l'alimentation, sont plus difficiles à éliminer. Les rayonnements (du soleil, des lignes électriques, des appareils électroménagers, des télé-

Cancérogènes et risques professionnels

Agents chimiques/physiques	Types de cancers	Exposition de la population dans son ensemble	Sources d'expositions et exemples de travailleurs fréquemment exposés
Arsenic	Poumon, peau	Rare	Personnel chargé de la vaporisation d'insecticides et d'herbicides ; tanneurs ; ouvriers des raffineries de pétrole
Amiante	Mésothéliome, poumon	Non commune	Garnitures de freins ; chantiers navals ; travailleurs des secteurs de l'isolation et de la démolition
Benzène	Leucémie myélocytique	Commune	Peintres ; travailleurs des distilleries et de l'industrie pétrochimique ; utilisateurs de teintures ; finisseurs de meubles ; travailleurs du secteur du caoutchouc
Vapeurs de diesel	Poumon	Commune	Employés des chemins de fer et des gares routières ; manutentionnaires du secteur routier ; mineurs
Formaldéhyde	Nez, rhinopharynx	Rare	Usines des secteurs du bois, du papier, du textile, de l'habillement et des produits métalliques ; personnels hospitaliers et laborantins
Fibres minérales élaborées par l'homme	Poumon	Non commune	Isolation des murs et des tuyaux ; emballage de tuyauteries
Teintures pour cheveux	Vessie	Non commune	Coiffeurs (pas de preuves pour les clients)
Radiations ionisantes	Moelle épinière, plusieurs autres	Commune	Matériaux nucléaires ; médicaments et procédures médicales
Huiles minérales	Peau	Commune	Usinage métallique
Phytosanitaires sans arsenic	Poumon	Commune	Travailleurs agricoles
Peintures	Poumon	Non commune	Peintres
Biphényles polychlorés	Foie, peau	Non commune	Lubrifiants et fluides de transfert thermique ; encres ; adhésifs ; insecticides
Radon (particules alpha)	Poumon	Non commune	Mines ; structures souterraines
Suie	Peau	Non commune	Ramoneurs ; maçons ; pompiers ; chauffagistes

phones cellulaires et du gaz radon) sont les plus souvent incriminés : ils provoqueraient environ deux pour cent des cancers mortels. Les ultraviolets du soleil, qui déclenchent des cancers de la peau, sont les principaux coupables.

Bronzer sans brûler

Le rayonnement ultraviolet de type B, de plus haute fréquence, est le plus dangereux. Il est responsable de plus de 90 pour cent des cancers de la peau, y compris les mélanomes, plus souvent mortels que les autres cancers de la peau. Le facteur clé de l'apparition de méla-

nomes serait le nombre de coups de soleil reçus pendant l'enfance, plutôt que la quantité totale de rayonnement reçu : les personnes qui bronzent sans brûlures courent donc moins de risques.

Une autre source naturelle de rayonnement est le radon, un gaz incolore, inodore et radioactif qui est émis par le sol dans certaines régions (surtout granitiques). Il s'infiltre dans les bâtiments et se concentre dans les étages inférieurs. L'absorption prolongée de ce gaz en concentrations élevées, généralement dans les mines souterraines, a été associée au déclenchement de nombreux cancers du poumon. Tou-

tefois, le radon provoque peu de cancers par rapport à la population dans son ensemble, et les concentrations de radon sont généralement réduites par des systèmes de ventilation.

Les champs électriques ou magnétiques de basse fréquence (50 hertz) engendrés par les lignes électriques et par les appareils électroménagers provoquent-ils des cancers? Jusqu'à présent, les études sont peu convaincantes, et leurs résultats, présentés souvent de façon tendancieuse, sont mal interprétés. Elles inquiètent les personnes qui ignorent quelques principes scientifiques fondamentaux : une mutation

Étude géographique des cas de cancers et épidémiologie

La carte de trois mètres de long de West Islip, à Long Island, dans l'État de New York, est étalée sur la table de la salle à manger de Lorraine Pace. Agée de 50 ans, celle-ci a survécu à un cancer du sein. Elle était la vingtième de son quartier à être atteinte de cette maladie. Sur la carte sont marqués des groupes de carrés jaunes : ils représentent les cas de cancers du sein. En 1992, quelques jours après avoir subi une opération, L. Pace a rassemblé quelques-unes des femmes représentées par ces carrés jaunes, et le groupe ainsi formé a passé les 18 mois suivants à cartographier les cas de cancer du sein, afin de révéler les «points chauds» de la maladie. Elles espéraient corrélérer ces «points chauds» avec un risque environnemental, afin de trouver la cause de leur maladie.

A première vue, de tels regroupements locaux de cas de cancers semblent parfaits pour l'identification d'agents cancérigènes : en détectant tous les facteurs auxquels tous les individus ont été exposés, les épidémiologistes devraient démasquer un coupable. Le public en semble convaincu : les ministères de la Santé publique des différents États américains ont reçu environ 1 500 demandes d'investigations de regroupements de cas de cancers en 1989 ; ce chiffre continue à augmenter.

La plupart de ces regroupements de cas sont toutefois le fait du hasard. Les responsables sanitaires sont donc réticents pour les étudier ; même les centres sanitaires et de prévention des maladies ont abandonné, en 1990, les recherches de routine sur les regroupements de cas, parce qu'elles mobilisaient des ressources trop importantes sans apporter assez d'informations.

Plusieurs cancérigènes ont été identifiés comme tels grâce au regroupement de cas dans des hôpitaux ou sur des lieux de travail : le chlorure de vinyle provoquait l'angiosarcome chez les travailleurs du secteur du caoutchouc ; des filles de femmes ayant pris du diéthylstilbestrol pendant leur grossesse développaient certains cancers gynécologiques. Toutefois, un seul regroupement local de cas de cancers a permis de relier la maladie et l'environnement : une épidémie d'un cancer respiratoire rare nommé mésothéliome, dans un village turc, provenait d'un minerai similaire à l'amiante, l'érionite, abondamment présent dans le sol.

Des groupes locaux rassemblent souvent des types de cancers différents qui ont une faible probabilité d'être déclenchés par le même cancérigène. Ils incluent aussi souvent des cas diagnostiqués avant

que les individus ne viennent s'installer dans le secteur, ou ils procèdent à des «découpages tendancieux» en regroupant artificiellement des cas.

Même lorsque les regroupements sont rigoureux, la plupart des cas regroupés qui semblent statistiquement significatifs constituent en réalité des pics dans l'incidence des cas de cancers. Selon la théorie des probabilités, dans 17 pour cent des 29 000 districts des États-Unis, on constatera une élévation de l'incidence d'au moins un des types de cancers reconnus sur une période de dix ans, ce qui donne 4 930 possibilités d'établir un regroupement de ce genre. Ce pourcentage élevé d'erreurs est accentué par le petit nombre de cas de la plupart des regroupements : souvent moins de dix.

Même lorsqu'un cancérigène potentiel a été identifié (accompagné d'une hypothèse biologiquement plausible sur la manière dont cet agent contribuerait à l'apparition du cancer), l'établissement de liens entre les cancers et cette cause spécifique est ardu. Les cas de cancers sont cliniquement non spécifiques : il est impossible de déterminer si un cas de leucémie, cliniquement établi, a été provoqué par des radiations ou par une autre cause. Le problème est exacerbé par la période de latence du cancer : un regroupement de cas de cancers pourrait tirer sa source d'une exposition survenue 10 ou 20 ans auparavant.

La reconstruction de l'historique d'exposition d'une personne est ardue. Aucun d'entre nous ne se souvient avec précision de toutes les choses auxquelles il a été exposé ; plus nous remontons dans notre passé, plus l'incertitude est grande et plus il est probable que les techniques de mesure aient changé.

En menant seul ses recherches, le groupe de L. Pace n'aurait jamais surmonté tous ces obstacles. Heureusement, avec de nombreux autres rapports sur le regroupement de cas de cancers du sein à Long Island, la situation de West Islip a indiqué la bonne direction aux épidémiologistes. Des études ultérieures ont révélé que la fréquence des cancers du sein était anormalement élevée à Long Island, comme la mortalité associée : cette région fait partie d'un regroupement de cas plus vaste qui s'étend jusqu'à Philadelphie. Long Island est ainsi devenu l'objet de la plus vaste étude épidémiologique jamais menée sur la relation entre les polluants environnementaux et le cancer du sein.

Lori Miller KASE

génétique à l'origine d'un cancer n'est déclenchée que par l'ionisation de molécules de l'organisme (elles gagnent ou perdent des électrons) ; or les photons associés aux champs électromagnétiques de basse fréquence ont une énergie des millions de fois trop faible pour déclencher une telle ionisation.

Les études épidémiologiques les plus sérieuses des champs électromagnétiques à basse fréquence ont montré que ces champs pourraient augmenter (très peu) les risques de leucémie infantile. On ne peut pas affirmer que les lignes à haute tension n'engendrent pas de cancer, mais les preuves sont encore insuffisantes. Les craintes répandues dans l'opinion publique proviennent, entre autres, de l'association erronée entre ces champs et d'autres rayonnements, et de la publicité qui a été faite à des études préliminaires et restreintes.

Les champs électromagnétiques de fréquences radio émis par les téléphones cellulaires, les fours à micro-ondes, des télécommandes, ou même par les êtres vivants, sont associés à des photons d'énergies plus élevées. Toutefois cette énergie est inférieure de plusieurs ordres de grandeur à l'énergie d'ionisation des molécules. Dans les environnements urbains, où ces champs sont les plus intenses, les niveaux d'énergie ambiants sont 100 fois inférieurs à ceux qui sont émis par notre organisme. Aucun lien n'a été montré entre les émissions des téléphones portables et le cancer du cerveau.

En revanche, les rayonnements émis par les réactions et les matériaux nucléaires sont suffisamment énergétiques pour ioniser des molécules : ils sont cancérogènes. L'opinion publique surestime toutefois le risque lié aux faibles doses d'irradiation. Un pour cent seulement des habitants d'Hiroshima et de Nagasaki qui ont survécu plus d'un an à l'explosion de la bombe atomique, et qui ont reçu des doses de rayonnement bien supérieures à celles que la plupart d'entre nous recevront jamais, sont morts de cancers associés. Aucune étude épidémiologique n'a confirmé que les personnes qui habitent près de centrales nucléaires ou que les enfants du personnel chargé de la maintenance des réacteurs ont plus de leucémies que la moyenne.

Des expériences naturelles malheureuses ont montré le caractère cancérogène de plusieurs produits, tels

Gènes et risques de cancer

Les mutations de ces gènes sont associées à un risque de cancer très élevé.

Gène	Type de tumeurs	Classe de gènes
Cancer du sein BRCA1 BRCA2 p53	Sein, ovaire Sein (deux sexes) Sein, sarcome	Suppresseur de tumeurs Suppresseur de tumeurs Suppresseur de tumeurs
Cancer du côlon MSH2 MLH1 PMS1,2 APC	Côlon, endomètre, autre Côlon, endomètre, autre Côlon, autre Côlon	Réparation Réparation Réparation Suppresseur de tumeurs
Mélanome MTS1 (CDKN2) CDK4	Peau, pancréas Peau	Suppresseur de tumeurs Suppresseur de tumeurs
Cancer neuroendocrinien NF-1 NF-2 RET	Cerveau, autre Cerveau, autre Thyroïde, autre	Suppresseur de tumeurs Suppresseur de tumeurs Oncogène
Cancer du rein WT1 VHL	Tumeur de Wilms Rein, autre	Suppresseur de tumeurs Suppresseur de tumeurs
Rétinoblastome RB	Rétinoblastome, sarcome, autre	Suppresseur de tumeurs

Maria Sutton

l'amiante, le benzène, le formaldéhyde, les vapeurs de diesel ou le radon : des personnes qui avaient été professionnellement exposées à de très fortes concentrations ont été durement frappées (voir le tableau de la page 59). Des mesures strictes de contrôle, imposées sur les lieux de travail au cours des 50 dernières années, ont toutefois réduit la proportion de ces cancers professionnels : de dix pour cent environ avant 1950, elle est passée à moins de cinq pour cent. Malheureusement, les cancers professionnels, qui atteignent principalement les poumons, la peau, la vessie et le système hématopoïétique, risquent d'augmenter dans les pays en cours d'industrialisation.

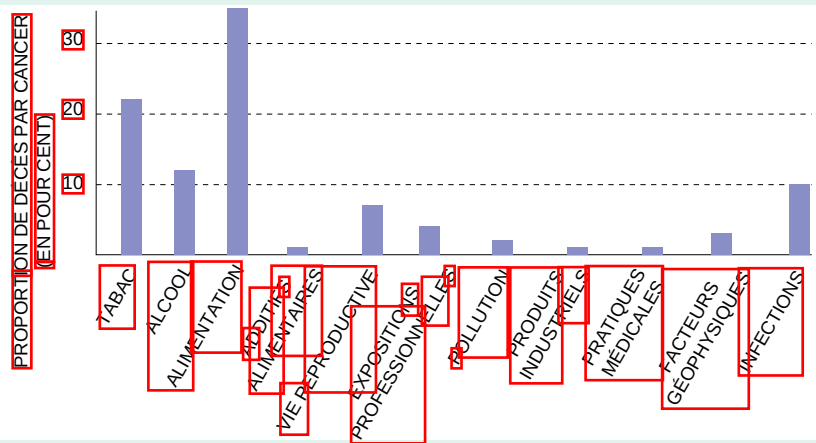
Le cancer, dans l'eau et dans l'air

Plus largement, l'exposition à la pollution de l'environnement, dans l'eau, l'air ou le sol a une action cancérogène faible et difficile à caractériser. La nocivité résulte généralement de l'association de plusieurs agents cancérogènes, absorbés en faibles quantités. Néanmoins, les polluants contribueraient à environ deux pour cent des cancers mortels, principalement du poumon et de la vessie.

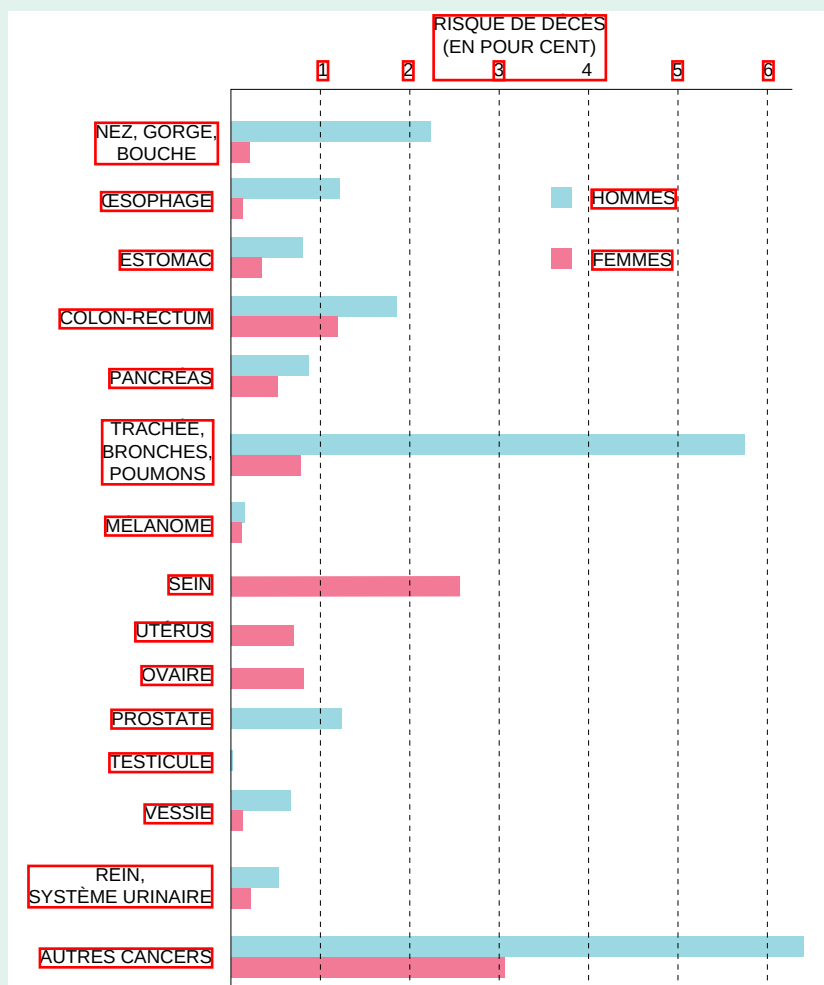
Des études écologiques, similaires aux études épidémiologiques mais moins spécifiques et moins détaillées, indiquent que la fréquence du cancer du poumon dans les villes polluées est plus élevée que dans les zones rurales. Cet accroissement concernerait surtout les fumeurs : une exposition prolongée à des niveaux élevés de pollution augmenterait le risque de cancer du poumon d'environ 50 pour cent chez ces derniers (mais le tabagisme augmente déjà ce risque d'environ 2 000 pour cent). Parmi les émissions des carburants, les émanations des diesels sont probablement les plus cancérogènes.

Les molécules organiques qui contiennent du chlore et des parties cycliques, telles celles qui sont produites par la dégradation dans l'organisme de pesticides (par exemple le DDT), augmenteraient le risque de cancer du sein et, peut-être, d'autres tumeurs liées aux œstrogènes. Ces substances, nommées xœstrogènes, imiteraient les œstrogènes de l'organisme et stimuleraient donc la division cellulaire dans les seins et dans les organes reproducteurs. Toutefois, ce mécanisme n'a pas été prouvé de façon convaincante chez la femme, et le potentiel œstrogénique des xœs-

Les causes des cancers en France



Le régime alimentaire, le tabac et l'alcool sont les principaux facteurs responsables des cancers en France (d'après C. Hill, F. Doyen et H. Sancho-Garcia, INSERM).



Les risques de mourir d'un cancer (ici pour 1993) est nettement plus élevé pour les hommes que pour les femmes, même en comptant les cancers du sein, de l'utérus et de l'ovaire. On prévoit toutefois que le nombre de cancers de la trachée, des bronches et des poumons augmente chez les femmes, à cause de la consommation de tabac (d'après A. Rezvani, INSERM).

trogènes est beaucoup plus faible que celui des œstrogènes naturels.

La proximité de décharges de produits dangereux ou de puits pollués réduit gravement la qualité de la vie et peuvent porter atteinte à la santé, mais aucun accroissement des risques de cancer ne lui a été imputé. N'existe-t-il vraiment aucun risque, ou bien les méthodes statistiques actuelles sont-elles incapables de détecter la corrélation, trop faible?

La chloration de l'eau, utilisée pour son assainissement dans le monde entier, particulièrement dans les pays industrialisés, est-elle responsable de cancers de la vessie? Quelques études, peu convaincantes, le prétendent. Toutefois, même si un risque, très faible, était avéré, il serait largement compensé par l'utilité du chlore contre les micro-organismes de l'eau qui causent le choléra, la dysenterie et la fièvre typhoïde. Des recherches menées sur la fluoration de l'eau vont dans le même sens.

Des remèdes pires que le mal

Le problème de la chloration de l'eau est apparenté à celui, plus large, des cancers favorisés par la médecine. Des traitements médicaux sont en effet des causes (involontaires) de cancers : ils seraient à l'origine de un pour cent de tous les cas. Toutefois, leur utilité clinique générale dépasse largement les risques : sans chimiothérapie et sans radiothérapie, les cancers réclameraient un tribut supérieur. Certains médicaments ou certaines combinaisons de médicaments efficaces contre des cancers tels que la maladie de Hodgkin (une prolifération de certains globules blancs dans la rate et dans les ganglions lymphatiques) provoquent une leucémie aiguë chez environ cinq pour cent des survivants et, dans de rares cas, un cancer de la vessie.

Des médicaments immunosuppresseurs sont aussi cancérigènes (ils provoquent des lymphomes). Des œstrogènes administrés contre les symptômes de la ménopause (fragilisation osseuse et cardiaque) ont été incriminés dans des cancers de l'endomètre et du sein. Des stéroïdes, utilisés dans le traitement de l'anémie aplasique, ont aussi été associés à des cas rares de cancer du foie.

D'autres médicaments sont incriminés, mais de façon moins claire. Des études récentes ont remis en cause le pouvoir cancérogène du tamoxifène, un médicament utilisé contre le cancer du sein. On cherche encore le risque exact de plusieurs cancers favorisés par des substances particulières : celui de cancer des ovaires par des médicaments de traitement contre la stérilité, qui imitent les effets des gonadotrophines (des hormones sexuelles) ; celui de leucémie par des hormones de croissance administrées aux enfants ; celui de cancer du rein par des diurétiques ; ceux de cancers du côlon et du rectum par des médicaments servant à abaisser le taux de cholestérol dans le sang.

Enfin certains composés ont une action cancérogène établie, mais ambiguë : les contraceptifs oraux augmentent légèrement le risque de certaines tumeurs hépatiques et, dans certaines conditions, de cancer du sein, mais ils réduisent fortement le risque de cancer des ovaires et de l'endomètre et, peut-être, du côlon et du rectum.

L'ennemi de l'intérieur

Les cancers ne sont pas favorisés seulement par ce que nous mangeons, buvons, respirons ou absorbons à travers notre peau. Le fonctionnement ordinaire interne de notre corps, en particulier les mécanismes liés à la reproduction, est aussi une source de cancers. L'apparition précoce du cycle menstruel, un âge élevé à la première grossesse et l'apparition tardive de la ménopause augmentent les risques de cancer du sein : inversement, plus une femme a d'enfants, moins elle est exposée au risque de cancer de l'endomètre, des ovaires ou du sein.

Quelles sont les raisons de ces associations établies statistiquement ? Les âges de la puberté et de la ménopause déterminent la durée pendant laquelle les femmes sont exposées à leurs propres hormones sexuelles, particulièrement les œstrogènes. Au contraire, une première grossesse survenue précocement favorise la différenciation des cellules mammaires, qui limite la capacité des cellules à croître anormalement, à se modifier et à survivre dans d'autres tissus ; les cellules mam-

maires seraient ainsi moins sensibles à l'action des cancérogènes.

Parce qu'elles prolongent leurs études ou qu'elles ont une activité professionnelle, des millions de femmes des pays industrialisés retardent leur première grossesse et ont moins d'enfants, en moyenne, que leurs mères et leurs grand-mères. Ce comportement accroît les pourcentages de cancers du sein et de l'ovaire. Aux États-Unis, l'élévation de l'âge à la première grossesse provoquera cinq à dix pour cent de cancers du sein en plus au cours des 25 prochaines années.

D'autres associations entre les cancers gynécologiques et certains comportements ou certaines conditions de vie ont été proposées, mais elles ne sont pas vraiment établies, ou peu importantes ; parfois elles occultent les véritables causes. Contrairement à ce qui a été avancé, les interruptions volontaires de grossesse n'accroîtraient pas les risques de cancer du sein. La multiplication des partenaires sexuels, autrefois considérée comme un facteur d'accroissement du risque de cancer du col de l'utérus, était en fait associée à une exposition supérieure à des virus cancérogènes transmis par voie sexuelle. Si l'on prend tous ces éléments en compte, on peut attribuer environ sept pour cent des décès dus au cancer associés aux mécanismes de la reproduction en France (quatre pour cent aux États-Unis).

Les différences de fréquence des cancers selon les groupes socio-économiques proviennent généralement de différences de mode de vie. Les cancers de la bouche, de l'estomac, du poumon, du col de l'utérus, du foie et un certain type de cancer de l'œsophage (les cancers épidermoïdes), plus répandus parmi les pauvres, sont expliqués par une consommation supérieure de tabac et d'alcool, un régime alimentaire plus pauvre et l'exposition à des facteurs infectieux, presque universellement associés à la pauvreté. En revanche, pourquoi les cancers du sein, de la prostate et d'autres parties de l'organisme sont-ils plus fréquents dans les groupes plus aisés ? Là encore, une croissance trop rapide à un jeune âge, due à une activité physique limitée et à une nourriture abondante, a été mise en cause, mais sans preuve rigoureuse.

La plupart des différences raciales sont aussi attribuables à des facteurs socio-économiques : la variabilité génétique est plus forte au sein d'une même race qu'entre des races distinctes. En général, les différences entre Noirs, Blancs et Asiatiques sont liées à l'alimentation, au mode de vie ou à l'environnement. Par exemple, les femmes japonaises vivant au Japon ont quatre fois moins de risques de souffrir d'un cancer du sein que les femmes blanches vivant aux États-Unis. Toutefois, les Américaines d'origine japonaise contractent presque autant de cancers du sein que les autres Américaines, dès la troisième génération.

Toutes ces données épidémiologiques, utiles pour l'établissement de mesures préventives et d'objectifs de politique sanitaire, ne permettent toutefois pas de prévoir le destin d'un individu donné. Un fumeur invétéré peut ne jamais avoir de cancer du poumon, un porteur du virus de l'hépatite B ne jamais être atteint du cancer du foie, et de nombreuses personnes âgées en pleine forme ont suivi, toute leur longue vie, un régime alimentaire détestable. Nous comprendrons ces paradoxes lorsque nous aurons réellement identifié toutes les causes du cancer.



Dimitrios TRICHOPOULOS, Frederick LI et David HUNTER sont professeurs d'épidémiologie à l'Université Harvard.

Cancer : Causes, Occurrence and Control, sous la direction de L. Tomatis, Oxford University Press, 1990.

Cancer Epidemiology and Prevention, sous la direction de D. Schottenfeld et J.F. Fraumeni, Jr., Oxford University Press, 1996.

Dimitrios TRICHOPOULOS, L. LIPWORTH, E. PETRIDOU et H.-O. ADAMI, *Epidemiology of Cancer*, in *Cancer : Principles and Practice of Oncology*, J.B. Lippincott, à paraître.

C. HILL, F. DOYEN et H. SANCHO-GARNIER, *Épidémiologie des cancers*, éditions Flammarion, à paraître.

Réduire les risques de cancer

WALTER WILLETT • GRAHAM COLDITZ • NANCY MUELLER

Dans les pays industrialisés, des mesures de prévention simples et réalistes sauveraient chaque année des centaines de milliers de vies.

En 1996, plus de 840 000 personnes mourront des suites d'un cancer, en Europe. Aux États-Unis, elles seront au moins 550 000. Pourtant plus de la moitié de ces décès auraient été évités par des mesures préventives.

Après des décennies de recherche sur le cancer, nous savons en effet réduire les risques de développer cette maladie. Des essais, sur des animaux de laboratoire, ont démontré le caractère cancérigène de produits chimiques et d'autres constituants de l'environnement. Chez l'homme, les épidémiologistes ont établi des liens entre l'exposition prolongée à certaines substances et la fréquence élevée de certains types de cancer.

Des enquêtes internationales sur les populations immigrées confirment régulièrement que les immigrants sont atteints des mêmes types de cancer, dans les mêmes proportions, que la population de leur pays d'accueil, après environ dix ans pour les cancers du côlon et du rectum, ou quelques générations pour les cancers du sein. Ces résultats confirment que l'environnement et le mode de vie, tels le régime alimentaire ou les activités physiques, modifient le risque de cancer.

Comment avons-nous calculé la diminution possible de la mortalité? Les proportions de plusieurs cancers sont très variables d'une population à l'autre : certains cancers fréquents en Europe sont rares au Japon. Nous avons donc noté, pour chaque type de cancer, la fréquence la plus faible parmi les données des États-Unis, du Japon et de la Chine. Puis nous

avons calculé la différence entre les pourcentages réels et ces pourcentages minimaux : la réduction de la mortalité due au cancer pourrait diminuer d'environ 60 pour cent, en Europe comme aux États-Unis.

Cette diminution concerne tous les cancers, à deux grandes exceptions près : les cancers du sein et de la prostate. Nous savons qu'un poids élevé à la naissance et d'autres facteurs périnataux favorisent ces deux cancers, mais nous ne connaissons pas de mesures préventives efficaces, contrairement aux autres types de cancers, pour lesquels de telles mesures ont été élaborées dès que des causes en ont été identifiées. La part des cancers du sein et de la prostate dans la mortalité totale par cancer augmentera donc dans les prochaines années.

La réduction potentielle de la mortalité par cancer intéresse un public plus large que celui des assureurs et des statisticiens. Des changements d'habitudes allongeraient de quelques années, en moyenne, la vie de millions de personnes. Ceux qui auraient été emportés dans la force de l'âge bénéficieraient même de plusieurs décennies supplémentaires.

L'issue fatale peut être évitée par la prévention, par la détection précoce (qui permet un traitement efficace), ou par l'association de ces deux attitudes. La détection précoce diagnostique la maladie à un stade où elle est encore facilement curable, avant l'apparition des symptômes qui auraient naturellement conduit le patient à consulter. Cette approche a été adoptée pour le cancer du col de

l'utérus et le cancer colorectal, dont la mortalité pourrait chuter d'au moins 50 pour cent si la surveillance était généralisée : des tumeurs précancéreuses ou malignes seraient alors traitées plus tôt. Le cancer du col de l'utérus est dépisté par un frottis ; ceux du côlon et du rectum sont détectés par coloscopie.

Mieux vaut prévenir que guérir

La détection et le traitement précoces sont efficaces, mais la prévention est préférable. Elle évite le choc du diagnostic d'un cancer, puis la douleur du traitement. En outre, plusieurs méthodes de prévention du cancer, la pratique régulière d'une activité physique ou l'attention au régime alimentaire, réduisent aussi les risques de maladies cardio-vasculaires ou d'autres pathologies. Enfin, l'efficacité du traitement de plusieurs formes de cancer est réduite par la dissémination de cellules malades dans d'autres parties du corps. Bien sûr, en cas d'échec de la prévention, le traitement reste le dernier recours.

Malgré ces avantages, la prévention n'est pas appréciée à sa juste valeur : des comportements à risque restent fréquents. Les conséquences de la prévention sont en effet difficilement mesurables au niveau d'un individu, qui ne saura jamais si c'est son mode de vie qui l'a préservé du cancer. L'impact de la prévention n'est visible qu'au niveau d'une population et après de nombreuses années. Inversement, un traitement réussi est toujours un évé-

nement, parce qu'il a des conséquences visibles et rapides.

Nous ne nous intéressons ici qu'aux formes mortelles de la maladie, afin de ne pas surévaluer les causes du grand nombre de cancers très localisés et de cancers de la peau, dont l'issue est rarement fatale. Les chiffres sont valables pour la plupart des pays industrialisés.

La plupart des campagnes de prévention du cancer visent à juste titre l'épidémie de tabagisme, mais la tâche est décourageante : la réduction du tabagisme dans la plupart des pays industrialisés a été plus que compensée par une hausse rapide partout ailleurs dans le monde.

Les campagnes ponctuelles et les efforts d'information sanitaire ne peuvent pas lutter contre l'accoutumance à la nicotine ni contre le tapage publicitaire de l'industrie du tabac. En revanche, l'association de trois

approches est prometteuse : l'augmentation du niveau moyen d'éducation, la taxation et la valorisation d'idéaux antitabac. La forte corrélation entre des projets éducatifs et la diminution de la consommation du tabac souligne l'importance d'une information sanitaire à tous les échelons de la société. De fortes taxes, la désapprobation sociale du tabac et sa limitation dans les bureaux, les avions ou les lieux publics en réduisent aussi la consommation.

Nous pourrions aussi aider la population à percevoir les risques de façon plus réaliste. Il n'est pas rare de rencontrer de gros fumeurs sincèrement préoccupés des conséquences très hypothétiques sur la santé des lignes à haute tension ou de la chloration de l'eau potable.

On ne supprimera pas complètement le tabagisme, pas plus qu'aucun autre vice. La diminution de la

consommation de tabac des adultes les plus instruits, ces dernières décennies aux États-Unis, et l'accroissement du dégoût pour le tabac font toutefois espérer que cette consommation sera réduite d'environ deux tiers, ainsi que les décès qui y sont liés, dans les prochaines décennies. Une telle diminution ne sera obtenue que si la tendance actuelle se confirme et s'étend aux catégories les moins instruites.

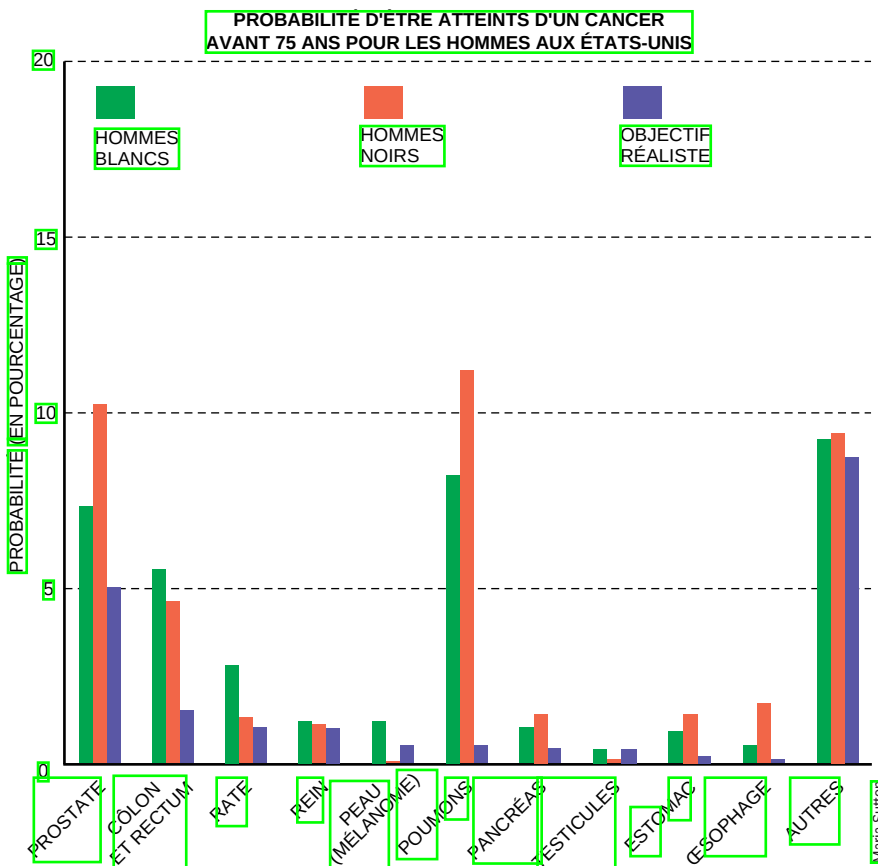
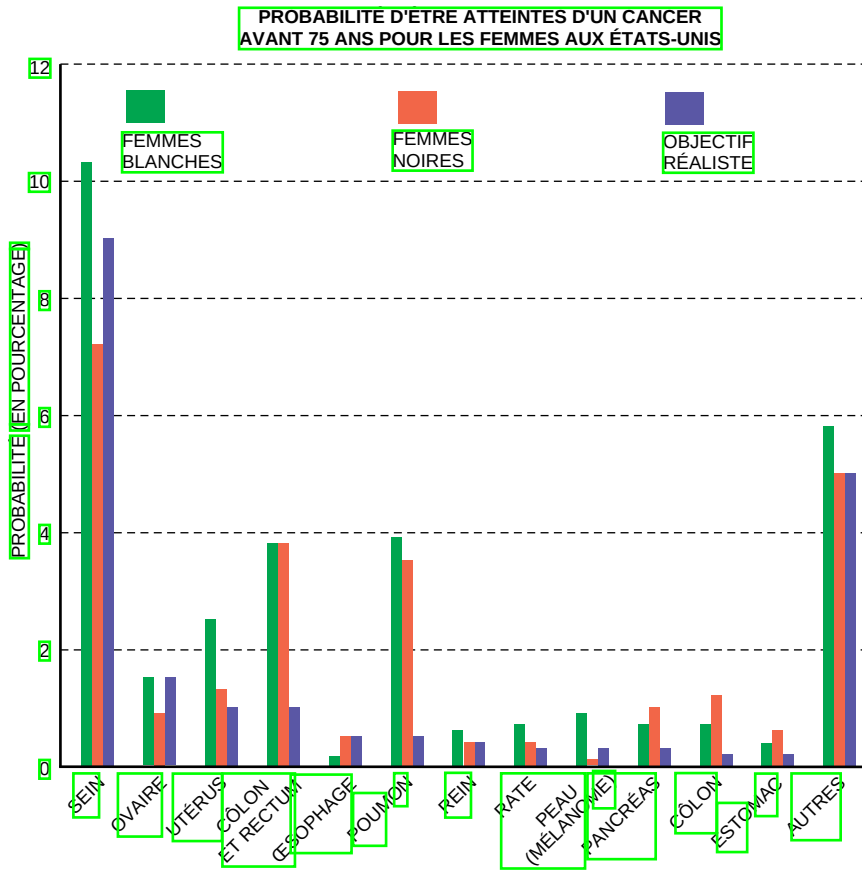
Les dangers de l'alcool

La consommation modérée de vin, un verre ou deux par jour, réduit les risques d'accident cardio-vasculaire mortel, mais l'alcool est associé à plusieurs formes de cancer. La consommation conjointe d'alcool et de tabac favorise des cancers des voies aériennes supérieures et du tube digestif.

Les personnes qui boivent modérément pour prévenir les maladies car-



1. UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE régulière pendant toute la vie permet de se protéger contre plusieurs types de cancers.



dio-vasculaires devraient, avec l'aide d'un médecin, évaluer aussi les risques de cancer. Ainsi, la mortalité des femmes âgées de moins de 50 ans, qui présentent peu de risques cardio-vasculaires, n'est pas réduite par la consommation modérée de vin. La mortalité due aux cancers causés par l'alcool diminuerait probablement d'un tiers si chacun buvait moins de deux verres par jour.

Que devons-nous manger pour réduire les risques de cancer? Un régime riche en fruits et en légumes verts ou en légumes secs, mais pauvre en viande rouge, en acides gras saturés, en sel et en sucre semble bénéfique. Les céréales devraient être consommées en grains entiers : pain au blé complet et riz complet au lieu de pain ordinaire et de riz blanc. Les graisses consommées devraient être principalement d'origine végétale et déshydrogénées; l'huile d'olive, par exemple, semble bénéfique.

Chacun devrait limiter son poids, de préférence par une activité physique : cette dernière réduit en outre le risque de cancer du côlon, et peut-être d'autres cancers. Une activité physique régulière pendant l'enfance et l'adolescence ralentit une croissance trop rapide et évite l'établissement précoce du cycle menstruel, qui favorisent l'apparition de tumeurs malignes.

L'intérêt de l'exercice physique et d'un régime alimentaire équilibré est connu depuis longtemps. Pourtant, aux États-Unis, un tiers des adultes sont considérés comme obèses. En France, le nombre d'adultes qui dépassent leur poids idéal diminue depuis 25 ans. En 1991, ils n'étaient que 20 pour cent envi-

2. UN OBJECTIF RÉALISTE de réduction du risque de cancers au cours de la vie est, pour les femmes, d'environ un tiers (à gauche). Les hommes pourraient diminuer leurs risques de moitié (à droite). Chacun peut aboutir à ces résultats en adoptant des habitudes prudentes, telles ne pas fumer, pratiquer régulièrement une activité physique, manger abondamment des fruits, des légumes et des céréales complètes, et éviter les graisses animales, la viande rouge, le sucre raffiné et l'alcool. Alors que la fréquence de plusieurs cancers diminue, la proportion de cancers du sein et de la prostate augmentera car, dans un futur proche, il y a peu de chances d'établir des mesures préventives qui soient réellement efficaces vis-à-vis de ces deux maladies.

ron. Beaucoup de personnes, surtout parmi les plus riches, savent éviter la prise de poids liée à l'âge : cette attention s'étendra peut-être à d'autres groupes de population.

De même, d'infimes glissements de l'ensemble de la population en direction d'habitudes plus saines sont possibles. Si la majorité des individus prenaient au moins deux bonnes résolutions, telles que pratiquer au moins 20 minutes d'exercice physique par jour, se resservir en légumes frais, ou ne pas consommer de viande rouge plus d'une fois par semaine, la mortalité par les cancers liés au régime alimentaire et à la sédentarisation serait réduite d'un quart. Les mêmes mesures réduiraient aussi les risques d'accidents cardio-vasculaires, sauvant d'autant plus de vies.

Des infections évitables

Les papillomavirus sont la première cause infectieuse de cancer. Les souches sexuellement transmissibles, les plus mortelles, provoquent des cancers du col de l'utérus. On peut s'en prémunir par les mêmes mesures que celles utilisées contre la transmission du virus immunodéficientaire humain, cause du SIDA, en retardant l'âge des premiers rapports sexuels, en réduisant le nombre de partenaires et en utilisant des préservatifs.

Aux États-Unis, les virus des hépatites B et C ne sont responsables que d'une fraction des carcinomes hépatocellulaires (une forme du cancer du foie). La dissémination de ces virus est réduite par le vaccin contre l'hépatite B, une surveillance accrue, une meilleure qualité des produits sanguins et l'utilisation de seringues jetables par les drogués. Le virus d'Epstein-Barr, très répandu et contre lequel on n'a aucun vaccin, n'est toutefois responsable que de peu de décès dans les pays industrialisés.

La mortalité due au cancer de l'estomac diminue depuis 50 ans : l'amélioration de l'hygiène retarderait l'apparition de l'infection causée par *Helicobacter pylori*, bactérie responsable d'inflammations chroniques de l'estomac qui se transforment parfois en cancer. Ce retard

laisse moins le temps à la maladie de se développer. En outre, la consommation de sel a baissé, tandis que celle de fruits et de légumes, riches en vitamine C, a augmenté : ces améliorations des habitudes alimentaires réduiraient la capacité de l'infection à provoquer le cancer. Le recours systématique aux antibiotiques pour traiter les infections accentuerait ce déclin.

Si les mesures sanitaires actuelles sont maintenues, la mortalité due aux cancers d'origine infectieuse diminuera d'un cinquième environ, en quelques décennies, dans la plupart des pays industrialisés. Dans les autres pays toutefois, les infections resteront une importante cause de cancers mortels.

Les comportements en rapport avec la reproduction favorisent certains cancers, surtout ceux des seins ou des ovaires. Comment les modifier ? Le problème est difficile, car il n'est pas réaliste d'agir sur les conditions économiques et sociales qui déterminent les décisions de chacun en matière de grossesse et de contraception.

La pilule contraceptive accroît légèrement le risque de cancer du sein, mais cet accroissement disparaît rapidement dès l'arrêt du traitement. Avant 35 ans, quand le risque de cancer du sein est minime, la prise de pilule augmente peu la mortalité. Par ailleurs, l'utilisation de contraceptifs oraux pendant au

moins cinq ans réduit le risque des cancers des ovaires et de l'endomètre (le tissu de l'utérus) : la pilule contraceptive réduit globalement la mortalité par cancer. La ligature des trompes réduirait le risque de cancer des ovaires, mais, chez l'homme, la vasectomie augmenterait la probabilité de cancer de la prostate.

Enfin des contraceptifs hormonaux qui créent un état analogue à une grossesse précoce chez les adolescentes ou chez les jeunes femmes, et à la ménopause chez les femmes de 30 à 50 ans réduiraient le risque de cancer du sein. Les premiers contraceptifs de ce type seraient disponibles dans dix ans, mais il faudra dix ans supplémentaires pour calculer leurs conséquences sur le cancer du sein.

Attention à l'environnement

Quels éléments cancérogènes de notre environnement devons-nous éviter ? Depuis 20 ans, un nombre impressionnant de candidats ont été proposés, des champs magnétiques basse fréquence des lignes à haute tension à la fluoruration de l'eau, en passant par les ondes radio des téléphones cellulaires et la proximité des centrales nucléaires ou des décharges chimiques. Peu de ces alertes ont été justifiées, mais, toutes ensemble, elles entretiennent la vigilance, face au rapide progrès technique.

Nous pouvons nous prémunir contre les rayonnements émis par les centrales nucléaires ou par les sources de rayons X, ainsi que contre les cancérogènes professionnels, en exigeant le respect des réglementations. Avec l'évolution du travail et les progrès techniques, le nombre de salariés exposés à de hauts risques de cancer et l'exposition à des composés dangereux, tel l'amiante, devraient diminuer : les cancers professionnels diminueront probablement de moitié dans la prochaine décennie.

De plus, les décès par mélanome, le plus mortel des cancers de la peau, seraient réduits de moitié par une meilleure information sur les risques encourus à s'exposer au soleil entre 11 heures et 15 heures, et par l'uti-



lisation de crèmes solaires. Cette réduction sera toutefois moins importante si la couche d'ozone qui entoure la Terre continue à se raréfier, laissant passer toujours plus de rayonnement ultraviolet en provenance du Soleil.

La présence de certains polluants dans l'atmosphère a diminué depuis 30 ans, grâce à des mesures visant des objectifs à court terme, tel le soulagement des asthmatiques. Le bénéfice sur la mortalité par cancers sera aussi difficile à détecter que l'a été le lien de cause à effet lui-même. On espère toutefois une diminution d'un quart des cancers dus à la pollution, ce qui représente moins de un pour cent du nombre total des décès par cancers.

La mammographie, les œstrogènes prescrits à la ménopause et le tamoxifène, médicament utilisé contre le cancer du sein, sont également soupçonnés d'être cancérogènes. Le risque lié à la mammographie est négligeable en face de l'intérêt de cet examen. Les œstrogènes provoqueraient des cancers de l'utérus et du sein, bien que les préparations qui contiennent des progestatifs réduisent le risque de cancer de l'endomètre.

Bien que le tamoxifène provoque parfois des cancers du col de l'utérus, ses propriétés contre le cancer du sein chez les femmes à haut risque semblent intéressantes, et de nouveaux composés du même type seront sans doute utiles. Des médicaments et des traitements seront toujours responsables

d'une petite proportion du nombre total de cancers, mais, en général, leurs avantages sont bien supérieurs à leurs inconvénients.

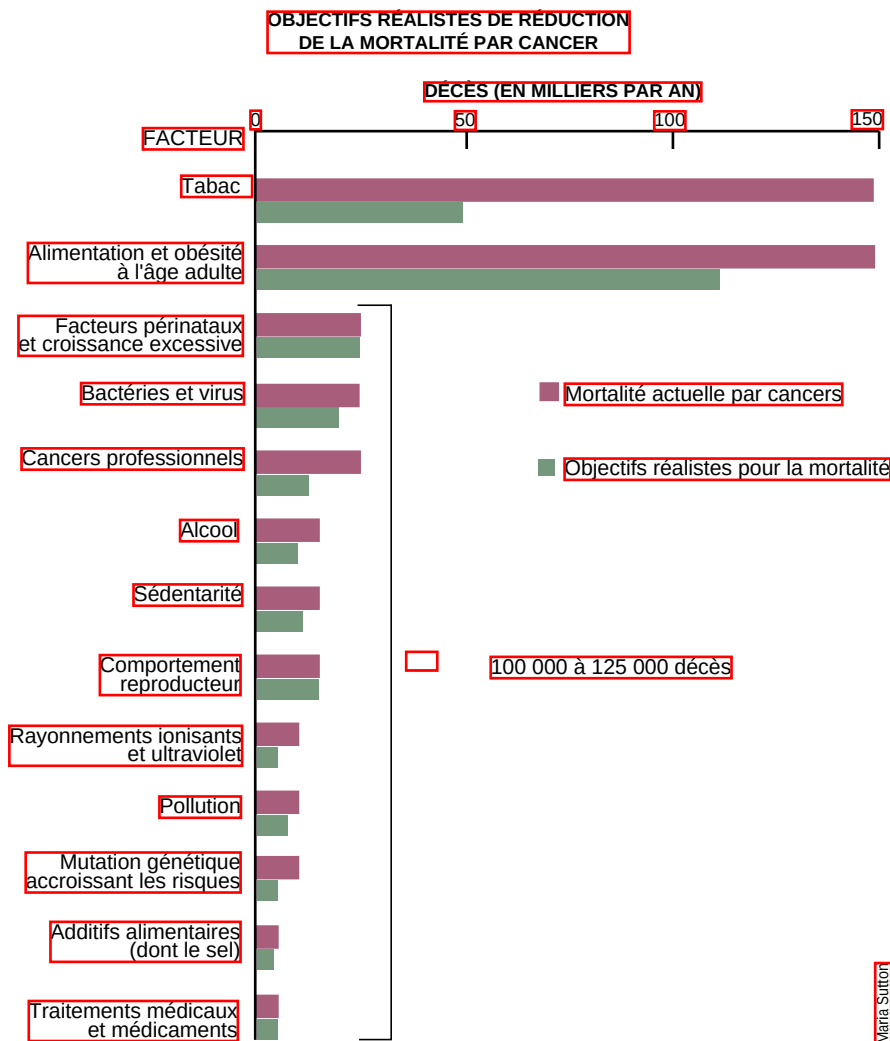
Pratiques individuelles et politique sanitaire

Au total, chacun peut réduire ses risques de cancer en respectant quelques règles précises : manger beaucoup de fruits et de légumes ; prendre de l'exercice et surveiller son poids ; éviter le tabac, les graisses animales et la viande rouge, la consommation abusive d'alcool, l'exposition prolongée au Soleil de midi, les pratiques sexuelles à risque et les cancérogènes identifiés dans l'environnement ou sur le lieu de travail. Tout le monde ne suivra pas ces conseils, et beaucoup ne s'y essaieront que trop timidement, mais ce serait déjà bien si la mortalité des suites de cancer diminuait d'un tiers (au lieu des deux tiers théoriques) dans les pays industrialisés.

Pour les groupes de population à risque, les stratégies préventives doivent être personnalisées. On propose aux porteurs de gènes mutants qui augmentent les risques de cancer une surveillance génétique afin d'élaborer des mesures préventives pour le type précis de cancer qui les menace. Comme ces mutations sont rares, ces mesures préventives et des avortements thérapeutiques, pour les fœtus à haut risque, réduiraient de moitié les cancers d'origine génétique. Cette estimation est toutefois discutable : les connaissances évoluent constamment dans ce domaine, et les variations ne sont mesurables qu'avec des années de retard.

Pour inciter chacun d'entre nous à se prémunir contre le cancer, les autorités devront diffuser une information précise et encourager l'abandon de mauvaises habitudes. Il est aussi crucial de fournir une information scientifiquement fiable aux professionnels des organismes de santé, lieu des soins et de la prévention.

Au niveau national, le gouvernement doit réduire les risques d'exposition de la population aux produits cancérogènes, promouvoir des produits plus sains et s'assurer de la salubrité des conditions de travail. Il faudrait étudier la reconversion des personnes qui fabriquent des produits dangereux. Par exemple, le coût de la reconversion des producteurs de



3. LE TABAC et le régime alimentaire sont responsables d'environ 300 000 décès par an aux États-Unis, 60 pour cent de la mortalité annuelle due au cancer. Ces chiffres pourraient être largement réduits, en particulier ceux qui concernent la mortalité ayant pour cause le tabac. D'autres facteurs, cependant, par exemple ceux qui remontent à la naissance, ou ceux liés aux comportements reproducteurs, résisteront plus à l'amélioration.



tabac vers d'autres types de cultures serait compensé par la diminution des frais de traitement des cancers du poumon.

Les actions des pays industrialisés retiennent sur la prévention du cancer partout dans le monde. Malheureusement, ces pays subventionnent fréquemment l'exportation de tabac, et les usines de productions à risque sont déplacées vers les pays non réglementés du tiers-monde, ce qui contribue à augmenter les pourcentages mondiaux de cancers.

Dès aujourd'hui, nous pouvons nous prémunir contre la plupart des types de cancers. La «guerre contre le cancer», qui a remporté des succès grâce à l'efficacité des traitements, devrait aujourd'hui ouvrir un nouveau front : celui de la prévention.

Walter WILLETT et Nancy MUELLER sont professeurs d'épidémiologie à l'Université Harvard. Graham COLDITZ est professeur de médecine à l'Université Harvard.

John CAIRNS, *Le traitement des maladies et la lutte contre le cancer*, in *Pour la Science*, n° 99, janvier 1986.

Kenneth WARNER, *Smoking and Health: A 25-Year Experience*, in *American Journal of Public Health*, vol. 79, n° 2, pp. 141-143, février 1989.

Brian HENDERSON, Ronald ROSS et Malcolm PIKE, *Toward the Primary Prevention of Cancer*, in *Science*, vol. 254, pp. 1131-1138, 22 novembre 1991.

Bruce AMES, Lois SWIRSKY GOLD et Walter WILLETT, *The Causes and Prevention of Cancer*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 92, n° 12, pp. 5258-5265, 6 juin 1995.

Avoidable Causes of Cancer, in *Environmental Health Perspectives* (numéro spécial), vol. 103, supplément 8, novembre 1995.

La chimioprévention du cancer

PETER GREENWALD

Des substances extraites des aliments retardent ou enrayent la maladie. Nous pourrions les utiliser à grande échelle.

L'origine d'un cancer n'est jamais un événement ponctuel, daté par sa consignation dans un compte rendu médical. La maladie, tout en évoluant, peut rester cachée pendant des décennies. Elle résulte de l'accumulation de lésions à plusieurs niveaux biologiques, en raison de changements à la fois génétiques et biochimiques des cellules. À chacun de ces niveaux correspond une possibilité de prévention, de ralentissement, voire d'arrêt de la transformation progressive des cellules saines en cellules malignes.

La chimioprévention est l'utilisation de composés, naturels et synthétiques, en vue du blocage de la cancérogenèse ; on cherche à prévenir les premières transformations avant que la maladie ne soit invasive. La stratégie est fondée sur l'observation d'un effet pro-

tecteur de certains aliments, légumes, fruits ou céréales. Les substances responsables de cette action pourraient, si on les connaissait, être administrées préventivement aux personnes à risque, en pilules ou dans des aliments modifiés. On protégerait contre le cancer tout comme on protège les personnes menacées d'infarctus ou d'attaques cérébrales, à l'aide de médicaments qui réduisent le cholestérol, la pression artérielle ou la coagulation du sang.

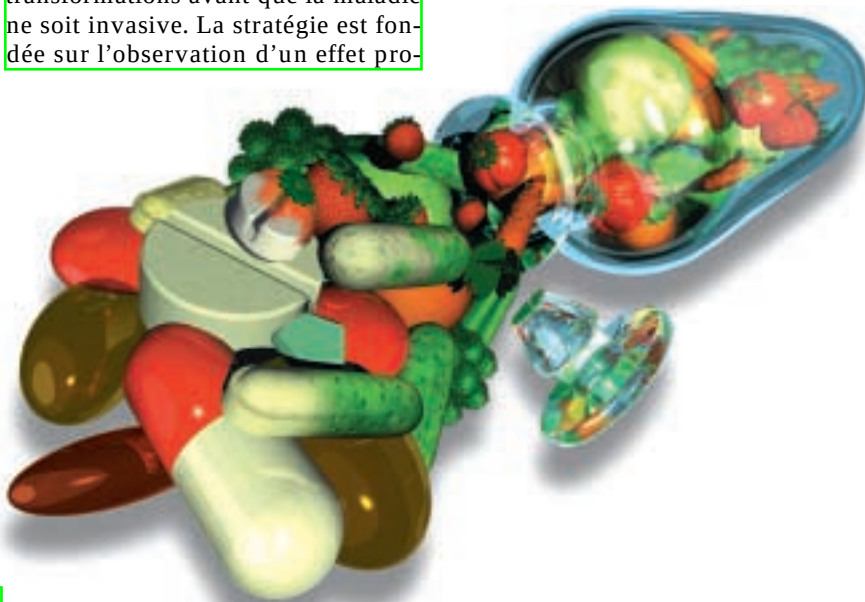
Cette démarche est née au milieu des années 1950, quand des cancérologues ont utilisé leur connaissance de la cancérogenèse pour rechercher des médicaments capables de prévenir les lésions cancéreuses. Depuis, ils ont identifié des centaines de composés

potentiellement chimiopréventifs, grâce à des recherches sur des animaux, à l'épidémiologie du cancer (l'étude de groupes spécifiques, groupes culturels ou femmes ménopausées, pour identifier des facteurs liés à la fréquence du cancer) et parfois à des études de traitements médicaux. Une trentaine de ces médicaments chimiopréventifs sont aujourd'hui testés chez l'homme.

Des essais de longue haleine

Toutefois la recherche de composés chimiopréventifs se heurte à des difficultés spécifiques. Notamment, les essais cliniques doivent satisfaire une contrainte inconnue des protocoles habituels de thérapies chimiques. Les agents chimiothérapeutiques sont souvent sélectionnés pour leur capacité à tuer les cellules ; ils détruisent préférentiellement les cellules cancéreuses, mais ils sont assez toxiques pour les cellules saines et leurs effets secondaires sont gênants. En revanche, les agents chimiopréventifs, que l'on administre pendant de longues périodes à des personnes en bonne santé, ne doivent pas être toxiques ni avoir trop d'effets secondaires. Les médicaments préventifs sont conditionnés pour des prises orales, sous forme de pilules, de nourriture ou de boissons modifiées.

En outre, pour plus d'efficacité, l'utilisation d'un traitement chimiopréventif doit faire partie d'un ensemble de mesures préventives. Comme les programmes de prévention des maladies cardio-vasculaires, les programmes de prévention du



cancer devraient inclure une évaluation approfondie du risque encouru par chaque patient, ainsi que des recommandations de changements de mode de vie. De tels programmes seraient l'une des voies les plus efficaces de réduction de la mortalité liée au cancer.

Où trouver des produits chimiopréventifs? Des études de composés extraits de plantes, initiées par Lee Wattenberg, de l'Université du Minnesota, ont identifié de nombreuses substances qui protégeraient contre le cancer : vitamines A (et ses analogues), C et E, composés dépourvus de valeur nutritionnelle, comme les indoles, les isothiocyanates, les dithiolthiones ou les organosulfures.

Les dithiolthiones, par exemple, ont été isolés dans les légumes crucifères, tels le brocoli, le chou-fleur ou le chou. Un dithiolthione synthétique, l'Oltipraz, inhibe le développement de tumeurs des poumons, du côlon, des glandes mammaires et de la vessie chez des animaux de laboratoire. Comme plusieurs autres composés bénéfiques, l'Oltipraz empêche la cancérogenèse de plusieurs manières. Par exemple, il active les enzymes du foie qui neutralisent les cancérogènes du sang. On peut relier cet effet à l'action naturelle des dithiolthiones dans les légumes : ils acti-

veraient des enzymes qui produisent des pesticides naturels, lesquels repoussent ou tuent les insectes.

Le sulforaphane, un isothiocyanate, activerait aussi des enzymes de détoxification dans le foie. Isolé dans les brocolis, le sulforaphane est l'un des composés responsables du goût piquant des légumes crucifères crus. Chez les rats, il bloque la formation de tumeurs mammaires produites chimiquement. L'addition de soja à l'alimentation des rongeurs réduit aussi le risque de tumeur mammaire. Le genistein, un composant du soja, préviendrait le cancer par plusieurs mécanismes, notamment en bloquant la formation de vaisseaux sanguins (indispensable pour la croissance et le développement des tumeurs).

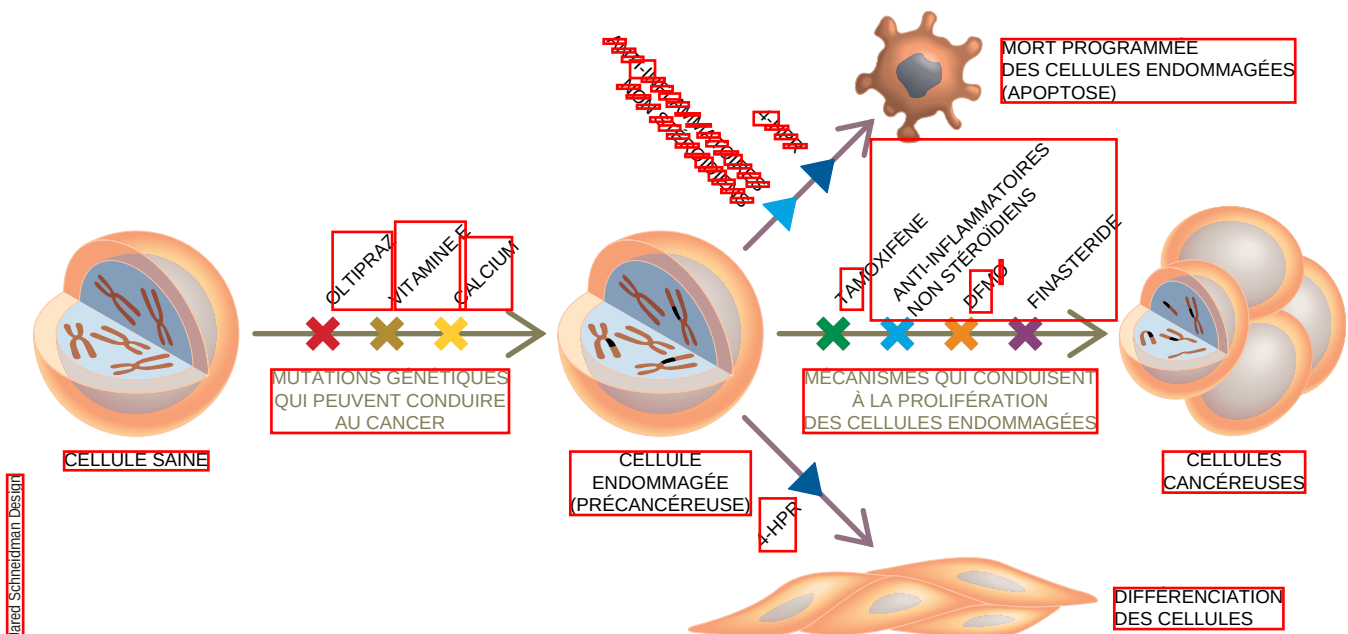
Des extraits de thé ont aussi des effets chimiopréventifs chez les animaux. Leur principal constituant chimiopréventif serait le gallate d'épigallocatechine, un antioxydant qui entre pour 50 pour cent dans la matière sèche du thé vert. Le thé noir aurait des effets semblables.

Vérifier les soupçons

Lorsque l'effet préventif de molécules comme celles que nous venons de mentionner est soupçonné, les chi-

mistes doivent évaluer systématiquement, et avec précautions, l'ensemble des résultats des expériences de laboratoire et des études épidémiologiques, afin de déterminer lesquels de ces composés seraient les plus utiles en médecine. L'étape d'évaluation clinique est déjà engagée pour quelques produits. Certains de ces essais ont des résultats surprenants.

Depuis 1985, le bêta-carotène, par exemple, fait l'objet de deux essais de chimioprévention importants et de longue durée : une étude de prévention du cancer du poumon par la vitamine E et le bêta-carotène, conduite en Finlande, et un test de l'efficacité du bêta-carotène et de la vitamine A (nommée aussi rétinol). Dans ces études, des doses quotidiennes de bêta-carotène, et de vitamine E ou de vitamine A ont été prescrites pendant plusieurs années à des dizaines de milliers de personnes ayant des risques élevés de cancer pulmonaire. Des données épidémiologiques préalables avaient fait penser que la consommation de bêta-carotène réduirait le risque de cancer du poumon. Pourtant, l'incidence de cancer du poumon chez les fumeurs prenant du bêta-carotène a légèrement augmenté dans les deux essais. On s'explique encore mal ce résultat, mais on suppose que d'autres



LA PROGRESSION VERS LE CANCER peut être bloquée par deux stratégies. Des compléments chimiopréventifs («X» colorés) stoppent la cancérogenèse avant ou après que les mutations génétiques n'aient engagé la cellule vers l'état précancéreux. D'autres

composés (triangles colorés) détournent cette évolution vers une forme bénigne, telle que la mort ou la différenciation des cellules précancéreuses (qui redirige les cellules vers leur état normal non cancéreux).

substances que le bêta-carotène sont responsables des effets protecteurs des légumes et des fruits. Une autre étude de longue durée, menée par 22 000 médecins américains, n'a apporté aucune preuve de l'effet nocif ou bénéfique de la prise de bêta-carotène.

L'étude finlandaise a réservé d'autres surprises. Notamment, on a observé que, parmi les hommes qui recevaient de la vitamine E (seule ou avec le bêta-carotène), l'incidence du cancer de la prostate a diminué de 34 pour cent, et celle des cancers du côlon et du rectum de 16 pour cent par rapport à un groupe témoin non traité, tandis que le pourcentage de cancers

du poumon n'a pas varié. Cette observation dénote-t-elle un effet réel? Le protocole de l'étude ne permet pas de le savoir, et il faudra d'autres études pour savoir si la décroissance des cancers de la prostate, du côlon et du rectum provient d'un effet bénéfique de la vitamine E ou d'un hasard statistique. Les résultats des deux études sur le bêta-carotène illustrent l'importance des essais cliniques pour les études de chimioprévention.

On a surtout cherché des composés chimiopréventifs parmi les vitamines et les substances alimentaires, mais des médicaments anticancéreux pourraient également être utilisables pour atteindre

ce but. Ainsi le tamoxifène, antiœstrogène très efficace pour le traitement du cancer du sein (il a été synthétisé en 1966 dans le cadre de la recherche de nouveaux contraceptifs) empêcherait le développement du cancer en bloquant les récepteurs d'œstrogènes qui, lorsqu'ils sont occupés, stimulent la prolifération cellulaire.

Des médicaments à double usage

Une étude en cours, qui durera dix ans, cherche l'efficacité préventive du tamoxifène contre le cancer du sein, chez des milliers de femmes, en bonne santé mais à haut risque. Dans des études précédentes, chez des patientes déjà atteintes d'un cancer du sein, le tamoxifène a réduit d'environ 40 pour cent la fréquence d'apparition de tumeurs dans le sein intact. Cette observation avait justifié la poursuite des investigations sur le pouvoir préventif du tamoxifène, mais ce composé a des effets secondaires, dont les plus graves sont l'augmentation des risques du cancer de l'utérus et la formation de caillots dans le sang. Ces risques sont-ils acceptables? Peut-être pas pour des femmes en bonne santé, mais les tests des effets préventifs du tamoxifène aideront les biochimistes à synthétiser une deuxième génération d'antiœstrogènes, plus efficaces et avec moins d'effets secondaires.

Les rétinoïdes, dérivés de la vitamine A, sont aussi testés : ils ralentissent ou préviennent le développement de nombreux cancers épithéliaux, en particulier à la tête et au cou. Ils favoriseraient apparemment la maturation des cellules et leur spécialisation, ce qui limite les divisions cellulaires. Depuis une dizaine d'années, on étudie l'effet chimiopréventif d'un rétinoïde synthétique, l'isotrétinoïne. En partie à cause de sa toxicité, ces essais ont été limités à des patients à haut risque : des grands fumeurs ou des alcooliques ayant ou ayant eu une tumeur à la tête ou au cou (ils risquent d'en avoir une autre). Pour ces personnes, les éventuels bienfaits de la chimioprévention l'emportent largement sur les inconvénients connus.

Dans les dix prochaines années, de nombreux tests d'éventuels agents chimiopréventifs approfondiront notre connaissance des mécanismes

Essais cliniques de chimioprévention

On teste l'effet protecteur de médicaments, de vitamines et de compléments minéraux. Certains protocoles chimiopréventifs sont prometteurs, mais les tests ont révélé la nocivité insoupçonnée de certains composés ou n'ont pas démontré leur efficacité réelle.

Prévention du cancer du poumon par la vitamine E et le bêta-carotène

Des doses quotidiennes de vitamine E ou de bêta-carotène, ou les deux à la fois, prises par voie orale, réduisent-elles le pourcentage de cancers du poumon ou d'autres cancers, chez des hommes fumeurs?

Essai sur : 29 133 hommes fumeurs pendant cinq à huit ans (commencé en 1985)

Observations :

- ▲ 18 pour cent d'augmentation des cancers du poumon dans le groupe traité au bêta-carotène
- ▼ 34 pour cent de diminution des cancers de la prostate pour le groupe prenant de la vitamine E
- Légère diminution, mais statistiquement non significative, du cancer du côlon et du rectum dans le groupe traité à la vitamine E

Test de l'efficacité de l'isotrétinoïne

Des doses quotidiennes d'isotrétinoïne (un dérivé de la vitamine A), prises par voie orale, réduisent-elles l'incidence d'une deuxième tumeur chez des personnes à risque, déjà traitées pour un cancer de la tête ou du cou?

Essai sur : 100 personnes à risques non cancéreuses pendant un an (commencé en 1983)

Observations : ▼ 83 pour cent de diminution des deuxièmes tumeurs

Test sur la population du Linxian (Chine)

Des doses journalières de quatre associations différentes de vitamines et de sels minéraux, prises par voie orale, réduisent-elles l'incidence de cancers de l'œsophage et de l'estomac chez les personnes à risque en Chine?

Essai sur : 29 584 personnes pendant six ans (commencé en 1985)

Observations : ▼ 21 pour cent de morts en moins par cancer de l'estomac chez les personnes prenant du bêta-carotène, de la vitamine E et du sélénium ; des études de suivi sont en cours

Essai de prévention du cancer du sein

Des doses de tamoxifène prises quotidiennement par voie orale réduisent-elles le taux de cancer du sein chez les femmes à risque ou de plus de 35 ans?

Essai sur : 16 000 femmes pendant cinq ans (commencé en 1992)

Observations : ● l'étude est en cours ; pas encore de résultats disponibles

et des avantages pratiques de la chimioprévention. On administre un composé synthétique, le difluorométhylornithine, à des groupes de 40 à 120 personnes, afin de déterminer son effet protecteur contre plusieurs types de cancers, dont ceux du sein, du col de l'utérus, du cerveau, de la prostate, de la vessie, du côlon et de la peau. Le composé limite l'activité d'une enzyme (la décarboxylase de l'ornithine) essentielle pour la multiplication cellulaire. Comme les composés anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels l'aspirine et l'ibuprofène, inhibent également cette enzyme, on en teste l'effet contre le cancer du côlon. Ces anti-inflammatoires ont des effets protecteurs variés, mais leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux, tels que des saignements ou des ulcères.

La meilleure façon de connaître le pouvoir préventif d'une molécule contre une maladie consiste à étudier le développement de la maladie chez des individus à haut risque ou dans la population entière. On administre le composé pendant de nombreuses années, puis on poursuit la surveillance plusieurs années après la fin de l'administration. Aujourd'hui, on examine ainsi les capacités préventives, contre le cancer de la prostate, du finastéride, déjà utilisé pour traiter une légère hypertrophie de la prostate. Le finastéride inhibe dans cet organe la conversion de la testostérone en un androgène plus puissant, lequel favoriserait le cancer. Le finastéride ou un placebo sera donné quotidiennement à 18 000 hommes adultes pendant sept ans, et les examens de

contrôle dureront plus de dix ans après l'arrêt du traitement.

En utilisant des biomarqueurs, on obtiendrait plus vite les résultats de ce type d'essais. Les biomarqueurs sont des modifications physiologiques qui se produisent au cours de la cancérogenèse. Si un traitement préventif réduit la fréquence de ces modifications dans une population, il réduit sans doute la fréquence de cancers. Les tests en cours d'agents chimiopréventifs contre le cancer du côlon détermineront l'efficacité du calcium, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres composés, par la fréquence des polypes intestinaux, un précurseur bénin du cancer du côlon. D'autres biomarqueurs sont en cours d'étude : mutations génétiques spécifiques, modification quantitative ou qualitative de certaines protéines dans le sérum et dans l'urine, pathologies de tissus, telles des lésions précancéreuses.

Des biomarqueurs aideraient aussi les médecins à évaluer les risques individuels de cancer. Nombre d'entre eux, telle la concentration en graisses dans le sang, sont utilisés par les cardiologues. Les futurs programmes de chimioprévention devraient les utiliser.

Informés des risques spécifiques de leurs patients, les médecins adapteraient à chacun des stratégies chimiopréventives qui entraveraient la cancérogenèse bien avant qu'elle n'évolue en une maladie invasive. Cette approche gagnera en efficacité avec l'identification de nouveaux agents chimiopréventifs prometteurs et avec les résultats des essais cliniques chez l'homme. À l'avenir, la chimioprévention sera un élément essentiel dans la lutte contre le cancer.

En direct, sans mot de passe, sans contrat, sans formation, vous qui recherchez des renseignements en :

THERMODYNAMIQUE CHIMIQUE

- ☐ Tables thermodynamiques,
- ☐ Propriétés thermochimiques,
- ☐ Constantes d'équilibre,
- ☐ Pressions de vapeur,
- ☐ Propriétés des alliages,
- ☐ Diagrammes de phases,
- ☐ etc.

Allez droit au but : consultez



36 17 THERMODATA

Une des banques de données les plus puissantes du marché, dans le domaine de la thermodynamique chimique minérale.

THERMODATA est en possession de nombreux renseignements, mis à jour en continu, qui sont nécessaires à la qualité de vos travaux : 45 000 références d'articles scientifiques sur la thermodynamique de 13 000 systèmes chimiques et les propriétés de plus de 4 000 substances et de leurs réactions en fonction de la température.

Développée depuis maintenant 20 ans, en collaboration avec le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le Centre national de la recherche scientifique et l'Institut national polytechnique de Grenoble, cette banque de données factuelles et bibliographiques, en permanente évolution et d'une qualité reconnue par les spécialistes, est aujourd'hui accessible à tous sans aucune formalité, par Minitel.

[Kiosque d'informations professionnelles \(5.5/Ftc/mn\)](#)

THERMODATA
B.P. 66
38402 SAINT-MARTIN-D'HÈRES CEDEX
Tél : 04 76 42 76 90
Fax : 04 76 63 15 37

Peter GREENWALD dirige le département de prévention de l'Institut américain du cancer.

S.G. NAYFIELD, J.E. KARP, L.G. FORD, A. DORR et B.S. KRAMER, *Potential Role of Tamoxifen in Prevention of Breast Cancer*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, n° 20, pp. 1450-1459, 16 octobre 1991.

C.W. BOONE, G.J. KELLOFF et V.E. STEELE, *Natural History of Intraepithelial Neoplasia in Humans with Implications for Cancer Chemopreventive Strategy*, in *Cancer Research*, vol. 52, n° 7, pp. 1651-1659, 1^{er} avril 1992.

K. EL-BAYOUMY, *Evaluation of Chemopreventive Agents against Breast Cancer and Proposed Strategies for Future Clinical Intervention Trials*, in *Carcinogenesis*, vol. 15, n° 11, pp. 2395-2420, novembre 1994.

G.J. KELLOFF et al., *Approaches to the Development and Marketing Approval of Drugs That Prevent Cancer*, in *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 4, n° 1, pp. 1-10, janvier 1995.

P. GREENWALD, G. KELLOFF, C. BURCH-WHITMAN et B.S. KRAMER, *Chemoprevention*, in *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 45, n° 1, pp. 31-49, janvier 1995.

Les risques des traitements hormonaux substitutifs

Roberto Cusi



Les progrès sanitaires et médicaux ont allongé la vie dans les pays industrialisés : les femmes y seront bientôt ménopausées pendant environ un tiers de leur vie. Devront-elles utiliser des traitements hormonaux substitutifs ? Aux États-Unis, depuis les années 1960, les médecins prescrivent des traitements courts à base d'œstrogènes pour atténuer les symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur ou sécheresse vaginale. Plus récemment, ils ont constaté que ces traitements, donnés plus longtemps, réduisent les risques de maladies cardio-vasculaires et d'ostéoporose (une perte de matière osseuse qui favorise les fractures), ainsi que la mortalité associée. Ces avantages seraient toutefois contrebalancés par une augmentation du risque de cancer, notamment du sein et de l'utérus (le cancer du sein est le principal cancer mortel pour les femmes en France). Cette crainte du cancer du sein est à l'origine de la controverse centrée sur les traitements hormonaux de la ménopause.

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité féminine, en France comme aux États-Unis. En 1993, environ 95 000 femmes en sont décédées (250 000 aux États-Unis). Les cancers tiennent le second rang avec 56 000 décès (245 000 aux États-Unis). Les trois principaux cancers (du sein, du côlon et du rectum, et du poumon) ont respectivement tué 11 000, 8 000 et 3 000 femmes en France (43 000, 29 000 et 55 000 femmes aux États-Unis, en 1992).

Quels sont les effets des traitements hormonaux sur les maladies cardiaques, l'ostéoporose et le cancer ? L'utilisation continue d'œstrogènes pendant plusieurs années diminuerait le risque de maladie cardio-vasculaire de plus de 50 pour cent. Elle préviendrait aussi efficacement les fractures dues à l'ostéoporose. Les fractures du col du fémur, qui touchent plus de 45 000 femmes

chaque année en France (175 000 aux États-Unis), réduisent la mobilité, la qualité et la durée de la vie. La prise d'œstrogènes réduit les fractures du col du fémur de 30 à 40 pour cent ; les autres types de fractures diminuent dans les mêmes proportions. En outre, les traitements hormonaux substitutifs protégeraient contre la maladie d'Alzheimer, et leurs effets de préservation des voies génitales et de prévention de l'atrophie des tissus sont bien établis.

Les œstrogènes auraient une efficacité maximale s'ils étaient administrés en continu, dès le début de la ménopause. La protection des os, en effet, diminue rapidement après l'interruption du traitement.

La prise régulière d'œstrogènes augmente le risque de cancer de l'utérus d'un facteur six. Toutefois, ce cancer est souvent diagnostiqué tôt, ce qui permet de prévenir beaucoup de décès. En outre, l'addition d'un progestatif, une autre hormone, réduit fortement le risque de cancer de l'utérus. De nombreux médecins prescrivent donc souvent œstrogènes et progestatif simultanément, afin d'obtenir les effets des œstrogènes sur le cœur et les os sans augmenter le risque de cancer de l'utérus.

Œstrogènes et cancer du sein

Quelles sont les conséquences des traitements substitutifs sur le cancer du sein ? De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les hormones sexuelles jouent un rôle dans le déclenchement du cancer du sein. Selon d'autres études, diversement conduites, un traitement hormonal durant moins de cinq ans n'augmenterait pas le risque de cancer du sein, mais ce risque augmenterait de 15 à 40 pour cent après une administration prolongée d'œstrogènes, avec ou sans progestatif. Autrement dit, les traitements hormonaux substitutifs, qui ont des effets positifs sur les maladies cardio-vasculaires et l'ostéoporose,

augmenteraient légèrement le risque de cancers du sein.

Enfin on ignore souvent que les traitements hormonaux substitutifs protègent les femmes contre un autre cancer mortel, le cancer du côlon : les femmes traitées ont moitié moins de risques de décéder d'un cancer du côlon que celles qui ne prennent pas d'hormones.

L'Institut national de la santé des États-Unis a lancé un essai clinique sur 15 ans avec des femmes ménopausées, afin d'évaluer l'intérêt global des traitements hormonaux substitutifs. Des femmes qui ont subi une hystérectomie, et ne risquent plus le cancer de l'utérus, prendront des œstrogènes ou un placebo ; celles dont l'utérus est intact prendront des œstrogènes et un progestatif ou un placebo. Cette étude, centrée sur les maladies cardiaques et sur les fractures dues à l'ostéoporose devrait aussi apporter des informations sur les cancers du sein, de l'ovaire et du côlon. Les premiers résultats sont attendus pour le début du siècle prochain. En France, une enquête épidémiologique sur 100 000 femmes a été entreprise il y a six ans. Les résultats n'en sont pas encore connus.

En attendant, les femmes doivent choisir en fonction de leur situation et de leur état de santé. À celles qui choisissent de ne pas prendre d'hormones, les médecins doivent présenter les autres moyens pour diminuer les risques cardio-vasculaires et d'ostéoporose : le cœur est protégé par l'arrêt du tabac, la pratique régulière du sport, la consommation d'aspirine, et par les traitements de problèmes de tension artérielle, de cholestérol ou de diabète ; la perte osseuse est combattue par le sport, la consommation de calcium et l'utilisation judicieuse de médicaments. Pour beaucoup de femmes, toutefois, les avantages des traitements hormonaux l'emportent de beaucoup sur le risque de cancer du sein.

Nancy DAVIDSON est sénologue à l'Université Johns Hopkins.

Le dépistage du cancer

DAVID SIDRANSKY

En apprenant à détecter la présence des tumeurs avant l'apparition des symptômes, on sauvera plus de vies qu'en traitant les cancers déjà avancés.

Une femme va chez son médecin parce qu'elle a une boule dans un sein. Le médecin palpe le sein, et c'est alors le début d'une histoire hélas trop familière : une biopsie confirme le diagnostic de cancer du sein. Une intervention chirurgicale élimine la tumeur et, parfois, la totalité du sein, tandis que les cancérologues luttent contre les métastases par radiothérapie et par chimiothérapie. Le plus souvent, l'issue de ce scénario est fatale, car la tumeur a été découverte trop tard.

Lorsque les symptômes apparaissent, tels des douleurs, le saignement

d'un organe ou un nodule détectable, les tumeurs sont déjà composées de millions de cellules. Malgré la chirurgie, beaucoup de ces cancers avancés réapparaissent, parce que les cellules cancéreuses se sont disséminées dans l'organisme ; les chances de survie sont réduites. Les petites tumeurs ont peu de risques d'être déjà disséminées et sont plus faciles à éradiquer.

Les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont contribué à la mise au point d'une série de tests prometteurs pour évaluer la probabilité qu'un individu en vienne à souffrir de cancer et pour détecter les tumeurs avant qu'elles ne soient trop grosses. D'autres tests pourraient déterminer la meilleure chimiothérapie pour un patient donné, ou la probabilité de réapparition d'une tumeur après une intervention chirurgicale. Ces tests ne nécessiteront pas d'examen invasif : ils seront réalisés à partir d'échantillons d'urine, de selles ou de sang. Malgré l'importance croissante des nouveaux traitements (comme la thérapie génique), beaucoup de médecins pensent que la lutte contre le cancer profitera davantage des avancées du diagnos-



tic précoce et de l'amélioration du suivi, parce que l'on apprendra à déterminer le moment où les traitements sont le plus efficaces.

Un héritage génétique

Comme pour beaucoup d'autres maladies, la propension à être atteint d'un type de cancer peut être héritée : des mutations de gènes spécifiques, transmises de parents à enfants, favorisent l'apparition de certains cancers du sein ou du côlon, de mélanomes ou d'autres cancers plus rares. Des biologistes mettent aujourd'hui au point des tests simples pour rechercher, dans l'ADN présent dans des échantillons de sang, des mutations de deux gènes de sensibilité au cancer du sein (*BRCA1* et *BRCA2*). Ces tests aideront à évaluer le risque d'un cancer du sein chez la femme jeune. Une femme dont l'ADN présente cette mutation a une probabilité supérieure à la moyenne (mais aucune certitude) d'avoir un cancer du sein, généralement avant l'âge de 40 ans ; les hommes qui ont cette mutation, eux, ont un risque accru de cancer du sein et, peut-être, de la prostate.

Inversement, une femme dont l'ADN ne porte pas cette mutation n'aura pas un risque de cancer du sein plus élevé que le reste de la population (une femme sur huit contractera cette maladie au cours de sa vie). Ce test permettra aux médecins de surveiller les membres des familles génétiquement prédisposés à la maladie. La mammographie et d'autres méthodes de dépistage classiques détecteront alors les tumeurs lorsqu'elles sont encore petites. Ces tests génétiques sont justifiés dans les familles à risque (dix pour cent des cancers) ; des tests génétiques pour

Les syndromes de quelques cancers familiaux

Syndrome*	Cancers	Gène	Coût des tests d'ADN**
Mélanome familial	Mélanome, pancréas	<i>MTS1/p16</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 000-3 000 francs
Cancer héréditaire du sein ou des ovaires	Sein, ovaires, autres	<i>BRCA 1</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 000-10 000 francs
Cancer héréditaire du sein	Sein, autres	<i>BRCA 2</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 000-10 000 francs
Cancer héréditaire du côlon (sans polypose)	Côlon, utérus, autres	<i>MSH2, MLH1, PMS1, PMS2</i> (gènes suppresseurs de tumeurs)	2 000-10 000 francs
Syndrome de Li-Fraumeni	Cerveau, sarcome, autres	<i>p53</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 500-3 500 francs
Néoplasie endocrinienne multiple	Thyroïde médullaire, autres	<i>RET</i> (oncogène)	1 500-2 500 francs

* Les syndromes peuvent être ceux de plusieurs sortes de cancers.

** Les coûts dépendent de la quantité de tests requise.

Maria Sutton

mesurer le risque de cancer du côlon apparaîtront également.

La mise au point de tels tests suscite des problèmes sociaux et psychologiques : les législateurs ont déjà commencé à promulguer des lois pour éviter la discrimination par les assureurs ou les employeurs à l'égard des personnes porteuses de mutations génétiques ; et la connaissance d'une prédisposition génétique peut devenir un fardeau psychologique pour les personnes dépistées (voir l'encadré page 79).

En outre, des problèmes techniques subsistent. Malgré les progrès des techniques génétiques, la mise au point de tests fiables, qui détectent à coup sûr les mutations cancérogènes dans un gène donné, reste un défi. L'utilisation de tels tests améliorera-t-elle le taux de survie des patients ? Quelques cancérologues objectent qu'une série d'exams, telles les mammographies, motivées par un test positif, pourraient ne pas détecter

une tumeur suffisamment tôt pour augmenter les chances de guérison de la patiente. Néanmoins, les études de familles qui présentent un risque important de cancer du côlon indiquent que le suivi, la chimioprévention (voir *La chimioprévention du cancer*, par Peter Greenwald, page 70) et, dans certains cas, l'ablation du côlon réduisent efficacement la mortalité associée à la maladie.

La recherche des mutations

L'ablation chirurgicale des organes ou risque d'apparaître un cancer (le côlon ou le sein) n'est pas une protection absolue. Elle n'évite pas toujours la formation des tumeurs, parce qu'elle n'élimine pas toutes les cellules qui peuvent devenir cancéreuses : après une mastectomie, des tissus mammaires cancéreux peuvent subsister. Les limitations intrinsèques des tests de prédisposition montrent le besoin d'une meilleure stratégie de détection précoce des petites tumeurs, encore peu malignes. L'amélioration du dépistage aiderait les familles à risque, mais également la population en général.

Que les mutations génétiques soient héritées, comme dans les cas de cancers familiaux, ou acquises au cours de

CHROMOSOME 2

CHROMOSOME 3

CHROMOSOME 7



LA PRÉDISPOSITION AU CANCER est parfois révélée par des études génétiques. Les chercheurs de l'Université Johns Hopkins étudient un gène lié au cancer du côlon chez les membres de la famille Lueder, représentée ici. Ces gènes sont aussi associés aux cancers des voies urinaires ; ils figurent sur des régions (en gris sur le schéma) de trois chromosomes.

Tomato Nataraj

la vie, les cancers résultent d'altérations de l'ADN, la molécule qui stocke les informations génétiques. Les cellules n'acquièrent une capacité de prolifération incontrôlée et d'invasion des autres tissus qu'après l'apparition de mutations dans plusieurs gènes cancérogènes. Les progrès de la cancéro-

logie ont montré que de petits groupes de cellules précancéreuses (encore bénignes, mais sur le chemin du développement cancéreux) ou cancéreuses présentent souvent des changements génétiques détectables.

Les analyses cytologiques existantes, tel l'examen d'un frottis cellu-

laire au microscope, permettent rarement d'identifier de petits nombres de cellules anormales : les changements de taille ou de forme sont difficilement perceptibles. En revanche, l'analyse de l'ADN révèle la présence d'un petit nombre de cellules porteuses de mutation génétique libérées par un organe cancéreux dans les fluides de l'organisme (comme l'urine, les expectorations ou les écoulements mammaires). La technique d'amplification des gènes (*Polymerase Chain Reaction*, ou PCR) fabrique des millions de copies d'une molécule d'ADN provenant d'une cellule précancéreuse ou cancéreuse. Ainsi une seule goutte de fluide corporel suffit pour l'analyse.

L'ADN copié par PCR peut ensuite être hybridé : on sépare les deux brins de la double hélice d'ADN et l'on étudie la réassociation de ces brins avec des sondes génétiques constituées d'un brin d'ADN qui contient une mutation spécifique présente dans les cellules cancéreuses. Lorsque l'ADN testé se lie à la sonde, on déduit qu'il contient la mutation recherchée (l'association est révélée par un traceur radioactif ou par un colorant fluorescent, lié à la sonde : voir l'encadré, page 80).

À l'Université de médecine Johns Hopkins, nous étudions les mutations révélatrices du cancer dans les expectorations, l'urine et les selles. Il y a plusieurs années, notre équipe a détecté des mutations de l'oncogène *ras* en étudiant les selles de patients qui avaient des polypes (des excroissances précancéreuses) du côlon ou de patients atteints de cancer du côlon.

Nous avons alors cherché si la recherche de mutations du gène *ras* dans les selles serait une méthode de dépistage efficace : nous espérons détecter les polypes avant leur visualisation par coloscopie (l'examen endoscopique du côlon), afin d'avancer leur ablation et de réduire les risques de cancer.

Dans les années à venir, l'identification des mutations du gène *ras* pourrait devenir courante dans les laboratoires d'analyses médicales, mais ce n'est pas une panacée : quand on cherche les diverses mutations d'un même gène, les méthodes actuelles sont fastidieuses et coûteuses, parce qu'on doit utiliser une sonde différente pour rechercher chaque mutation. Une autre méthode de détection utilise des seg-

Susceptibilités au cancer colorectal

Les susceptibilités génétiques héréditaires sont dues à l'altération d'un gène, qui peut être transmise d'une génération à l'autre. Elles sont à l'origine de dix pour cent des cancers du côlon et du rectum, et concernent, en France, 3 000 nouvelles personnes et leur famille chaque année. Au Laboratoire de génétique des tumeurs de l'Institut Curie, nous avons mis au point des tests qui permettent d'établir le risque de cancer du côlon ou du rectum des personnes appartenant à des familles dans lesquelles existe une prédisposition génétique. Deux prédispositions sont aujourd'hui caractérisées, la polyposse adénomateuse familiale et le syndrome HNPCC.

La polyposse adénomateuse familiale se manifeste par le développement de centaines, voire de plusieurs milliers, de polypes, nommés adénomes, sur le côlon et le rectum. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, la croissance et la transformation d'un ou de plusieurs de ces polypes en cancer est inéluctable. L'intervention chirurgicale doit donc être entreprise avant l'apparition du cancer. Son but est de supprimer le risque de survenue d'un tel cancer. Les polypes apparaissent généralement dès l'âge de 10-12 ans, mais la transformation d'un polype en cancer ne se fait que très exceptionnellement avant l'âge de 20 ans. En revanche, en l'absence de traitement, ces polypes dégénèrent en cancer chez la plupart des patients avant l'âge de 40 ans. Idéalement, le traitement doit donc être réalisé avant l'âge de 20 ans.

La recherche de l'altération génétique responsable se fait à partir d'un prélèvement sanguin. L'efficacité des méthodes actuelles permet son identification dans près de 90 pour cent des cas. La surveillance, restreinte aux seules personnes porteuses de l'altération génétique, consiste en des coloscopies annuelles à partir de 11 ans.

Le syndrome HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polyposse) repose sur une histoire familiale que l'on peut résumer selon les trois critères suivants : au moins trois sujets ont été atteints de cancer colique ou rectal au sein de la même famille ; ces malades sont unis par un lien de parenté au premier degré (parent, fratrie) ; l'un au moins s'est révélé avant l'âge de 50 ans.

Les malades ou d'autres membres de leur famille peuvent avoir développé des cancers d'autres sites, en particulier de l'utérus. Les cancers sont le siège d'altérations génétiques caractéristiques dans plus de 90 pour cent des cas. Dans les familles répondant à ces critères, y compris lorsque aucune altération génétique causale n'a pu être identifiée, une surveillance coloscopique doit être proposée, à un rythme biennal, dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge au diagnostic de cancer le plus précoce dans la famille, s'il survient plus tôt, ainsi qu'une surveillance gynécologique annuelle chez les femmes après 30 ans, consistant en une échographie endovaginale, éventuellement complétée d'un frottis aspiratif.

La proportion des syndromes HNPCC associée à une mutation génétique constitutionnelle n'est pas établie. Elle est estimée à 70 pour cent. La recherche de cette mutation se fait de la même manière que dans la polyposse adénomateuse.

Sylviane OLSCHWANG, Unité INSERM 434, Institut Curie, Paris

ments d'ADN répétitifs, nommés séquences microsatellites. Ces dernières ne contribuent pas au fonctionnement cellulaire, car elles ne codent pas de protéines ; elles sont pourtant très utiles pour le dépistage du cancer et pour l'identification génétique des suspects dans les enquêtes criminelles. L'absence d'une partie de ces séquences (ou une modification de leur taille) indique l'existence d'une mutation : une portion de chromosome contenant des séquences microsatellites a été détruite.

Lors d'une étude restreinte, nous avons recherché les séquences microsatellites anormales dans l'urine de patients présentant des symptômes de tumeur de la vessie. Nous avons trouvé des différences dans les séquences microsatellites de l'ADN extrait de l'urine et

dans les séquences de l'ADN extrait du sang : la vessie rejette des cellules cancéreuses dans l'urine, mais pas dans le sang, qui sert donc d'échantillon de contrôle. Pour 19 des 20 patients testés, nous avons découvert des modifications des séquences microsatellites révélatrices de l'absence d'une région chromosomique entière. Puis nous avons retrouvé ces mêmes anomalies dans des biopsies de tumeurs prélevées aux patients. Les patients non cancéreux ne présentent pas ces altérations. Bien que le test soit passé à côté d'un cas, le taux de détection, égal à 95 pour cent, est supérieur au taux de détection par des techniques plus classiques, telles que l'observation de frottis pour le dépistage des cancers du col de l'utérus.

Ces tests des séquences microsatellites sont plus simples et moins coûteux

que les recherches de mutations de gènes tels que *ras*. Ils peuvent être entièrement automatisés : les biologistes n'ont besoin que d'une goutte de sang et d'urine. Des machines à PCR dupliquent alors l'ADN et recherchent les séquences microsatellites, révélant rapidement les tumeurs invisibles de la vessie. Les essais de plus grande envergure semblent confirmer nos premiers résultats. Il reste à déterminer si cette méthode est adaptable à tous les types de cancers.

On pourrait également dépister des cancers en cherchant les protéines produites par des gènes mutés ou par les gènes normaux de cellules cancéreuses. Ainsi la PSA est un antigène spécifique de la prostate (*Prostate-Specific Antigen*), qui circule dans le sang de personnes atteintes de cancer de la

Les tests génétiques sont-ils prématurés ?

L'apparition de tests de dépistage des mutations génétiques transmises qui prédisposent au cancer a déclenché une polémique médicale. Dans les années 1980, des cancérologues ont découvert un premier marqueur de la prédisposition au cancer, une mutation génétique à l'origine du rétinoblastome, ou tumeur maligne de l'œil. Puis, au milieu des années 1990, la découverte de gènes associés au cancer du sein et la mise au point de tests de prédisposition à cette maladie ont suscité un débat public : que faire quand le test est positif ?

Cette question est difficile, parce que l'interprétation des résultats des tests est encore floue. Si un test indique la présence d'une mutation génétique, une femme avec des antécédents de cancer du sein dans sa famille a 85 pour cent de risque (mais pas de certitude) de contracter la maladie. D'autre part, le risque demeure inconnu pour une femme porteuse de la mutation, mais dont aucun parent n'a contracté la maladie.

Une femme qui connaît les résultats du test doit faire un choix difficile. Un test négatif peut donner une confiance injustifiée : le risque reste identique à celui du reste de la population pour les cancers non génétiques, qui représentent la quasi-totalité des cas. Il peut également résulter d'une imprécision du test.

Un test positif ne facilite pas non plus le choix. Une surveillance accrue peut être inefficace, car les mammographies ne détectent pas toutes les tumeurs, et l'ablation préventive des deux seins ne prévient pas la réapparition de tumeurs dans les tissus restants.

En outre, certains s'inquiètent de l'usage abusif que pourraient faire assureurs et employeurs des résultats de tests. Certains États américains ont déjà promulgué des lois pour empêcher les compagnies d'assurances d'établir une discrimination de leurs clients en fonction de tests génétiques. En outre, une loi fédérale mettant hors la loi ce type de discrimination est en cours d'élaboration. Jusqu'à ce que ces problèmes soient résolus, les centres de recherche sur le cancer ont demandé que les tests ne soient effectués que pour poursuivre les efforts de recherche.

Néanmoins, la course aux tests a commencé. Une clinique propose un test pour une mutation qui prédispose au cancer du sein, trouvée préférentiellement chez les femmes juives ashkénazes. Deux sociétés, *Myriad Genetics* et *Oncor-Med*, ont mis au point des tests plus complets, qui dépistent des mutations variées des deux gènes du cancer du sein les mieux connus, *BRCA1* et *BRCA2*. Ces tests devraient être utilisés couramment à l'hôpital d'ici quelques années.

Déjà les milieux médicaux commencent à accepter l'utilisation de ces tests hors des structures de recherche. L'Association américaine d'oncologie clinique s'est dissociée d'autres groupes, en recommandant que les tests soient autorisés aux personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Les partisans des tests estiment qu'il est inadmissible de ne pas utiliser des informations qui pourraient sauver les patients ; les ambiguïtés et les inquiétudes associées aux tests peuvent être résolues par une assistance appropriée.

D. Sidransky préconise que les femmes qui ont une mutation génétique qui prédispose au cancer du sein se soumettent à un programme de surveillance et soient candidates pour des essais de nouveaux médicaments. Naturellement les patients seront inquiets de se savoir porteur d'une mutation, mais ne vaut-il pas mieux être inquiet que mort ?

Tous les médecins ne partagent pas ce point de vue. Francis Collins, qui dirige le Centre américain de recherche sur le génome humain, est inquiet, car il pense que l'on saura dépister les prédispositions héréditaires avant de savoir conseiller médicalement les patients : sans ces conseils, comment les patients et leurs familles prendront-ils des décisions dont dépend leur qualité de vie ?

CHROMOSOME 17



Gomo Narasimhan

prostate. En mesurant la concentration en PSA, on suit l'évolution du cancer de la prostate : une augmentation de la concentration en PSA révèle une résurgence de la malignité. Le test pourrait être un outil fiable pour le dépistage précoce. Beaucoup de médecins l'utilisent aujourd'hui pour détecter les tumeurs de la prostate.

Les marqueurs enzymatiques

La recherche de la télomérase, une enzyme active dans les cellules tumorales, est un autre test simple et prometteur utilisé pour le dépistage et le suivi. Cette enzyme agit sur les télomères (les extrémités des chromosomes), dont la taille diminue à chaque division cellulaire. Lorsque les télomères d'une cellule deviennent trop courts, la cellule se détruit par un mécanisme d'apoptose qui permet à l'organisme de se débarrasser des cellules vieillissantes. La télomérase est absente de la plupart des cellules normales, mais dans les cellules tumorales, elle bloque le raccourcissement des télomères, ce qui immortalise les cellules.

Cette enzyme peut donc servir de marqueur précoce des cellules cancéreuses. En théorie, la recherche de la télomérase permettrait de détecter tous les cancers à partir des fluides corporels et des tissus. Aussi, la Société californienne *Geron* met au point un test de mesure de l'activité de la télomérase.

Les recherches de protéines spécifiques permettront-elles le dépistage des cancers ? Beaucoup de tels dosages n'ayant pas la fiabilité nécessaire, les recherches de spécificités génétiques des cellules tumorales s'accroissent.

Les médecins cherchent notamment à savoir si les tumeurs risquent de grossir et de se disséminer dans l'organisme, car ils ont besoin de savoir si la chirurgie doit être complétée par une chimiothérapie ou par une radiothérapie. Après une opération, les cancérologues analysent des échantillons de tissu pour s'assurer que la totalité de la tumeur a bien été enlevée. Les cellules tumorales peuvent néanmoins se répandre dans les ganglions lymphatiques avoisinants. Le nombre des ganglions envahis après l'ablation de la tumeur est important pour l'établissement du pronostic.

Le diagnostic d'Hubert Humphrey, 27 ans plus tard

La puissance des nouveaux outils de diagnostic moléculaire est apparue en 1994, lorsque nous avons montré que le vice-président américain Hubert Humphrey, mort d'un cancer de la vessie, souffrait de sa maladie 27 ans avant sa mort.

En 1967, Humphrey remarqua du sang dans ses urines, mais les tests d'alors ne trouvèrent pas de cellules anormales dans les urines. Aucun traitement ne fut prescrit. Le diagnostic de cancer de la vessie ne fut posé qu'en 1976 : Humphrey fut traité par radiothérapie et par chirurgie, mais il mourut lors d'une résurgence de la maladie.

Muriel Humphrey Brown, sa veuve, nous a autorisés à étudier les échantillons d'urine prélevés en 1967 et un échantillon de tumeur prélevé en 1976. Aujourd'hui, nous savons que certaines mutations du gène *p53* sont un marqueur de cancer de la vessie, mais nous voulions savoir si l'une de ces mutations était détectable dans l'urine de 1967. Nous avons d'abord confirmé que, dans la tumeur d'Humphrey, le gène *p53* portait une telle mutation (*schémas inférieurs*). En extrayant et en copiant l'ADN, nous avons identifié une mutation dans la tumeur : sur le gène *p53*, l'une des sous-unités constitutives de l'ADN, une adénine, est remplacée par une thymine. Nous avons alors synthétisé une sonde constituée d'un brin d'ADN muté capable de reconnaître (en s'appariant) une molécule d'ADN présentant la même mutation. Nous avons marqué radioactivement les brins d'ADN pour localiser la sonde.

D'autre part, nous avons utilisé la technique d'amplification de gènes pour copier l'ADN du gène *p53* provenant de l'échantillon d'urine (*schémas supérieurs*). Nous avons alors inséré l'ADN produit dans des bactéries placées sur des membranes de Nylon. Dans les colonies de bactéries, les brins d'ADN sont séparés, de manière à s'apparier avec la sonde. Lorsque celle-ci est mise en contact avec les colonies (à droite), elle s'hybride avec l'ADN dans les bactéries contenant la mutation. La mutation était donc présente dans les urines d'Humphrey dès 1967.

Des méthodes analogues sont utilisées dans les nouveaux tests de dépistage. L'urine ou le sang sont mis au contact d'une sonde qui repère une mutation génétique liée au cancer. Le cas d'Humphrey montre l'intérêt des tests : un diagnostic plus précoce aurait pu conduire à un acte chirurgical salvateur, avant la formation des métastases.

Les médecins connaissent depuis longtemps les limitations de la « stadification », c'est-à-dire la recherche du pronostic à partir de l'évaluation de l'état d'avancement, ou stade, du cancer : l'examen au microscope de biopsies n'autorise pas toujours la détection d'une petite quantité de cellules cancéreuses. Notre équipe a récemment appliqué les techniques de biologie moléculaire à la détection de cellules malignes chez des patients atteints de cancer du larynx ou d'autres tumeurs de la tête et du cou. Malgré la chirurgie, ces cancers sont souvent récurrents. Dans une première étude, nous avons examiné des patients dont les tumeurs portent des mutations du gène *p53*. Ce gène est un suppresseur de tumeurs qui inhibe normalement la croissance anarchique des cellules ; lorsqu'il est inactif, les cellules deviennent souvent cancéreuses.

Nous avons mis au point des sondes moléculaires pour détecter le

gène *p53* dans les ganglions lymphatiques et dans les tissus voisins d'une zone d'où l'on avait ôté une tumeur. Dans plus de la moitié des cas, nous avons trouvé au moins une zone qui semblait normale au microscope, mais qui contenait des cellules porteuses des mêmes mutations du gène *p53* que les cellules tumorales. Ces cellules cancéreuses avaient migré dans le tissu voisin du ganglion lymphatique et n'avaient pas été éliminées par la chirurgie.

Le cancer est fréquemment réapparu chez les personnes où ce test génétique avait retrouvé des cellules tumorales, le site de résurgence étant souvent celui où nous avions détecté la présence de cellules malignes. En revanche, les patients où le test n'a pas trouvé de cellules tumorales après la chirurgie n'ont toujours pas rechuté. D'autres chercheurs ont également étudié ces mutations dans les ganglions lymphatiques de patients atteints de cancer du côlon.

On utilise un échantillon d'urine d'Humphrey datant de 1967

On duplique l'ADN en utilisant la PCR

ADN NORMAL

ADN MUTÉ

L'ADN est mis sur une membrane de nylon

SONDE ADN MUTÉE

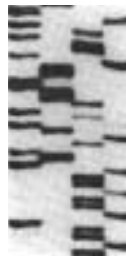
La sonde s'apparie avec l'ADN mutant

L'ADN est purifié et on séquence le gène *p53*.

Le séquençage révèle une mutation (flèche rouge) dans le gène *p53*.

On synthétise une sonde qui repère la mutation

On utilise un échantillon de la tumeur d'Humphrey, provenant d'une ablation chirurgicale effectuée en 1976.



Les marqueurs moléculaires comme le gène *p53* révèlent également l'effet des diverses chimiothérapies. Normalement, le gène *p53* détecte les dommages génétiques et déclenche le suicide cellulaire, ou apoptose. De nombreux médicaments anticancéreux agissent en endommageant les gènes des cellules, ce qui active le gène *p53* et déclenche l'apoptose. Les cellules tumorales dont le gène *p53* est détruit ou inactivé pourraient ne pas réagir à certains types de chimiothérapies. Chez les femmes qui souffrent de cancer du sein, avec des mutations du gène *p53*, des médicaments qui ne stimulent pas l'action apoptotique de *p53*, tel le taxol, sont aujourd'hui employés.

La recherche de gènes mutés ne suffit pas : les cancérologues ont besoin de connaître la localisation exacte des cellules malignes, afin de les éliminer. L'utilisation combinée des techniques d'imagerie (telles la résonance magnétique ou la tomographie) et des marqueurs biologiques devrait permettre

de détecter ces cellules. Malgré les avantages du dépistage moléculaire, la plupart des résultats examinés ici nécessitent une validation par des essais de grande envergure. Je pense pourtant que, d'ici cinq ans, le dépistage moléculaire sera un examen courant dans de nombreux hôpitaux. On ne dépistera sans doute pas tous les cancers par un test unique, car chaque cancer a sa propre signature moléculaire et nécessite son propre test.

Cependant, les changements génétiques conduisant au cancer pourraient aussi devenir le point faible de la maladie. On entrevoit l'époque où un minuscule échantillon de sang, de tissu ou de divers fluides de l'organisme indiquera la présence d'une tumeur nouvelle (dans le poumon, le sein, le côlon ou tout autre organe). Si ces tests indiquent assez tôt la présence des tumeurs, le pronostic sera changé : un résultat positif ne sera plus l'annonce d'un drame inévitable, mais le début d'un traitement efficace.

David SIDRANSKY est cancérologue à l'Université de médecine Johns Hopkins.

R.H. HRUBAN, P. VAN DER RIET, Y.S. EROZAN et D. SIDRANSKY, *Molecular Biology and the Early Detection of Carcinoma of the Bladder – The Case of Hubert H. Humphrey*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 330, n° 18, pp. 1276-1278, 5 mai 1994.

David SIDRANSKY, *Molecular Screening: How Long Can We Afford to Wait?*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 86, n° 13, pp. 955-956, 6 juillet 1994.

N.A. HOLTZMAN, *Discovery, Transfer and Diffusion of Technologies for the Detection of Genetic Disorders: Policy Implications*, in *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 10, n° 4, pp. 562-572, automne 1994.

Caryn LERMAN et Robert T. CROYLE, *Emotional and Behavioral Responses to Genetic Testing for Susceptibility to Cancer*, in *Oncology*, vol. 10, n° 2, pp. 191-199, février 1996.

L'imagerie des tumeurs

MARYELLEN GIGER • CHARLES PELIZZARI

De nouveaux appareils produisent des images en trois dimensions de l'intérieur du corps et interprètent automatiquement le paysage anatomique.

Au cours des cinq dernières années, les progrès des techniques d'imagerie médicale ont permis aux radiologues de prendre des clichés du corps humain avec une netteté et une résolution incomparable. Simultanément, l'augmentation de la puissance des ordinateurs a favorisé la mise au point de techniques d'analyse de ces images.

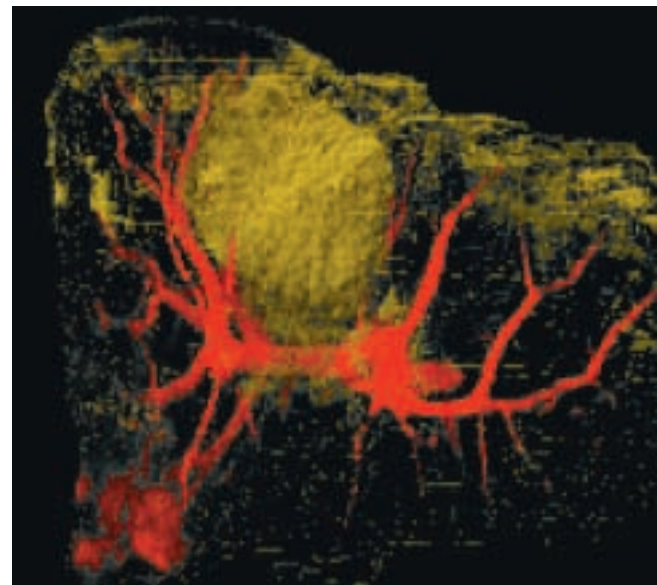
Alors que les radiologues privilégiaient les techniques d'imagerie en temps réel comme la tomographie par émission de positons (TEP) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les cancérologues identifiaient des besoins différents : pour dépister précocement les tumeurs, ils doivent distinguer des particularités subtiles des tissus cancéreux. Toutefois, aujourd'hui encore, les techniques d'imagerie n'identifient pas les tumeurs avec certitude ; elles guident seulement des exa-

mens plus directs comme les biopsies ou la chirurgie. Les échantillons de tissus prélevés sont ensuite analysés.

L'affichage en trois dimensions et le diagnostic assisté par ordinateur sont deux nouvelles techniques utiles pour le dépistage et le traitement du cancer. La technique d'affichage emploie une méthode de visualisation analogue à celles qui sont utilisées en sciences de la Terre ou en astronomie : on compile des informations issues de plusieurs sources pour obtenir une image unique et cohérente. Le diagnostic assisté par ordinateur utilise des algorithmes d'intelligence artificielle, qui analysent les mammographies et les radiographies pulmonaires pour déceler les éventuelles tumeurs. Ces techniques sortent aujourd'hui des laboratoires. Elles aident les médecins à faire un diagnostic précis et à choisir le traitement le mieux adapté.

L'imagerie en trois dimensions

Sur les images formées par tomographie aux rayons X, les os sont des formes très claires, mais les tissus mous, comme les muscles, les vaisseaux sanguins et les tumeurs, sont peu contrastés. Pour faire ressortir les vaisseaux sanguins, les radiologues injectent des agents de contraste contenant des atomes lourds comme l'iode. Cependant, les nouvelles techniques de traitement numérique des images procurent un contraste encore meilleur. Naguère, les médecins devaient analyser des séries de coupes, à deux dimensions, parce que les ordinateurs avaient une puissance insuffisante. Aujourd'hui, les nouveaux ordinateurs et programmes graphiques forment en quelques secondes des images tridi-



1. LA PRÉSENTATION d'images formées à partir des examens par rayons X aide les médecins à identifier les tumeurs et à prescrire un traitement. L'image de gauche montre un foie normal et une partie

du torse vu du dessus. Sur une image plus détaillée (au centre), on distingue un foie cancéreux : le tissu hépatique normal a été rendu transparent, le tissu tumoral a été coloré en jaune et les artères en

mensionnelles que l'on peut faire tourner ou agrandir.

L'informatique permet une représentation en couleur des images, de sorte que les différentes absorptions des rayons X apparaissent immédiatement (voir la figure 1). Sur les images tridimensionnelles, on distingue alors les divers tissus et l'on comprend mieux la structure des tumeurs, ainsi que leurs relations avec les tissus normaux environnants : on distingue si une tumeur a envahi des tissus vitaux ou si elle enveloppe des vaisseaux sanguins, ce qui compliquerait l'intervention chirurgicale.

D'autres techniques d'imagerie médicale, comme l'imagerie par résonance nucléaire, la tomographie par émission de positons et la tomographie par émission de photons uniques, donnent des images tridimensionnelles d'aspects variés de la physiologie : circulation sanguine, respiration, métabolisme du glucose, etc. La résonance magnétique nucléaire, par exemple, est sensible à la différence de composition chimique des éléments et à la quantité d'eau et de graisse : les tumeurs, dont la consistance diffère de celle des tissus normaux, apparaissent clairement sur les images ; les os normaux contiennent relativement peu d'eau et apparaissent donc sombres. En revanche, les techniques de tomographie par émission de particules

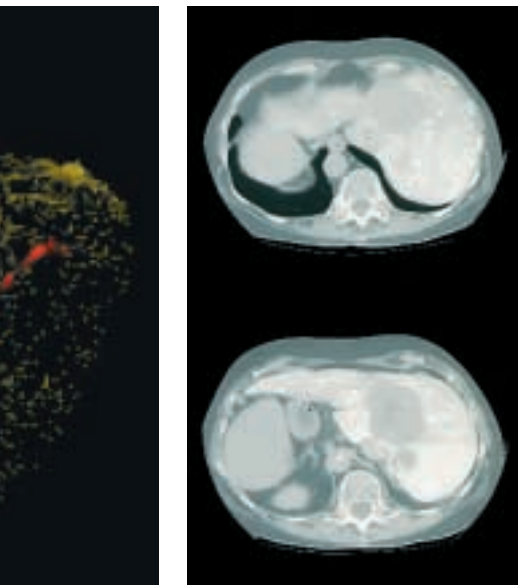
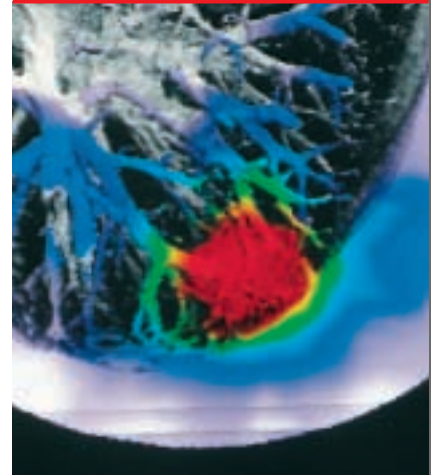
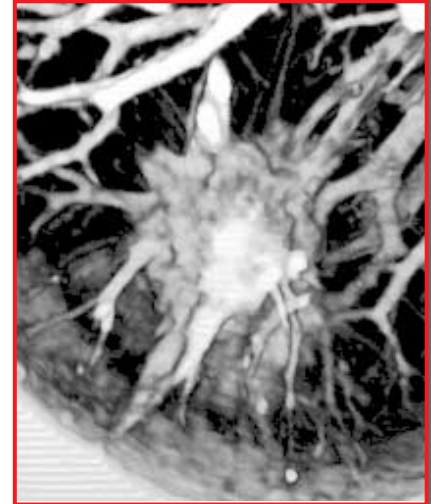
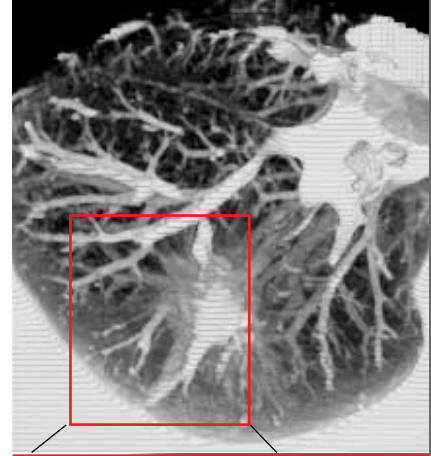
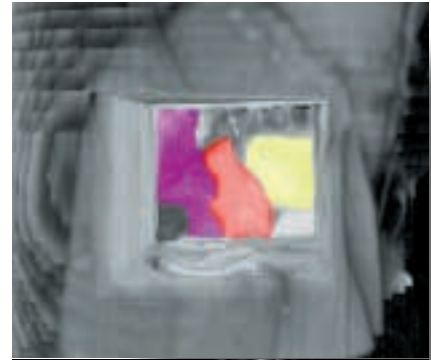
2. LES RECONSTITUTIONS en trois dimensions aident les oncologues à déterminer le meilleur traitement. Des programmes d'affichage masquent les motifs gênants ou inutiles (comme dans l'image de la prostate, en haut). Les régions intéressantes sont agrandies, comme pour la tumeur du poumon des deux images centrales. On combine aussi ces images à des tomographies classiques et à d'autres informations (image du bas). Les contours colorés indiquent les doses de radiation qui seraient reçues lors d'une radiothérapie pour une configuration donnée du faisceau d'irradiation ; les doses les plus faibles sont en bleu et vert ; les plus fortes sont en rouge.

fournissent uniquement des images représentant des fonctions physiologiques. Leur résolution est inférieure à celle de la tomographie aux rayons X ou de l'imagerie par résonance magnétique, mais elles apportent une information physiologique supplémentaire.

Aujourd'hui, on utilise souvent chacune de ces techniques indépendamment. Bien que les informations fournies par chaque technique d'exploration aident à apprécier la localisation et l'étendue des tumeurs, ainsi que la structure des tissus proches, l'utilisation combinée de plusieurs de ces techniques est utile. En combinant des données de tomographie par émission avec des images de résonance magnétique ou de tomographie classique, les radiologues peuvent déterminer plus précisément l'activité métabolique de différentes parties de tissus normaux ou cancéreux. On peut aussi superposer aux images d'autres informations, comme les doses de radiation. Les radiothérapeutes peuvent alors prévoir comment les divers tissus seront irradiés (voir la figure 2, en bas).

Le diagnostic assisté par ordinateur

Non seulement de nouveaux appareils donnent une vue améliorée de l'intérieur du corps, mais des programmes facilitent l'interprétation des images obtenues. Ces programmes ne prononcent pas un diagnostic absolu à partir d'une mammographie ou d'un autre examen radiologique, mais ils donnent un second avis. L'ordinateur n'analyse pas les images de la même façon que les humains : les motifs facilement identifiés par les



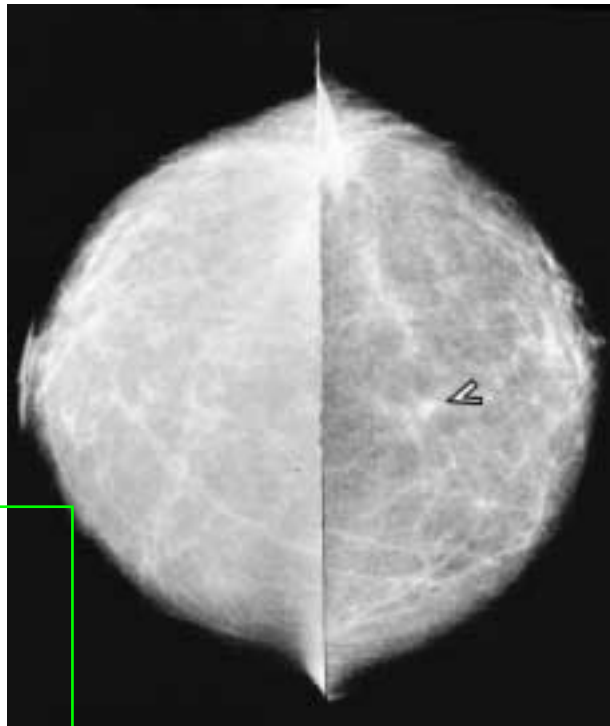
rouge. Cette reconstitution est plus utile que l'affichage classique de coupes obtenues par la tomographie aux rayons X (à droite).

algorithmes différent de ceux qui sont détectés par la vision humaine. L'ordinateur complète ainsi l'œil du radiologue.

En cancérologie, les nouvelles techniques ont surtout été utilisées pour la détection et la caractérisation d'anomalies sur les radiographies pulmonaires et sur les mammographies. Les méthodes fondées sur le diagnostic assisté par ordinateur attirent l'attention des radiologues sur des régions suspectes, et préviennent ainsi les erreurs par omission.

Bien que la mammographie demeure la meilleure méthode de dépistage du cancer du sein, certaines tumeurs restent difficiles à déceler. Entre 10 et 30 pour cent des femmes qui ont un cancer du sein ont eu des mammographies où aucune anomalie n'apparaissait, soit que les lésions étaient difficilement repérables, soit que la qualité des images était insuffisante. Souvent aussi, la fatigue et la routine sont sources d'erreurs. C'est compréhensible, car l'interprétation de mammographies est une procédure répétitive, qui requiert une attention constante : sur 1 000 mammographies, cinq seulement présenteront des lésions cancéreuses. Lorsque deux radiologues analysent les mêmes clichés, le taux de dépistage peut augmenter de 15 pour cent. Ainsi l'évaluation des mammographies se prête bien à une analyse informatique qui allégerait le travail des radiologues. Un poste de travail équipé de programmes d'intelligence artificielle pourrait être utilisé pour une seconde lecture (comme un vérificateur d'orthographe d'un programme de traitement de texte), laissant l'appréciation finale au radiologue.

À l'Université de Chicago, nous avons mis au point un poste de travail qui exécute plusieurs algorithmes d'affichage et d'analyse des images. Nous avons testé les logiciels de dépistage sur des mammographies qui avaient déjà été examinées manuellement : le logiciel a détecté 90 pour cent des lésions, ne signalant que deux faux positifs par mammo-



3. CETTE MAMMOGRAPHIE montre les seins droit et gauche d'une femme à qui on a ultérieurement diagnostiqué un cancer. Un examen de ces clichés par un logiciel d'aide au diagnostic a indiqué une lésion (flèche) que le radiologue n'avait pas décelé initialement. Les programmes d'analyse d'images augmenteront l'efficacité des examens mammographiques.

graphie, en moyenne (les faux positifs sont des zones que le logiciel juge suspectes, mais où l'analyse approfondie ne trouve pas de tumeur ; les internes en radiologie décèlent, en moyenne, plusieurs faux positifs par image) ; il a également signalé 85 pour cent des calcifications, souvent associées à des tumeurs comme le cancer du sein, nommé cancer canalaire *in situ* ; il ne trouvait, en moyenne, que 0,6 faux positif par image, en analysant ces zones que les radiologues manquent souvent.

Nous avons également testé notre logiciel sur des mammographies qui avaient été jugées non tumorales, mais où l'on avait trouvé une tumeur, *a posteriori*, lorsque les patientes étaient revenues avec une tumeur palpable. Le programme a détecté la moitié de ces lésions, ne produisant en moyenne que deux faux positifs par image. Si ce logiciel avait été opérationnel quand ces mammographies avaient été analysées pour la première fois, il aurait aidé les radiologues à repérer la moitié des cancers qu'ils avaient initialement laissé passer, ce qui aurait augmenté les chances de guérison.

Depuis novembre 1994, notre poste de travail analyse des mammographies de contrôle systématiques. Pour chaque examen, un scanner numérise les images de chaque sein (voir la figure 3), et le logiciel diminue l'intensité des structures du fond de l'image, accentuant d'autres structures telles celles des régions calcifiées, qui peuvent être importantes dans le diagnostic. Les logiciels de reconnaissance de forme classent les différentes régions de l'image en fonction de leur forme et de leur contraste. Les zones cellulaires bordées de fins prolongements, par exemple, indiquent la présence d'une tumeur. Des analyses plus poussées utilisent un logiciel d'intelligence artificielle du type «réseau de neurones» appliqué à des ensembles d'images normales et cancéreuses. Ce logiciel permet de choisir dans la liste des régions suspectes et réduit ainsi la détection

de faux positifs.

L'utilisation des nouvelles méthodes d'imagerie et de diagnostic assisté par ordinateur se généralise, mais il s'écoulera encore une dizaine d'années avant que l'impact de ces techniques ne soit réellement perceptible.

Maryellen GIGER et Charles PELIZZARI sont, respectivement, professeurs de radiologie et d'oncologie cellulaire à l'Université de Chicago.

3D Imaging in Medicine, sous la direction de K.-H. Höhne et al., Springer-Verlag, 1990.

3D Imaging in Medicine, sous la direction de Jayaram K. Udupa et Gabor T. Herman, CRC Press, 1991.

C.J. VYBORNÝ et M.L. GIGER, *Computer Vision and Artificial Intelligence in Mammography*, in *American Journal of Roentgenology*, vol. 162, n° 3, pp. 699-708, mars 1994.

M.L. GIGER et H. MACMAHON, *Image Processing and Computer-Aided Diagnosis*, in *Radiologic Clinics of North America*, sous la direction de R.A. Greenes et R. Bauman, à paraître.

Les progrès des traitements actuels contre le cancer

SAMUEL HELLMAN • EVERETT VOKES

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie guérissent de nombreux cancers. Les méthodes futures seront encore plus efficaces.

On pense trop souvent qu'un cancer n'est jamais totalement guéri. Ce n'est pas exact : la grande majorité des patients atteints d'un cancer de la peau et la moitié des personnes traitées pour un cancer interne sont totalement débarrassées de leur maladie. Il n'empêche, les thérapies classiques restent insuffisantes : les traitements des cancers internes échouent trop souvent et les effets secondaires sont si gênants qu'ils compromettent les bienfaits du traitement. Cette triste réalité incite les médecins à la pru-

dence : ils indiquent aux malades des probabilités de survie fondées sur des statistiques plus souvent qu'ils ne promettent une guérison.

La situation devrait être meilleure : les traitements contre le cancer devraient être aussi efficaces que les antibiotiques contre les maladies infectieuses. Les traitements anticancéreux souhaités seraient sûrs, efficaces et ciblés ; ils ne devraient détruire que les cellules cancéreuses et n'entraîner ainsi que peu d'effets secondaires. Et surtout, les traitements

devraient permettre aux patients de recouvrer la santé. On connaît aujourd'hui les caractéristiques du remède idéal et la voie pour y parvenir, mais pour réaliser ce projet ambitieux, il faudra approfondir les mécanismes qui induisent les différents cancers.

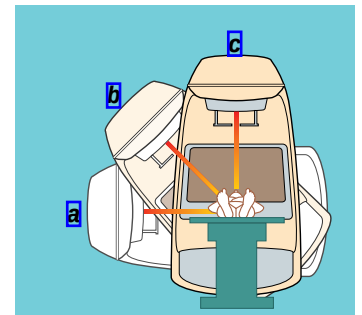
Les traitements actuels contre le cancer

Le cancer n'est pas une maladie unique : il englobe un grand ensemble de troubles variés qui ont en com-



La radiothérapie

LES ACCELERATEURS linéaires utilisés en médecine produisent d'intenses faisceaux de rayons X. Les appareils modernes sont relativement compacts et peuvent être manœuvrés aisément autour du patient.



LA ROTATION de l'accélérateur linéaire autour du patient permet aux faisceaux d'irradier la tumeur selon différents angles. Les différentes inclinaisons du faisceau concentrent les rayons X sur la tumeur et, par conséquent, endommagent moins le tissu sain.

mun quelques caractéristiques clés. Les trois points communs des cancers engendrent les effets les plus délétères. La caractéristique fondamentale des tissus cancéreux est la prolifération indéfinie des cellules tumorales. Cette prolifération explique les symptômes de la maladie qui résultent de l'invasion des tissus sains par la tumeur. Enfin, le cancer a tendance à disséminer dans le corps. Les cellules cancéreuses détachées de la tumeur initiale voyagent dans le système circulatoire et établissent des colonies dans différentes parties de l'organisme : c'est la dissémination métastatique. En majorité, les traitements anticancéreux actuels combattent la croissance incontrôlée, l'invasion des tissus et la formation de métastases.

La première thérapie utilisée contre le cancer est la chirurgie. L'exérèse chirurgicale de la tumeur est à la fois rapide et efficace, et constitue la majorité des thérapies. La chirurgie est aussi la seule méthode qui assure qu'une tumeur a été entièrement excisée, car un pathologiste peut examiner le prélèvement (qui englobe une couche de cellules saines entourant les cellules cancéreuses). Malheureusement, la chirurgie n'est pas une arme absolue. L'élimination chirurgicale de la masse

tumorale ne garantit pas l'élimination des extensions microscopiques si souvent associées au cancer. Pour exciser la totalité des tissus atteints, le chirurgien doit éliminer du tissu sain, ce qui perturbe le fonctionnement des organes ; dans les cas graves, l'organe tout entier est prélevé, avec les inconvénients esthétiques et fonctionnels que l'on connaît.

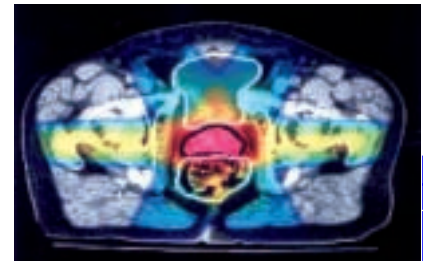
Quelquefois, le cancer pénètre dans des structures vitales qui ne peuvent être éliminées par la chirurgie. Même quand la chirurgie est possible, les grandes opérations traumatisent les patients. Enfin, la chirurgie ne peut traiter le cancer qui a émis des métastases dans l'ensemble du corps.

La radiothérapie est préférable à la chirurgie dans de nombreux cas. Par cette méthode, des rayons X et γ (émis par une source externe ou parfois par de petites sources radioactives implantées) irradient la tumeur. La radiothérapie agit soit en créant des lésions suffisantes pour tuer directement les cellules, soit en induisant le suicide de la cellule, par un mécanisme dénommé apoptose, commun à toutes les cellules des mammifères. L'apoptose est très importante dans le développement embryonnaire des mammifères. Ainsi, des structures

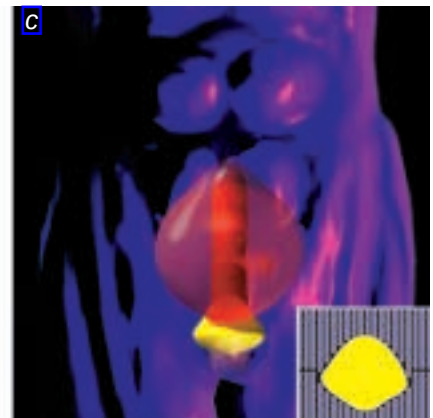
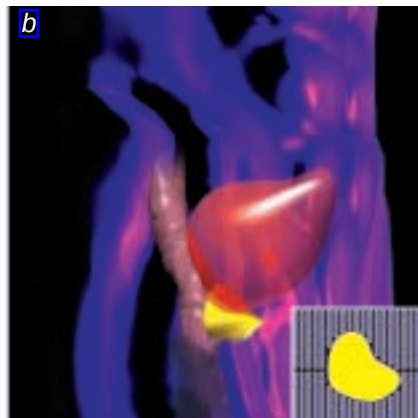
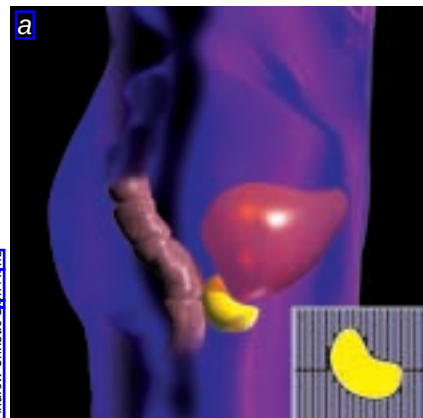
comme les branchies se forment, puis disparaissent, car, chez les mammifères, ces cellules sont programmées pour disparaître. Les tissus sains résistent et récupèrent mieux que les cellules cancéreuses, et la radiothérapie préserve ainsi les organes qui entourent les cellules tumorales. Le cancer est soigné sans que les fonctions vitales du malade soient atteintes. La radiothérapie est efficace contre les cancers du col de l'utérus, du sein, de la prostate et contre la maladie de Hodgkin. La technique est également très importante pour traiter le cancer du larynx, qui peut être guéri sans que le patient perde sa capacité de parler.

La radiothérapie a d'autres avantages par rapport à l'élimination chirurgicale de la tumeur. Par exemple, les rayonnements détruisent les extensions microscopiques du tissu cancéreux autour de la tumeur que le scalpel aurait manquées. La radiothérapie est une option plus sûre pour les personnes âgées ou fragiles, qui se rétabliraient difficilement après un acte chirurgical. Les patients traités par radiothérapie suivent normalement une séance par jour pendant cinq à huit semaines sans hospitalisation. Malgré ces nombreuses qualités intéressantes, la radiothérapie a ses limites : comme

DANS UNE NOUVELLE TECHNIQUE radiothérapeutique, la forme et la direction du faisceau des rayons X varient constamment. Ainsi, dans le traitement du cancer de la prostate, la forme du faisceau varie pour suivre la forme de l'organe (*en jaune*). Le faisceau est dirigé soit d'un côté, soit de l'autre (*a*), selon un angle oblique (*b*), ou par-devant (*c*). Les organes voisins et sensibles, tels le colon (*en rose*) et la vessie (*en orange*), sont alors épargnés. Certains appareils sculptent le faisceau : un dispositif commandé par ordinateur modifie la section du faisceau (*vignettes en bas*) en déplaçant des languettes métalliques. Le but est d'envoyer le maximum de rayonnements (*zone en rouge, à droite*) là où la cible apparaît par un balayage tomographique (*contours noirs, à droite*).



Samuel H. H. H.



Andrew Christie S. / D. H. H.

la chirurgie, elle n'éradique pas toutes les cellules cancéreuses. La radiothérapie ne peut traiter toutes les métastases disséminées, qui se transformeront finalement en tumeurs (l'exposition du corps entier aux rayons, qui tueraient toutes les cellules cancéreuses dispersées, détruirait les fragiles tissus vitaux).

Dans ces cas, le malade doit subir une chimiothérapie, une administration systématique de drogues anticancéreuses qui transitent dans tout le corps par la circulation sanguine. Les agents anticancéreux actuellement utilisés sont nombreux et variés, et des substances nouvelles sont constamment sélectionnées et testées. Les drogues cytotoxiques agissent sur les cellules humaines comme les antibiotiques sur les bactéries : elles empêchent la réplication de l'ADN, donc la reproduction des cellules. Dans

quelques cas, les drogues anticancéreuses, comme la radiothérapie, semblent déclencher l'apoptose des cellules cancéreuses.

Les premiers médicaments chimiothérapeutiques, mis au point dans les années 1940, étaient peu efficaces. Durant les années 1960, les médecins ont découvert que la chimiothérapie pouvait guérir certains cancers quand plusieurs principes actifs agissaient simultanément. Aujourd'hui, la combinaison de médicaments cytotoxiques traitent efficacement des maladies malignes, les leucémies, les lymphomes, le cancer des testicules. De telles guérisons sont particulièrement significatives, car ces cancers frappent fréquemment les jeunes, qui ont ainsi plus de chances d'augmenter leur durée de vie, que les malades plus âgés. Malheureusement, la chimiothérapie seule ne guérit pas encore la

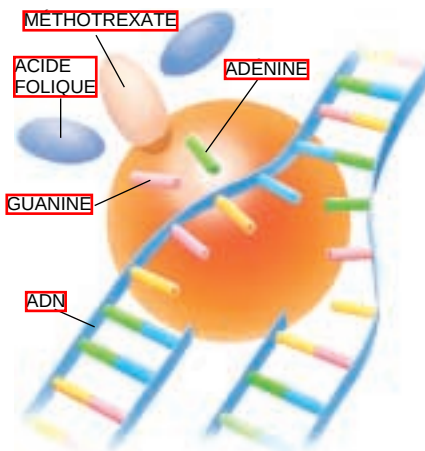
majorité des cancers courants (cancer du sein, du poumon, colorectal, du cerveau et de la prostate). Dans ces conditions, la chimiothérapie n'est qu'une composante d'un programme complet de soins incluant la chirurgie et la radiothérapie.

Les traitements actuels par chimiothérapie échouent souvent parce qu'ils tuent de nombreuses cellules saines, entraînant d'importants effets secondaires qui limitent les doses administrables. La destruction des cellules à croissance rapide de la moelle osseuse entraîne, par exemple, l'anémie, l'incapacité de lutter contre les infections et une tendance aux hémorragies internes : le patient ne produit pas assez de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (ces dernières participent à la coagulation). Les autres effets secondaires de la chimiothérapie sont les diarrhées, les nausées, les

Les médicaments utilisés en chimiothérapie

LES ANTIMÉTABOLITES

Certains agents anticancéreux «trompent» la cellule vivante : ils se substituent à des produits indispensables à la cellule. Celle-ci, privée de ces substances, est inopérante. L'exemple principal est une substance active (méthotrexate) qui est un analogue chimique d'un substrat, l'acide folique. Celle-ci se lie à une enzyme (*sphère orange*) qui agit au cours de la conversion de l'acide folique en guanine et en adénine, deux éléments constitutifs de l'ADN. Les cellules, incapables de synthétiser l'ADN, ne peuvent plus se reproduire.



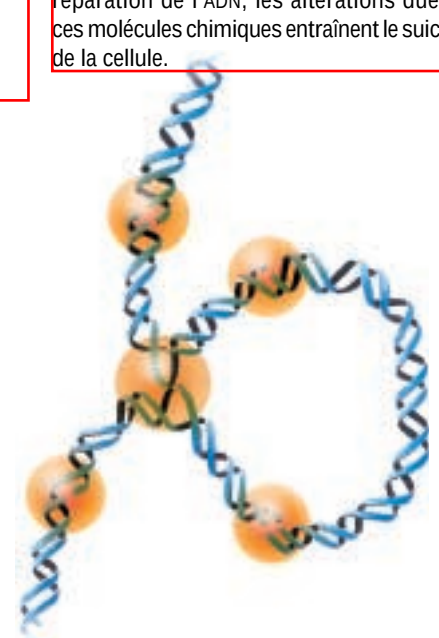
LES INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRIASE

Lors de la réplication du matériel génétique de la cellule, la double hélice de l'ADN se sépare en deux brins. Cette séparation est accomplie par une enzyme spécifique, la topoisomérase (*sphère orange*), qui coupe d'abord un brin, passe l'autre brin à travers la coupure, puis relie les deux extrémités coupées. Les agents, qui inhibent la capacité de la topoisomérase à relier les deux bouts coupés des brins de l'ADN, tuent la cellule, car les brins libérés perturbent mortellement son fonctionnement.



LES AGENTS ALKYLANTS

Certains composés (*sphères orange*) se lient chimiquement aux bases de l'ADN et introduisent des défauts dans la structure normale de la double hélice. Ces perturbations de l'ordonnement des bases empêchent les liaisons entre (ou dans) les brins de l'ADN. Si la cellule ne dispose pas des mécanismes de réparation de l'ADN, les altérations dues à ces molécules chimiques entraînent le suicide de la cellule.



vomissements et la perte des cheveux. Plus rarement, ces drogues endommagent le système nerveux. Malgré l'évolution rapide des stratégies pour diminuer ces effets secondaires indésirables, la chimiothérapie actuelle présente une autre faiblesse fondamentale : comme les bactéries résistent aux antibiotiques, des tumeurs survivent aux drogues anticancéreuses qui devaient les tuer. Certaines tumeurs sont résistantes aux drogues dès le début, tandis que d'autres développent une résistance après des traitements répétés. Ce problème de résistance aux médicaments cytotoxiques est très sérieux, car les tumeurs peuvent développer une résistance multidrogue après l'administration d'un seul type.

Une autre thérapie, mise au point pour quelques cancers, écarte la majorité des difficultés associées à la chimiothérapie. Cet autre procédé agit sur

le système endocrinien. Les seins et la prostate sont des glandes régulées par des hormones sexuelles et les maladies malignes provenant de ces tissus réagissent elles aussi à ces hormones. Cette sensibilité peut être exploitée : les médecins administrent des anti-œstrogènes aux femmes atteintes de cancer du sein et donnent des drogues qui entraînent un blocage androgène pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate. Une telle thérapie hormonale a des effets secondaires relativement bénins : son action est limitée aux tissus portant les récepteurs de ces hormones spécifiques. L'hormonothérapie n'est cependant efficace que pour les patients atteints de tumeurs de tissus spécialisés, et même cette approche se révèle parfois inefficace, car des cellules des tumeurs du sein et de la prostate peuvent être insensibles ou échapper à l'action de ces hormones et continuer à proliférer.

Les associations de différents traitements

Au moment du premier diagnostic, les médecins classent par stades les tumeurs solides selon l'étendue de leur extension. En général, les petites tumeurs, qui n'ont pas gagné les ganglions lymphatiques ou d'autres sites éloignés, sont classées dans le stade un. Les tumeurs aux stades deux et trois sont plus avancées. Elles sont plus étendues et envahissent plus de ganglions lymphatiques. Les tumeurs au stade quatre ont évolué et envoyé des métastases détectables dans d'autres parties du corps. Les médecins utilisent la chirurgie ou la radiothérapie, éventuellement la chimiothérapie, pour détruire les tumeurs précoces dans leur site initial et, si nécessaire, dans les ganglions lymphatiques proches. Pour les patients atteints de tumeurs au stade quatre, le pronostic est souvent sévère et l'équipe médicale combine des thérapies destinées seulement à réduire les symptômes immédiats du malade et à augmenter sa survie. Les thérapies pour les cas intermédiaires de cancer sont difficiles à classer simplement, et les méthodes de traitement changent très vite. Les patients avec des tumeurs au stade intermédiaire peuvent souvent être guéris, sans qu'il subsiste de traces de leur cancer. Les rémissions temporaires sont fréquentes avant la

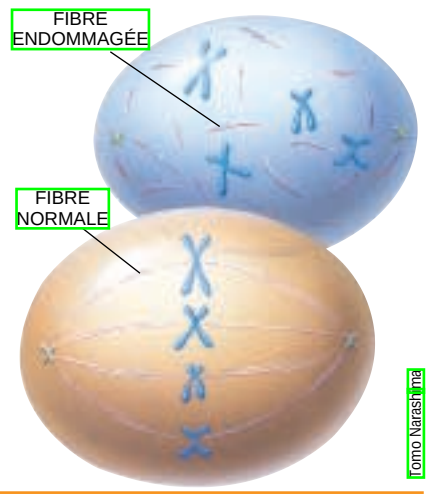


Avec l'aimable autorisation de Medtronic Inc.

1. LES POMPES IMPLANTÉES sont placées sous la peau de l'abdomen ou de la poitrine du patient. Les produits chimiothérapeutiques et les analgésiques diffusent en continu, et de ce fait atténuent les souffrances des patients.

LES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX

Des substances dérivées de plantes empêchent la division cellulaire en se liant à la tubuline. La tubuline, comme l'indique son nom, forme des fibres tubulaires microscopiques (*en rose*) qui orchestrent la division cellulaire. Ces fibres tirent les chromosomes dont l'ADN a été répliqué vers un côté ou un autre de la cellule, assurant ainsi que chaque cellule fille reçoit l'ensemble complet des empreintes génétiques. Les principes actifs qui inhibent l'assemblage ou le désassemblage des fibres de tubuline entravent la bonne marche de la division cellulaire.



Tom Narasimha

réapparition du cancer dû à des reliquats tumoraux microscopiques (cellules solitaires qui étaient présentes, mais non détectées, lors du premier diagnostic) qui vont finalement se mettre à proliférer sans contrôle. Pour les personnes atteintes de cancers à un stade intermédiaire, les médecins emploient des mélanges variés de différents traitements. Ces combinaisons thérapeutiques nécessitent les efforts de différents spécialistes : cancérologues, chirurgiens, pathologistes et radiothérapeutes.

La plus courante combinaison de traitements contre le cancer est la chirurgie et la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie. Le meilleur exemple est sans doute celui du traitement actuel du cancer du sein. L'élimination chirurgicale de la tumeur et d'une petite quantité du tissu périphérique, quand elle est combinée avec la radiothérapie et la chimiothérapie, augmente le taux de guérison et permet de conserver le sein dans la plupart des cas. Une stratégie similaire a augmenté le taux de guérison pour les cancers colorectaux et pour quelques cancers des os et de la moelle.

Une nouvelle forme de thérapie à modalités combinées, la chimiothéra-



pie associée, applique d'abord la chimiothérapie, puis la chirurgie ou la radiothérapie. Cette procédure permet au cancérologue de mesurer l'efficacité des produits chimiothérapeutiques en observant la vitesse à laquelle se réduit la tumeur initiale. La chimiothérapie associée permet de traiter les cellules de la tumeur disséminées dans le corps entier (les micrométastases) aussi tôt que possible. Dans certains cas, le traitement rend inutile l'ablation chirurgicale de l'organe ou en réduit l'ampleur. Par exemple, les patients avec un cancer du cou ou de la tête étaient traditionnellement traités par chirurgie et radiothérapie : aujourd'hui, beaucoup ont succombé à leur maladie. D'autres patients, qui survécurent à une chirurgie radicale, devenaient quelques fois incapables de parler. La chimiothérapie associée, suivie par la radiothérapie, conduit au même résultat sans produire cette importante détérioration. Les médecins ont aussi utilisé avec succès la chimiothérapie associée pour traiter le cancer du poumon et de la vessie. Dans ce dernier cas, cette association peut éviter l'élimination de la vessie. La radiothérapie ou la chirurgie, associées à l'hormonothérapie, sont aussi efficaces pour traiter le cancer de la prostate.

La chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être administrées en même temps que la chirurgie ou la radiothérapie. Cette approche, la «chimioradiothérapie concomitante», est particulièrement précieuse pour traiter des tumeurs qui résisteraient vraisemblablement à la chirurgie ou à la radiothérapie seules (c'est-à-dire des tumeurs qui survivraient probablement à ces traitements ou qui ont déjà émis des métastases). Ainsi, le cancer

de l'œsophage est mieux traité avec la chimioradiothérapie qu'avec la radiothérapie seule. L'addition de la chimiothérapie réduit dans ces cas le risque que le cancer réapparaisse dans cette partie du corps ou ne se développe dans un autre organe.

Les perspectives de perfectionnement efficaces

Aujourd'hui, les chirurgiens introduisent par de petites incisions les instruments miniaturisés grâce auxquels ils pratiquent les opérations qui nécessitaient auparavant de larges ouvertures, douloureuses et difficiles à cicatriser. Ces nouvelles techniques chirurgicales par vidéo-endoscopie permettent aux chirurgiens de voir et d'opérer profondément dans le corps du malade ; elles sont de plus en plus utilisées pour le traitement du cancer. Ces méthodes devraient aider à soulager certains patients du traumatisme de la chirurgie traditionnelle.

Les plus grandes avancées pour traiter le cancer proviendront sans aucun doute des progrès de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Elles augmenteront l'efficacité des traitements en tuant les cellules cancéreuses sans entraîner des troubles permanents dans les tissus sains. Certaines améliorations ne sont pas utilisables avant longtemps, mais d'autres sont presque opérationnelles. Ainsi, la radiothérapie s'améliore d'autant plus vite que les médecins savent mieux ajuster un traitement en fonction des caractéristiques du cancer du patient. En particulier, les innovations technologiques permettent maintenant aux médecins de manipuler les rayonnements, afin de cibler avec précision la

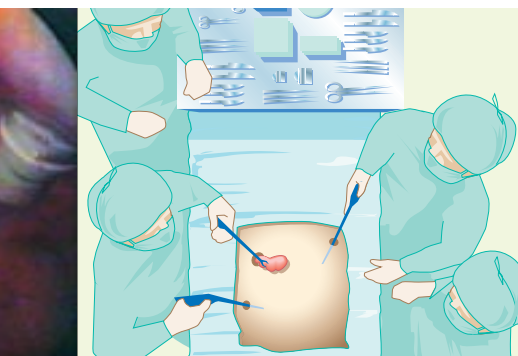
tumeur, empêchant ainsi d'endommager les tissus environnants. De telles techniques sont appelées radiothérapie conformationnelle, car le faisceau suit étroitement la forme de la tumeur.

La radiothérapie conformationnelle nécessite la mise en place de technologies élaborées. D'abord le radiothérapeute doit visualiser la tumeur à l'aide de tomographies, par scanner ou par résonance magnétique. Ces informations, enregistrées numériquement, servent à définir la forme et la direction du faisceau, ainsi que l'intensité et la durée de l'irradiation. Cette stratégie optimise la dose de rayonnement absorbé par la tumeur et minimise les atteintes du tissu environnant. Un ordinateur met en forme le faisceau de rayons X intenses produit par un accélérateur linéaire de taille réduite.

La radiothérapie conformationnelle devrait permettre à une équipe de médecins et de physiciens spécialisés d'augmenter en toute sécurité la dose administrée aux tumeurs de la prostate. Les chances de guérison seraient accrues sans que l'on ait plus lésé le tissu sain.

Des chercheurs appliquent aussi cette technique expérimentale à d'autres tumeurs localisées, ainsi qu'à des métastases, dans le cas particulier où elles sont rares. Une autre technique en radiothérapie conformationnelle pour traiter les tumeurs du cerveau utilise un casque spécial fixé directement sur la tête du patient. En dirigeant la source de rayons X en fonction de la position du casque rigide, les techniciens orientent le faisceau de façon extrêmement précise durant chaque traitement.

Les rayons X et les rayons γ , les électrons, plus rarement les protons et les



2. LES OPERATIONS CHIRURGICALES du côlon obligeaient autrefois le chirurgien à ouvrir l'abdomen du patient en pratiquant une large incision. Aujourd'hui, les opérations par vidéo-endoscopie permettent, dans certains cas, d'éviter ces incisions traumatisantes. Le chirurgien insère ses instruments opératoires et de visualisation par de petites ouvertures dans la paroi de l'abdomen (*photographie centrale*). Les dispositifs d'imagerie par fibres optiques et écran de télévision guident les chirurgiens. Ceux-ci retirent une partie de l'intestin par une petite incision et éliminent la partie cancéreuse (*photographie de droite*).

neutrons, sont les rayonnements les plus utilisés en radiothérapie. Les protons sont plus aisément focalisés sur les sites des tumeurs que les rayons X, et les neutrons semblent plus puissants contre certains cancers. Il reste à voir quelle sera l'efficacité finale obtenue avec ces particules, mais les études récentes suscitent un réel espoir pour traiter certains types de cancer. Par exemple, les protons peuvent traiter de petites tumeurs de la colonne vertébrale à proximité de structures vitales, et les neutrons sont efficaces pour traiter les glandes salivaires.

Les progrès de la chimiothérapie sont liés à la découverte de nouveaux principes actifs. Des composés anticancéreux intéressants, introduits récemment en clinique, contiennent trois taxoïdes dérivés de l'if, qui sont efficaces pour traiter les cancers avancés du sein et de l'ovaire (voir *Les taxoïdes : de nouvelles armes contre le cancer*, de Kyriakos Nicolaou, Rodney Guy et Pierre Potier, *Pour la Science*, août 1996). Les dérivés du camptothécane se révèlent prometteurs pour traiter les cancers colorectaux et les cancers du poumon. Les mécanismes d'action de ces deux types de drogues sont différents de ceux des agents chimiothérapeutiques classiques.

Des changements dans le mode d'administration des médicaments cytotoxiques peuvent augmenter les taux de guérison. Par exemple, l'injection en continu par voie intraveineuse, grâce à des pompes implantées, permet d'exposer la tumeur plus longtemps, pendant sa croissance, à un stade d'évolution où elle est plus vulnérable.

L'amélioration de la chimiothérapie passe pas la diminution des résis-

tances aux principes actifs. Dans un avenir proche, d'autres médicaments pourraient prévenir les tumeurs en créant une réserve de sang adaptée ou en mobilisant le système immunitaire du corps pour tuer les cellules cancéreuses (voir la section *Les traitements de demain*, pages 106 à 127). Des nouveaux agents «de différenciation» sont au stade des premiers tests cliniques. Plutôt que de tuer les cellules tumorales, ces drogues induisent la différenciation finale de la cellule : les cellules perdent leur capacité de division et se mobilisent pour accomplir une seule fonction, comme la plupart des cellules du corps. Les agents de différenciation constituent une forme de chimiothérapie moins toxique que les drogues actuellement employées pour tuer les cellules. Les médecins ont récemment fait de grands progrès dans la réduction des effets secondaires toxiques et dans l'amélioration des soins qui aident les personnes à mieux supporter une chimiothérapie. De nouveaux antiémétiques aident ces malades. Parce que la chimiothérapie endommage les cellules en croissance rapide de la paroi du système digestif, les diarrhées et l'hypersensibilité orale sont des effets secondaires fréquents. De nouveaux médicaments qui stimulent la croissance et réparent les cellules atteintes seront bientôt disponibles pour traiter la cause de la toxicité, et non plus seulement les symptômes.

Les chercheurs ont expérimenté récemment différents facteurs de croissance qui stimulent les cellules précurseurs des cellules de la moelle épinière : ainsi les malades récupèrent-ils rapidement après une chimiothérapie. Par exemple, de nouveaux médicaments augmentent la production des globules blancs et aident ainsi les patients à se protéger des complications infectieuses sévères ; un médicament, en cours d'étude, stimule la moelle épinière pour qu'elle fabrique des plaquettes qui participent à la coagulation sanguine. Une stratégie pro-

metteuse permet d'administrer de fortes doses chimiothérapeutiques, tout en protégeant les cellules précurseurs des globules sanguins (voir *Les greffes de moelle osseuse*, par Karen Antman, page 94).

Les moyens de détection précoce des cancers par l'imagerie médicale améliorent grandement les chances de guérison : ils détectent la tumeur quand elle est de petite taille, peu agressive, et quand elle a probablement émis moins de métastases. Enfin, la compréhension moderne des bases génétiques du cancer fournira les moyens de tester la prédisposition congénitale pour certains cancers, de reconnaître les signes précoces de son apparition et de mesurer sa gravité quand il survient.

Des thérapies plus décisives

L'essentiel de ce numéro est consacré au progrès des connaissances sur les bases moléculaires et génétiques du cancer. Cette compréhension récemment acquise devrait éventuellement donner naissance à des thérapies plus efficaces dans le traitement du cancer, et finalement des stratégies pour éviter son apparition. Les médecins pourraient utiliser des marqueurs génétiques et moléculaires pour déterminer la malignité possible des tumeurs et leur probabilité de réaction aux différents traitements.

La thérapie génique ouvre un nouveau champ de traitement du cancer. Avec nos collègues de l'Université de Chicago, nous étudions les associations radiothérapie-thérapie génique : les rayonnements peuvent déclencher la production de protéines toxiques pour des cellules cancéreuses en des zones spécifiques du corps. Cette association est efficace sur l'animal dans le tissu cancéreux duquel on a introduit un gène activé par irradiation. Ce gène est conçu pour s'exprimer (c'est-à-dire coder la protéine toxique) seulement après son exposition au



LES SYMÉTRIES BRISÉES

Pascal Chossat

La symétrie, de simple conséquence des lois physiques, est devenue principe d'explication dans des domaines aussi divers que les transitions de phase ou la turbulence.

La théorie des brisures de symétrie rend compte de la diversité des phénomènes en s'attachant aux symétries perdues, «brisées», d'un état originel.

Elle donne une nouvelle compréhension de la genèse des formes dans la nature.

Voir bon de commande p. 138

POUR LA
SCIENCE
DIFFUSION BELIN

rayonnement. Cette technique, dénommée thérapie génique locale, décuple l'efficacité et la spécificité de l'irradiation ; elle devrait bientôt entrer en phase clinique.

Une guerre à moitié gagnée

La guerre sert souvent de métaphore pour la recherche sur le cancer. Cette analogie est parfois trompeuse, mais elle illustre la position actuelle des chercheurs. Pendant la Seconde Guerre mondiale, avant le jour J, les Alliés avaient remporté quelques succès, mais la véritable offensive n'avait pas commencé. Sur la carte, les avancées en Afrique et en Italie n'étaient pas décisives, mais l'extraordinaire armada d'armes, de personnes et de moyens de transport avait été bien préparée : toutes les conditions du succès étaient remplies. Similairement, les progrès actuels dans le traitement du cancer restent modestes, mais le formidable développement des outils que les chercheurs et les praticiens ont à leur disposition prépare la bataille décisive.

Il est aujourd'hui difficile de prévoir quelle sera l'utilité de chaque découverte, mais les avantages cumulés porteront leurs fruits. Soyons réalistes : il est peu probable qu'apparaisse, dans un futur proche, un traitement efficace pour tous les cancers ; toutefois, un ensemble de traitements plus spécifiques et moins toxiques sont à portée de la main et porteurs d'espoirs.

Samuel HELLMAN et Everett VOKES sont professeurs de médecine du cancer à l'Université de Chicago

Norbert KARTNER et Victor LING, *La résistance multidrogue aux médicaments anticancéreux*, Pour la Science, mai 1989.

Cancer : Principles and Practice of Oncology, 4^e édition, sous la direction de V.T. DeVita, Jr., S. Hellman et S.A. Rosenberg, J.B. Lippincott, 1993.

Biologic Therapy of Cancer, 2^e édition, sous la direction de V.T. DeVita, Jr., S. Hellman et S.A. Rosenberg, J.B. Lippincott, 1995.

Les greffes de moelle osseuse



Roberto Ossi

Chaque année, les médecins conseillent à des malades une greffe de moelle osseuse. Les effets secondaires d'une telle greffe, qui pour certains cancers n'est encore qu'expérimentale, peuvent être notables, voire mortels. Néanmoins cette thérapie augmente les chances de guérison d'une personne relativement jeune et par ailleurs en bonne santé.

À une certaine époque, les seules greffes étaient celles de moelle des os ; aujourd'hui, il s'agit plutôt d'une «greffe de cellules souches» préparées à partir de cellules extraites de la moelle ou du sang.

La moelle est riche en cellules hématopoïétiques, ou précurseurs des cellules sanguines, encore dénommées cellules souches, car ce sont les cellules primitives qui se multiplient et se transforment en différents composants du sang : globules rouges véhiculant l'oxygène, leucocytes (globules blancs du

sang et de la lymphe), qui luttent contre l'infection, et plaquettes qui participent à la coagulation sanguine. Bien que certaines cellules souches circulent dans le sang, elles résident principalement dans la moelle, où elles forment une sorte de «soupe» de cellules en développement (voir *Les cellules souches*, par David Golde, *Pour la Science*, février 1992).

La moelle osseuse peut être atteinte d'anémie aplasique, état dans lequel la moelle, après avoir dégénéré en tissu cicatriciel, produit une quantité insuffisante de cellules sanguines ; cette dégénérescence caractérise notamment les patients leucémiques. Le sens littéral de leucémie est «excès dans le sang» (*emia*) de «globules blancs» (*leuk*). La chimiothérapie et la radiothérapie, utilisées pour le traitement de divers cancers, peuvent endommager la moelle. Comme les cellules sanguines formées dans la moelle interviennent dans la lutte contre bactéries, virus et autres agents nocifs, ainsi que dans la coagulation du sang, une lésion de la moelle entraîne un risque élevé de mort par infection et/ou par hémorragie.

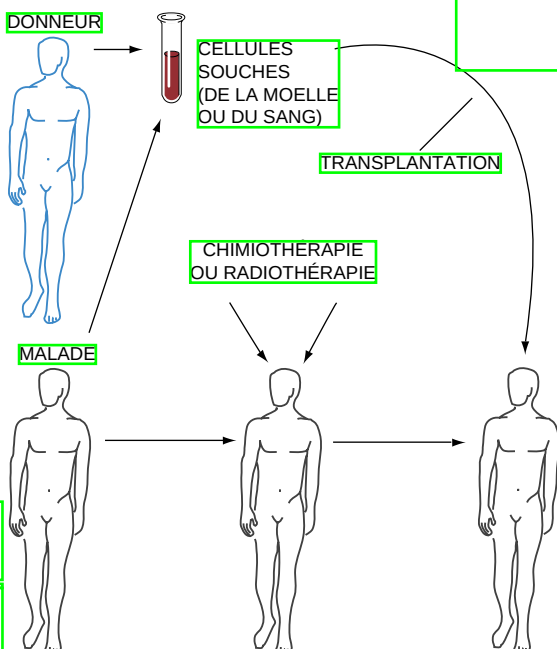
En cas de maladie de la moelle elle-même, une greffe vise à la remplacer par du tissu sain provenant d'un donneur capable de produire des cellules sanguines. Dans d'autres cas, une greffe de moelle osseuse a pour but de compenser les effets toxiques d'une chimiothérapie intense. Des doses de médicaments aussi élevées ne tuent pas uniquement les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules en phase de croissance rapide, telles que les précurseurs de composants du sang ou des capillaires, ou encore les cellules qui tapissent l'intérieur de la bouche, de l'estomac ou des intestins. Les effets secondaires, comme la perte des che-

veux, les nausées ou la diarrhée, peuvent être désagréables ou dommageables ; plus grave encore, le patient qui manque de cellules sanguines peut mourir d'infection ou d'hémorragie en quelques semaines. Une greffe de cellules souches après une chimiothérapie accélère la restauration de la formule sanguine.

Une greffe commence par la collecte de cellules souches d'un donneur ou du patient, obtenues soit par prélèvement de moelle, soit par extraction directe du sang. Le patient reçoit ensuite de fortes doses de rayonnement ou de médicaments destinés à détruire toutes les cellules cancéreuses. Ensuite, les cellules souches sont injectées dans la circulation sanguine ; elles se logent dans les cavités osseuses et s'y établissent pour régénérer la moelle. Ainsi réensemencée la moelle est généralement restaurée en deux semaines environ, alors qu'il faut cinq semaines lorsque les cellules souches proviennent de la moelle elle-même (les chercheurs pensent que certaines cellules souches présentes dans le sang sont plus matures et se développent plus rapidement). Ces transplantations augmentent les capacités de récupération des patients : elles diminuent la durée de la période de vulnérabilité qui suit le traitement, pendant laquelle les cellules sanguines sont encore trop peu nombreuses pour protéger contre les infections. Malheureusement, le sang circulant ne permet parfois pas d'extraire suffisamment de cellules souches pour une greffe complète, et il faut alors utiliser de la moelle.

Le risque de rejet

Quand un patient présente une atteinte de la moelle, un frère, une sœur ou un autre parent proche dont le type tissulaire est compatible peut donner des cellules souches, ce qui permet de pratiquer ce que l'on dénomme une allogreffe. Toutefois, même lorsque la plupart des marqueurs du type tissulaire (évalués selon une procédure appelée détermination du type HLA pour *Human Leucocyte Antigen*) indiquent une correspondance parfaite, il



Jennifer Cl. Christiansen

1. UNE GREFFE commence par le prélèvement de cellules chez un donneur ou le malade. Ces cellules sont mises en réserve pendant que le patient est traité par radiothérapie ou chimiothérapie afin d'éliminer les cellules malignes. Les cellules souches sont ensuite réintroduites pour accélérer la régénération de la moelle.

peut subsister des incompatibilités mineures. Dans ce cas, les cellules immunitaires issues des cellules souches du donneur reconnaissent que le tissu introduit est étranger et l'attaquent, endommageant essentiellement la peau, l'intestin et le foie. Le risque de cette complication, appelée réaction du greffon contre l'hôte, augmente si la moelle provient d'un donneur autre qu'un membre de la famille. Il est considérablement plus élevé chez les patients âgés.

Pour évaluer la probabilité d'un rejet, le médecin mélange quelques cellules du donneur avec du tissu de l'hôte ; seuls les donneurs dont les cellules ne réagissent pas sont acceptés. Malgré ces précautions, près d'une fois sur deux, le rejet se produit : il entraîne la mort chez 20 à 30 pour cent des patients dans le cas des allogreffes, et le pourcentage est plus important lorsque la compatibilité des tissus est imparfaite.

Curieusement, une réaction de greffon faible ou modérée est quelquefois bénéfique aux patients leucémiques : les nouvelles cellules immunitaires attaquent les cellules leucémiques par une réaction du greffon contre la leucémie, et le risque de rechute en est réduit.

Dans les rares cas où un patient a un vrai jumeau, ce dernier donne des cellules souches parfaitement compatibles, mais il n'y a pas de réaction contre les cellules leucémiques (et le risque de rechute est augmenté). Les cellules souches hématopoïétiques peuvent également être obtenues à partir du placenta et du cordon ombilical éliminés après la naissance d'un enfant : une «greffe de sang ombilical» semble poser un risque moindre de rejet. Cependant, si le nombre de cellules souches obtenues à partir d'un placenta peut suffire pour pratiquer une greffe chez un enfant, il est quelquefois insuffisant pour un adulte.

La forme de greffe de moelle osseuse la plus courante est la greffe autologue, qui utilise des cellules souches du patient prélevées avant la chimiothérapie. Comme la moelle osseuse est alors par nature compatible, il n'y a aucun risque de rejet. Malheureusement, les cellules de la moelle peuvent être contaminées par des cellules cancéreuses, qui peuvent entraîner une rechute (en pratique, il est impossible

Les greffes de cellules souches compensent les effets néfastes d'une chimiothérapie intense

de déterminer si une rechute est due à une contamination de la moelle osseuse ou à des cellules cancéreuses ayant survécu à la chimiothérapie). Globalement, c'est tout de même chez les patients ayant subi une greffe autologue que le risque de décès par complications est le plus faible. Pour le cancer du sein, la mortalité se situe généralement entre un et sept pour cent ; pour les lymphomes, elle est d'environ dix pour cent.

Les résultats des greffes dépendent du cancer

Les greffes de moelle sont courantes pour quelques rares cancers, mais n'en sont qu'au stade expérimental pour de nombreux autres. Les médecins choisissent ce type de traitement lorsque le patient peut le supporter. Par exemple, le seul traitement curatif de la leucémie myéloïde chronique, qui touche les leucocytes luttant contre les bactéries, est une greffe de moelle. Cette dernière est souvent indiquée pour les patients présentant une anémie aplasique sévère ou une myélodysplasie (état qui se caractérise par la présence de cellules médullaires anormales et qui dégénère souvent en anémie aplasique ou en leucémie).

Une chimiothérapie ou une radiothérapie à fortes doses, associée à une greffe autologue, constitue un traitement efficace pour les myélomes, la maladie récurrente de Hodgkin ou le lymphosarcome non hodgkinien (cancer du système lymphatique). Le cancer avancé ou récurrent des testicules et le neuroblastome (un cancer de l'enfant qui, au-delà d'un certain stade, ne peut plus être guéri par la chimiothérapie

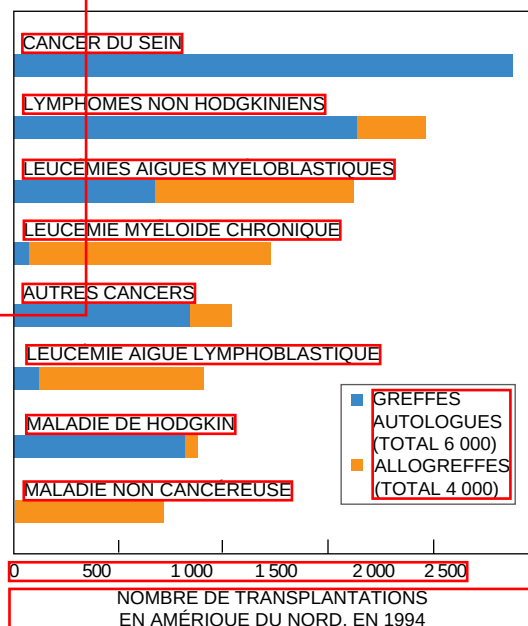
classique) répondent également à une telle combinaison de chimiothérapie intense et de greffe de cellules souches.

Dans d'autres cancers, après les résultats initiaux prometteurs des protocoles de traitement associé, le succès reste discutable. En Amérique du Nord, la plupart des greffes de moelle osseuse sont prescrites pour des cancers du sein. Chez les femmes souffrant d'un cancer avec métastases, la chimiothérapie classique permet de contenir la maladie pendant plusieurs années, parfois dix ans et même au-delà.

Les données du Bureau d'enregistrement des greffes de moelle osseuse autologues d'Amérique du Nord montrent que, cinq ans après une greffe de moelle osseuse, 15 à 20 pour cent des femmes étaient toujours en rémission. Toutefois les médecins craignent que les résultats ne soient biaisés par une sélection de femmes greffées en relativement bonne santé.

Un petit essai clinique aléatoire mené en Afrique du Sud a également fait état, en 1995, d'une augmentation du taux de survie à trois ans chez des patientes souffrant de cancer du sein et ayant reçu une greffe de moelle osseuse, comparé à celles traitées par la chimiothérapie classique.

Il n'en reste pas moins que le manque de données randomisées sur l'efficacité des greffes de moelle osseuse



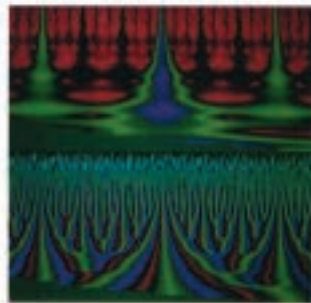
2. LES TRANSPLANTATIONS sont souvent utilisées pour le traitement du cancer du sein, mais les résultats ne sont pas encore satisfaisants. L'efficacité du traitement est meilleure pour différents cancers du sang ou des cellules lymphatiques.

SCIENCES D'AVENIR

BARBARA BURKE HUBBARD

ONDES ET ONDELETTES

LA SAGA D'UN OUTIL MATHÉMATIQUE



PRIX D'ALEMBERT 1996

ONDES ET ONDELETTES

B. Burke Hubbard

L'élaboration des ondelettes est une saga moderne. Fourier a inventé la décomposition d'un signal en éléments simples ; pour les besoins de l'analyse du signal, physiciens et mathématiciens ont inventé une nouvelle décomposition en ondelettes. Celle-ci est utile dans de nombreuses applications et ses richesses ne sont pas toutes exploitées.

Barbara Burke Hubbard est écrivain scientifique : elle retrace avec simplicité et chaleur comment les scientifiques pensent et hésitent avant que n'écluse une idée, et comment ils coopèrent.

Voir bon de commande p. 138

POUR LA
SCIENCE
DIFFUSION BELIN

pour le cancer du sein est l'une des lacunes regrettables de la médecine moderne. Actuellement, plus de dix essais randomisés à grande échelle sont en cours, dont certains étudient l'effet d'un traitement par greffe de moelle osseuse sur des cancers du sein avancés mais localisés, ainsi que sur des tumeurs malignes ayant métastasé.

Les chercheurs ont cependant des difficultés à recruter des patientes pour ces essais. Certaines femmes ne veulent pas risquer de se trouver dans le groupe témoin et, de ce fait, de ne pas bénéficier du traitement qu'elles estiment être le meilleur. C'est tout le problème des tests en double aveugle qui est ici posé.

Parallèlement, certaines femmes ne souhaitent pas recevoir une greffe de moelle osseuse dans la mesure où l'on ne sait pas si cette solution est meilleure que d'autres.

Pour certains autres cancers, des patients dont les chances de survie sont très réduites avec les traitements classiques peuvent recevoir une chimiothérapie à fortes doses et une greffe de moelle osseuse dans le cadre d'essais cliniques. Parmi ces maladies figurent le cancer de l'ovaire et les tumeurs du cerveau.

De récentes recherches ont fait naître l'espoir de pouvoir réduire le risque que présentent les greffes de moelle osseuse. Un article paru, le 3 août 1995, dans le *New England Journal of Medicine* décrit une technique, qui consiste à prélever de petites quantités de cellules de moelle osseuse et à les mettre en culture *in vitro*, afin de pouvoir administrer au patient à la fois des cellules souches et des cellules matures. Cette combinaison pourrait supprimer la période durant laquelle le malade risque des infections. Pour le moment toutefois, les effets secondaires sont décourageants : les médecins ne conseillent une greffe de moelle osseuse que lorsque le cancer du patient menace directement sa vie et que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques encourus. Les greffes de moelle osseuse offrent néanmoins un nouveau sursis aux patients qui n'ont que peu d'espoir.

Karen ANTMAN est directeur du Centre de recherches sur le cancer de l'Université Columbia.

Les douze principaux cancers

Dans les pages qui suivent, sont décrits succinctement les douze cancers dont les habitants des pays industrialisés sont le plus souvent atteints (hormis le cancer basocellulaire et le cancer spinocellulaire très fréquents, mais rarement mortels). Plus les cancers sont détectés tôt, plus les traitements sont efficaces. Pour dépister toute maladie, avant même l'apparition des symptômes, de nombreux médecins recommandent aux personnes âgées de plus de 40 ans de se soumettre à un examen de santé annuel (entre 20 et 40 ans, il est recommandé de procéder à un examen médical tous les trois ans). Même s'il vaut mieux consulter un médecin quand on découvre l'un des symptômes décrits, aucune de ces manifestations ne prouve qu'il s'agit d'un cancer, et seul un cancérologue expérimenté pourra établir le diagnostic.

Tous les cancers ont certaines caractéristiques communes. Ainsi, le risque de cancer augmente avec l'âge ; les chirurgiens ont souvent des difficultés à retirer les tumeurs volumineuses non disséminées, c'est-à-dire à éliminer toute trace de cancer de l'organisme ; le pronostic est plus mauvais quand les métastases sont localisées dans des sites éloignés de la tumeur primaire, que lorsqu'il n'y a pas de métastases ou qu'elles sont proches de la tumeur primaire (la diffusion des métastases sert à suivre l'évolution d'un cancer). Un examen minutieux des cellules tumorales au microscope permet d'évaluer leur agressivité.

Les principaux moyens de traiter un cancer sont :

La chirurgie, qui permet l'ablation d'une tumeur ou des tissus lésés. C'est le principal mode de traitement des tumeurs solides, localisées.

La chimiothérapie, c'est-à-dire l'utilisation de substances pharmacologiques pour tuer les cellules tumorales. Elle fait partie de la plupart des traitements anticancéreux. Les diverses classes de médicaments utilisés en chimiothérapie agissent de différentes façons, le plus souvent en inhibant la multiplication des cellules tumorales. On utilise souvent plusieurs médicaments simultanément, car les tumeurs se défendent plus difficilement contre plusieurs substances qui les attaquent par des mécanismes différents. Les substances antitumorales sont administrées par voie générale ou localement, dans la tumeur.

La radiothérapie, qui tue les cellules tumorales. C'est parfois le traitement principal, mais, le plus souvent, elle complète d'autres thérapies. La tumeur est irradiée soit de l'extérieur, soit directement par des sources radioactives introduites dans l'organisme, jusqu'à la tumeur.

Les traitements biologiques, qui tentent d'utiliser des substances présentes dans l'organisme contre les cellules tumorales. Ainsi, l'immunothérapie renforce les défenses immunitaires contre la tumeur.

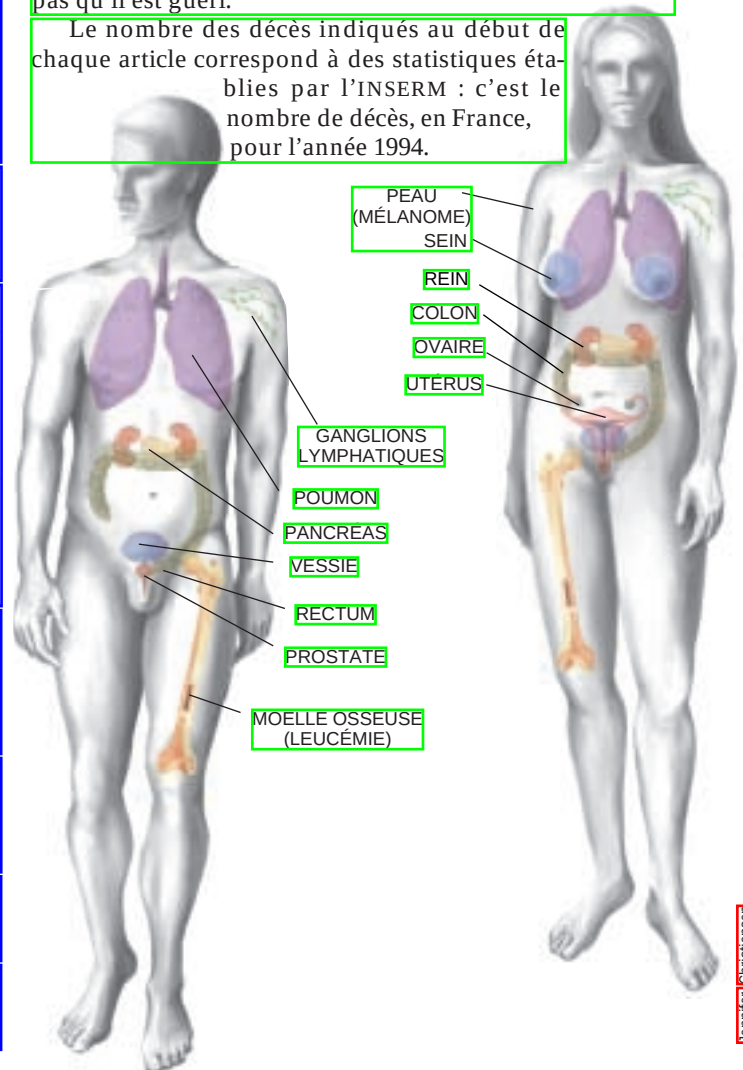
Les traitements hormonaux de substitution, qui agissent sur la vitesse à laquelle les cellules tumorales grossissent, se multiplient ou meurent.

Les greffes de moelle osseuse, qui ne constituent pas un traitement direct, sont parfois utilisées pour renforcer le système de production des cellules sanguines, affaibli

par les doses de rayonnement élevées administrées par la radiothérapie, ou par les substances chimiothérapeutiques. Les cellules saines transplantées proviennent soit de donneurs (ce sont alors des allogreffes) ou de sang ou de moelle osseuse prélevés sur le patient lui-même, avant la radiothérapie ou la chimiothérapie (autogreffe).

Dans les textes qui suivent, certaines données sur la survie sont exprimées en valeurs relatives : c'est la proportion de personnes atteintes d'une maladie, mais dont on pense qu'elles seront encore vivantes à une date donnée, comparée à une population identique sans cancer. Par exemple, quand le taux de survie relatif à cinq ans pour un type de cancer est égal à 50 pour cent, cela signifie qu'il y aura moitié moins de survivants parmi les patients atteints de ce cancer, que dans un groupe comparable sans cancer. Ainsi, le taux relatif de survie reflète la mortalité spécifiquement liée au cancer, la mortalité due aux autres maladies et aux accidents étant corrigée par les comparaisons avec des groupes de population sans cancer. Malheureusement, même si le patient survit cinq ans après le diagnostic, cela ne signifie pas qu'il est guéri.

Le nombre des décès indiqués au début de chaque article correspond à des statistiques établies par l'INSERM : c'est le nombre de décès, en France, pour l'année 1994.



Le cancer de la prostate

9 270 décès, en France, en 1994

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme.

Les facteurs de risque : le vieillissement ; peut-être une alimentation riche en graisses. Le cancer de la prostate aurait une composante familiale, mais on ignore si elle est d'origine génétique ou environnementale.

Les signes d'alarme : un débit urinaire faible, interrompu et difficile à contrôler ; besoin fréquent d'uriner ; miction douloureuse ; douleurs pelviennes ou dorsales.

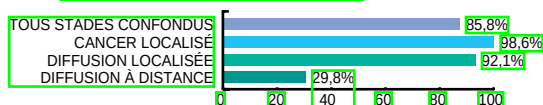
Dépistage et diagnostic : on pourrait conseiller aux hommes de plus de 50 ans un toucher rectal chaque année. Un dosage de l'antigène prostatique, PSA, permet de détecter des anomalies de la prostate à un stade précoce. Une échographie peut confirmer les résultats suspects fournis par les autres analyses. L'analyse de l'ADN dans les cellules prostatiques anormales indique l'agressivité du cancer.

À l'étude : des analyses génétiques précises des cellules tumorales aideraient les cliniciens à prévoir le pouvoir métastatique du cancer.

Les traitements actuels : l'ablation de la prostate est une intervention de routine. La radiothérapie remplace ou complète la prostatectomie. Lorsque le cancer a métastasé, divers médicaments sont administrés pour empêcher les cellules cancéreuses de recevoir les hormones mâles nécessaires à leur croissance.

À l'étude : une méthode de radiothérapie devrait concentrer davantage le rayonnement sur la tumeur en minimisant l'exposition des tissus environnants. On étudie les résultats obtenus avec une radiothérapie associée à un traitement hormonal.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : les spécialistes ne s'accordent pas toujours sur l'intérêt du dosage de l'hormone prostatique pour le dépistage d'un cancer asymptomatique de la prostate, ni sur la meilleure façon de traiter les tumeurs localisées.

Le cancer du sein

10 910 décès, en France, en 1994 (dont 128 hommes)

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme.

Les facteurs de risque : des mutations héréditaires des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ; le vieillissement ; des règles précoces ; une ménopause tardive ; une première grossesse tardive (au-delà de 30 ans) ; une absence de grossesse à terme ; des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ; peut-être une alimentation riche en graisses.

Les signes d'alarme : on détecte, dans le sein, une grosseur généralement non douloureuse (bien qu'elle le soit parfois) ; toute modification de la forme, de la couleur ou de la texture du sein ou du mamelon ; écoulement ou ramollissement du mamelon.

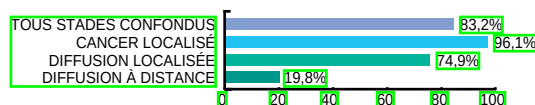
Dépistage et diagnostic : autopalpations et examens cliniques du sein ; mammographies. Les spécialistes recommandent une mammographie et un examen des seins par an pour toutes les femmes âgées de plus de 50 ans, mais aussi pour certaines femmes plus jeunes.

À l'étude : des marqueurs biochimiques et génétiques, ainsi que la densité des vaisseaux sanguins dans une tumeur renseigneraient sur la malignité.

Les traitements actuels : Pour les tumeurs localisées, la mastectomie, ou ablation du sein, est parfois nécessaire, mais des interventions chirurgicales qui préservent le sein, tout en retirant la tumeur et les tissus avoisinants, et qui sont suivies d'irradiations locales sont souvent préférables. On ne pratique parfois l'ablation du sein qu'en cas de rechute. Les rechutes sont plus fréquentes lorsqu'on ne pratique pas la mastectomie dès la première intervention chirurgicale, mais le taux de survie est équivalent dans les deux cas. On associe généralement une chimiothérapie ou un traitement hormonal à la mastectomie. Quand les cellules tumorales portent beaucoup de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, les traitements par blocage hormonal sont plus efficaces.

À l'étude : une chimiothérapie à forte dose suivie de l'injection de cellules souches précurseurs des cellules sanguines ; une chimiothérapie avant chirurgie ; une immunothérapie, notamment par des immunotoxines (des molécules qui associent un agent toxique à un anticorps se fixant aux cellules tumorales) ; des chimiothérapies et de nouvelles associations de médicaments. Le Tamoxifène, une substance qui inhibe les effets des œstrogènes aiderait à prévenir le cancer du sein chez certaines femmes à haut risque.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : des tests de dépistage des mutations héréditaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2* commencent à être disponibles, mais il n'y a pas encore de consensus sur leur utilisation. L'intérêt de la chimiothérapie chez les personnes âgées et celui des mammographies de routine chez les femmes de moins de 50 ans n'est pas établi. Les conditions pour un traitement chirurgical du cancer du sein seraient plus favorables au cours de la deuxième moitié du cycle menstruel.

Le cancer du poumon

23 115 décès (dont 19 784 hommes)

L'incidence du cancer du poumon a commencé à diminuer chez les hommes dans les années 1980, mais elle augmente régulièrement chez les femmes.

Les facteurs de risque : le tabagisme (dans 85 à 90 pour cent des cas) ; l'exposition professionnelle à certaines substances, dont l'amiante et certains produits organiques ; une exposition aux rayonnements ; une exposition au radon ; le tabagisme passif.

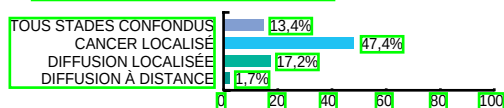
Les signes d'alarme : une toux persistante ; du sang dans les expectorations ; un sifflement respiratoire ; des douleurs dans la poitrine ou les épaules ; un œdème du visage ou du cou ; des pneumonies ou des bronchites à répétition.

Dépistage et diagnostic : radiographie des poumons ; analyse des cellules présentes dans les crachats ; fibroscopie des voies respiratoires.

Les traitements actuels : le cancer du poumon se présente sous deux formes : le cancer à petites cellules et le cancer non à petites cellules. Pour le cancer à petites cellules, qui se propage rapidement, on utilise la chimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie. L'irradiation est ciblée sur le thorax ou, dans certains cas, sur le cerveau, pour détruire les métastases. Pour les cancers localisés non à petites cellules, les chirurgiens retirent la région lésée du poumon, mais les rechutes sont fréquentes. Lorsque la maladie est à un stade avancé, on choisit plutôt la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie par laser, ou une combinaison de ces techniques.

À l'étude : plusieurs nouvelles substances chimiques (dont le taxol, le taxotère, le topotécane, l'irinotécane et la navelbine) et des agents biologiques (dont l'interleukine-2 et l'interféron). La thérapie génique utilisant des « antisens » est en phase d'essais cliniques : elle vise à rétablir l'activité de la protéine suppresseur de tumeur p53 ou à museler des oncogènes.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : au États-Unis, l'administration de la santé voudrait assimiler les cigarettes à une drogue, mais l'opposition politique est forte.

Le cancer colorectal

16 020 décès, en France, en 1994 (dont 8 280 hommes)

Les facteurs de risque : des antécédents familiaux de cancer du colon ; des polypes ou certaines maladies intestinales inflammatoires. Certaines mutations génétiques semblent participer à l'apparition des polyposes coliques familiales, qui dégénèrent en cancer du colon, et d'autres mutations prédisposent au cancer colorectal héréditaire sans polypose. Le risque augmente pour les personnes vivant dans une zone industrielle ou en ville. D'autres facteurs de risque seraient le manque d'exercice physique, l'exposition à certains produits chimiques et des régimes riches en graisses et pauvres en fibres.

Les signes d'alarme : du sang dans les selles ; toute modification du transit ; inconfort digestif ; perte de poids inexpliquée.

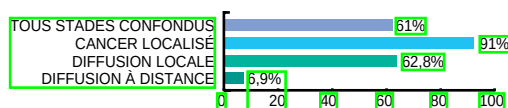
Dépistage et diagnostic : un toucher rectal annuel et une recherche de sang dans les selles seraient peut-être utiles après 40 ans ; tout comme une recto-sigmoïdoscopie (le sigmoïde est la partie terminale du gros intestin) tous les trois à cinq ans après 50 ans. En cas d'anomalie, on pratique une coloscopie et un lavement baryté qui permet de visualiser les intestins par radiographie. Le pronostic est défavorable en cas d'obstruction ou de perforation de l'intestin, et quand les concentrations en certains marqueurs présents dans le sang (par exemple l'antigène carcinoembryonnaire et l'antigène carbohydre 19-9) sont élevées.

À l'étude : divers tests génétiques sur l'oncogène *ras*, sur les modifications de l'ADN des cellules colorectales, et sur les mutations qui perturbent les capacités de réparation de l'ADN.

Les traitements actuels : ablation chirurgicale de la tumeur, quelquefois complétée par une radiothérapie et/ou une chimiothérapie. Un anus artificiel est parfois nécessaire. Quand la maladie est étendue aux ganglions lymphatiques, une chimiothérapie au fluorouracile semble efficace. La chimiothérapie associée à la radiothérapie est utilisée pour traiter les cancers avancés du rectum. L'ablation chirurgicale des métastases hépatiques prolonge parfois la survie de certains patients.

À l'étude : l'association d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie est à l'étude pour les patients dont les ganglions lymphatiques sont envahis ; ces traitements utilisent des immunotoxines, des molécules qui associent un agent toxique et un anticorps qui se fixe sur les cellules tumorales. Des traitements biologiques et des interventions chirurgicales qui préservent le sphincter du patient sont en cours d'évaluation.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : lorsque les ganglions lymphatiques ne sont pas envahis, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante n'est pas prouvé. L'intérêt de la radiothérapie dans les cas de cancers avancés est en cours d'évaluation. Pour traiter les métastases hépatiques, on implante parfois des pompes qui délivrent le médicament *in situ* ; leur intérêt reste à démontrer.

Le cancer de la vessie

4 340 décès, en France, en 1994 (dont 3 296 hommes)

Les facteurs de risque : les personnes de race blanche ont deux fois plus de risques d'avoir un cancer de la vessie que les personnes de race noire, et les hommes deux à trois fois plus que les femmes. Ce cancer est deux à trois fois plus fréquent chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Les personnes travaillant dans l'industrie du caoutchouc, dans l'industrie chimique ou celle du cuir ont un risque plus élevé, tout comme les coiffeurs, les machinistes, les métallurgistes, les imprimeurs, les peintres, les travailleurs du textile et les chauffeurs de poids lourds.

Les signes d'alarme : présence de sang dans les urines ; douleurs pendant la miction ; besoin fréquent ou urgent d'uriner.

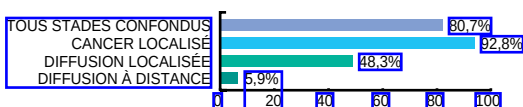
Dépistage et diagnostic : on détecte parfois une tumeur de la vessie lors d'un examen rectal ou vaginal. Au cours d'un examen d'urines au microscope, on observe parfois des cellules cancéreuses. Une cystoscopie, c'est-à-dire un examen de la vessie à l'aide d'un instrument introduit dans l'urètre, peut révéler des zones anormales. Une biopsie sert à confirmer le diagnostic.

À l'étude : des mutations du gène *p53* et des modifications de certaines protéines présentes dans le noyau cellulaire pourraient renseigner le clinicien sur l'agressivité de la tumeur.

Les traitements actuels : les tumeurs superficielles, qui n'envahissent pas le muscle, sont éliminées par voie naturelle, au cours d'une cystoscopie. Le chirurgien peut retirer plusieurs tumeurs et injecter dans la vessie des solutions qui contiennent des bactéries, afin de stimuler le système immunitaire. Des substances de chimiothérapie peuvent également être introduites directement dans la vessie. Quand une tumeur est difficile à éliminer, on a recours à la radiothérapie, délivrée soit par une source extérieure, soit par un radio-isotope introduit dans la vessie. Quand le cancer est invasif, atteignant le muscle, on peut procéder à l'ablation de la vessie. La chimiothérapie peut être nécessaire en cas de métastases.

À l'étude : des interventions chirurgicales qui préservent la vessie (cystectomie partielle), associées à une chimiothérapie ; traitements par l'interféron ou l'interleukine-2 pour les stades précoces de la maladie ; traitements photodynamiques, c'est-à-dire utilisation d'un rayon laser et d'une substance photosensible qui tue les cellules tumorales ; analyse des lésions de l'ADN et des protéines nucléaires pour détecter rapidement les rechutes.

Taux de survie à cinq ans :



Personnel hospitalier préparant un patient pour une séance de radiothérapie.

Lymphomes non Hodgkiniens

6 026 décès (dont 3 054 hommes)

Les facteurs de risque : comme tout déficit du système immunitaire augmente le risque de lymphomes non Hodgkiniens, les agents infectieux tels le VIH, responsable du SIDA, et le HTLV-1 sont des facteurs de risque. Les patients traités par des médicaments immunosuppresseurs après une greffe d'organe sont aussi exposés. L'exposition accidentelle à des herbicides et peut-être à d'autres produits chimiques sont aussi des facteurs de risque.

Les signes d'alarme : augmentation de volume des ganglions lymphatiques ; démangeaisons généralisées ; fièvre ; sueurs nocturnes ; anémie ; perte de poids.

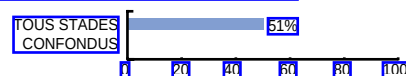
Dépistage et diagnostic : biopsie ganglionnaire. Les caractéristiques d'agressivité (ou grade) des cellules tumorales déterminent le choix du traitement. Une radiographie du système lymphatique, une tomographie par scanner et une échographie peuvent aider le clinicien à évaluer l'extension de la maladie.

Les traitements actuels : le terme de lymphomes non Hodgkiniens recouvre une dizaine de maladies. Le lymphome de type lymphoblastique est l'une des plus agressives. Les réarrangements chromosomiques associés à ces différentes maladies laissent prévoir comment le patient réagira aux traitements.

Les lymphomes asymptomatiques peu agressifs sont traités par radiothérapie, ou simplement surveillés. La chimiothérapie est souvent utilisée, car les résultats obtenus avec ces traitements se sont notablement améliorés. Les patients qui ont des lymphomes plus évolués sont soignés par chimiothérapie et par radiothérapie. Les rechutes sont fréquentes et sont traitées par chimiothérapie associée à des greffes de moelle osseuse.

À l'étude : diverses méthodes visant à améliorer l'efficacité et la sécurité des greffes de moelle osseuse ; des anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules cancéreuses.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : les chercheurs sont en désaccord sur la classification de certaines formes rares de lymphomes non Hodgkiniens et sur les traitements les plus adaptés.

Le cancer de l'utérus

3 083 décès, en France, en 1994

Les facteurs de risque :

Pour les cancers du col de l'utérus : relations sexuelles avant l'âge de 18 ans ; nombreux partenaires sexuels (notamment risque associé à la transmission sexuelle des papillomavirus) ; tabagisme ; statut socio-économique bas.

Pour les cancers de l'endomètre : exposition aux œstrogènes, notamment les traitements substitutifs qui ne sont pas associées à la progestérone ; traitement par le tamoxifène ; premières règles précoces ; ménopause tardive ; absence de grossesse ; autres complications médicales telles que le diabète, les pathologies de la vésicule biliaire, l'hypertension artérielle et l'obésité. Les contraceptifs oraux combinés, associant œstrogènes et progestatifs, semblent protéger les femmes qui les prennent.

Les signes d'alarme : saignements gynécologiques anormaux. Les douleurs apparaissent tardivement.

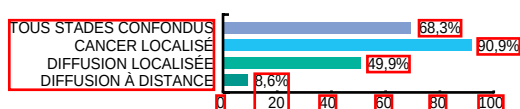
Dépistage et diagnostic : les frottis du col de l'utérus permettent de repérer des cellules anormales d'un cancer du col. Les examens gynécologiques permettent de dépister les cancers de l'endomètre. Les femmes à haut risque devraient subir une biopsie de l'endomètre au moment de la ménopause.

À l'étude : des tests de détection des mutations dans les gènes de la réparation de l'ADN permettraient de prévoir un cancer de l'endomètre.

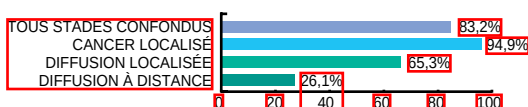
Les traitements actuels : pour le cancer du col de l'utérus, la chirurgie ou la radiothérapie, ou les deux. Les cellules précancéreuses du col peuvent être éliminées par cryothérapie (ces cellules sont détruites par le froid), par électrocoagulation (les cellules sont détruites par la chaleur) ou chirurgicalement. Le cancer de l'endomètre est traité par la chirurgie, parfois par une radiothérapie, associée à un traitement hormonal ou à une chimiothérapie.

Taux de survie à cinq ans :

Pour le cancer du col de l'utérus :



Pour le cancer de l'endomètre :



Controverse : Doit-on, ou non, retarder le traitement des cancers précoces du col de l'utérus détectés pendant une grossesse, pour améliorer les chances de survie du fœtus ?

Le mélanome

1 523 décès, en France, en 1994 (dont 782 hommes)

Les mélanomes représentent les trois quart des décès par cancer de la peau. La fréquence a augmenté, en moyenne, de quatre pour cent par an depuis 1973, mais depuis quelques années, elle augmente de près de dix pour cent par an (les autres cancers de la peau sont moins meurtriers)

Les facteurs de risque : une surexposition au soleil, surtout pendant l'enfance. Les mélanomes apparaissent généralement chez les personnes qui ont facilement des coups de soleil ou des taches de rousseur. Une personne à peau blanche a 40 fois plus de risques d'avoir un mélanome qu'une personne à peau noire.

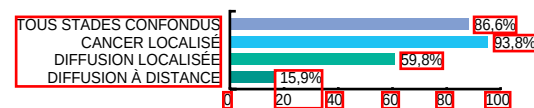
Les signes d'alarme : tout changement de taille, de couleur, de texture ou de forme d'un grain de beauté (ou naevus) ou d'une autre zone très pigmentée ; l'apparition d'un nouveau grain de beauté d'allure anormale ; un saignement spontané d'un grain de beauté. Les modifications d'autres nodules cutanés sont également suspects.

Dépistage et diagnostic : une détection précoce est essentielle. Les adultes devraient examiner leur peau une fois par mois et informer leur médecin des saignements ou des changements soudains de taille ou de couleur de tout nodule, notamment des grains de beauté, surtout si la tache suspecte est asymétrique et a un contour irrégulier. Une biopsie peut-être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Les traitements actuels : ablation chirurgicale du mélanome.

À l'étude : des traitements biologiques, notamment par interféron et interleukine-2 ; des vaccins thérapeutiques contenant des antigènes de mélanomes, qui semblent très prometteurs.

Taux de survie à cinq ans :



Des campagnes de dépistage du cancer de la peau ont pour objectif de détecter les mélanomes ou d'autres tumeurs.

Le cancer du rein

3 303 décès (dont 2 077 hommes)

Les facteurs de risque : le risque est deux fois plus élevé pour les hommes que pour les femmes. Il double également chez les fumeurs. Un excès de poids augmente le risque pour certaines formes de la maladie. La prévalence est plus élevée chez les métallurgistes ou chez les personnes qui travaillent avec de l'amiante.

Les signes d'alarme : la présence de sang dans les urines ; une masse rénale palpable ; des douleurs lombaires diffuses ; parfois, une hypertension ou un nombre anormal de globules rouges.

Dépistage et diagnostic : radiographie des reins, ou urographie intraveineuse, après injection de produit de contraste ; images par scanner et par résonance magnétique nucléaire ; artériographie ; échographie. Une biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

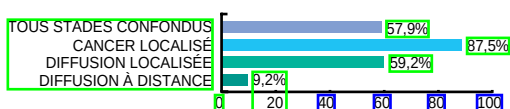
À l'étude : Des mutations du gène *von Hippel-Lindau* observées sur les biopsies sont associées au cancer du rein.

Les traitements actuels : ablation de tout ou partie du rein atteint et, généralement, de la glande surrénale associée. Avant une opération, on utilise parfois une radiothérapie et une embolisation artérielle, une technique qui consiste à boucher temporairement l'artère rénale. L'interleukine-2, une molécule du système immunitaire, est parfois utilisée, mais elle peut entraîner d'importants effets secondaires.

Comme le cancer du rein est généralement détecté assez tôt et qu'en général il progresse lentement, les chances de guérison après intervention chirurgicale sont élevées. C'est un des rares cancers pour lesquels on a observé des cas de rémission spontanée sans traitement.

À l'étude : des traitements biologiques, par exemple l'interféron et l'interleukine 2, dans les cancers évolués ; l'utilisation de l'interleukine-2 associée à des cellules du système immunitaire cultivées et activées *in vitro*, après avoir été prélevées sur le patient ; des traitements biologiques après intervention chirurgicale pour les stades précoces ; de nouveaux agents anticancéreux.

Taux de survie à cinq ans :



La leucémie

4 683 décès, en France, en 1994 (dont 2 541 hommes)

Contrairement à ce que l'on croit souvent, la leucémie frappe beaucoup plus souvent les adultes que les enfants. La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est la forme la plus commune chez l'enfant ; chez l'adulte, les formes les plus fréquentes sont les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Les facteurs de risque : certaines anomalies génétiques, telles que la trisomie 21, le syndrome de Bloom et l'ataxie-télangiectasie ; une surexposition aux rayonnements ionisants et à certains produits chimiques, tel le benzène présent dans l'essence sans plomb ; exposition au virus HTLV-1.

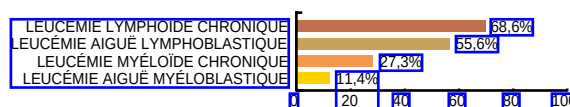
Les signes d'alarme : fatigue, pâleur, perte de poids, infections répétées, hématomes, saignements du nez et autres saignements. Chez l'enfant, ces signes peuvent apparaître brutalement.

Dépistage et diagnostic : analyse de sang pour rechercher des globules blancs anormaux ; analyse d'un frottis de moelle osseuse.

Les traitements actuels : la chimiothérapie est le principal traitement. Diverses combinaisons de médicaments anticancéreux sont utilisés en alternance ; on administre des composés sanguins et des antibiotiques qui minimisent les risques d'infections. La radiothérapie du système nerveux est utilisée dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique et dans d'autres formes. Les greffes de moelle osseuse associées à la chimiothérapie sont employées dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Le traitement par l'interféron a aussi montré son intérêt.

À l'étude : de nouvelles combinaisons de médicaments ; des traitements biologiques ; une greffe de moelle osseuse dans les cas de leucémie lymphoïde chronique et un traitement par molécules antisens, dans les cas de leucémie myéloïde chronique.

Taux de survie à cinq ans :



Des enfants dans un centre pédiatrique de traitement du cancer.

Le cancer de l'ovaire

3 212 décès, en France, en 1994

Les facteurs de risque : le vieillissement ; l'absence de grossesse ; des antécédents familiaux de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire ; vivre dans un pays industrialisé (à l'exception du Japon) ; des mutations héréditaires du gène *BRCA1* ou peut-être du gène *BRCA2*.

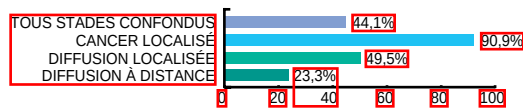
Les signes d'alarme : augmentation du volume de l'abdomen ; rarement des saignements vaginaux anormaux. Chez les femmes âgées de plus de 40 ans, des troubles digestifs sont un signe d'appel. Généralement peu de symptômes.

Dépistage et diagnostic : des examens gynécologiques minutieux et réguliers ; des échographies transvaginales ; dosage d'un marqueur tumoral (l'antigène CA 125) pour les femmes chez qui l'on suspecte un cancer ovarien. La biopsie est le seul test incontestable. Les femmes âgées de plus de 40 ans devraient subir un examen de dépistage tous les ans.

Les traitements actuels : l'ablation chirurgicale d'un ou des deux ovaires, de l'utérus et des trompes de Fallope représente le traitement standard. Quand il s'agit de tumeurs dépistées très tôt, chez des femmes jeunes, on ne retire que l'ovaire atteint. La chimiothérapie est souvent utilisée dans les stades avancés de la maladie. On utilise parfois la radiothérapie en administrant un liquide radioactif directement dans l'abdomen. La mesure de la concentration sanguine en CA 125, notamment, permet aux cliniciens d'adapter le traitement en fonction des réactions physiologiques des patientes.

À l'étude : l'utilisation d'agents anticancéreux administrés directement dans l'abdomen par un cathéter. La thérapie génique utilisant le produit codé par le gène *BRCA1*.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : la recherche de mutation du gène *BRCA1* comme indicateur d'un risque élevé. L'intérêt de la chimiothérapie après une intervention chirurgicale pour les stades précoces d'évolution.



Le Taxol est utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire et le cancer du sein.

Le cancer du pancréas

6 280 décès (dont 3 343 hommes)

Les facteurs de risque : le vieillissement ; le tabagisme. Les pancréatites chroniques, le diabète et la cirrhose seraient également des facteurs de risque. La fréquence est supérieure dans les pays où le régime alimentaire est riche en graisses. La maladie frappe plus souvent les noirs que les blancs.

Les signes d'alarme : généralement aucun signe avant que la maladie ne soit déjà à un stade avancé.

Dépistage et diagnostic : une biopsie.

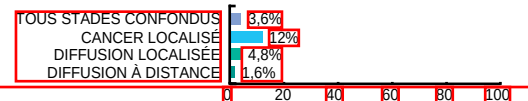
À l'étude : l'imagerie par ultrasons et par scanner pour détecter les cancers précoces.

Les traitements actuels : les grosses tumeurs et celles qui ne sont pas limitées au pancréas sont difficiles à traiter.

On a souvent recours à la chirurgie, à la radiothérapie et aux agents anticancéreux usuels. Quand le cancer est déjà métastasé, car le diagnostic est trop tardif, on ne peut utiliser ces techniques. Pour soulager les douleurs associées à la maladie, on peut administrer une radiothérapie, et pratiquer des interventions chirurgicales visant à dégager les canaux biliaires et à détruire certaines voies nerveuses.

À l'étude : l'octréotide, une substance biologique a stabilisé l'état de quelques patients. De nouvelles techniques chirurgicales qui pourraient améliorer la qualité de la vie des patients ; des agents thérapeutiques qui augmentent la sensibilité de la tumeur au rayonnement ; divers substances anticancéreuses.

Taux de survie à cinq ans :



Lorsque la taille de la tumeur est inférieure à deux centimètres et qu'elle est localisée dans la «tête» du pancréas – l'extrémité connectée à l'intestin – une intervention chirurgicale permet à 20 pour cent des personnes opérées de survivre cinq ans.

Controverse : l'intérêt d'une chimiothérapie est très discutable, mais un protocole mené sur des patients soigneusement sélectionnés a pourtant montré qu'on peut augmenter la survie sans diminuer la qualité de vie.

G. P. MURPHY, W. LAWRENCE Jr., et R. E. LENHARD, Jr., *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*, 2^e édition, American Cancer Society, Atlanta, Ga., 1995.

The Cancer Journal (Scientific American), vol. 2, n° 31, supplément, mai/juin 1996.

Statistiques INSERM sur les causes médicales des décès en France.

L'immunothérapie

LLOYD OLD

En explorant le système immunitaire, les médecins conçoivent de nouvelles techniques pour aider l'organisme à lutter contre le cancer.

Périodiquement, depuis le début du siècle, des biologistes s'enthousiasment à l'idée d'utiliser contre le cancer les extraordinaires capacités de défense de l'organisme, puis leur enthousiasme retombe. Aujourd'hui, toutefois les doutes ont disparu, et de nombreux médecins cherchent à appliquer les résultats récents de l'immunologie dans de nouvelles méthodes thérapeutiques.

L'idée que le système immunitaire puisse inhiber le développement cancéreux est née d'observations cliniques effectuées dans les années 1800 : les tumeurs dont sont atteints les patients contractant en outre une infection bactérienne régressent parfois. De 1892 à 1936, le chirurgien américain William Coley rechercha des traitements fondés sur cette observation. Il tenta d'infecter par des bactéries des personnes souffrant de cancer et mit au point un vaccin, composé de bactéries tuées, capable d'induire une réaction immunitaire antitumorale. Ces traitements immunothérapeutiques (ils luttent contre la maladie en utilisant les défenses de l'organisme) ont été efficaces chez certains individus, mais l'incohérence des résultats a restreint leur utilisation.

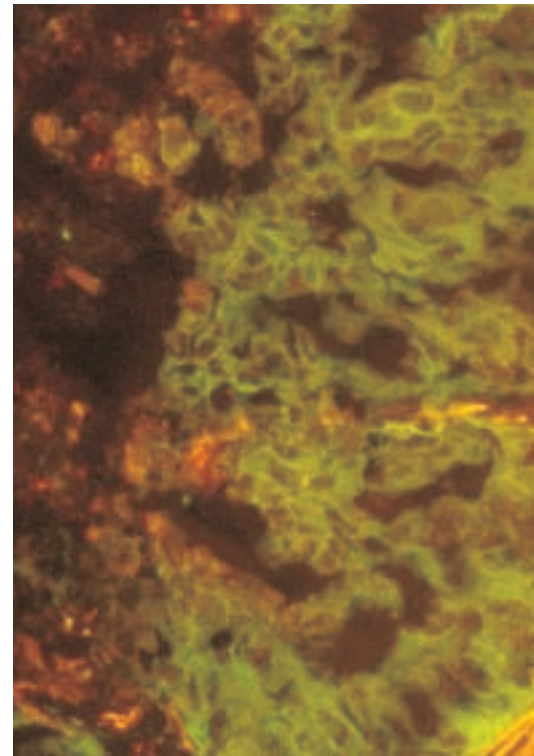
Au début de ce siècle, d'autres médecins ont également cherché des traitements fondés sur les capacités immunitaires, mais aucun n'a obtenu de résultats probants. La relation entre immunité et cancer restait pourtant à l'esprit de beaucoup de cancérologues. Dans les années 1960 et 1970, par exemple, Lewis Thomas, de l'Université de New York, et McFarlane Burnett, à Melbourne, proposèrent la théorie de l'immunosurveillance, selon

laquelle le système immunitaire serait constamment à la recherche de cellules cancéreuses, qu'il détruirait ; des failles dans ce système de surveillance permettraient l'apparition de tumeurs. Après l'apparition de cette théorie, qui fut largement acceptée, les observations montrèrent néanmoins que le système immunitaire ne s'attaque qu'à des tumeurs d'origine virale. Or celles-ci ne causent qu'une faible proportion des cancers.

Récemment, les avancées considérables de l'immunologie ont relancé l'intérêt pour les immunothérapies anticancéreuses. Les immunologistes ont identifié et isolé les cellules et les molécules qui défendent l'organisme contre les attaques extérieures et qui purifient les tissus infectés ou endommagés. L'étude de ces composés a éclairé le fonctionnement immunitaire normal et donné aux spécialistes de l'immunologie anticancéreuse les armes avec lesquelles ils espèrent vaincre.

L'activation du système immunitaire

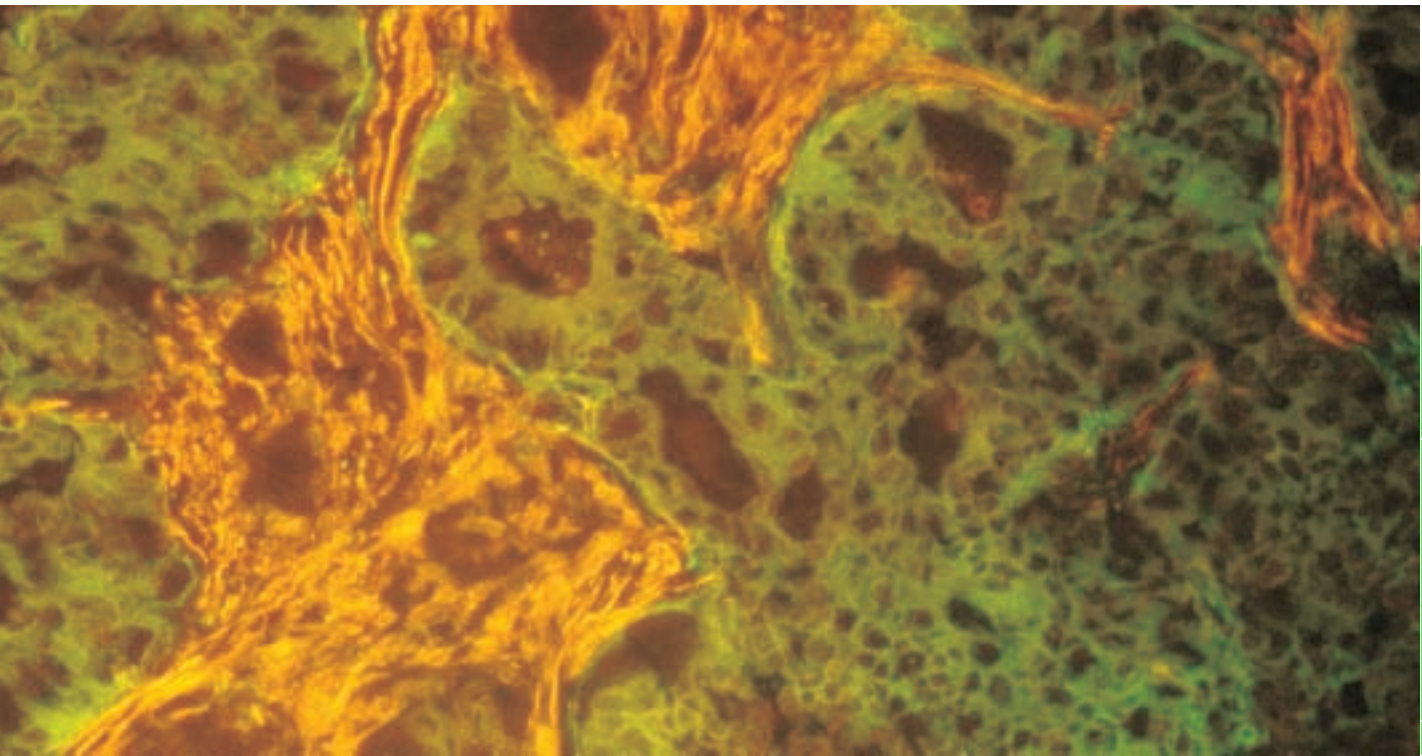
La stratégie anticancéreuse de Coley n'était pas spécifique : elle renforçait l'activité globale de tout le système immunitaire, au lieu de stimuler sélectivement les molécules et les cellules qui s'attaquent aux cellules cancéreuses. Au cours des dix dernières années, les immunologistes ont mis au point d'autres types d'immunothérapies non spécifiques, mais ce type d'intervention ressemble à celle qui consiste à taper sur un téléviseur pour le faire fonctionner : une bonne secousse immunitaire, espère-t-on, aiderait l'organisme à se débarrasser de ses cel-



lules cancéreuses ; on ne cherche pas à connaître les composants immunitaires actifs... et l'on obtient pourtant quelques succès.

Par exemple, le bacille Calmette-Guérin (BCG), que l'on utilise normalement contre la tuberculose, est efficace contre les cancers de la paroi interne de la vessie (cancer superficiel de la vessie). Il est connu pour ne pas provoquer de maladie, mais il déclenche une vigoureuse réaction immunitaire. Le cancer superficiel de la vessie réapparaît dans la plupart des cas, après intervention chirurgicale, et, dans les phases tardives, il envahit la paroi de la vessie et les tissus avoisinants ; l'inoculation du BCG dans la vessie, par l'intermédiaire d'une sonde, provoque une inflammation chronique et l'activation prolongée des cellules immunitaires qui combattent les agents étrangers. On ne comprend pas en détail les mécanismes d'action des cellules inflammatoires, mais on observe que les cellules immunitaires et les substances qu'elles sécrètent tuent les cellules cancéreuses de la paroi de la vessie : le risque de rechute est réduit chez les personnes traitées par le BCG après une intervention chirurgicale.

Le BCG est un exemple de traitement non spécifique, mais il agit localement (ne provoquant d'inflammation



Avec l'autorisation de l'Har Garin-Chesa Memorial Dan-Kettering Cancer Center

que dans la vessie). Or la plupart des cancers sont mortels, parce qu'ils se dispersent et engendrent des tumeurs à distance de la tumeur initiale. Pour empêcher la croissance de ces métastases, les immunothérapies doivent atteindre les tumeurs naissantes dans tout l'organisme. Aussi, dans les années 1970 et 1980, les cancérologues ont testé des molécules produites quand l'organisme est infecté par des virus et par des bactéries. Ces molécules, nommées cytokines (elles comprennent les interférons, les interleukines et le facteur nécrosant des tumeurs, ou TNF), sont des protéines qui orchestrent la défense immunitaire. Les cancérologues attendaient beaucoup des cytokines, mais les tests cliniques les ont déçus : les immunothérapies par les cytokines ne se sont révélées profitables qu'à peu de patients.

Les antigènes

Les cytokines pourraient être plus intéressantes si on les administrait en même temps que d'autres traitements. Toutefois on a plutôt cherché des approches plus ciblées contre les cellules tumorales. Pour être spécifique, une immunothérapie doit distinguer les cellules cancéreuses et les tissus normaux. Le système immunitaire fait cette dis-

tinction en détectant des molécules, nommées antigènes, à la surface des cellules. Depuis longtemps, on suppose que les cellules cancéreuses portent des molécules qui signalent leur nature anormale ; en conséquence, on espérait utiliser ces antigènes pour déclencher des réactions immunitaires spécifiques : ces antigènes seraient la cible d'une attaque immunitaire, de la même manière que des antigènes viraux ou bactériens signalent à l'organisme la présence d'agents étrangers pathogènes.

Les anticorps, découverts à la fin du XIX^e siècle, sont des outils de recherche de ces antigènes spécifiques du cancer, ainsi que des constituants importants des thérapies anticancéreuses. Les anticorps sont des molécules immunitaires qui circulent dans le sang et se lient aux antigènes étrangers. Ainsi ils signalent la présence d'éléments à détruire aux cellules de voirie de l'organisme (les macrophages) et à des protéines du sang collectivement nommées système du complément.

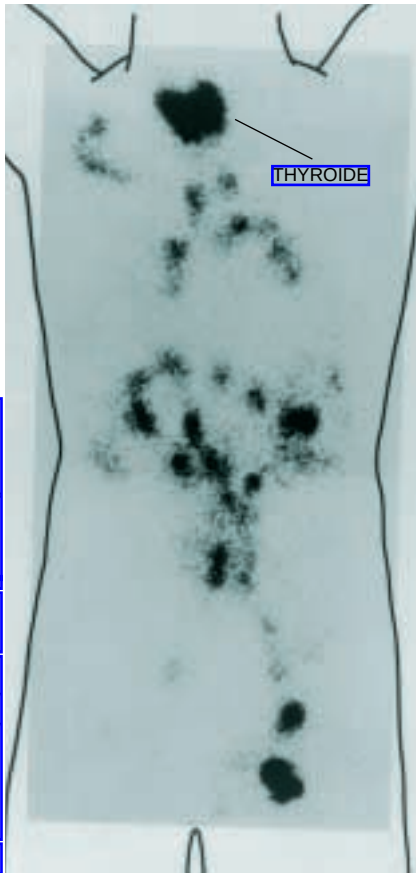
Capables de reconnaître les différences moléculaires les plus ténues, les anticorps sont devenus très utiles dans la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. Au cours des 100 dernières années, les immunologistes ont injecté

1. CETTE TUMEUR du côlon a été marquée avec deux anticorps monoclonaux. Chaque anticorps reconnaît des protéines spécifiques, à la surface de populations particulières de cellules. Sur cette photographie, les cellules cancéreuses sont en vert, le tissu conjonctif en orange. Capables de reconnaître des cellules spécifiques, les anticorps peuvent être utilisés pour repérer et détruire les tumeurs, ainsi que leurs tissus nourriciers.

des cellules cancéreuses humaines à d'innombrables animaux (chevaux, moutons, lapins, souris et rats) et ont analysé les anticorps produits en réaction, dans l'espoir de trouver des anticorps qui réagiraient contre les cellules cancéreuses, mais pas contre les cellules normales. Ces anticorps auraient alors permis d'identifier des antigènes utilisables comme cibles d'une immunothérapie spécifique. De nombreux immunologistes ont effectué de telles expériences et annoncé l'identification d'antigènes spécifiques du cancer, mais aucune des découvertes n'a résisté à une analyse rigoureuse.

L'ère des anticorps monoclonaux

À Cambridge, une découverte de César Milstein et Georges Köhler a bouleversé la biologie et, notamment, l'immunologie du cancer : C. Mil-



Avec l'autorisation de Sydney Well Memorial et Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

2. DES MÉTASTASES d'un cancer du côlon sont révélées par un marquage à l'aide d'un anticorps monoclonal (A33), marqué radioactivement. Les tissus sains absorbent également l'anticorps A33, mais ils ne le stockent pas. L'accumulation sélective d'anticorps monoclonal dans les cancers permet d'espérer que les traitements ciblés auront moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques.

stein et G. Köhler ont démontré que les cellules productrices d'anticorps deviennent immortelles quand on les fusionne à des cellules cancéreuses. Leur technique de création d'«hybridomes», qui leur a valu le prix Nobel de physiologie et de médecine, donne accès à des quantités illimitées d'anticorps identiques (ou monoclonaux) : chaque cellule productrice ne synthétise qu'un seul type d'anticorps. Cette avancée a bouleversé l'immunologie anticancéreuse de plusieurs façons. Tout d'abord, elle a fourni un instrument puissant pour la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. En outre, elle a procuré des anticorps spécifiques en quantités suffisantes pour tester les thérapies fondées sur ceux-ci.

Cette technique a suscité des espoirs considérables : des immuno-

logistes croyaient avoir enfin trouvé, avec les anticorps, des «missiles à tête chercheuse». Ils espéraient que les anticorps monoclonaux se fixeraient aux cellules cancéreuses (par l'intermédiaire d'antigènes spécifiques) et déclencheraient des attaques immunitaires qui détruiraient les cellules cibles, mais pas les cellules normales, dépourvues d'antigènes spécifiques du cancer. Certains imaginaient même que ces missiles pourraient être chargés de composants toxiques, que les anticorps transporteraient directement dans les tumeurs et qui tueraient les cellules cancéreuses. Cet enthousiasme conduisit l'industrie pharmaceutique à investir des sommes considérables dans la recherche de ces «immunotoxines», mais les difficultés renversèrent les opinions, et de nombreux investisseurs conclurent hâtivement à l'inefficacité de la technique. Pourtant cette recherche progresse : l'idée de base est saine, et les thérapies à base d'anticorps se perfectionnent.

À l'aide d'anticorps monoclonaux, les immunologistes ont identifié de nombreux antigènes présents sur les cellules cancéreuses. Toutefois la plupart de ces antigènes existent aussi sur les cellules normales, qui seraient endommagées si l'on administrait aux malades des anticorps spécifiques de ces antigènes. Une immunothérapie utilisant ces antigènes est-elle condamnée? Sans doute pas, car les antigènes sont parfois inaccessibles aux anticorps circulant dans les tissus normaux ; parfois encore, les cellules cancéreuses expriment plus abondamment les antigènes que les cellules normales ; enfin les dommages causés aux cellules normales par les anticorps pourraient être réversibles.

Les anticorps pourraient également agir indirectement contre d'autres types cellulaires ou contre des molécules nécessaires à la croissance tumorale. Par exemple, des anticorps **peuvent inhiber** le développement des tumeurs en neutralisant les facteurs de croissance (des substances qu'utilisent les cellules cancéreuses pour proliférer ou se procurer des substances nutritives). D'autres peuvent attaquer le tissu de soutien (stroma) des cellules tumorales, qui forme parfois plus de 60 pour cent de la masse tumorale. Dépourvues de

stroma, les tumeurs resteraient microscopiques, et sans danger. Au Centre cancérologique *Memorial Sloan Kettering*, à New York, nous avons identifié un antigène nommé FAP-alpha qui est fortement exprimé par les cellules stromales de cancers humains variés. FAP-alpha, ainsi que d'autres antigènes spécifiques du stroma et des vaisseaux sanguins tumoraux, sont des cibles intéressantes de thérapies à base d'anticorps.

Aujourd'hui, on obtient généralement les anticorps monoclonaux en injectant des cellules cancéreuses humaines à des souris. Lors des tests cliniques, les personnes traitées ont généralement une réaction immunitaire qui inactive les molécules que l'on a prélevées aux souris. Aussi des immunologistes ont-ils cherché des anticorps humains qui ne provoqueraient pas ces réactions. Entretemps, des équipes modifiaient les anticorps murins, afin de les faire ressembler aux anticorps humains. On obtient cette transformation en remplaçant les structures non essentielles des anticorps de souris par les motifs humains correspondants. Les tests montrent que les anticorps résultant de cette «humanisation» ont échappé à la surveillance du système immunitaire humain. Aujourd'hui le travail se poursuit : des biochimistes cherchent à modifier les molécules humanisées afin d'augmenter leur affinité pour les antigènes.

L'évaluation clinique des anticorps

La découverte d'antigènes cibles d'anticorps spécifiques n'est qu'un préalable de la recherche clinique, qui doit encore mettre au point des méthodes d'éradication des cellules tumorales. On utilise deux stratégies : soit on détruit les cellules cancéreuses à l'aide des anticorps, soit on utilise les anticorps pour conduire un composé antitumoral (un médicament, un composé radioactif, une toxine végétale ou bactérienne) dans la tumeur.

Aujourd'hui les antigènes cibles identifiés et les anticorps réalisés sont si nombreux qu'il est impossible de tous les tester cliniquement. Pour décider si un anticorps mérite d'être testé, on cherche s'il se lie plus aux tumeurs

qu'aux tissus normaux : on couple l'anticorps à un isotope radioactif de l'iode (l'iode 131), puis on l'injecte à des volontaires que l'on examine ensuite par des techniques d'imagerie médicale ; une biopsie précise l'accumulation de l'anticorps marqué dans la tumeur. Aucun antigène cible connu à ce jour n'étant exclusivement tumoral, les techniques d'imagerie sont cruciales dans l'évaluation de la quantité d'anticorps présents dans les tissus normaux.

La mise au point d'un traitement utilisant un anticorps est longue et coûteuse : voilà pourquoi la transformation

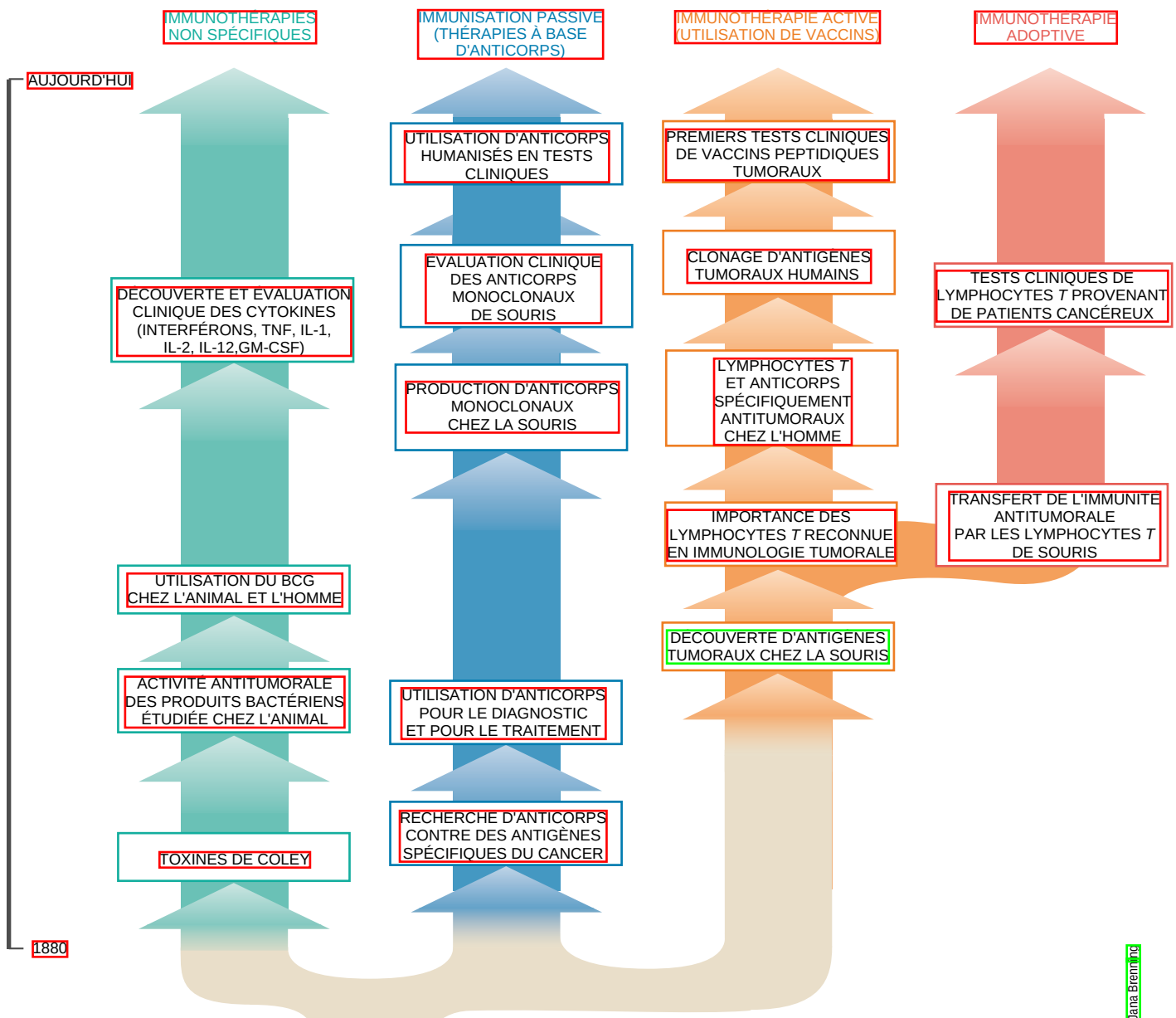
d'idées intéressantes en progrès cliniques est beaucoup plus lente que souhaitée. Avec Sydney Welt, nous étudions par exemple l'anticorps monoclonal murin A33, qui reconnaît un antigène exprimé par les cellules normales de l'intestin et par la plupart des cancers du côlon. Les tests cliniques ont montré que 0,01 pour cent de la quantité d'anticorps A33 marqué chimiquement ou radioactivement s'accumule dans la masse tumorale du cancer du côlon et qu'une proportion notable d'anticorps atteint le centre de la tumeur.

Ces résultats encourageants ont justifié le passage à l'étape suivante : les

essais cliniques à visée thérapeutique. Nous avons augmenté la radioactivité de l'anticorps, afin d'irradier et de détruire les cellules tumorales. Nous avons étudié deux questions fondamentales : les anticorps atteignant les cellules tumorales sont-ils assez nombreux pour détruire la tumeur, et quel est l'effet des anticorps radiomarqués sur les cellules normales du système digestif?

Une seule dose d'anticorps était injectée, car les caractéristiques murines de l'anticorps provoquaient une réaction immunitaire qui neutralisait finalement l'anticorps (des injections de rappel sont

L'HISTOIRE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DES TUMEURS



Des agents antitumoraux transportés par des anticorps

Les anticorps se fixent sur des antigènes à la surface des cellules cancéreuses. Ils signalent ainsi ces cellules à d'autres composants immunitaires aptes à les détruire, ou déclenchent l'autodestruction des cellules marquées. Les anticorps peuvent également endommager les vaisseaux sanguins qui irriguent les tumeurs ou le tissu conjonctif qui les entoure. Ils peuvent neutraliser les facteurs de croissance (des substances nécessaires à la prolifération tumorale) ou transporter dans les tumeurs des composés toxiques :



LES ISOTOPES RADIOACTIFS tels l'iode 131 ou l'yttrium 99 tuent les cellules cancéreuses en endommageant leur ADN.

D'AUTRES TOXINES transportées par des anticorps peuvent atteindre la tumeur. Ainsi la ricine inhibe la synthèse des protéines et la croissance tumorale *in vitro*. D'autres toxines des bactéries et d'autres micro-organismes tuent également les cellules cancéreuses, et beaucoup de molécules cancértoxiques (comme le CC1056 et les maytansinoïdes) sont plus efficaces quand elles sont couplées à un anticorps.



LES MEDICAMENTS UTILISÉS en chimiothérapie atteignent souvent les tumeurs en quantités supérieures lorsqu'elles sont portées par des anticorps (elles sont donc plus efficaces).

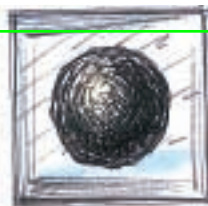
LES ENZYMES qui transforment des «prodrogues» inoffensives en produits cytotoxiques sont acheminées dans les cellules tumorales par les anticorps. Comme ces enzymes n'activent les prodrogues que dans les tumeurs, elles n'endommagent pas les tissus sains.



LES DROGUES GÉNÉTIQUES sont variées. Les molécules d'ADN antisens bloquent la production de protéines dont les cellules cancéreuses ont besoin pour proliférer. D'autres gènes codent des protéines qui inhibent ou tuent les cellules cancéreuses. Ces gènes peuvent être directement couplés à des anticorps ou à des particules virales dont la surface porte des anticorps.

LES MOLÉCULES INFLAMMATOIRES, comme le TNF, d'autres molécules immunitaires ou des produits d'origine bactérienne peuvent provoquer une réaction inflammatoire qui détruit le tissu tumoral.

DES CELLULES IMMUNITAIRES, tels les lymphocytes T, peuvent détruire les tumeurs, si elles sont guidées par les anticorps.



inutiles, car le système immunitaire élimine le médicament avant qu'il n'atteigne la tumeur). Pourtant les tumeurs ont régressé chez certains patients.

Nous avons été surpris d'observer que l'anticorps n'endommage pas les cellules intestinales normales, malgré sa concentration notable dans ces tissus. Apparemment les cellules normales, contrairement aux cellules tumorales, excrètent rapidement l'anticorps, l'empêchant ainsi d'agir. Enfin une version humanisée de A33 est aujourd'hui testée cliniquement. Ainsi l'antigène a été identifié en 1982, la première étude clinique a commencé en 1988, les essais thérapeutiques en 1991, et les anticorps humanisés ont été injectés aux premiers patients en 1995.

Aujourd'hui la plus belle réussite est l'étude d'un anticorps qui reconnaît un antigène présent à la surface des lymphocytes B (les cellules immunitaires qui, une fois activées, produisent les anticorps) normaux ou cancéreux. À Boston, Stuart Schlossmann a décrit cet antigène cible, nommé CD20, qui est aujourd'hui étudié par de nombreuses équipes. Les résultats sont impressionnants : utilisé seul, l'anticorps fait régresser la tumeur ; associé à l'iode 131, il a une action renforcée et durable, sans provoquer d'effet secondaire. Ainsi, conformément aux espérances, les immunothérapies peuvent, dans certains cas, se fonder sur un antigène cible exprimé par les cellules normales.

Comme la plupart des thérapies expérimentales du cancer, l'immunothérapie est testée chez des personnes dont la maladie est avancée. Toutefois ces méthodes seraient plus efficaces si elles étaient utilisées plus tôt. À l'Université de Munich, Gert Riethmüller a étudié l'effet de l'anticorps monoclonal 17.1A sur les cancers colorectaux à des stades précoces. Le traitement a été administré dès l'excision chirurgicale des tumeurs. Malgré l'opération, les malades risquent normalement de rechuter à cause des cellules résiduelles. G. Riethmüller a montré que les personnes traitées avec l'anticorps ont un pronostic amélioré. Le traitement des cellules cancéreuses qui ont échappé à l'intervention chirurgicale (ou qui se sont dispersées dans l'organisme) représentera sans aucun doute une des indications de l'immunothérapie.

Des vaccins prometteurs

Dans les immunothérapies que nous avons considérées, les anticorps injectés sont produits chez les animaux ;

à l'avenir, ils pourraient être synthétisés *in vitro*. Toutefois, quel que soit le type de préparation retenu, l'immunothérapie est passive : les molécules immunitaires ne sont pas produites par

les patients, mais leur sont injectées. Les vaccins, au contraire, sont des traitements actifs : ils provoquent une réaction immunitaire chez les personnes traitées.

L'analyse des réactions antitumorales

Pourquoi les cellules cancéreuses qui portent des antigènes étrangers ne sont-elles pas éliminées systématiquement par le système immunitaire ? Habituellement, lorsque des cellules, par exemple infectées par un virus, contiennent des protéines différentes des composants du «soi», elles sont reconnues par certains lymphocytes *T* CD8, qui se divisent, puis se différencient et tuent les cellules infectées. Les expériences *in vitro* ont montré que les cellules tumorales sont sensibles à cette destruction par des lymphocytes *T* cytotoxiques. Pourtant, les régressions spontanées de tumeurs sont exceptionnelles chez les personnes souffrant de cancer.

De nombreuses explications à ce phénomène ont été avancées (voir le tableau de la page 114), mais, si chacune s'applique dans un modèle expérimental de cancer, chez l'animal, on ignore généralement laquelle est valable dans les divers cancers humains. Cela gêne le développement de thérapies efficaces : une tumeur qui échappe à la réaction immunitaire par perte d'antigène ne répondra pas aux mêmes types de traitements qu'une tumeur qui produit des molécules immunosuppressives.

Afin de répondre à la question, nous avons mis au point, dans le laboratoire dirigé par Philippe Kourilsky à l'Institut Pasteur, une nouvelle approche pour l'analyse des réactions antitumorales. Cette méthode, nommée immunoscope, repose sur des techniques de biologie moléculaire, essentiellement la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) : on détermine la distribution des réarrangements pour les gènes qui codent les récepteurs des lymphocytes *T* (ces gènes sont constitués de sous-unités réarrangées de manières très diverses au cours de la maturation des lymphocytes). L'originalité de la méthode tient notamment au fait qu'elle per-

met de mesurer environ 2 000 paramètres d'une façon largement automatisable, de sorte qu'on peut l'appliquer à un grand nombre d'échantillons. Un de ses principaux avantages par rapport aux techniques classiques d'analyse des cellules cytotoxiques est qu'elle permet de détecter, avec une très grande sensibilité, des cellules spécifiques des tumeurs dans n'importe quel tissu, indépendamment de l'état fonctionnel de ces cellules et sans imposer des étapes de culture *in vitro*. Elle permet aussi d'évaluer l'état d'activité des cellules immunitaires dans ces tissus, grâce au dosage des ARN messagers de cytokines. Son champ d'application dépasse d'ailleurs largement le domaine de l'immunité antitumorale.

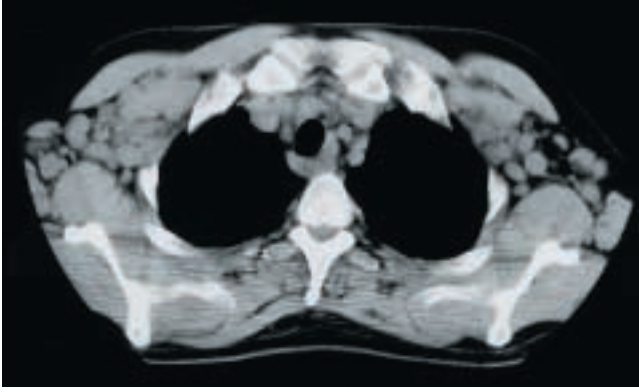
Appliquée chez la souris, cette méthode a fourni des résultats inattendus. On sait, de longue date, immuniser des souris contre certaines lignées tumorales, telles que le mastocytome P815. Si l'on inocule à ces souris vaccinées des cellules tumorales par voie sous-cutanée, un nodule apparaît au site d'injection, mais il est bientôt infiltré par de nombreuses cellules immunitaires, et régresse, puis disparaît. Parmi ces cellules infiltrantes, on observe notamment des lymphocytes *T* cytotoxiques, spécifiques de cette souche tumorale, qui sont les principaux artisans de la destruction de la tumeur. La même souche tumorale, inoculée à une souris non vaccinée, provoque l'apparition d'une tumeur dont la croissance est régulière et qui provoque la mort de l'animal. Pourtant, nous avons observé que ces tumeurs en croissance sont également infiltrées par des cellules *T* spécifiques de la tumeur, apparemment identiques à celles qui détruisent les tumeurs rejetées.

Cette observation suggère que ces lymphocytes potentiellement cyto-

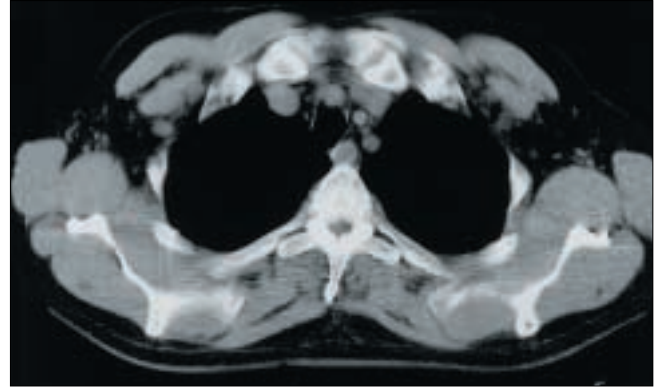
toxiques pourraient présenter des différences fonctionnelles majeures, selon les conditions dans lesquelles elles rencontrent l'antigène tumoral – il est même concevable que ces cellules, au lieu d'un rôle de destruction, puissent jouer un rôle de protection des cellules cancéreuses, hypothèse proposée il y a longtemps, mais que nous sommes désormais en mesure de vérifier expérimentalement. Nous étudions également le rôle que jouent les cellules immunitaires dites non spécifiques, tels les macrophages, les cellules NK, les granulocytes, prépondérantes dans la réaction précoce contre la tumeur, et qui orientent probablement la réaction finale.

Chez l'homme, l'immunoscope constitue un outil de choix pour le suivi des protocoles d'immunothérapie. Nous l'utilisons en collaboration avec des cliniciens pratiquant en France des essais cliniques d'immunothérapie de divers cancers, à l'Institut Curie ou à l'Institut Gustave Roussy notamment, ainsi qu'à l'étranger. On peut en effet, à partir de prélèvements sanguins successifs, mesurer rapidement la taille de la population d'un ou plusieurs clones de cellules cytotoxiques spécifiques de la tumeur, ce qui permet de savoir si les traitements ont, ou non, induit une multiplication de ces cellules. L'analyse de tumeurs excisées chirurgicalement, ou même de biopsies, peut aussi fournir de précieuses indications sur la nature des lymphocytes *T* infiltrants et sur l'état immunologique du patient. De telles informations seront sans doute utiles pour aider à évaluer les approches d'immunothérapie, de plus en plus prometteuses, qui font aujourd'hui l'objet d'essais cliniques.

J.-P. LEVRAUD et Ch. PANNETIER
Unité de biologie moléculaire
du gène – Institut Pasteur, Paris



3. LE TORSE d'un malade âgé de 41 ans, avant et après traitement d'un lymphome par une radioimmunothérapie à l'aide d'anticorps anti-CD20, apparaît en coupe transversale sur ces images obtenues par tomographie par rayons X. Les deux gros disques noirs correspon-



dent aux poumons. Malgré trois chimiothérapies, le cancer restait actif, comme le montrent les nodules lymphatiques importants de l'image de gauche. Après un seul traitement immunologique, les traces de maladie ont disparu (vue de droite).

Les premières tentatives de vaccination contre le cancer datent des débuts de l'immunologie. Depuis ces temps reculés, les médecins ont injecté des cellules malignes à des centaines de malades ; on irradiait ces cellules, prélevées aux malades eux-mêmes ou à des personnes en bonne santé, afin

d'éviter une prolifération ultérieure. Malgré quelques résultats encourageants, cette vaccination a des inconvénients. Notamment, on n'a aucun moyen de contrôler l'effet du vaccin sur le système immunitaire. Quand on cherche des vaccins contre des maladies infectieuses, telle la poliomyélite,

on détermine l'efficacité des préparations obtenues en analysant les anticorps produits par l'organisme. Encore récemment, cette évaluation était impossible dans le cas des antigènes tumoraux ; aussi ne pouvait-on savoir pourquoi le traitement est efficace dans certains cas, et pas dans d'autres. Les

Les vaccins contre le cancer chez l'homme

Les vaccins antitumoraux servent à activer les lymphocytes T et d'autres composants immunitaires, afin de détruire les tissus malins.

Les cellules cancéreuses

Des cellules cancéreuses inactivées et leurs extraits stimulent parfois le système immunitaire. Les cellules cancéreuses à qui l'on fait sécréter des cytokines telles que l'IL-2 ou le GM-CSF peuvent également stimuler la réaction immunitaire contre les tumeurs. Les cellules à qui l'on fait synthétiser des molécules de stimulation comme le B-7 augmentent la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T.

Les peptides

On utilise des peptides tumoraux, c'est-à-dire des fragments de protéines tumorales, afin d'amplifier les réactions immunitaires.

Les protéines

Les cellules présentatrices d'antigènes incorporent les protéines tumorales injectées et les dissocient en peptides qui sont reconnus par les lymphocytes T.

Les cellules dendritiques

On isole du sang ces cellules présentatrices d'antigènes, on les met en contact avec des peptides tumoraux, on les modifie afin de leur faire produire les protéines tumorales, puis on les réinjecte.

Les gangliosides

L'homme produit des anticorps contre ces molécules (telle GM2) qui sont exprimées à la surface des cellules tumorales. Des essais cliniques ont montré que les patients atteints de mélanome et ayant des anticorps anti-GM2 ont un meilleur pronostic.

Les protéines de choc thermique

Ces constituants cellulaires se lient normalement à des peptides. L'injection de protéines de choc thermique isolées de tumeurs augmente l'immunité antitumorale chez la souris.

Les vecteurs viraux et bactériens

On introduit les gènes codant des antigènes tumoraux dans le génome viral ou bactérien. Ces virus ou bactéries génétiquement modifiés provoquent, après injection, une réaction immunitaire contre eux-mêmes et contre les produits étrangers qu'ils expriment.

L'ADN et l'ARN

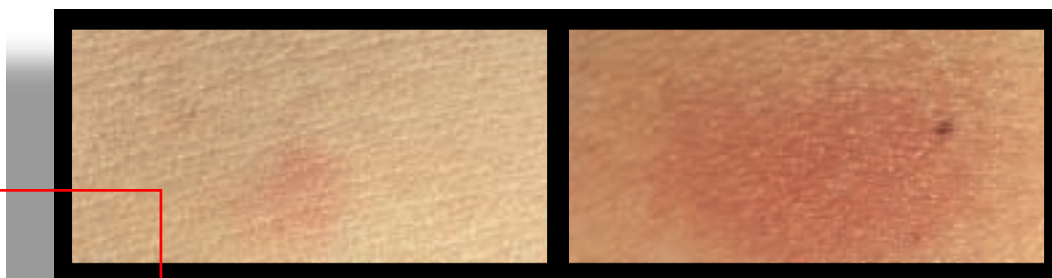
Les fragments d'acides nucléiques codant des antigènes tumoraux induisent la production de ces antigènes par les cellules normales.

progrès des dernières décennies ont donné des bases scientifiques fermes à la recherche de vaccins anticancéreux.

L'histoire des vaccins modernes commence dans les années 1940, avec une découverte fondamentale en immunologie tumorale : dans une tumeur induite chez la souris par des virus ou par des carcinogènes chimiques, les cellules portent des antigènes capables d'immuniser d'autres souris (de même souche) contre la transplantation de ces mêmes tumeurs. L'exploration de cette observation montra que les lymphocytes *T* (des cellules immunitaires) provenant d'un animal immunisé protègent un animal de même souche contre des cellules tumorales qu'on introduit dans son organisme. D'autre part, ces mêmes cellules tuent les cellules tumorales *in vitro*. En revanche, les anticorps produits par l'immunisation sont dépourvus de ces deux activités de transfert de l'immunité et de destruction des cellules tumorales.

Obtiendrait-on des réactions immunitaires comparables avec des malades ? Pour des raisons éthiques et pratiques, les méthodes utilisées avec des souris sont inapplicables à l'homme. Aussi nous nous sommes intéressés aux réactions immunitaires analysables *in vitro*. Plus spécifiquement, nous avons choisi d'étudier les cellules provenant de mélanomes, en partie parce qu'on les cultive facilement *in vitro*. Pendant plus de dix ans, nous avons cherché, chez des personnes atteintes de mélanomes, des lymphocytes *T* ou des anticorps qui réagissaient contre leurs propres cellules tumorales. Nous avons constaté que la faible proportion de malades qui présentent de telles réactions bénéficient d'une évolution clinique plus favorable que les autres.

Puis il fallait isoler les antigènes tumoraux qui avaient été identifiés, afin de savoir s'ils pourraient être utilisés dans un vaccin. Thierry Boon et ses collègues de l'Institut Ludwig, à Bruxelles, ont mis en évidence deux catégories principales d'antigènes



Avec l'autorisation de Alexander Knuth Northwest Hospital, Francfort

4. DES TESTS CUTANES indiquent si le système immunitaire d'un individu reconnaît les protéines présentes à la surface de cellules cancéreuses. Une irritation de la peau (réaction d'hypersensibilité retardée) est le signe d'une reconnaissance. La réaction cutanée initiale (à gauche) d'une personne souffrant d'un méla-

nome s'est accentuée après l'injection d'une cytokine qui stimule le système immunitaire, la GM-CSF (à droite). La réponse ressemble à celle du test à la tuberculine, que l'on pratique après la vaccination contre la tuberculose, afin de contrôler l'efficacité du vaccin.

tumoraux qui provoquent une réaction des lymphocytes *T* chez les personnes atteintes de mélanomes : la première comporte des antigènes nommés *MAGE*, *BAGE* et *GAGE*, produits par les cellules tumorales, mais pas par les cellules normales (à l'exception de celles de testicule) ; la seconde catégorie, à laquelle appartiennent la tyrosinase et *Melan A*, est composée d'antigènes de « différenciation » qui sont exprimés par les cellules de mélanomes et par leurs progéniteurs normaux, les mélanocytes.

Les lymphocytes *T* ne « voient » pas l'ensemble de la protéine antigénique sur les cellules cancéreuses, mais seulement des fragments de celle-ci. En effet, les protéines antigéniques sont associées, à la surface des cellules, à des antigènes dits d'histocompatibilité. Grâce à la méthode de T. Boon, la liste des protéines et des peptides (des enchaînements d'acides aminés plus petits que les protéines) répertoriés comme antigènes tumoraux s'allonge. Toutes ces molécules pourraient être à la base de vaccins ; d'autres devraient bientôt s'ajouter à leur liste.

Les nombreuses études des modifications génétiques qui se produisent dans les cellules cancéreuses ont donné des informations originales sur les antigènes tumoraux : toute modification cancéreuse reconnue par le système immunitaire est pain béni pour les immunocancérologues. Les protéines anormales qui sont produites lorsque des mutations génétiques changent des gènes normaux en gènes du cancer sont ainsi des cibles intéressantes. On connaît aujourd'hui de nombreux

gènes modifiés lors des cancers : oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (voir *L'apparition des cancers*, par Robert Weinberg, page 34). Naturellement les cancers humains causés par des virus, tel celui du col de l'utérus, sont des cibles privilégiées de traitement par des vaccins.

Comme les traitements par les anticorps monoclonaux, les vaccins envisageables sont trop nombreux pour être tous testés. Les études des vaccins contre les maladies infectieuses guideront les choix, mais beaucoup d'inconnu subsiste. Les vaccins réalisés avec des cellules cancéreuses entières, modifiées génétiquement ou non, céderont probablement la place à des préparations contenant des antigènes tumoraux spécifiques : quelques vaccins à base de peptides, de préparation plus simple, ont donné de bons résultats, lors des premiers tests cliniques. Certains immunologistes pensent que les protéines totales seraient plus efficaces, parce qu'elles présenteraient plusieurs séquences antigéniques au système immunitaire, mais les médecins attendent impatiemment la production de grandes quantités d'antigènes tumoraux purs, tels *MAGE*, *Melan A* ou la tyrosinase.

L'immunothérapie adoptive

Une nouvelle approche, l'immunothérapie adoptive, est également à l'étude. Il s'agit de stimuler *in vitro* des lymphocytes *T* en les mettant en contact avec des cellules tumorales ou avec des antigènes, puis, après avoir provoqué leur prolifération, de les injecter à des

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.

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!

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-

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.

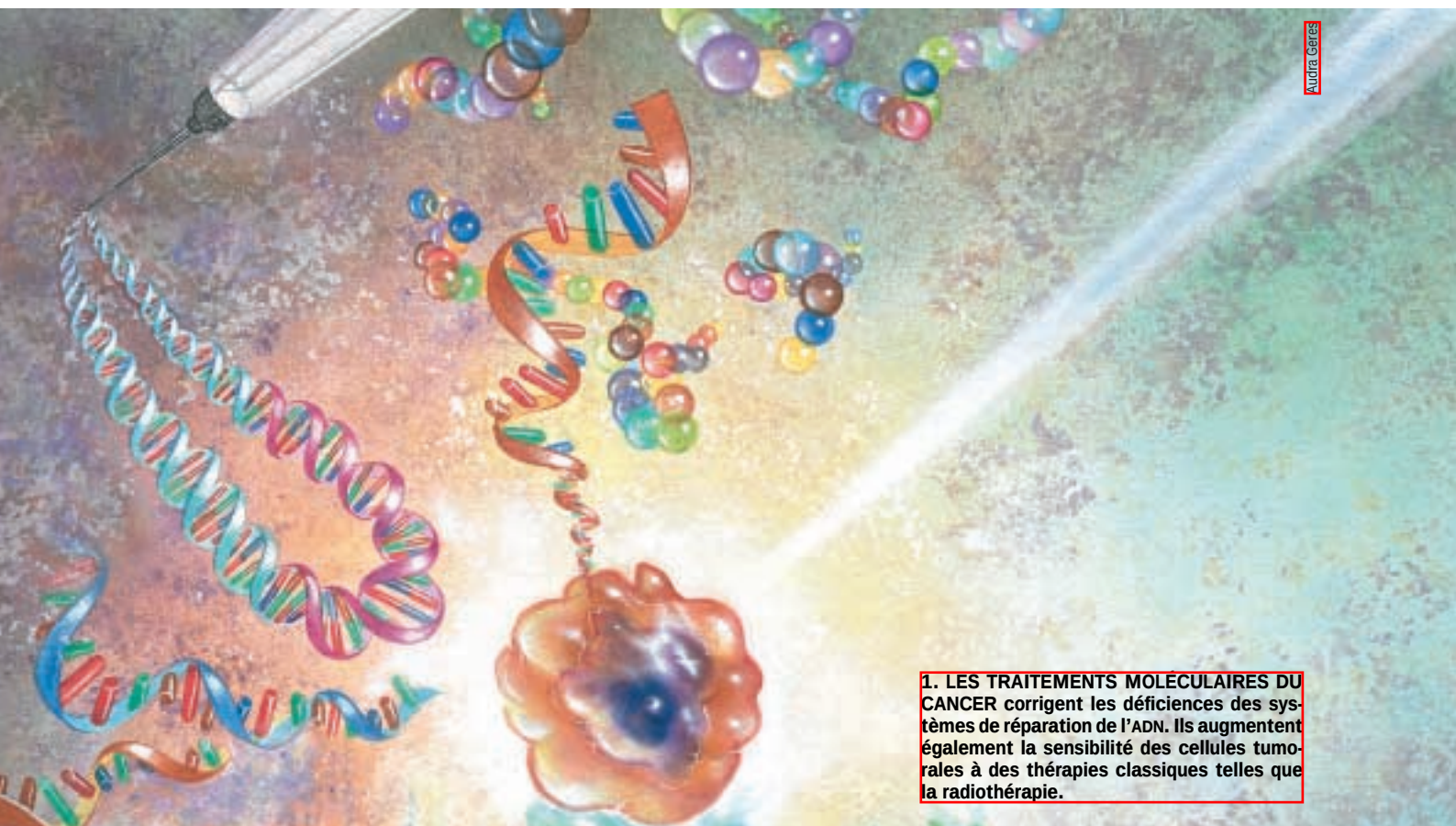
De surcroît, les inhibiteurs de la farnésyle-transférase semblent être spécifiques : ils ne perturbent ni les cellules normales ni les cellules transformées par d'autres oncogènes. Leurs effets secondaires devraient être minimes : de fait, certains de ces inhibiteurs, administrés à des animaux à des 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,



Audra Geres

1. LES TRAITEMENTS MOLECULAIRES 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).

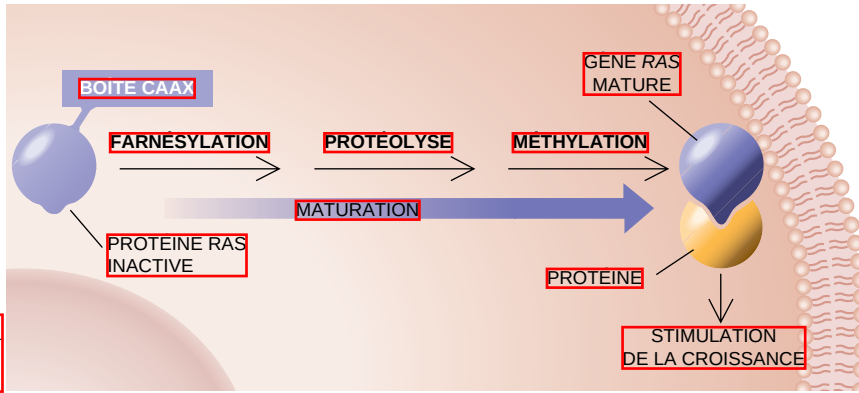
Certains inhibiteurs de protéine-kinases sont remarquablement sélectifs. *In vitro*, ils se lient à leur cible 1 000 fois plus fréquemment qu'aux protéine-kinases non apparentées. *In vivo*, plusieurs de ces composés inhibent la croissance de cellules cancéreuses possédant des gènes de protéine-kinase 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 PROTEINE 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.

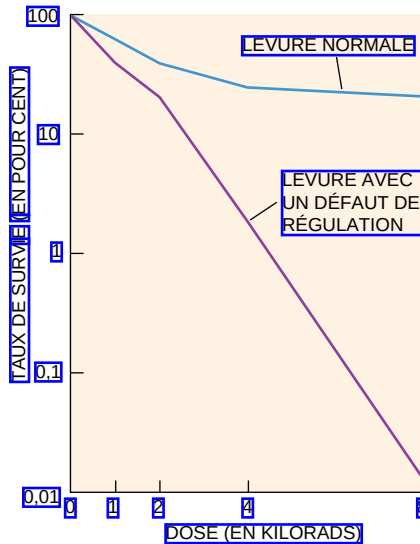
du génome» empêche la réplication de l'ADN endommagé et favorise le suicide (l'«apoptose») des cellules contenant de l'ADN anormal. Les protéines p53 défectueuses permettent aux cellules porteuses d'ADN endommagé de survivre, alors qu'elles sont programmées pour mourir, et de se multiplier, alors qu'elles 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



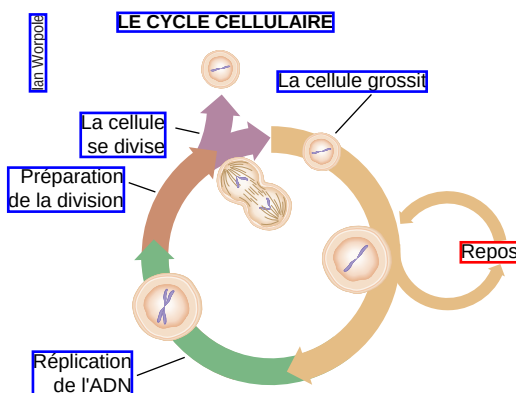
3. UNE MAUVAISE RÉGULATION de la synthèse de l'ADN augmente la sensibilité des levures aux rayonnements ionisants. Alors que la plupart des levures normales survivent à des doses de huit kilorads, celles dont la régulation de la synthèse de l'ADN est déficiente sont décimées. Cette observation fait espérer 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.

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.

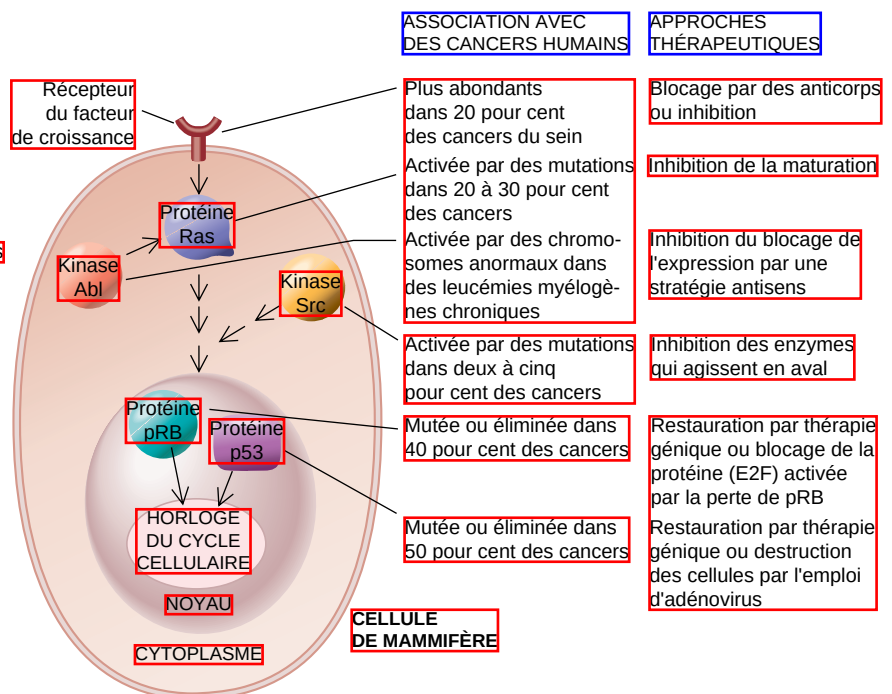
La régulation des produits des gènes

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*



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).



in 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 défectueux, 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) ; vincalécoblastine 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 Rorer* 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 supprimeurs de tumeurs	Gènes APC, AT, MCC, RB, p53	Thérapie génique restaurant la fonction normale des supprimeurs 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

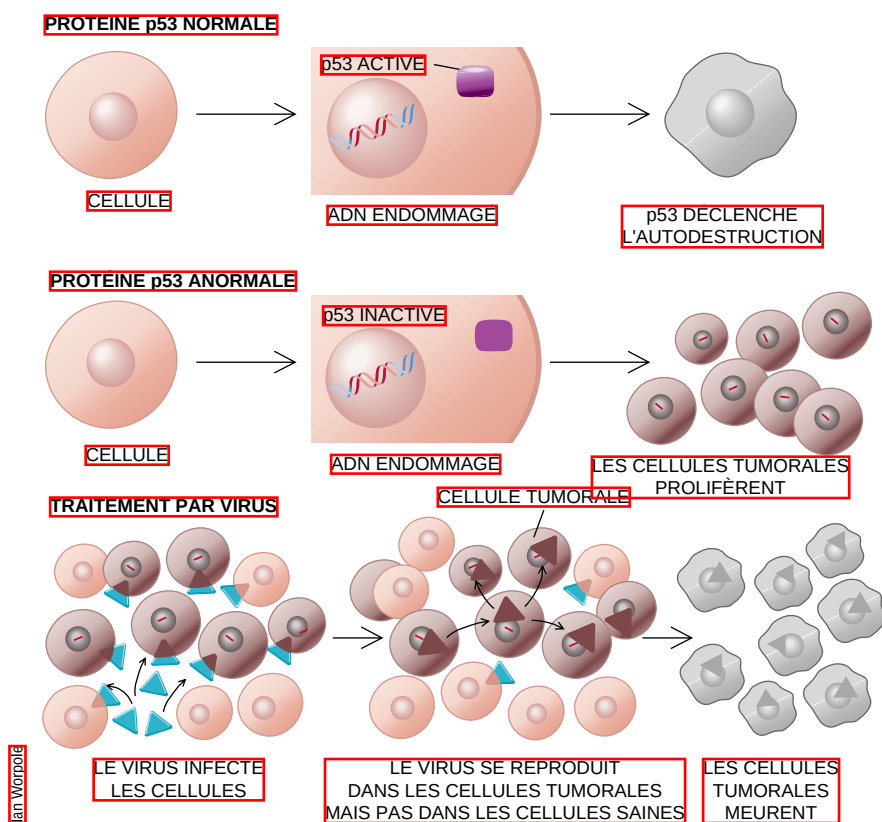
traitements. Plusieurs composés sont actifs *in vitro*, mais les tests cliniques ne commenceront vraisemblablement qu'après la fin de ce siècle.

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



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'infecterait 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 tumorales

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

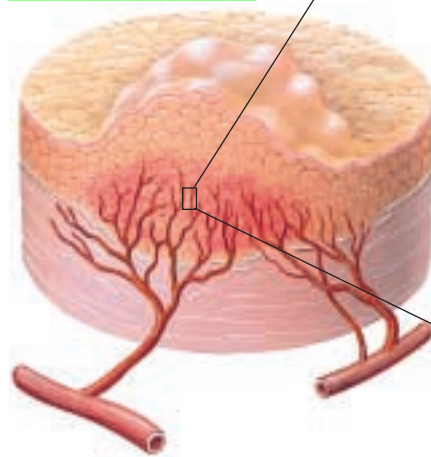
premier agent antiangiogénèse, l'interféron alpha, pour traiter les hémangiomes graves (des tumeurs non cancéreuses d'un vaisseau sanguin, surtout chez les enfants).

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.

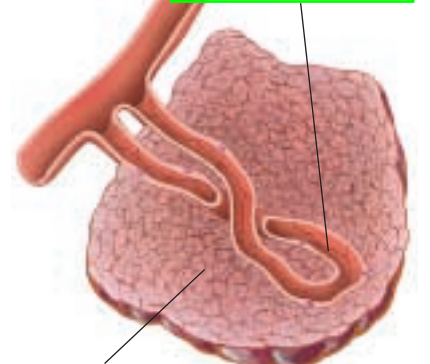
TUMEUR IN SITU



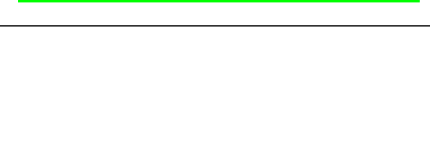
Les capillaires prolifèrent ; la tumeur grossit



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.

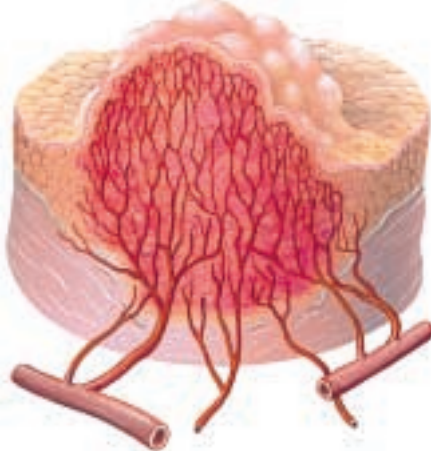
Lorsque cette angiogenèse est déclenchée, des centaines de nouveaux capillaires convergent vers la petite tumeur. Rapidement chaque vaisseau est entouré d'une couche de cellules qui se divisent. Certaines de ces cel-

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'ANGIOGENESE 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

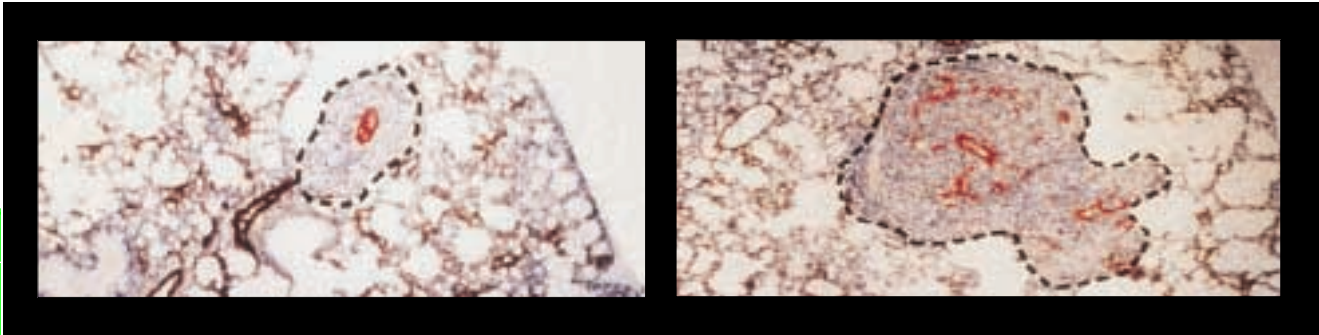
Beaucoup de médicaments contre l'angiogénèse sont aujourd'hui testés chez des personnes souffrant de cancer.

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 inducible 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 cancérologue 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.

Les signes de souffrance, telles les crises d'anxiété, l'anorexie ou l'insomnie devraient conduire les malades vers un psychologue quand ils persistent plusieurs semaines après le premier diagnostic de la maladie. Les malades devraient également recevoir une aide médicale lorsque leurs réactions gênent le traitement. Beaucoup de malades sont dans un tel cas : une étude récente, menée dans trois centres cancérologiques, a montré que 47 pour cent des gens atteints d'un cancer présentent des signes de détresse équivalents à ceux des maladies psychiatriques. Les problèmes les plus fréquents sont l'angoisse et la dépression.

Pour traiter ces problèmes, on doit d'abord identifier leurs causes. Parfois des troubles sont occasionnés

par des médicaments qui ont pour effet secondaire d'altérer le comportement, tels les stéroïdes. La psychothérapie ou d'autres formes d'aide peuvent se révéler efficaces, bien que souvent des antidépresseurs soient également nécessaires. Beaucoup de malades ont si peur de s'accoutumer aux médicaments antidépresseurs ou analgésiques qu'ils préfèrent s'en passer et supportent ainsi de violentes douleurs physiques ou psychiques. Ceux qui affrontent la douleur avec stoïcisme doivent comprendre que la réduction de leur souffrance peut rendre non seulement leur propre vie plus supportable, mais aussi faciliter la vie de ceux qui les entourent.

Depuis 20 ans, malades et médecins discutent plus ouvertement de la psychologie du cancer. Les patients

réclament d'être traités avec humanité, et la plupart des médecins ont enfin compris que la manière d'annoncer une mauvaise nouvelle et le rapport qu'ils entretiennent avec le malade jouent un rôle important sur son moral et, donc, sur sa réaction au traitement. On enseigne au personnel soignant à être plus attentif à l'avis que les malades donnent de leur état, à la douleur qu'ils ressentent et à leur état psychologique.

Toutefois, on sait encore mal à quel moment la tristesse et l'angoisse ressenties atteignent une intensité qui nécessite une thérapie, d'autant que certains patients évitent de dire ce qu'ils éprouvent, afin de ne pas montrer de signe de faiblesse. En outre, certains médecins trop peu formés en psychologie ou en psychiatrie évi-



1. L'ENTOURAGE DES MALADES peut améliorer leur qualité de vie (la photographie ci-dessus représente un groupe de parole), qu'il s'agisse de la famille, d'organisations religieuses ou de groupes de

soutien. Des résultats préliminaires montrent que certains malades atteints d'un cancer auraient une vie prolongée par un soutien important de l'entourage.

tent quelquefois de poser aux malades des questions sur leur état émotionnel : soit ils se sentent incapables d'aborder ce domaine, soit ils craignent d'ouvrir la boîte de Pandore des problèmes psychiques, soit ils estiment que le malade pourrait être offusqué par leurs questions.

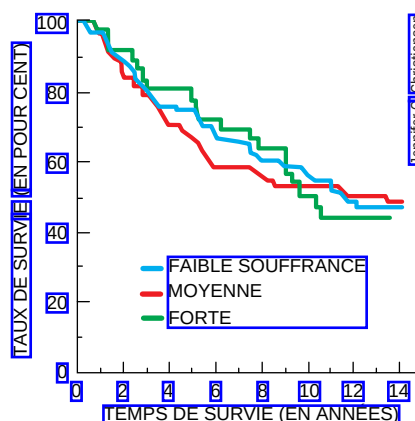
Ainsi se perpétuent des situations où la souffrance morale reste cachée, donc non soignée. Par exemple, les troubles sexuels causés par le cancer ne sont souvent pas discutés. Les malades devraient pourtant dépasser leurs réticences et évoquer ce qui les préoccupe si leur médecin oublie d'aborder le sujet, et les médecins peuvent, s'ils jugent insuffisantes leurs compétences psychologiques, orienter les malades vers les psychologues. Certains hôpitaux ont des psychiatres ou des psychologues spécialisés dans les soins aux malades atteints du cancer et, quand ils n'en ont pas, ils ont généralement des correspondants qualifiés en ville.

Le corps et l'esprit

Ces dernières années, biologistes et médecins se sont beaucoup intéressés aux correspondances entre l'état psychique et la santé physique, après des observations reliant différents

états psychologiques à des changements endocriniens et immunitaires. Bien que personne ne sache encore comment de telles interactions pourraient s'appliquer au cancer, ces recherches ont pourtant conduit des «conseillers» à établir des schémas psychologiques simplistes pour combattre la maladie.

On exhorte les malades à «être positif» et à «combattre» la maladie. On encourage aussi les patients à visualiser leurs cellules immunitaires en train d'attaquer les cellules cancéreuses. Se représenter comme un guerrier luttant contre le «dragon»



2. LA SURVIE DE FEMMES soignées pour un cancer du sein à un stade précoce ne dépend pas de leur souffrance psychique.

cancer peut aider ceux qui, avant la maladie, affrontaient déjà les problèmes de la vie sous cet angle. Toutefois cette méthode aide moins ceux dont la combativité est moins affirmée ; pis encore, ces derniers sont souvent gênés qu'on ressasse, à tort, qu'une attitude insuffisamment agressive peut accélérer la mort. En fait, on n'a pas démontré que certaines attitudes face à la maladie étaient meilleures que les autres.

De surcroît, les études qui ont porté sur des nombres importants de malades n'ont pas confirmé que les facteurs émotionnels provoquent un cancer ou accélèrent son extension. Cette affirmation, dénuée de fondement, a conduit des malades à dire qu'ils étaient victime deux fois : de la maladie, et parce qu'on les rendait responsables de la voir s'abattre sur eux à cause d'un aspect de leur personnalité.

Dans une étude portant sur plusieurs centaines de femmes qui avaient le même traitement au même stade de la maladie, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre le niveau de souffrance psychique en début de traitement et le taux de survie 15 ans après le diagnostic (voir la figure 2). De même, trois autres études de parents ayant perdu un enfant, de personnes ayant

Le guide psychologique du cancer

1. Ne croyez pas que le cancer soit synonyme d'une mort certaine : aujourd'hui, on guérit de nombreux cancers, et d'autres peuvent être stabilisés pendant de longues périodes, durant lesquelles de nouveaux traitements seront peut-être mis au point.

2. Ne croyez pas que vous êtes à l'origine de votre cancer. Il n'y a aucune preuve qu'une personnalité ou un état émotionnel particuliers favorise le développement de la maladie.

3. Utilisez des moyens qui vous ont aidé dans le passé à résoudre vos problèmes : documentez-vous, parlez aux autres, trouvez une façon de vous maîtriser. Demandez de l'aide si cela ne marche pas.

4. Ne vous sentez pas coupable si vous n'arrivez pas à adopter une attitude «positive» tout le temps. Des moments plus difficiles surviendront, même si vous faites front du mieux possible. Il n'est pas établi que de telles périodes ont un effet négatif sur votre santé. Si elles devenaient trop fréquentes ou trop gênantes, demandez de l'aide.

5. Ayez recours à des associations de soutien et d'entraide aux malades si elles vous permettent de vous sentir mieux. Quittez celles qui vous pèsent.

6. N'ayez pas honte de consulter un psychiatre. Ce sera un signe de force, pas de faiblesse, et il se peut que ce soutien vous aide à mieux supporter vos souffrances et votre traitement.

7. Faites appel à des méthodes qui vous permettent de contrôler vos émotions, telles que la méditation et la relaxation.

8. Trouvez un médecin à qui vous pourrez poser des questions, avec lequel vous aurez des relations de respect et de confiance. Insistez pour être son partenaire dans le traitement. Demandez-lui quels peuvent être les effets secondaires, afin de vous y préparer : quand on anticipe les problèmes, on les affronte souvent mieux, le moment venu.

9. Ne cachez pas vos soucis à la personne qui vous est la plus proche. Demandez-lui de vous accompagner chez le médecin lorsqu'il s'agit de parler d'un traitement. Des recherches ont montré que l'on n'entend pas ou que l'on n'assimile pas les informations lorsque l'on est très inquiet ; la personne qui vous secondera pourra vous aider à interpréter ce qui a été dit.

10. Repensez aux croyances et aux pratiques spirituelles et religieuses qui vous ont aidées par le passé. Elles pourront être une source de réconfort et, même, vous aider à trouver un sens à l'expérience que constitue votre maladie.

11. Ne changez pas hâtivement de médecin et de traitement pour une autre méthode. Discutez des avantages et des risques des divers traitements dont vous avez eu connaissance avec une personne en qui vous avez confiance et qui peuvent les évaluer plus objectivement que vous.

perdu un conjoint et de personnes souffrant de dépression chronique n'ont montré aucune augmentation de la mortalité due au cancer sur une période de dix ans.

En revanche, la dépression et les troubles psychologiques réduisent très certainement la qualité de la vie. De nombreuses études ont montré que les malades supportent mieux le cancer grâce à une aide psychologique, individuelle ou en groupe. L'analyse de 45 enquêtes portant sur des aides variées a montré qu'elles soulageaient les malades, même si elles n'augmentaient pas la survie.

De plus, la mortalité est plus faible chez les individus qui sont entourés socialement que chez ceux qui ne le sont pas : deux études restreintes, menées en 1989 et en 1993, l'une sur des malades porteurs de mélanomes (observés juste après une ablation chirurgicale) et l'autre sur des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, ont démontré un effet positif du soutien affectif et social de l'entourage des malades, non seulement sur la qualité mais aussi sur l'espérance de vie.

Ces résultats étonnants seront-ils confirmés par des études plus vastes ? Et comment un entourage attentif peut-il améliorer l'état de santé des malades ? Le réconfort apporté par les proches agit-il sur les systèmes immunitaire et endocrinien ? Ou l'entourage aide-t-il les malades à suivre son traitement, à changer d'hygiène de vie et à prendre d'autres mesures salutaires ?

La recherche d'un soutien

La famille est généralement le soutien psychologique le plus important pour les malades du cancer. Les médecins compétents, disponibles et compatissants sont également un réconfort inestimable. Les amis, les associations de proximité, les groupes religieux et l'église offrent aussi des réconforts utiles. Enfin les associations d'entraide de malades, aujourd'hui nombreuses, aident les malades à se sentir moins seuls, à partager ce qu'ils ressentent avec d'autres personnes qui les comprennent et à observer comment les gens réagissent de façon différente face aux mêmes problèmes. Les membres de ces associations peuvent aussi échanger des

Sains, mais inquiets

Dans une population sujette aux problèmes psychologiques liés au cancer, on trouve un nombre croissant d'« inquiets », personnes en bonne santé qui reconnaissent que leur histoire génétique les prédispose au cancer. Nos enquêtes concernant les femmes ayant un risque de cancer du sein ont montré que beaucoup étaient si anxieuses qu'elles n'avaient pas fait ce qu'il fallait pour que leur cancer soit diagnostiqué suffisamment tôt ; par exemple, elles avaient évité les mammographies régulières (à droite). D'autres choisissaient des traitements sans mesure avec le risque réel. La récente mise au point de tests génétiques de dépistage du cancer soulève plusieurs questions : quand de tels tests devraient-ils être prescrits ? Comment annoncer les résultats à une personne porteuse d'un gène de prédisposition au cancer ? Quels conseils lui donner par la suite ? Les campagnes de santé publique doivent être menées avec le plus grand soin, afin que les techniques nouvelles aident les malades plutôt que de leur causer du tort.



Blair Seitz / Photo Researchers Inc.

informations concernant les traitements, les hôpitaux, etc.

Les thérapies de groupe aident ceux qui ne répugnent pas à l'idée de partager des sentiments intimes ou ne sont pas bouleversés par les problèmes des autres. Les autres peuvent opter pour une psychothérapie individuelle, afin de surmonter les crises provoquées par la maladie, ou encore pratiquer la relaxation, la méditation, l'hypnose ou le yoga. L'apprentissage de ces techniques peut calmer l'anxiété, supprimer les insomnies et soulager la douleur, en réduisant la tension musculaire et en instaurant un état calme et contemplatif.

Dans les stades avancés du cancer, quand les troubles physiques et la souffrance psychique augmentent, les équipes soignantes doivent se préoccuper du confort du malade. Ces derniers peuvent recevoir ces soins « palliatifs » à l'hôpital, en maison de repos ou chez eux. À ce stade de la maladie, le patient et ceux qui l'aident ont besoin d'un soutien psychologique accru.

Paradoxalement, toutes les personnes ayant survécu à un cancer n'ont pas une vision négative de leur expérience. Certains m'ont dit : « Cela vous paraîtra insensé, mais je suis content d'avoir eu un cancer. Cette expérience a transformé ma vie et j'y ai gagné. »

La confrontation à une maladie grave fait mûrir certaines personnes et les encourage à résoudre des problèmes anciens ou à reprendre le temps de vivre. En revanche, tous ceux qui ne voient pas leur cancer comme un bienfait doivent être aidés psychologiquement. Le temps où les malades du cancer devaient souffrir seuls et en silence est révolu.

Jimmie HOLLAND est chef du Service de psychiatrie du Centre cancérologique Sloan-Kettering, à New York.

Handbook of Psychooncology, sous la direction de Jimmie C. Holland et Julia H. Rowland, Oxford University Press, 1989.

Jimmie C. HOLLAND et S. LEWIS, *Emotions and Cancer : What Do We Really Know ?*, in *Mind Body Medicine : How to Use Your Mind for Better Health*, sous la direction de Daniel Goleman et Joel Gurin, Consumer Reports Books, 1993.

Marion MORRA et Eve POTTS, *Choices* (deuxième édition), Avon Books, 1994.

D. RAZARI et N. DELVAUX, *Psychooncologie*, éditions Masson, 1994.

M. RUSZNIEWSKI-PRIVAT, *Face à la maladie grave : patients, famille, soignants*, éditions Dunod, 1995.

Les traitements parallèles du cancer

JEAN-JACQUES AULAS

Les traitements miracles sont des leurres, mais certains pourraient améliorer la qualité de vie des patients.

Les traitements classiques du cancer sont souvent douloureux et mal supportés. Parfois aussi, ils sont inefficaces et prolongent peu l'espérance de vie. Comment s'étonner alors que des malades qui n'ont d'autres perspectives que la douleur

et la mort se tournent vers des thérapies parallèles, réputées plus douces ou plus efficaces? Le recours aux médecines parallèles pose cependant un cruel problème, car ces méthodes, dont l'efficacité n'a généralement pas été démontrée, se révèlent parfois coû-

teuses, inutiles, voire dangereuses, diminuant l'espérance de vie au lieu de la prolonger.

On estime entre 15 et 25 pour cent la proportion de patients atteints d'un cancer qui recourent à une médecine parallèle, mais ces chiffres sont sans aucun doute sous-estimés, car 30 pour cent des patients contactés dans les diverses enquêtes ont refusé d'y répondre. Curieusement, les trois quarts de ceux qui se sont tournés vers une médecine parallèle ont déclaré qu'ils n'en avaient pas informé leur médecin, et la grande majorité a continué à suivre les traitements classiques.

Olivier Jallut, cancérologue à Lausanne, a répertorié plus de 80 techniques médicales parallèles, allant de l'acupression au zen macrobiotique, en passant par l'astropsychologie, l'étiopathie et la thérapie psychocorporelle. Ces méthodes se classent en deux grands groupes : celles qui sont utilisées dans un but diagnostique et de suivi de l'efficacité du traitement (astrologie médicale, radiesthésie, cristallisations sensibles, iridodiagnostic, réflexologie plantaire, cancérométrie de Vernes, etc.) et celles qui sont utilisées dans un but thérapeutique (méthode de Hoxsey, physiatrons du Dr Solomides, Iscador, Carnivora, vitamine C à haute dose, traitements de Naessens, urinothérapie, cellules fraîches de Niehans, thérapie immunomodulatrice de Burton, jeûne thérapeutique, cures de jus et régimes pauvres en protéines, instinctothérapie de Burger, diététique de Kousmine, science chrétienne, méthode de Simonton, etc.).

Quelques traitements parallèles

Les antinéoplastons sont des peptides (fragments de protéines) découverts par S. Burzynski, de l'Institut de recherche Burzynski, de Houston. S. Burzynski affirme qu'ils peuvent réduire ou inverser la croissance d'une tumeur. L'Institut américain du cancer a commencé une étude clinique de la thérapie par antinéoplastons en 1993 ; l'étude n'a pu être menée à son terme par suite de désaccord entre les chercheurs de l'Institut Burzynski et ceux de l'Institut américain du cancer sur le protocole de traitement et sur les critères de sélection des patients.

La thérapie Gerson, du nom de Max Gerson, est fondée sur la consommation de jus de fruits et de légumes, toutes les heures, afin de corriger de présumés déséquilibres physiologiques. Les lavements de café éliminent les cellules mortes et les toxines, et les patients reçoivent aussi des suppléments nutritionnels. De nombreuses évaluations indépendantes ont conclu à l'absence d'efficacité de ce traitement.

Le sulfate d'hydrazine, un composé étudié à Leningrad il y a plus de 20 ans, pourrait améliorer la cachexie, un affaiblissement du corps chez les patients atteints d'un cancer. De modestes améliorations du taux de survie (mais pas de guérisons) ont été rapportées.

La thérapie orthomoléculaire, mise au point par le chimiste Linus Pauling, consiste en une consommation de hautes doses de vitamine C pour renforcer les défenses naturelles du corps. Les essais effectués par l'Institut américain du cancer n'ont pu montrer une efficacité supérieure à celle d'un placebo.

Les interventions psychologiques utilisent la méditation, la visualisation, la thérapie, les groupes de soutien et autres exercices. Aucune étude rigoureuse concernant les impacts sur la survie n'a été menée. Certains médecins admettent ces techniques en complément des thérapies classiques, parce qu'elles améliorent la sensation de bien-être de leurs patients.

714X est un produit injectable qui renfermerait des composants qui activeraient le système immunitaire contre le cancer. Des échantillons analysés par l'Agence américaine du médicament ne contenaient que du camphre et de l'eau.

Aucune méthode parallèle de diagnostic n'a de fondement rationnel. La plupart consistent en un mélange de tests de laboratoire non spécifiques et de sorcellerie, et aucune n'est officiellement reconnue pour le dépistage d'une forme quelconque de cancer. L'utilisation de ces tests diagnostiques parallèles devrait être interdite – ou, du moins, une information officielle, objective et rigoureuse, devrait être délivrée par les institutions compétentes –, car non seulement ils ne permettent pas de faire le diagnostic positif de l'affection cancéreuse, mais souvent ils affublent le patient d'étiquettes diagnostiques pseudo-scientifiques et fantaisistes, ne correspondant à aucune réalité physiopathologique.

Le statut des thérapies parallèles est moins tranché. Certaines ont été testées lors d'essais cliniques, qui sont – insistons – la seule méthode d'évaluation efficace des traitements. Par exemple, on a testé l'action de l'amygdaline (extrait d'amande amère) et de la vitamine C à haute dose : aucune ne s'est révélée plus efficace qu'un placebo. D'autres thérapies, telles celles utilisant les « antinéoplastons » (des peptides isolés par le chercheur indépendant Stanislaw Burzynski, qui affirme leur puissant effet antitumoral) ont été proposées pour des essais cliniques, mais les procédures ont échoué en raison de désaccords entre les chercheurs et les partisans des traitements parallèles, à propos du protocole pour choisir et traiter les patients. Aucun traitement parallèle n'a clairement pu montrer qu'il était à l'origine d'une régression tumorale ou qu'il augmentait l'espérance de vie.

De nombreux médecins et patients se sont tournés vers ce que l'on nomme des thérapies complémentaires. Ce sont des compléments nutritionnels et des traitements psychologiques, suivis en conjonction avec les traitements classiques qui, s'ils ne guérissent pas le cancer, prétendent à une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie des patients. En l'absence d'études spécifiques, il est difficile d'évaluer ces interventions psychologiques, de sorte qu'on a peu de données précises établissant les avantages d'une quelconque intervention sur la qualité de vie ou de la survie. Des études préliminaires ont montré que les patientes atteintes d'un cancer du sein qui suivaient une psychothérapie ou faisaient

L'évaluation des thérapies parallèles contre le cancer

Les patients à la recherche de traitements parallèles devraient être capables de savoir si ce traitement est susceptible de les aider, au regard des résultats d'essais cliniques contrôlés réalisés sur des personnes atteintes de l'affection en cause. Cependant la plupart de ces thérapies n'ont pas subi d'études aussi rigoureuses.

En 1992, l'Institut américain du cancer a mis au point un programme d'évaluation des médecines parallèles. Ce programme préconise de conserver un traitement classique, mais, pour ceux qui désirent y adjoindre un traitement parallèle, il donne des renseignements utiles. En particulier, si à l'une des questions suivantes, excepté la première, la réponse est oui, l'Institut conseille aux patients d'être méfiants :

- Le traitement a-t-il été évalué lors d'essais cliniques ?
- Les praticiens accusent-ils le corps médical de tenter de rendre leurs thérapies inaccessibles au public ?
- Le traitement se fonde-t-il principalement sur une thérapie nutritionnelle ou de diététique ?
- Les prescripteurs revendiquent-ils que leur traitement est inoffensif et indolore, et qu'il ne produit aucun effet secondaire ?
- Le traitement requiert-il une « formule secrète » détenue seulement par un petit groupe de praticiens ?

Une autre étape importante concernant l'évaluation d'une thérapie parallèle est de s'assurer que les patients qui les utilisent sont vraiment atteints d'un cancer. Dans certains cas, des médecins ayant étudié les examens médicaux de patients prétendument guéris par un traitement parallèle n'ont trouvé aucune preuve formelle (telle une biopsie) de l'existence d'une tumeur.

Si des cellules anormales sont présentes, il est indispensable de déterminer leur potentiel de malignité et le pronostic associé. Les patients dont les cancers peuvent être traités par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie ne doivent pas rechercher de traitement parallèle en première intention.

De nombreux patients entreprennent des traitements parallèles, en plus des soins médicaux classiques. Ces choix répondent à d'autres besoins que ceux auxquels l'oncologie traditionnelle s'adresse. L'évaluation des interventions psychologiques (qui vont du groupe de soutien à la psychothérapie et à la « visualisation ») ont montré que les patients obtiennent une meilleure qualité de vie même si leur espérance de vie n'est pas améliorée. Seuls les patients et leur famille peuvent décider du traitement qu'ils veulent poursuivre – classique ou parallèle.

partie d'un groupe de soutien avaient une espérance de vie de un an supérieure à celles qui n'avaient pas eu recours à de telles aides ; leur qualité de vie semble également améliorée. De même, on obtient apparemment des résultats encourageants avec les régimes qui préconisent la diminution ou l'élimination de la consommation de viande au profit de l'augmentation de la consommation de légumes frais, pour aider l'organisme à lutter contre la maladie.

Les principales études épidémiologiques ont montré des corrélations entre une alimentation appropriée et la mortalité, d'une part, et entre le bien-être social et psychologique et l'état de santé, d'autre part. Il n'est donc pas surprenant que de tels facteurs puis-

sent modifier l'espérance de vie de patients atteints d'un cancer. Aucune de ces thérapies n'est cependant sans risques. Par exemple, certains régimes macrobiotiques sont déficients en nutriments et ont des effets délétères sur les patients fragiles.

Prendre une décision

Bien qu'aucun traitement parallèle du cancer n'ait une influence spécifique sur l'évolution de la maladie, il existe des situations où les thérapies complémentaires sont utiles. De nombreux médecins recommandent des interventions psychosociales et nutritionnelles. Je ne vois pas de raison de les empêcher, non plus que l'acupuncture, l'homéopathie ou l'apport

d'oligo-éléments du moment qu'elles sont effectuées en compléments d'un traitement classique.

Si les traitements classiques sont suivis, les traitements parallèles peuvent accroître la sensation de contrôle et de bien-être des patients, même s'ils restent sans effet sur l'espérance de vie. En outre, au cours de l'évolution d'une maladie grave, l'effet placebo (la conviction qu'a le patient en l'efficacité du traitement) peut soulager la douleur, l'anxiété et d'autres troubles fonctionnels qui accompagnent le cancer. Les patients attirés par ces traitements peuvent donc en tirer un certain avantage.

La méthode choisie doit être d'une totale innocuité et ne doit pas remplacer les traitements classiques dont l'efficacité est prouvée. Le cancer est une maladie dont l'évolution peut être très variable, et certaines formes sont curables. Il serait tragique que les jeunes patients atteints de leucémie ou de la maladie de Hodgkin meurent pour avoir opté pour une thérapie parallèle, alors que les thérapies classiques guérissent ces cancers. Il nous paraît aussi impératif qu'un patient désirant être traité par des méthodes complémentaires ayant montré leur innocuité soit suivi par un médecin compétent et humain, connaissant parfaitement les limites de sa thérapeutique.

Jean-Jacques AULAS est psychiatre et pharmacologue à l'unité clinique de psychiatrie biologique de l'Hôpital Le Vinatier, à Lyon.

J.-J. AULAS, *Les médecines douces : des illusions qui guérissent*, éditions Odile Jacob, 1993.

O. JALLUT, *Médecines parallèles et cancer : modes d'emploi et de non-emploi*, L'horizon chimérique, Bordeaux, 1992.

Unconventional Cancer Treatments, U.S. Congress, Office of Technology Assessment, OTA-H-405, Government Printing Office, 1990.

Questionable Methods of Cancer Management : «Nutritional» Therapies, American Cancer Society, in *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 43, n° 5, pp. 309-319, septembre-octobre 1993.

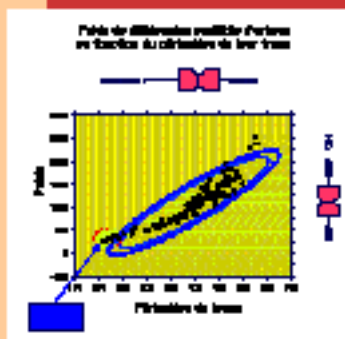
Malcolm L. BRIGDEN, *Unproven (Questionable) Cancer Therapies*, in *Wester Journal of Medicine*, vol. 163, n° 5, pp. 463-469, novembre 1995.

StatView

Windows et Macintosh

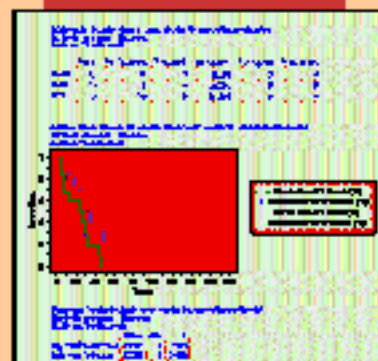
Les statistiques n'ont jamais été aussi accessibles !

Très facile à utiliser, StatView vous évite les manipulations fastidieuses de logiciel. Les analyses les plus complexes se réalisent en quelques clics : vous pouvez réserver votre temps pour l'interprétation des résultats !

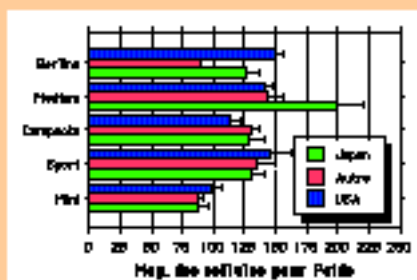


Gestion des données, réalisation des analyses, présentation des résultats : tout se fait dans StatView

Plus de tâches répétitives ! Les analyses appliquent les analyses précédemment personnalisées à vos nouveaux fichiers de données.



StatView
Windows
Macintosh
Windows
Macintosh



- statistiques descriptives - distribution en fréquences - comparaison de percentiles
- test t - corrélation, covariance - analyse factorielle - ANOVA - tests a posteriori
- tableau de contingence - régression
- test du Chi2 - tests non paramétriques
- analyse de survie : Kaplan-Meier et actuariel, logrank, Cox, Weibull, exponentiel, log-normal, loglogistique, tests stratification.

Contrôle qualité :

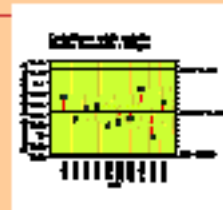
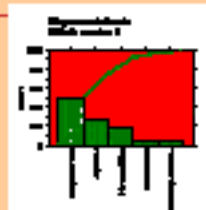
- Xbarra, R, S, CUSUM
- HR, CUSUM
- statistiques p, np, c, u
- capacité, Cpk, Cp, Cpm
- diagramme de Pareto

StatView échange ses données en

Texte et Excel

exporte ses résultats en

Texte, WMF et RTI



ABACUS

ALSYD

StatView
StatView StatView

Distributeur exclusif,
éditeur des versions françaises
43 chemin d'Ardenne
F-38940 Meylan, Tél : 04 76 41 85 06
Belgique 02/534 45 35 ; Suisse 022/23 54 65

La maîtrise de la douleur

KATHLEEN FOLEY

Malgré les progrès des traitements analgésiques, beaucoup de malades continuent à souffrir inutilement. Des gestes médicaux simples suffisent parfois à les soulager.

La douleur est une des conséquences les plus redoutées du cancer : un tiers des malades traités par chimiothérapie ou par d'autres traitements contre les tumeurs, et deux tiers de ceux qui sont dans un stade avancé de leur cancer souffrent. Les médecins doivent s'efforcer de calmer leur douleur, non seulement parce qu'elle est inutile, mais aussi parce qu'ils augmentent ainsi les chances de survie des patients : un patient qui souffre trop risque de cesser son traitement ou de ne plus avoir l'envie de vivre.

Après des dizaines d'années d'efforts, on dispose de nombreuses méthodes de diagnostic et de traitements des douleurs provoquées par le cancer. Les médicaments sont administrés non seulement par voie orale et intraveineuse, mais aussi par suppositoires, par timbres cutanés, par crèmes et par pompes.

Les médecins comprennent mieux les mécanismes de la douleur aiguë provoquée par les tumeurs qui colonisent les os et le système nerveux, et ils ont mis au point des traitements

mieux adaptés aux différents mécanismes de la douleur.

Aujourd'hui, les médecins mesurent la concentration en analgésiques dans les fluides corporels et leur corrélation avec le soulagement apporté aux patients. Les nouveaux protocoles de prescription des médicaments préviennent l'arrivée de la douleur. Tous ces progrès soulagent les patients tout en minimisant les effets secondaires des médicaments tels que la somnolence, la constipation et la nausée.

De surcroît, on comprend aussi mieux comment l'état d'esprit d'une personne et la manière dont il perçoit son état détermine la douleur ressentie. Les personnes ayant subi une opération chirurgicale qui ont des chances de les guérir supportent mieux la souffrance aiguë, mais transitoire, que celles qui souffrent de douleurs chroniques, à un stade plus avancé de la maladie. La douleur est également augmentée par les dépressions ; aussi la prescription d'antidépresseurs reconforte doublement les patients, parce qu'elle a un effet psychologique et physique.

Les médecins ont élaboré des méthodes pour aider les malades à décrire précisément les variations de leur détresse physique et psychologique. Les jeunes enfants, et les patients ayant des difficultés à communiquer oralement peuvent indiquer ce qu'ils ressentent en choisissant, parmi des dessins de visages exprimant l'échelle de douleur, celui dont l'expression correspond à la leur.

Bien que certains types de douleur résistent au traitement, 95 pour cent des cancéreux peuvent être soulagés par l'administration de médicaments appropriés. Malheureusement, certains continuent à souffrir inutilement : en

Médicaments analgésiques pour le traitement du cancer

Médicaments	Effets bénéfiques	Effets indésirables*
Non opiacés : Paracétamol, aspirine, ibuprofène	Contrôle d'une douleur moyenne à modérée ; certains dérivés peuvent être vendus sans ordonnance	Mauvaise coagulation sanguine, douleurs et saignements gastriques, problèmes rénaux
Opiacés : Morphine, hydromorphone, oxycodone, codéine, fentanyl, méthadone	Contrôle d'une douleur modérée à importante	Constipation, insomnie, nausées et vomissements, démangeaisons et problèmes urinaires ; peut provoquer une gêne respiratoire lors de la première prise
Antidépresseurs : Amitriptyline, imipramine	Aide à contrôler la sensation de picotement ou de brûlure issue d'une lésion nerveuse ; peut améliorer le sommeil	Sécheresse de la bouche, insomnie, constipation et étourdissement en station debout
Anticonvulsifs : Carbamazépine, phénytoïne	Aide à contrôler les picotements et les brûlures provoqués par une lésion nerveuse	Peut affecter les fonctions des cellules sanguines et des cellules hépatiques
Stéroïdes : Prédnisone, dexaméthasone	Soulage la douleur osseuse et les douleurs causées par les tumeurs de la colonne vertébrale et du cerveau	Confusion, rétention liquidienne, saignements et irritation gastrique

* Peuvent être diminués.

1994, une étude a montré que 42 pour cent des malades d'un groupe étudié recevaient un traitement inadapté ; les moins bien traités étaient les plus âgés et ceux aux revenus modestes.

D'où vient ce fossé qui existe entre les possibilités techniques et la souffrance qui subsiste ? En partie de la lutte contre la toxicomanie. Dans l'esprit du public et des professionnels de la santé, les campagnes d'informations sur les effets de la drogue ont laissé une inquiétude exagérée sur les risques provoqués par les opiacés, qui restent les armes les plus efficaces pour lutter contre la douleur.

Pourtant, on sait aujourd'hui que l'utilisation médicale des analgésiques est sans risque, et ne provoque pas d'accoutumance psychologique chez ceux qui n'ont jamais été toxicomanes. Même lorsque les malades s'administrent eux mêmes des opiacés à l'aide de pompes, ils dépassent rarement les doses considérées comme nécessaires pour supprimer leur douleur. Parfois, de tels malades deviennent physiquement dépendants, mais on supprime alors l'accoutumance en réduisant progressivement les doses. Par ailleurs, cet état est très différent de la véritable accoutumance psychologique, qui se caractérise par une envie irrépressible de prendre de la drogue.

La mauvaise communication entre les médecins et les malades est un autre obstacle important à l'évaluation et au traitement de la douleur. Trop souvent, les médecins attribuent les plaintes de leurs patients à des facteurs psychologiques. Comme les médecins, la plupart des malades exagèrent la crainte due aux risques des analgésiques, et ils croient souvent que les «bons» malades ne devraient pas se plaindre.

Les étudiants en médecine, les médecins et les infirmières manquent enfin de connaissances théoriques et pratiques du traitement de la douleur du cancer par les analgésiques. Ces insuffisances reflètent une défaillance des systèmes éducatifs de santé et de délivrance des soins. On devra donc compléter la formation des professionnels de la santé.

Cependant, la communication et l'enseignement ne sont pas suffisants. Les hôpitaux et les cliniques doivent réserver des postes à des spécialistes de la douleur, et l'on doit intégrer le traitement de la douleur aux responsabi-

tés du personnel soignant. Des comités d'éthique considèrent que la souffrance excessive, résultant d'un traitement inférieur au niveau acceptable, constitue une négligence médicale. Les malades et leurs familles doivent aussi apprendre à parler de leur douleur aux médecins et à réclamer les traitements qui ne leur seraient pas donnés.

L'expérience montre que, dans un hôpital, la présence d'un spécialiste de la douleur qui donne l'exemple contribue à transformer la connaissance théorique en pratique. Une autre mesure préconisée par certains spécialistes de la douleur consiste à «extérioriser la douleur», en affichant l'intensité de la douleur sur les pancartes qui sont accrochées au lit des malades : la douleur est beaucoup plus facile à traiter si elle est mesurée et notée de manière rigoureuse.

Plusieurs pays, dont la France ont décidé d'institutionnaliser la lutte contre la douleur. À l'instigation de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), des sociétés savantes ont édité des guides sur la douleur provoquée par le cancer et ont élaboré un programme de gestion de la douleur pour les facultés de médecine. Des centres antidouleurs sont créés et, dans plusieurs pays, on sensibilise la population et le personnel soignant sur la douleur due au cancer.

En France, le programme «Être libéré de la douleur due au cancer» proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est relayé par de nombreux services de cancérologie et par diverses associations. La Société française de la douleur, émanation française du IASP, a organisé une réunion sur la douleur due au cancer dans le cadre du congrès «Eurocancer» qui c'est tenu en juin 1995, à Paris. Cette société a d'ailleurs constitué un groupe d'intérêt spécifique douleur et cancer, avec pour objectif de mieux informer le public et le corps médical.

Kathleen FOLEY dirige le service sur la douleur du Centre cancérologique Sloan-Kettering.

Ronald MELZACK, *Des douleurs inutiles*, in *Pour la Science*, n° 150, avril 1990.

Current and Emerging Issues in Cancer Pain : Research and Practice, sous la direction de C.R. Chapman et K.M. Foley, Raven Press, 1993.

Pour un système de soins idéal



ROBERTO OSI

Pendant l'allaitement de son deuxième enfant, Shari

Kahane ressent un élanement au sein. Après consultation, son gynécologue

conclut à une infection du sein due à l'allaitement, un problème courant. La patiente, âgée de 43 ans, médecin au Service des urgences de Calabasas, en Californie, demeure sceptique. Néanmoins, deux autres médecins consultés confirment le diagnostic : la palpation et les mammographies ne révèlent rien d'anormal.

Malheureusement, un cancer s'étendait dans sa poitrine. Dans la lutte qu'elle mena pour bénéficier du traitement expérimental qui la sauverait, S. Kahane se heurte aux insuffisances

des connaissances cancérologiques, mais aussi aux contraintes du système américain de soins qui cherche sans cesse à réduire les dépenses de santé. Elle découvre également la disparité de la qualité des soins évoquée par de nombreux cancérologues et par les avocats de malades.

Alors qu'elle souffrait du sein sans savoir encore qu'elle était atteinte d'un cancer, S. Kahane vit, à la télévision, une gynécologue, qu'elle décida de consulter : «Elle accepta de m'examiner et décela un kyste». Une biopsie ne révéla pas de tumeur, mais son radiologue insista pour que la grosseur soit enlevée. Lors de l'opération, le laboratoire de l'hôpital envoie un résultat formel : pas de cancer. Rassurée, S. Kahane rentre chez elle pour apprendre que le laboratoire a fait une erreur. Elle subit une seconde opé-

ration où un cancer est découvert non seulement dans le sein mais aussi dans onze ganglions lymphatiques. Cet épisode illustre les difficultés du diagnostic des cancers.

Après l'opération, le chirurgien qui opéra S. Kahane, chef du Service de chirurgie d'un hôpital important à Los Angeles, lui dit que la probabilité de survie à long terme était faible. Toutefois, S. Kahane gardait espoir. En cherchant dans les publications, elle découvrit un traitement relativement récent, qui combine une chimiothérapie à haute dose avec une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Dans une étude clinique, ce traitement avait doublé le nombre de malades encore en vie après trois ans.

Comment recevoir ce traitement ? Participer à une étude clinique, aux

La variabilité des soins

L'histoire de S. Kahane illustre, au travers d'un cas individuel, ce que de nombreuses recherches d'économie et de sociologie de la santé ont mis en lumière depuis longtemps : l'existence d'une hétérogénéité des pratiques médicales qui n'est pas réductible aux différences « objectives » de conditions des patients. Cette hétérogénéité s'explique en partie par l'influence sur le comportement des médecins d'environnements différents en matière de rémunération, d'organisation et de financement des soins. C'est le cas, avec l'exemple évoqué, des différences d'accès possibles aux médicaments anticancéreux innovants, qui dépend, aux États-Unis, du type d'assurance du patient.

Cette hétérogénéité tient aussi aux conséquences de diverses formes d'incertitude dans l'activité médicale. Il semble que S. Kahane ait eu la malchance de cumuler les conséquences négatives de ces diverses formes et qu'elle ait eu la chance de s'en sortir en définitive. Pour tirer les leçons générales de son expérience, il est nécessaire de distinguer les sources d'incertitude médicale.

L'une des sources de variabilité des soins tient aux limites et à l'imperfection de chaque praticien dans l'accès à l'information scientifique existante (des chirurgiens ignorent l'existence des nouveaux traitements de chimiothérapie intensive) et dans l'application du savoir médical collectif (les difficultés du diagnostic).

La variabilité provient également des limites intrinsèques de ce savoir médical et de leur évolution. La société doit trouver un équilibre entre la nécessité de faire bénéficier le plus tôt possible des innovations médicales à ceux qui en ont besoin et celle d'éviter la diffusion massive et prématurée de traitements dont l'efficacité est discutable, voire nulle (selon J. Eisenberg, moins d'un tiers des procédures diagnostiques et thérapeutiques courantes ont une efficacité clinique clairement démontrée).

Enfin, la dernière source de variabilité tient au caractère probabiliste de la quasi-totalité de l'activité médicale : on mesure une probabilité de survie, jamais une certitude. Ainsi l'intensification des chimiothérapies permises par le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique et par les greffes de cellules souches du sang périphérique semble se traduire par une amélioration de l'état des patients atteints de tumeurs solides comme les cancers du sein et, peut-être (le recul n'est pas encore suffisant), par une amélioration significative des probabilités de survie à moyen terme. S. Kahane a, semble-t-il, pu bénéficier de cette amélioration et obtenir une rémission complète de son cancer ; ce ne pourra malheureusement pas être le cas de la totalité des patients ainsi traités.

J.-P. MOATTI, INSERM U 379, IPC, Centre régional de lutte contre le cancer de Marseille

États-Unis, n'est pas simple car les compagnies d'assurances refusent de rembourser les traitements dont l'efficacité n'a pas encore été démontrée. Dans une enquête réalisée en 1993, 856 cancérologues signalent que plus de 3 300 de leurs malades ne participent pas aux essais cliniques car leurs assurances refusent de les couvrir. Or, les progrès en oncologie proviennent de nouveaux médicaments dont l'efficacité est montrée par des essais cliniques.

Des médicaments autorisés?

Heureusement, depuis mars 1996, l'Agence américaine du médicament a mis de nouvelles molécules sur le marché en réduisant le niveau de preuve d'efficacité exigée et en rattrapant son retard sur les médicaments qui attendaient d'être approuvés.

Aujourd'hui, plus de la moitié des médicaments utilisés contre le cancer sont prescrits alors qu'ils ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour une autre raison. Par exemple, les facteurs de croissance utilisés par S. Kahane pour l'aider à régénérer sa moelle osseuse n'avaient pas reçu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du cancer du sein.

Les assurances sociales, qui couvrent plus de la moitié des malades du cancer, ont commencé à rembourser la plupart des prescriptions «non autorisées» dès 1994. Néanmoins, moins de douze États américains ont des lois qui obligent les assurances privées à faire de même. Différents projets de loi devraient modifier cette situation et permettre aux industries pharmaceutiques de lancer des études préliminaires pour les utilisations non prévues au départ de leurs produits.

J.-P. MOATTI et P. HUARD, *La juste évaluation des dépenses de santé*, Pour la Science, Mois 1995.

J. EISENBERG, *Doctor's Decision and the Cost of Medical Care*, Health Administration Press, Ann Arbor, Michigan, 1986.

Y. MATILLON et P. DURIEUX, *L'évaluation médicale*, Éditions Médecine Sciences Flammarion, 1994.

Où trouver des informations

Les informations sur le cancer sont plus faciles à obtenir que naguère. En revanche, trouver des informations fiables est plus difficile, en particulier sur Internet ou la mise à jour n'est pas régulière. Les adresses Web données constituent néanmoins un bon point de départ pour une exploration.

Centres de lutte contre le cancer

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

101, rue de Tolbiac
75665 PARIS CEDEX 13
Tél. : 01 44 23 04 04

Cette fédération regroupe 22 centres régionaux de lutte contre le cancer. En liaison avec les CHU et avec les autres établissements hospitaliers, la fédération est engagée depuis 1993 dans les recommandations diagnostiques. Elle met également en place des études cliniques et édite un guide des pratiques cliniques.

Sur son site Web : <http://www.fnclcc.fr>, on trouve de nombreux renseignements sur les centres régionaux.

La fédération gère une base de donnée, 36-13 CIRCAN, qui informe les médecins généralistes sur les dernières avancées en cancérologie.

Les centres régionaux ont un rôle triple. Ce sont des hôpitaux, des centres de recherches et des écoles de cancérologie.

Parmi ceux-ci, l'Institut Gustave Roussy, à Villejuif, est le plus gros centre européen de lutte contre le cancer.

Institut Gustave Roussy

39, rue Camille-Desmoulins
94805 VILLEJUIF
Tél. : 01 42 11 42 11

Son site Web : <http://www.igr.fr>, présentera sous peu des informations scientifiques.

Associations humanitaires d'entraide et d'action sociale

Ligue nationale française contre le cancer

1, avenue Stephen-Pichon
75013 PARIS
Tél. : 01 44 06 80 80

Association recherche cancer (ARC)

16, avenue Paul-Vaillant-Couturier
94801 VILLEJUIF CEDEX
Tél. : 01 45 59 59 59

Outre un service Minitel (36 15 ARC), l'ARC a mis en place deux services téléphoniques d'information : Info Cancer (36 67 58 00), qui présente des informations générales, et Allo Cancer (36 67 08 08), qui répond à vos questions.

Informations en anglais disponibles sur le Web

- <http://telescan.nki.nl/> Ce site européen offre des informations variées pour le public, les médecins et les chercheurs, dont des données sur les essais cliniques en Europe.
- <http://www.cancer.org/> Ce site de la Société américaine du cancer présente de nombreuses informations sur les traitements, la prévention et le dépistage.
- <http://www.wicic.nci.nih.gov/> Le site de l'Institut américain du cancer contient une base de donnée assez pratique à consulter.
- <http://www.cancerguide.org/> Le site Web de Steve Dunn, un rescapé de la maladie, contient des liens vers de nombreux sites intéressants.

Information noyée, information cachée

JEAN-PAUL DELAHAYE

La dissimulation d'un message dans un autre – la stéganographie – est un art ancien et multiforme : Internet le ressuscite.

Pour préserver le secret d'un message, on en code le contenu : celui qui trouve le message ne peut, en principe, rien en tirer. Cependant le seul fait de savoir qu'il y a quelque chose de caché attise la curiosité, défie l'intelligence du lecteur, qui parvient parfois à le déchiffrer. L'histoire des services secrets regorge de tels cas.

Une idée ancienne, meilleure que le codage, est la stéganographie. Ce mot – ignoré de la plupart des dictionnaires – désigne l'art de dissimuler un message secret dans un message anodin. Ce dernier, parce qu'il n'attire pas l'attention, est plus impénétrable que la plus astucieuse des méthodes de cryptographie : ne voyant pas et ne sachant pas qu'il y a quelque chose de caché, le policier ou l'espion laisse passer le message apparemment anodin. *Internet* a ressuscité cet art de noyer l'information pour la masquer.

La stéganographie apparaît dès l'Antiquité. Ainsi Hérodote raconte qu'Histiée envoya à Aristagoras de Millet un esclave porteur d'un message sans importance, puis plus tard l'indication qu'il fallait le raser. Sur le crâne tatoué de l'esclave apparut alors le message indiquant que l'heure était venue de la révolte contre les Perses. Cette méthode ne s'applique pas aux cas d'urgence : plusieurs mois sont nécessaires entre le moment où l'on écrit le message sur le crâne tondu et celui où le porteur du message, dont les cheveux ont repoussé, peut être envoyé à travers les lignes ennemies.

L'encre sympathique est la plus connue des méthodes de stéganographie : vous écrivez votre message secret sur une feuille avec une encre invisible (par exemple, du jus de citron) que seul un traitement particulier fait apparaître (par exemple, la flamme d'une bougie) ; puis vous écrivez un message inno-

cent sur la même feuille, que vous faites parvenir à votre correspondant. Les Allemands, pendant la dernière guerre mondiale, utilisèrent une variante de ce procédé : ils cochaient les lettres d'un journal avec une encre invisible (spécifique, elle ne réagissait qu'à un produit particulier).

La crainte que des espions infiltrés ne communiquent par stéganographie des informations stratégiques importantes a amené des situations cocasses. Peu après Pearl Harbor, les États-Unis mirent sur pied un service de censure de plus de 10 000 personnes chargé de repérer et d'intercepter tous les messages suspects. Les parties d'échecs internatio-

La lettre de George Sand

Je suis très émue de vous dire que j'ai bien compris, l'autre jour, que vous avez toujours une envie folle de me faire danser. Je garde un souvenir de votre baiser et je voudrais que ce soit là une preuve que je puisse être aimée par vous. Je suis prête à vous montrer mon affection toute désintéressée et sans calcul. Si vous voulez me voir ainsi dévoiler, sans aucun artifice, mon âme toute nue, daignez donc me faire une visite. Et nous causerons en amis et en chemin. Je vous prouverai que je suis la femme sincère, capable de vous offrir l'affection la plus profonde et la plus étroite amitié, en un mot, la meilleure amie que vous puissiez rêver. Puisque votre âme est libre, alors que l'abandon où je vis est bien long, bien dur, et bien souvent pénible, ami très cher, j'ai le cœur gros, accourez vite et venez me le faire oublier. À l'amour, je veux me soumettre.

1. Un texte peut en cacher un autre. Cette lettre de George Sand en illustre la possibilité. La gymnastique qu'implique la réussite d'un tel exercice demande, bien sûr, des dispositions favorables.

nales étaient interdites, car on craignait que la liste des coups d'une partie ne masque une information utile à l'ennemi. Les timbres pour réponse contenus dans les enveloppes étaient échangés contre d'autres de même valeur, de peur qu'ils ne signifient quelque chose de convenu. Les dessins d'enfants joints aux lettres pour les grands-parents attendris étaient confisqués, car la censure pensait qu'une carte ou une information militaire importante pouvait s'y dissimuler. Seuls les textes clairs en anglais, français, espagnol ou portugais étaient autorisés.

L'office de censure décida aussi que les demandes de diffusion de disques formulées par lettres ou appels téléphoniques aux stations de radio locales ne seraient satisfaites qu'avec un délai variable, ainsi que les annonces concernant les chiens perdus. Cette consigne devait empêcher la diffusion de messages codés destinés aux U-boats du type «le convoi partira du port aujourd'hui».

À la même époque, une nouvelle méthode de stéganographie fut introduite par les services secrets allemands : le micropoint, qui, utilisé comme ponctuation banale dans un texte quelconque, contient des informations que seul un fort grossissement peut révéler. Il ne fut repéré par le FBI qu'en 1941, ce qui permit ensuite de démanteler plusieurs réseaux d'espionnage. Le microfilm caché sous le timbre de l'enveloppe est aussi une belle idée de stéganographie chère à l'espionnage moderne.

LA STÉGANOGRAPHIE PURE

Dans la plupart de ces exemples, le message secret est caché dans le support matériel du message : le papier, le cuir chevelu du messager, la forme microscopique des points, le timbre. Plus délicat est de cacher un message secret dans la forme même du texte du message, ce qui est pourtant nécessaire si le message anodin doit être télégraphié, imprimé, recopié par des tiers, photocopié, diffusé par la radio ou, aujourd'hui, par *Internet*.

Cette stéganographie où le message est présent dans les symboles mêmes du message anodin est la plus intéressante, et nous l'appellerons la *stéganographie pure* : le message anodin, même recopié, contient toujours le message secret.

Le langage convenu est la plus élémentaire des stéganographies pures. Au XIV^e siècle, la papauté utilisait un tel code où, par exemple, Égyptien signifiait gibelin et où les

enfants d'Israël désignaient les guelfes. Ce genre de convention est utilisé dans les argots professionnels, où des doubles sens ne sont compris que des initiés.

La méthode des lettres repérées est aussi un moyen de stéganographie pure très apprécié. Bien sûr, l'acrostiche (la première lettre de chaque mot ou vers constitue le message caché) en est l'exemple le plus connu, mais d'innombrables variantes moins évidentes ont été inventées. Ainsi, au milieu du XVII^e siècle, sir John Trevanion, partisan de Charles I^{er}, fut arrêté par les hommes de Cromwell et enfermé au château de Colchester. Alors qu'il attendait une condamnation à mort, on lui remit une lettre dont on peut penser qu'elle avait été soigneusement examinée par ses gardiens. Il remarqua toutefois que certaines virgules étaient étrangement placées et repéra alors qu'en prenant la troisième lettre après chaque signe de ponctuation il obtenait le message *Panel at east end of chapel slides* (le panneau à l'extrémité Est de la chapelle peut glisser). Il demanda à être seul dans la chapelle pour y prier et... s'évada.

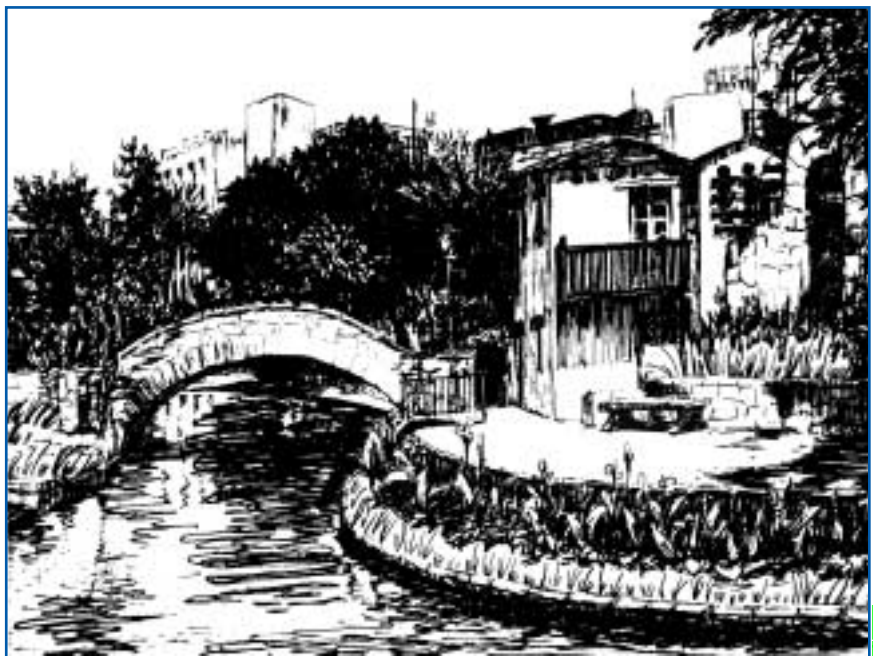
Dans le livre de D. Hofstadter *Gödel, Escher, Bach*, un message a été codé par une méthode de lettres absentes : c'est un exemple où la stéganographie ne fait pas perdre de place, mais au contraire en fait gagner. Dans la version française, à la page 454, il manque trois lettres qui sont un «f», un «i» et un «n».

Bien des exemples de messages par lettres marquées pourraient être cités, comme celui du «nègre» qui laisse son nom caché dans le manuscrit qu'il rédige pour un autre. Il n'empêche que le plus magnifique exemple de stéganographie pure appartient à la littérature française et je vous invite à lire attentivement le texte que George Sand envoya à Alfred de Musset. En faisant l'inverse de l'opération consistant à lire entre les lignes, vous découvrirez un ardent message qui éclaire les sentiments romantiques.

Une tradition de stéganographie pure est bien sûr la contrepèterie, aussi nommée art de décaler les sons. Il s'agit d'un art plus pratiqué qu'on ne le croit et auquel même les plus sérieuses des revues s'adonnent discrètement (parfois à l'insu des auteurs inattentifs). Un spécialiste physicien, auteur régulier de *Sur l'album de la Comtesse*, en glisse dans la plupart des phrases qu'il prononce, ce qui est gênant et brouille l'écoute.

DES STÉGANOGRAPHIES CHEZ LES VIRUS

La biologie moléculaire est si pleine de merveilles qu'il n'est pas surprenant d'y rencontrer des situations assimilables à de la stéganographie.



2. Dessin comportant un message caché. Le message est codé en Morse dans les herbes (longues ou courtes) du bord de la rivière. Une herbe longue est un trait, une herbe courte un point. Le message signifie : *Compliments of CPSA MA to our chief Col Harold R. Shaw on his visit to San Antonio May 11th 1945.*



Londres National Gallery

3. *Les ambassadeurs*, de Hans Holbein, 1533. Un crâne humain est caché dans le bas du tableau, qu'on ne «décode» qu'en regardant le tableau sous incidence rasante selon la direction de la flèche jaune (ajoutée). Ce genre de déformation appliquée à une image pour la cacher s'appelle une anamorphose. Très populaire aux XVII^e et XVIII^e siècles dans le Nord de l'Europe et en France, ce jeu avec la perspective captiva Descartes.

Les virus sont très petits et disposent donc de peu de place pour coder les protéines (les constituants de base des êtres vivants) qui les composent. Les virus cherchent en conséquence à utiliser au mieux la longueur de leur ADN. Les parties codantes d'un ADN, lorsqu'on en lit les lettres – appelées nucléotides – par groupes de trois décrivent une succession d'acides aminés (il y en a 20) qui constitue le «plan» des protéines. Le plus souvent, si on ne démarre pas la lecture au bon endroit, le message disparaît.

Dès qu'on a établi le contenu de génomes entiers, un phénomène étonnant est apparu : le codage, par une même séquence d'ADN, de deux protéines différentes. La première protéine est déterminée quand on groupe les lettres trois par trois à partir d'une position fixée, la seconde est obtenue en décalant la lecture d'un ou deux nucléotides, ce qui conduit à une suite de triplets différents qui code une autre protéine.

Dans la carte génétique du virus ϕ X174, un des premiers génomes dont la séquence complète de nucléotides a été identifiée, il existe deux endroits où un gène est entièrement inclus dans un autre. Ailleurs, un petit bout de séquence du génome viral a une triple fonction et constitue ainsi une sorte de «stéganographie à trois étages».

Le mécanisme d'épissage de l'ADN qui, en enlevant certaines parties des séquences génotypiques, extrait ce qui

donne les protéines, crée lui aussi des situations où un même texte code plusieurs choses à la fois. Avec ce mécanisme appelé épissage différentiel, il arrive que quatre protéines différentes soient concoctées à partir d'un même «texte» de base.

Chez les eucaryotes (les êtres vivants dont les cellules possèdent un noyau), seule une petite partie du génome code des protéines, et l'utilité du reste de l'ADN est mystérieuse. Nous savons lire le message caché de l'ADN, mais pas le message de surface (s'il existe) : la situation est une stéganographie inversée!

LA STÉGANOGRAPHIE DES DEVINS ET DES TRICHEURS

A l'opposé de la stéganographie naturelle, les bases des tours de «télépathie» sont complètement artificielles. En voici un exemple que vous pourrez pratiquer vous-même. Vous dites à l'un de vos amis que vous allez faire un exercice de transmission de pensée avec un télépathe que vous connaissez et avec lequel vous avez réussi à ajuster vos ondes cérébrales. Votre ami choisit une carte dans un jeu de cartes (si vous n'avez pas de jeu sous la main, il choisit sa carte mentalement). Votre ami vous indique la carte choisie : le roi de pique, par exemple. Vous composez alors le numéro de téléphone de votre ami «télépathe». Il décroche, vous dites : «Allô!, Monsieur

Dujardin, ici Jean, je voudrais tester notre ajustement mental, je vais penser à une carte, devinez laquelle.» Vous passez l'écouteur à votre ami présent et, au bout de quelques secondes pendant lesquelles vous faites toutes sortes de simagrées attestant que vous communiquez mentalement avec le télépathe, votre ami l'entend dire qu'il s'agit du roi de pique.

Le truc est, bien sûr, que le télépathe ne s'appelle Dujardin que si la carte choisie est le roi de pique, et que pour chaque autre carte il a un autre nom. La liste des noms associés aux cartes est écrite sur un petit papier que vous avez consulté rapidement avant de lui téléphoner et qu'il a près de son téléphone. Henry Broch, spécialiste français du paranormal, raconte qu'il a utilisé ce truc en confiant à une tierce personne le soin de donner le coup de téléphone, ce qui renforce encore l'effet. Bien d'autres trucs du même genre et nécessitant parfois l'apprentissage préalable de longues listes de phrases convenues sont utilisés par les professionnels du spectacle, conduisant parfois à des numéros époustouffants. La communication secrète par gestes discrets intervient aussi dans ce genre de tours, ainsi bien sûr que dans de nombreuses méthodes de tricheries aux jeux de cartes.

L'IMMENSITÉ DE LA MER POUR SE CACHER

On comprend aisément que, lorsque le message anodin est long, il est aisé d'y glisser un autre message invisible pour le non-initié. Noyer de l'information passe facilement inaperçu si l'eau dans laquelle on noie le secret est disponible en grande quantité. Il n'y a d'obstacles à la stéganographie que lorsque le message anodin est court, comme c'est le cas pour les contrepèteries ou pour les tours de télépathie. Des résultats en théorie de l'information confirment qu'une petite quantité d'informations noyée par stéganographie dans une grande quantité d'informations est pratiquement indécélable.

Aujourd'hui, des milliards de données parcourent le monde, et l'utilisation de la stéganographie assure parfaitement la discrétion des messages qu'on peut vouloir masquer. Le service de censure dont nous parlions tout à l'heure, mis en place par le gouvernement américain après Pearl Harbor, n'aurait plus aucun sens, car il faudrait tout interdire : l'envoi de cassettes audio et vidéo ou de disquettes informatiques, les communications par fax, la télévision, et bien sûr les communications utilisant le réseau *Internet*. Les progrès techniques facilitent la vie des espions.

LA SUITE DE PROUHET-THUE-MORSE, UN MESSAGE FRACTAL

Un message s est composé de '0' et de '1', et est tel que l'opération f , qui transforme 01 en 0 et 10 en 1, donne des messages $f(s)$, $f(f(s))$, etc., tous intéressants. Quel est s ?

Si s commence par 0, alors s commence par 01 (car f doit pouvoir s'appliquer). Donc $f(s)$ commence par 0, et donc par 01 (car f doit pouvoir s'appliquer à $f(s)$). Donc $f(f(s))$ commence par 0, et donc par 01, etc.

On en déduit alors que :

$s = 0110100110010110 1001011001101001 1001011001101001 0110100110010110...$

Le message trouvé est la suite de Prouhet-Thue-Morse.

Si s commence par 1, on trouve que s est le message «en négatif» de la suite de Prouhet-Thue-Morse.

4. La suite de Prouhet-Thue-Morse possède des propriétés fascinantes, dont celle-ci : en prenant un élément sur deux de la

suite, on l'obtient à nouveau. Elle est donc «contenue en elle-même». Les objets fractals possèdent la même propriété : ils codent dans une partie d'eux-mêmes ce qu'ils sont globalement. On peut donc les considérer, eux aussi, comme des cas de stéganographie triviale (car le message codé est le même que le message support) infiniment profonde (car il y a un message codé dans le message, puis un autre encore dans le message codé, etc.).

L'INTERDICTION DE CACHER SON COURRIER ÉLECTRONIQUE

Certaines expériences faites récemment sur la stéganographie en utilisant des images ne laissent aucun doute sur la possibilité de transmettre secrètement et rapidement de grandes quantités d'informations sur le réseau *Internet*.

La méthode de transmission par les images numériques est facile à mettre en œuvre, en voici le principe. L'émetteur du message secret envoie une image à son correspondant, dans laquelle il a modifié quelques pixels dont l'emplacement a été convenu ; ces pixels ont été remplacés par d'autres dont les numéros codent les lettres du message (voir la figure 5). Si le nombre de pixels modifiés est assez faible, il est impossible de détecter quoi que ce soit en regardant l'image très peu modifiée qui circule sur le réseau. Le décodage est extrêmement facile : pour l'effectuer, il suffit de collecter les numéros codés dans les pixels aux emplacements convenus, de les interpréter pour reconstituer le texte secret que personne n'aura repéré dans l'image transmise. Des logiciels utilisant des versions perfectionnées de ce principe (et, pour certains, prenant en compte les difficultés introduites par les algorithmes de compression qui ne restituent pas parfaitement les images) peuvent être trouvés en passant par l'adresse *Internet* :

<http://adams.patriot.net/~johnson/html/neil/stegdoc/stegdoc.html>

Si l'on veut aujourd'hui surveiller tout ce qui transite par les réseaux informatiques, il ne suffit donc pas d'interdire par un règlement quelconque de coder les messages qui y circulent et d'aller ennuyer ceux qui ne respectent pas la loi, il faut aussi repérer tous les messages dissimulés par des méthodes de stéganographie, ce qui semble impossible. Pour rendre plus difficile encore la détection des messages cachés, les spécialistes recommandent de coder les messages que l'on noie. À la place d'images, on peut utiliser des sons ou des textes de programmes dans lesquels, par exemple, on redoublera certains blancs (ce qui est sans effet sur le fonctionnement du programme) pour marquer des emplacements spéciaux.

La loi française, une des plus répressives au monde en matière de cryptographie, est donc absurde et inutile malgré les modifications adoptées en juin dernier par les parlementaires. Elle restreint l'usage des méthodes cryptographiques, obligeant ceux qui veulent s'en servir à déclarer les méthodes qu'ils utilisent et à communiquer les clefs de codage à des « tiers de



D. Delaive

5. Vous convenez avec votre compère d'une liste de pixels. Par exemple, ceux dont les coordonnées sont des multiples de 20. Vous remplacez dans une image a les pixels de la liste par d'autres correspondant aux numéros des lettres du message secret que vous voulez transmettre. Ici les lettres du mot «stéganographie» ont été codées chacune sur 8 digits, ce qui fait 112 digits, qui ont été placés dans l'image aux points de coordonnées multiples de 20. Le «0» est codé par un point blanc, le «1» par un point noir. Votre compère qui recevra l'image b saura la déchiffrer et en tirer le message secret. Personne ne verra et ne saura qu'il y a eu quelque chose de caché. Cette méthode (dont il existe des versions plus perfectionnées) pour transmettre des messages secrets sans que personne puisse soupçonner qu'un message est transmis ne paraît pas pouvoir être détectée.

confiance». A l'heure actuelle, les décrets d'application ne sont pas parus, mais il est probable que les tiers de confiance à qui on devra confier les clefs seront aussi les vendeurs exclusifs des moyens de cryptographie autorisés et qu'en conséquence le cryptage sera cher, malcommode, incertain et hors de la portée du citoyen qui ne pourra cacher son courrier électronique (c'est le cas aujourd'hui).

Contrairement à ce que l'on considère comme naturel pour le téléphone et le courrier postal, le droit à avoir une correspondance privée n'existe donc pas sur les réseaux en France. Outre que la situation semble étonnante dans le pays des Droits de l'homme, une telle loi risque de pénaliser l'industrie française du logiciel et, d'une manière générale, toutes les firmes qui ont besoin de moyens sûrs pour protéger leurs communications.

Pourtant, si la loi gêne le citoyen honnête et la firme soucieuse de ses secrets, elle ne sert à rien contre ceux, qui pour des motifs invouables, souhaitent communiquer discrètement avec des compères à l'autre bout du monde et qui utiliseront – et utilisent déjà aujourd'hui – des méthodes de stéganographie.

Remarquons aussi que l'évocation de l'usage d'*Internet* par la Mafia ou par les réseaux pédophiles semble aux yeux de certains justifier toutes les censures et interdictions. Pourtant, le problème posé n'est pas très différent de celui du téléphone : a-t-on interdit l'usage du téléphone parce que les cambrioleurs

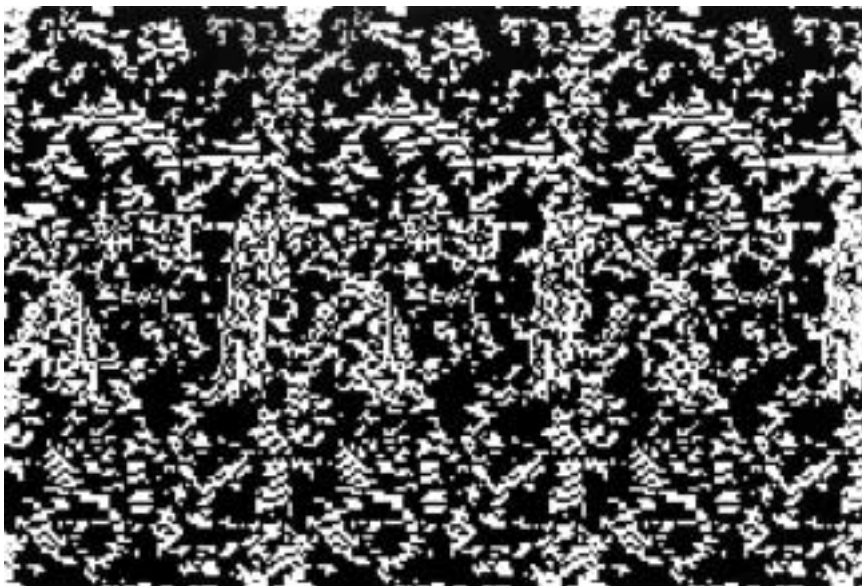
de banques ou les trafiquants d'enfants peuvent s'en aider pour monter leurs coups et organiser leurs trafics ?

LES MONOSTÉRÉOGRAMMES

Un autre type de stéganographie utilisant les images a été l'objet d'une mode récente : les monostéréogrammes. La possibilité de cacher une forme tridimensionnelle dans une image à motifs répétitifs, en faisant varier insensiblement le motif répété, est une découverte extraordinaire et crée une situation assez amusante en matière de codage. Les méthodes pour créer les monostéréogrammes sont fondées sur des procédés algorithmiques programmés. En revanche, le décodage des monostéréogrammes nécessite toujours un être humain. Ce n'est peut-être pas irrédissoluble, mais la situation mérite d'être notée : le codage est automatisé, le décodage non.

Ceux qui cherchent, parfois avec une ferveur quasi religieuse, des exemples de situations où l'homme est indubitablement supérieur à la machine et sont inquiets à propos de leur exemple favori (le jeu d'échecs), ou interprètent faussement les résultats d'indécidabilité de Gödel, devraient s'intéresser à ce cas étonnant.

Plus anciennes, mais dans la même veine picturale, les anamorphoses constituent une méthode de stéganographie qui a été pratiquée par de nombreux peintres : on ne découvre l'image cachée qu'en penchant le tableau ou en utilisant



6. On a découvert récemment une nouvelle façon de cacher une image dans une autre. Pour voir l'image cachée (le mot «fin») : prenez l'image face à vous et collée contre votre nez et éloignez-la lentement : le relief va apparaître et le message. Patience. Ce stéréogramme a été mis au point par Jacques Ninio (ENS).

un miroir cylindrique. L'exemple le plus célèbre est celui du crâne caché dans le tableau de Hans Holbein *Les ambassadeurs*, peint en 1533.

QUELQUES RÉPONSES THÉORIQUES

L'idée qu'un message puisse comporter deux niveaux de lecture et même trois, comme nous l'avons évoqué à propos de la biologie, conduit à la question : est-il possible de créer des messages ayant une infinité de niveaux de lecture ? Que l'Univers soit un tel message est une idée qui nous amuse aujourd'hui, mais ne nous convainc pas, contrairement au Moyen Âge qui voyait des messages divins dans tous les objets du monde et trouvait séduisante cette perspective infinie de messages emboîtés. La théorie, par exemple, que chaque germe animal contient tous ses descendants enchaînés les uns dans les autres comme des poupées russes était communément admise, et en particulier fut défendue par Malebranche. Nous proposons de ramener le problème à une question mathématique précise.

Existe-t-il des messages infiniment profonds ? Pour simplifier le problème, imposons à la méthode de décodage d'être uniforme : pour lire le message de niveau n , on appliquera une méthode de décodage au message de niveau $n - 1$ et ce sera toujours la même méthode. La question rendue formelle est donc : « Peut-on créer une fonction de décodage f et un message infini M , tels que $M, f(M), f(f(M)), \dots$, soient des suites mathématiques intéressantes ? » (si l'on n'exigeait pas des

suites obtenues d'être intéressantes, la réponse serait trivialement oui).

Il existe sans doute plusieurs façons de répondre à cette question, je vais juste en présenter une. Imposons au message de n'utiliser que des «0» et des «1», et à la méthode de décodage d'être celle qui transforme chaque paire de symboles «01» en «0» et chaque paire «10» en «1». Remarquez que cela entraîne que le message de base et les messages codés ne contiennent que des paires «01» et «10».

Les contraintes sont maintenant tellement fortes que notre problème ne comporte plus que deux solutions (la seconde s'obtient en inversant le rôle des 0 et des 1 dans la première). Un peu de réflexion ou la lecture de la figure 4 vous les feront trouver.

Une des contraintes du problème semble avoir été oubliée : comment est-on certain que les messages codés à chaque niveau sont intéressants, ainsi que l'énoncé du problème le stipulait ? La réponse rappellera le paradoxe du plus petit nombre inintéressant (qui ne peut exister, car sinon il serait intéressant du fait de sa définition) et elle consiste à dire : (1) d'abord le message est le même à chaque niveau (c'est facile à vérifier) et donc il suffit de montrer que chacune des deux solutions est une suite intéressante ; (2) puisqu'il n'y a que deux solutions (et donc une seule à une inversion près des 0 et des 1), elles constituent des suites mathématiques remarquables et donc intéressantes.

La suite de profondeur infinie trouvée comme solution de notre problème possède toutes sortes de propriétés

remarquables. Elle s'appelle la suite de Prouhet-Thue-Morse et ne contient jamais trois fois consécutivement la même sous-séquence ; de plus, elle est stable lorsqu'on en enlève un élément sur deux (ce qui veut dire qu'une autre fonction de décodage que celle envisagée ci-dessus pourrait être utilisée) et c'est donc une sorte d'objet fractal : on la retrouve en elle-même en plus petit. Notons en passant que les objets fractals géométriques peuvent être vus comme des messages stéganographiques infiniment profonds se codant eux-mêmes.

LA STÉGANOGRAPHIE SUPERPURE ET DIEU

Toujours dans le domaine des mathématiques pures, Carl Sagan dans son roman *Contact*, dont le thème est la recherche d'intelligences extraterrestres envisageait un cas extraordinaire de stéganographie qu'on pourrait qualifier de «superpure» –, car le message anodin est le nombre π et ne contient donc rien d'arbitraire. En en calculant les décimales assez loin, Carl Sagan imagine qu'on finit par y découvrir de longues plages composées essentiellement de zéros qui, lorsqu'elles sont alignées les unes contre les autres, font apparaître un dessin de cercle parfait. Cette improbable stéganographie dans un texte fixé de toute éternité était interprétée comme la signature d'une intelligence ayant précédé l'Univers. Si un jour on trouve un message dans les décimales de π (ce qui ne s'est pas produit aujourd'hui), alors je crois, comme Carl Sagan, qu'on pourra effectivement y voir une preuve absolue de l'existence de Dieu. N'avais-je pas dit que la stéganographie était importante ?

J. NINIO, *Stéromagie*, Éditions du Seuil, Paris, 1994.

J. BALTRUSAITIS, *Anamorphoses*, Flammarion, Paris, 1984.

H. BROCH, *Le paranormal*, Éditions du Seuil, Paris, 1985.

J. GUINEL, *Guerres dans le cyberspace : services secrets et Internet*, La Découverte (Enquêtes), Paris, 1995.

D. R. HOFSTADTER, *Gödel, Escher, Bach ; les brins d'une guirlande éternelle*, Inter-Éditions, 1985.

D. KAHN, *La guerre des codes secrets : des hiéroglyphes à l'ordinateur*, Inter-Éditions, Paris 1980 (traduction de *The Codebreakers*, The Macmillan Company, New York, 1967).

B. SCHNEIER, *Cryptographie appliquée*, International Thomson Publishing, Paris, 1995.

Agronomie

INRA, 50 ans d'un organisme de recherche

Jean Cranney. Éditions de l'INRA, 1996.

Les mondes de l'agriculture, une recherche pour demain

Michel Sébillotte. Éditions de l'INRA.

L'INRA a 50 ans, et cet organisme, tout en fêtant son anniversaire, a tenu à se pencher sur son passé récent, afin de mieux envisager l'avenir. Jean Cranney et Michel Sébillotte apportent, chacun à leur manière, des témoignages et des éléments de réflexion.

De J. Cranney, on apprend ainsi que, le 18 mai 1946, l'Institut national de la recherche agronomique était créé. En fait, la recherche agronomique officielle est bien plus ancienne, en France : dès 1878, apparaissent les stations agro-

nomiques, qui se multiplient rapidement, puis des stations entomologiques et zootechniques. En 1920, on tente de mettre sur pied, à côté des laboratoires des écoles supérieures d'agriculture, un office central de recherches scientifiques appliquées à l'agriculture. L'année suivante, la loi de finances du 30 avril fonde l'Institut de recherches agronomiques (et non l'Institut national de recherches agronomiques), dont le centre national s'établit dans le grand parc du château de Versailles, sur une parcelle de 44 hectares, avec des centres régionaux à Bordeaux, Clermont-Ferrand, Antibes et Colmar. C'est sur ces bases solides que pourra se développer le nouvel institut.

Au sortir de la Seconde Guerre mondiale, le redressement de notre pays passe par une agriculture moderne, plus productive, assurant une meilleure alimentation de la population, ainsi que par la promotion sociale des agriculteurs. Ces objectifs ne peuvent être atteints que grâce aux sciences et aux techniques.

M. Sébillotte montre comment s'ouvre alors, pour l'agriculture, une période faste, que l'on a surnommé les Trente Glorieuses, entre 1945 et 1975, où la

recherche agronomique tente de répondre à tous les problèmes d'amélioration des plantes, de protection des cultures ou de production animale, avec un tel succès que notre pays vient à l'avant-garde de l'Europe, se plaçant en deuxième exportateur mondial, derrière les États-Unis.

Nombreux sont les résultats obtenus par l'INRA : mise au point d'hybrides de maïs, de tournesol ou de colza, rendements accrus pour nombre de productions, doublement, en 30 ans, de la production laitière des vaches, insémination artificielle, sexage des embryons, protection des plantes, économie de fumure azotée, conservation des aliments... Ainsi, jusqu'aux années 1980, la recherche agronomique a pour principale mission d'aider l'agriculture à développer qualitativement et quantitativement sa production. Au cours de l'expansion de l'agro-alimentaire, l'INRA favorise la découverte de procédés originaux de conservation. Quelques résultats récents ont été présentés dans un cahier spécial encarté dans le numéro de juin 1996 de *Pour la Science*.

Après avoir ainsi contribué à conquérir l'indépendance économique, l'Insti-



Il y a 50 ans, les premiers bâtiments construits au CNRA, à partir de 1924, dans une parcelle du grand parc du château de Versailles.

tut doit s'adapter à des situations inédites : crise énergétique, politique agricole européenne, accords du GATT... M. Sébillotte montre que nous sommes aujourd'hui dans une ère nouvelle, où l'économie se mondialise et où la conscience de l'environnement se développe. C'est l'occasion de préciser et de développer quelques principes du travail agronomique : la créativité doit être mise en œuvre avec tous les acteurs sociaux, ce qui suppose une participation permanente des scientifiques à l'élaboration de la demande des partenaires sociaux.

Le citoyen se préoccupe de plus en plus de ses liens avec la nature, d'où son souci d'améliorer la qualité de son alimentation et de son milieu.

Ainsi la gestion du vivant, des productions agricoles, de l'environnement écologique, de l'espace rural et du développement régional sont actuellement des axes prioritaires, et l'INRA, fort de ses 3 500 chercheurs et techniciens, est certainement capable de relever ces défis. Avec son acronyme connu de tous, l'INRA s'est donné pour devise «pour la terre et les hommes».

Jacques d'AGUILAR

Paléontologie

La mort des dinosaures : l'hypothèse cosmique

Charles Frankel, éditions Masson, 1996

« Une grande énigme scientifique enfin résolue », annonce la quatrième de couverture de ce livre. Naturellement l'énigme est celle de la disparition, à la fin du Crétacé, des dinosaures et de bien d'autres espèces d'êtres vivants. La solution, le titre le dit, vient du cosmos : l'auteur est un fervent partisan de l'hypothèse selon laquelle c'est l'impact d'un gros objet extraterrestre, d'une dizaine de kilomètres de diamètre, qui provoqua, il y a 65 millions d'années, une catastrophe écologique mondiale, responsable elle-même de l'extinction en masse de cette époque. Le livre montre bien que l'impact en question, aujourd'hui, est plus qu'une hypothèse : les preuves accumulées depuis la proposition de M. et V. Alvarez, en 1980, ne laissent guère de place au doute, du moins pour ceux qui ne refusent pas *a priori* d'accepter

que des événements d'origine extraterrestre viennent parfois (peut-être même souvent) troubler le déroulement habituel de l'histoire de notre planète. Charles Frankel passe ces preuves en revue de façon claire et complète, rendant bien à César ce qui est à César (il est agréable que soit soulignée la contribution essentielle de deux chercheurs français, Robert Rocchia et Eric Robin, que les auteurs anglo-saxons qui traitent de la question ont trop tendance à négliger). Il consacre une bonne partie du livre à ce qui, à ses yeux, constitue la preuve définitive : la découverte du cratère d'impact de Chicxulub, au Yucatan, qui a l'âge et les dimensions adéquats pour expliquer les anomalies géochimiques et minéralogiques de la limite Crétacé-Tertiaire.

Le tout est présenté à la façon d'une enquête policière, ce qui rend le récit agréable à lire et met bien en évidence les tâtonnements, les rivalités, les hasards de la recherche scientifique. Il faudrait un volume bien plus épais pour examiner en détail les fascinants aspects psychologiques et sociologiques de cette révolution des sciences de la Terre qu'est le retour au catastrophisme, après un siècle et demi de règne sans partage du dogme uniformitariste, mais ce n'est pas le propos principal de ce livre, et les considérations sur la sociologie de la controverse entre catastrophistes et gradualistes, pour être assez brèves, n'en sont pas moins pertinentes dans l'ensemble.

Et les dinosaures, dans tout cela, serait-on cependant tenté de demander, en se souvenant du titre du livre ? Il faut admettre que les dinosaurophiles (et ils sont nombreux) resteront sur leur faim. L'auteur n'est pas un paléontologue, encore moins un spécialiste de dinosaures (il écorche régulièrement, et de façon variée, le mot «tyrannosaure», et son évocation des derniers dinosaures, restreinte à ceux du Crétacé supérieur de Provence, est fort sommaire). Il est clairement plus à l'aise lorsqu'il traite de géochimie ou de physique des impacts. Rien d'étonnant, dès lors, à ce que la partie qui porte sur les extinctions de la fin du Crétacé et traite des liens de causalité entre l'impact et ces extinctions ne soit pas la plus convaincante de l'ouvrage. À la décharge de Ch. Frankel, on conviendra volontiers que c'est là un des aspects qui restent le plus mal compris des événements de la fin du Crétacé. Maintenant que la réalité de l'impact ne paraît plus faire de doute (au point qu'elle est même acceptée par Vincent Courtillot, pourtant fervent partisan de l'hypothèse volcaniste), il reste en effet à démontrer que c'est bien cet événement qui est la cause première de l'extinction en masse.

Cela paraît extrêmement probable, voire évident, à Ch. Frankel, mais certains paléontologues, et non des moindres, poussés dans leurs retranchements, se déclarent aujourd'hui prêts à accepter la réalité de l'impact, mais lui nient une responsabilité importante dans les extinctions. Or, ce qui fait l'intérêt principal de l'impact de la fin du Crétacé, c'est bien son lien avec la fin des dinosaures et de nombre de leurs contemporains. Sans cette conséquence biologique majeure, l'impact n'a plus guère que l'intérêt d'expliquer une structure géologique curieuse sur la côte du Yucatan et un niveau repère stratigraphiquement utile à la limite Crétacé-Tertiaire.

Par la même occasion, les considérations développées par Ch. Frankel sur le rôle général des impacts dans l'histoire des extinctions (où il fait preuve d'un enthousiasme sans doute prématuré) et sur les dangers de telles collisions pour l'humanité seraient beaucoup moins pertinentes si l'impact de la fin du Crétacé n'avait pas eu d'effet sérieux sur la biosphère. On en revient ici à la sociologie de la recherche scientifique : nombre de paléontologues restent très réticents face au nouveau catastrophisme. Pourtant, c'est bien aux paléontologues que revient la tâche passionnante d'expliquer ce qui s'est vraiment produit dans le monde vivant, il y a 65 millions d'années, et comment l'impact de Chicxulub peut expliquer les phénomènes observés (en particulier la sélectivité des extinctions).

Les hypothèses proposées par les physiciens et les chimistes, si intéressantes qu'elles puissent être, doivent être passées au crible du test paléontologique. Pour y parvenir, il faut que les paléontologues qui étudient déjà sérieusement la question reçoivent le renfort de nombre de leurs collègues encore frileux vis-à-vis d'un phénomène qui remet pourtant leur discipline au cœur de la problématique des sciences de la Terre. Le livre de Ch. Frankel, même s'il souffre de quelques faiblesses dans le domaine paléontologique, fournit un bon état de la question en ce qui concerne les aspects géologiques et physico-chimiques de l'impact de la fin du Crétacé. Souhaitons qu'il contribue à convaincre les nombreux sceptiques qui demeurent, tant chez les chercheurs que dans le grand public – tout en gardant en mémoire la remarque désabusée de Max Planck : «Une nouvelle vérité scientifique ne s'impose pas parce que ses adversaires finissent par être convaincus et le déclarent, mais plutôt parce qu'ils disparaissent graduellement et que la génération montante est dès le départ familiarisée avec cette vérité.»

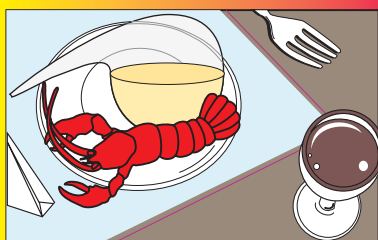
Eric BUFFETAUT

FRANCE INFO et POUR LA SCIENCE

vous invitent
à écouter la chronique
de Marie-Odile Monchicourt :

Info Sciences

Tous les jours
sur **France Info**
à 11 heures 44,
16 heures 21,
18 heures 14,
20 heures 12,
22 heures 21
et 0 heure 51



Les prochains
résultats présentés
dans la rubrique
Science et Gastronomie
seront annoncés sur
France Info
le 28 novembre 1996.



Informatique

L'ordinateur génétique

Jean-Louis Dessalles,
Éditions Hermès.

Le titre du livre de Jean-Louis Dessalles, paru aux éditions Hermès dans la nouvelle collection consacrée aux systèmes complexes, est déjà un avatar d'un algorithme génétique qui se serait appliqué aux deux concepts d'«ordinateur numérique» et d'«évolution génétique». Après croisement, on pouvait obtenir soit «évolution numérique», soit «ordinateur génétique». Il fallait un gagnant ; la raison aidant, le second rejeton a survécu. Toutefois le premier aurait tout aussi bien pu subsister, tant le discours tenu tout au long de l'ouvrage s'articule autour du thème de l'évolution artificielle.

Les techniques utilisées par les concepteurs d'algorithmes génétiques ont été présentées dans plusieurs numéros de *Pour la Science* (voir notamment *Les algorithmes génétiques*, par John Holland, septembre 1992). Disons seulement qu'ils sont généralement utilisés pour trouver par ordinateur de bonnes solutions à un problème sans qu'on donne initialement à la machine d'indication sur la direction où chercher.

Lorsque d'aventure le terme «Évolution» surgit dans une discussion, d'aucuns avancent leur dogme, d'autres leur Darwin ; J.-L. Dessalles, lui, sort son ordinateur et apporte des arguments de poids. Pourquoi les solutions trouvées par la nature sont-elles efficaces ? À propos d'un exemple qui revient tout au long du livre, sortir d'un labyrinthe, l'auteur considère un «génome», une séquence de chiffres binaires, qui code une marche à suivre (le «phénotype»). Puis il montre comment les mécanismes de croisement, de mutation et de sélection (par le temps mis pour sortir du labyrinthe, par exemple) conduisent à observer des évolutions numériques et à commenter des mécanismes évolutifs qui enterrent en une seule page la théorie du lamarckisme. Le balancement permanent entre la théorie darwinienne de l'Évolution et les observations du fonctionnement de l'algorithme génétique artificiel et de ses résultats donne à cet ouvrage tout son sel.

Le livre commence par une présentation du parallèle entre la programmation génétique et l'évolution naturelle, donnant sans pédanterie le cadre, le vocabulaire et les concepts qui seront manipulés ensuite. Simultanément il pose des questions capitales comme «À qui profite l'évo-

lution?» Ici pas d'argutie, seulement du factuel comme «regardez ce que donne mon programme». On voit alors, expérimentalement, qu'une mutation qui se propage est bonne pour la mutation elle-même, par exemple. Bien sûr, le livre de Richard Dawkins *Le gène égoïste* a donné cette conclusion depuis longtemps, mais J.-L. Dessalles arrive à la même conclusion de façon très simple, presque naïve, intuitive. On en vient à soupçonner que les algorithmes génétiques sont bien plus que des jouets que se sont inventés les informaticiens en mal de Nature.

Les chapitres suivants font entrer plus avant dans la technique des algorithmes génétiques : pourquoi les croisements sont nécessaires et sont plus qu'un gadget d'inspiration biologique, comment ils apparaissent chez les êtres vivants, des phénomènes de conjugaison chez les organismes unicellulaires à l'existence de la diploïdie des espèces qui présentent des sexes spécialisés. L'effet de balancement guide le choix des techniques à utiliser pour réaliser les opérations de croisement, par exemple. Les résultats expérimentaux sont alors analysés en termes d'efficacité de survie, et le terme prend alors une signification concrète immédiatement appropriable, même placé dans le cadre de l'évolution naturelle.

En invoquant toujours une légitimité qui lui semble fructueuse, tant au niveau biologique (schémas, gènes) qu'au niveau écologique (individus, espèces), J.-L. Dessalles cherche alors des techniques d'algorithmes génétiques artificiels indépendantes du problème posé. Il est amené à expliquer pourquoi les algorithmes génétiques peuvent être si aptes à résoudre des problèmes difficiles. Ces algorithmes sont particulièrement simples, puisqu'ils mélangent au hasard des gènes, des schémas. La réponse tient dans ce qu'il n'existe pas de dépendance, de corrélation, entre les différentes parties du génome et que l'algorithme va rechercher des solutions partielles en même temps en différents endroits du génome. Ce traitement parallèle intrinsèque de tous les schémas présents à un instant donné dans la population fait de l'algorithme génétique une machine à sélectionner des schémas et non des individus, même si les évaluations se font sur les individus. C'est cette propriété qui a conduit R. Dawkins à écrire que les individus d'une espèce vivante n'étaient que les enveloppes transitoires inventées par les gènes pour passer d'une génération à la suivante : les gènes sont égoïstes.

Les derniers chapitres poussent le bouchon encore plus loin : conservant l'exemple du labyrinthe, l'auteur présente les équilibres ponctués, ce phénomène qui a embarrassé le grand Darwin lui-

même et qui été théorisé récemment par Stephen Jay Gould et Niles Eldredge. L'explication devient soudainement limpide, à la lumière des expériences informatiques. Cette incursion dans les grands équilibres dynamiques permet d'aborder simplement la question : dans un processus d'évolution, qu'est-ce que l'optimalité ?

Enfin nous n'avons pas été déçu de trouver, en fin d'ouvrage, un examen des potentialités, encore à concrétiser, des algorithmes génétiques. Là encore, c'est un ultime exemple et une nouvelle expérience qui sont présentés : comment deux populations (mâles et femelles) peuvent-elles inventer un code de communication afin de mieux se reproduire ? L'invention de ce code est un fait, il n'a pas été mis dans l'algorithme par son concepteur. Quand bien même personne n'a encore conçu un algorithme tel que la fonction qui interprète le génome soit sous le contrôle du génome lui-même, on peut d'ores et déjà se dire : oui, un programme d'ordinateur est capable de nous surprendre !

Daniel COLLOBERT

Biochimie

Polyphénols 94

Éditions de l'INRA, 1995.

Les polyphénols sont des molécules plus familières qu'on ne le soupçonne : ce sont notamment les tanins, avec lesquels les tanneurs rendaient les peaux imputrescibles. Ils sont responsables de l'astringence du thé. Ils font la rudesse des vins jeunes et donnent du corps aux vins vieux.

Construits autour de six atomes de carbone disposés aux sommets d'un hexagone, comme le benzène, avec plusieurs groupes hydroxyles OH liés à certains de ces atomes de carbone, les polyphénols sont omniprésents dans le règne végétal. Protègent-ils les plantes en leur communiquant une astringence qui déplaît aux prédateurs ? C'est une des hypothèses répétitivement avancée dans la communauté des «polyphénologistes», ces biochimistes de tous bords qui se réunissent dans le cadre du Groupe polyphénol.

Groupe sans beaucoup d'équivalent : né à l'INRA en 1972, il a sa lettre, *Polyphénols actualités*, éditée par Augustin Scalbert, il a son président, élu tous les quatre ans (Raymond Brouillard, de l'Université de Strasbourg, vient de céder la place à Joseph Vercauteren, de la Faculté de pharmacie de Bordeaux). Il a ses publi-

cations. Il se réunit tous les deux ans (les XXVIII^{es} Journées internationales se sont tenues à Bordeaux du 15 au 18 juillet 1996), invitant les spécialistes du monde entier pour une rencontre dont les actes sont publiés par les éditions de l'INRA. Il assure des formations, des journées de transfert de technologie, regroupe des chimistes, des pharmaciens, des cosméticiens, des médecins : plus de 1 000 membres dans 30 pays !

Quel autre type de molécules suscite-il tant d'intérêt ? C'est que les polyphénols sont au centre de nombreux phénomènes et réactions d'intérêt industriel ou médical. Le «paradoxe français», qui stipule que les Français du Sud-Ouest sont relativement épargnés par les maladies cardio-vasculaires en dépit de leur alimentation très «contre-indiquée», et le régime méditerranéen, qui fait fureur aux États-Unis depuis que le paradoxe français a été reconnu, ont mis les tanins, abondants dans les vins du Sud-Ouest, au... goût du jour. De là à penser que ces molécules, souvent antioxydantes, pourraient protéger du vieillissement...

Cette nouvelle mode justifie certaines études rapportées dans *Polyphénols actualités*. Si le vin rouge tannique a un rôle cardioprotecteur, comment agit-il ? Les polyphénols initialement présents dans le vin évoluent, réagissent, mais comment ? Dans la dernière vingtaine d'années, les œnologues avaient éludé la question. La «fureur des polyphénols» a eu au moins le mérite de faire avancer les connaissances dans ce domaine.

On étudie ainsi le vieillissement de solutions modèles contenant des anthocyanes (les pigments des fruits) du raisin et de la (+) catéchine, tanin classique du vin : les auteurs observent les réactions qui modifient la couleur et le goût, caractérisant chimiquement les nouveaux composés formés. Dans la même veine, des chimistes italiens présentent un capteur enzymatique en phase organique pour la détermination des polyphénols de l'huile d'olive, également considérée comme bénéfique pour la santé : les chimistes utilisent une de ces enzymes qui transforme les polyphénols en quinones brunes à l'air, provoquant le noircissement des avocats, des pommes ou des champignons... La méthode permet d'étudier des huiles d'olive de diverses qualités : vierge, première pression, extravierge...

Enfin accessible à l'analyse chimique, la chimie des polyphénols se promet de donner des résultats remarquables. Il n'est pas démontré que ces molécules seront une fontaine de jouvence, mais leur étude donnera la clé de mystères du monde naturel : la constitution du liège, la couleur des fleurs...

Jean RICHERT

SCIENCE

8, rue Férou 75278 PARIS CEDEX 06

POUR LA SCIENCE Directeur : Philippe Boulanger. Rédaction : Philippe Boulanger (Rédacteur en chef), Hervé This (Rédacteur en chef adjoint), Françoise Cinotti (Rédactrice - Secrétaire générale de la rédaction), Bénédicte Leclercq, Luc Allemand, Yann Esnault, Philippe Pajot. Secrétariat de Rédaction : Annie Tacquenot, Pascale Thiollier, Marion Aguttes. Direction Marketing et Publicité : Henri Gibelin, assisté de Séverine Merviel. Direction financière : Pierre Lecomte. Fabrication : Jérôme Jalabert, assisté de Delphine Savin. Directeur de la publication et Gérant : Olivier Brossollet.

Ont également collaboré à ce numéro : J.-Ch. Andrau, D. Capellen, S. Chabane, A. Costa, C. Cuvier, B. Debû, J. Fieschi, E. Gachet, A. Gauthier-Picquard, G. Guilbaud, F. Guillemette, L. Goujon, F. Hatton, E. Host-Platret, M. Lé, M. Levraut, N. Manaud, A. Masé, Dr. May-Levin, M.-N. Morin-Ganet, M.-Cl. Mouquet, Cl. Olivier, P. Pfeiffer, P. Potier, Dr. Raynal, H. Rochefort, I. Saillot, X. Sastre, S. Scholl, A. Syrota, J.-M. Vanacker.

SCIENTIFIC AMERICAN Editor : John Rennie. Board of editors : Michelle Press, Timothy Beardsley, Wayt Gibbs, Marguerite Holloway, John Horgan, Kristin Leutwyler, Philip Morrison, Madhusree Mukerjee, Sacha Nemecek, Corey Powell, Ricki Rusting, David Schneider, Gary Stix, Paul Wallich, Philip Yam, Glenn Zorpette. Publisher : John Moeling. Chairman and Chief Executive Officer : John Hanley. Corporate Officers : John Moeling, Robert Biewen, Anthony Degutus.

PUBLICITÉ France

Chef de Publicité : Susan Mackie, assistée de Anne-Claire Ternois, 8 rue Férou 75278 Paris Cedex 06. Tél. (1) 46 34 21 42.

Télex : LIBELIN 202978F.

Télécopieur : 43 25 18 29

Étranger : John Moeling, 415 Madison Avenue, New York. N.Y. 10017 - Tél. (212) 754.02.62

SERVICE DE VENTE RÉSEAU NMPP Henri Gibelin.

DIFFUSION DE LA BIBLIOTHÈQUE POUR LA SCIENCE

Canada : Modulo - 233, avenue Dunbar Mont-Royal, Québec, H3P 2H2 Canada

Suisse : GM Diffusion - Rue d'Etraz, 2 - CH 1027 Lonay

Autres pays : Éditions Belin - B.P. 205, 75264 Paris Cedex 06.

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.», 8, rue Férou, 75278 Paris Cedex 06.

© 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 d'exploitation du droit de Copie (3, rue Hautefeuille - 75006 Paris).

Nos lecteurs trouveront, en pages, centrales, un encart publicitaire Eppendorf et, en pages 18A, 18B, 138A et 138B, des bulletins d'abonnement.