

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.

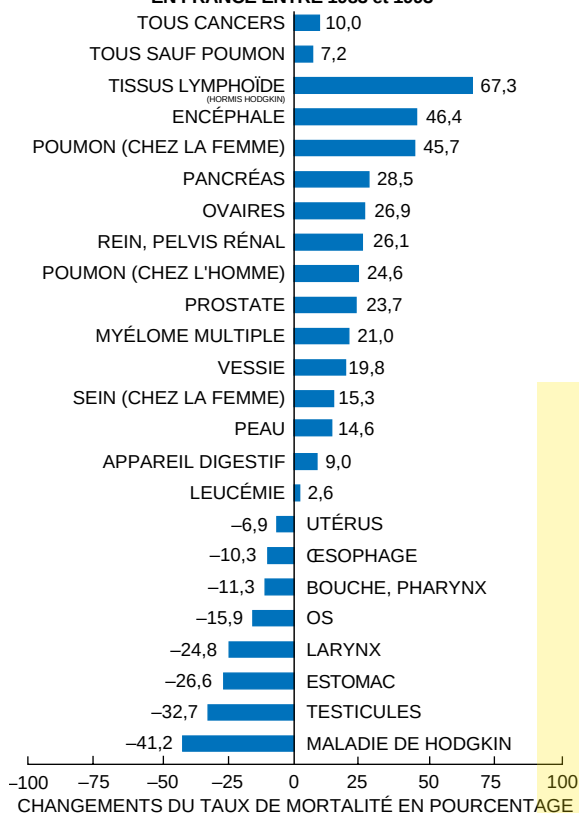
Ces sombres statistiques ne doivent pas masquer des succès exaltants, et non moins réels. Par exemple, une réduction marquée des décès dus à certains cancers, spécifiquement la maladie de Burkitt, le lymphome de testicules, certains cancers des os et des muscles, et toutes sortes de tumeurs malignes 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

#### TENDANCE DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FRANCE ENTRE 1983 et 1993



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.*

**T**ristes 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.