

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*).