

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*.

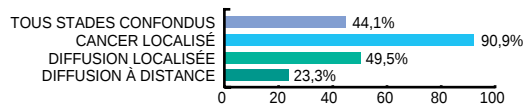
Les signes d'alarme : augmentation du volume de l'abdomen ; rarement des saignements vaginaux anormaux. Chez les femmes âgées de plus de 40 ans, des troubles digestifs sont un signe d'appel. Généralement peu de symptômes.

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.

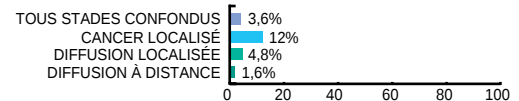
À l'étude : l'imagerie par ultrasons et par scanner pour détecter les cancers précoces.

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.

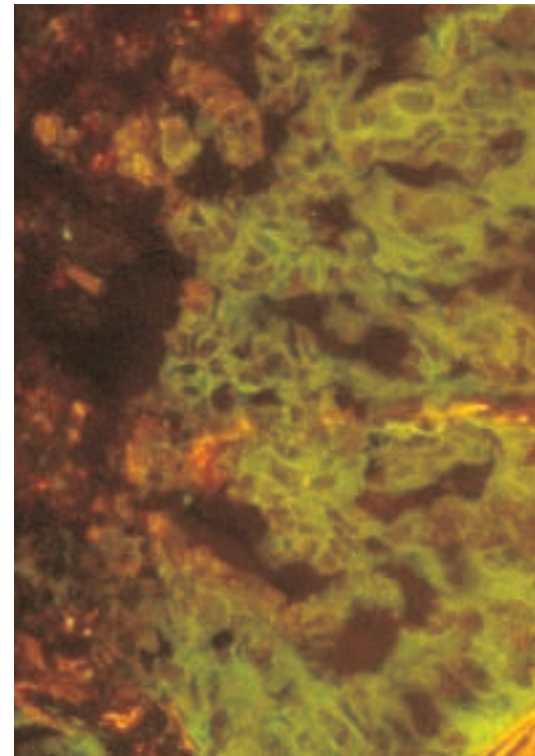
Au début de ce siècle, d'autres médecins ont également cherché des traitements fondés sur les capacités immunitaires, mais aucun n'a obtenu de résultats probants. La relation entre immunité et cancer restait pourtant à l'esprit de beaucoup de cancérologues. Dans les années 1960 et 1970, par exemple, 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

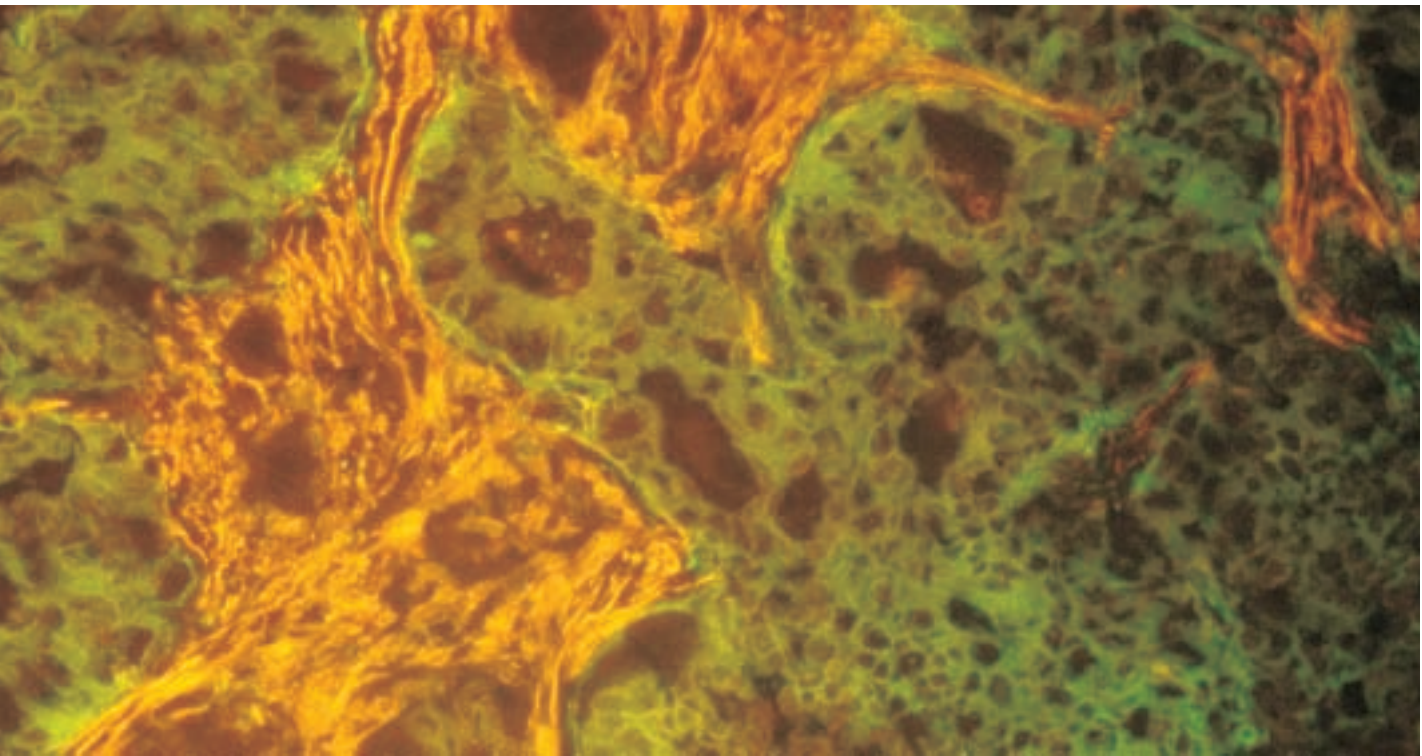
La stratégie anticancéreuse de Coley n'était pas spécifique : elle renforçait l'activité globale de tout le système immunitaire, au lieu de stimuler sélectivement les molécules et les cellules qui s'attaquent aux cellules cancéreuses. Au cours des dix dernières années, les immunologistes ont mis au point 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 Pilar Garin-Chesa Memorial Sloan-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-