




Cellules hors contrôle

Le remède miracle contre le cancer n'est pas pour demain. En particulier, le traitement se complique quand apparaissent les métastases. C'est pourquoi les scientifiques cherchent aujourd'hui à combattre les tumeurs à l'aide d'une palette de stratégies. A l'horizon pointent les premiers succès.

Texte: Erika Meili, Photos: SPL/Keystone (en haut), Hanspeter Bärtschi (en bas).



Deux cellules d'un cancer du col de l'utérus (en haut), équipe médicale au chevet d'un patient (en bas).

Un cancer arrive rarement seul

Pour se propager, une tumeur doit berner un organisme en bonne santé. Comment réussit-elle ce tour de force? C'est ce que se demandent les chercheurs du Pôle de recherche national «Oncologie moléculaire». Leur objectif: développer de nouvelles thérapies.

«Lorsqu'on traite un cancer, le principal problème ce sont les métastases», souligne Jürgen Deka, directeur adjoint du Pôle national de recherche «Oncologie moléculaire» à l'Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC) d'Epalinges. Près de 90 pour cent des décès ne sont en effet pas dus à la tumeur mère, mais à des métastases qu'il est souvent impossible d'opérer ou de traiter dans les tissus alentour ou dans d'autres organes.

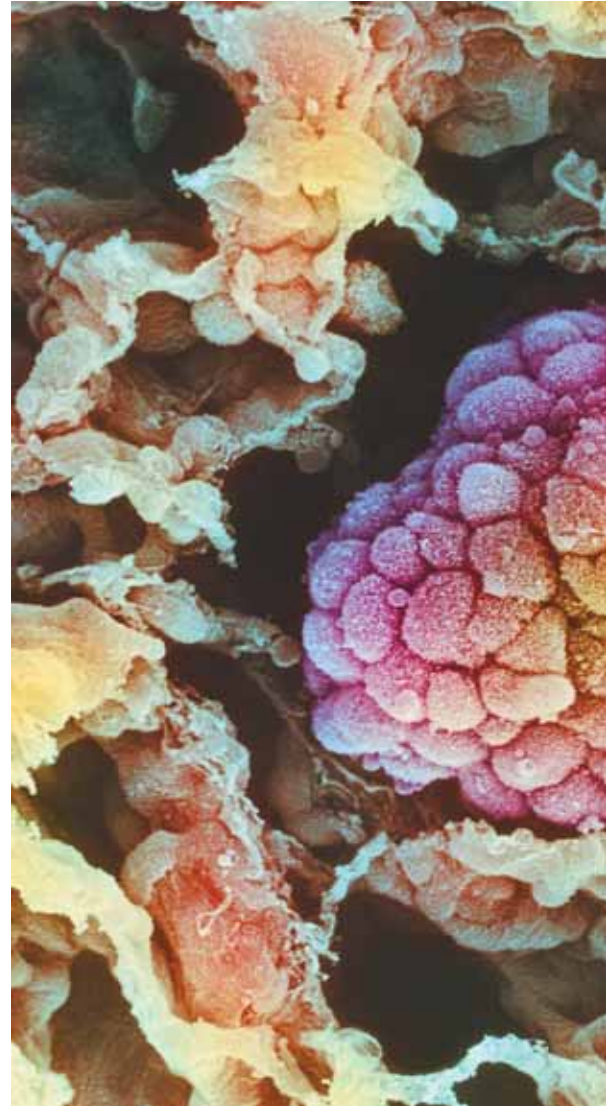
Pour que des métastases se forment, il faut que certaines cellules se détachent de la tumeur primaire, migrent au travers de tissus sains, s'incrudent dans d'autres organes et se reproduisent. Au cours de ces différentes étapes, la tumeur dépend de l'aide des tissus sains. Et sans nutriments et oxygène, une tumeur ne dépasserait guère quelques millimètres cube. «L'interaction entre cancer et hôte est de ce fait au centre de nos travaux de recherche», explique Jürgen Deka.

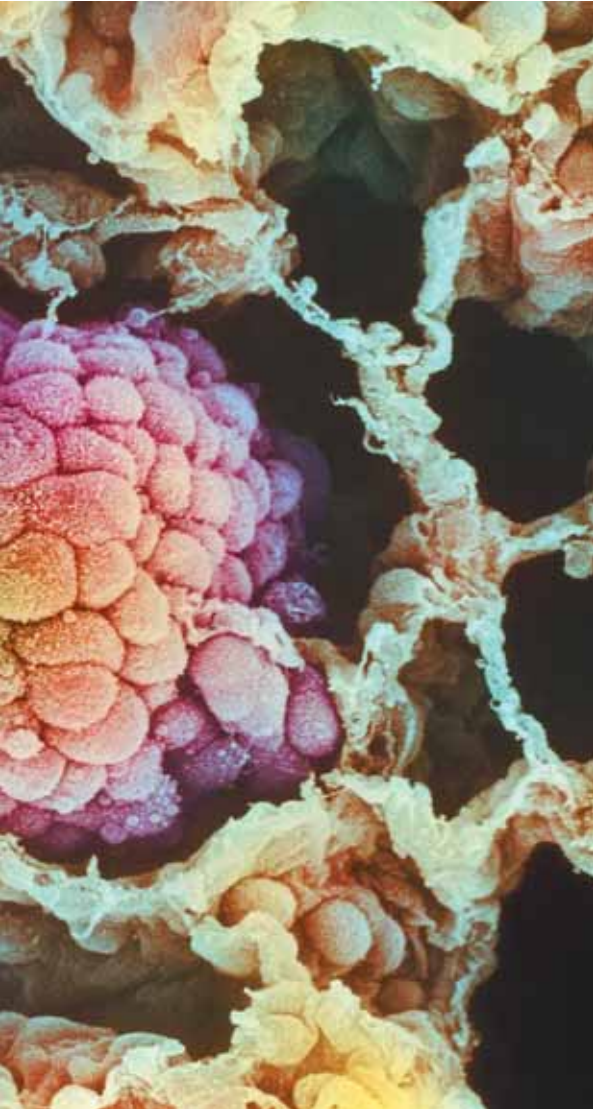
Une parfaite espionne

«On peut comparer le cancer à une plaie qui ne cicatrise jamais», relève Ivan Stamenkovic, professeur de pathologie expérimentale au CHUV à Lausanne. En effet, le cancer déclenche lui aussi une réaction inflammatoire. Des cellules immunitaires et des fibroblastes qui produisent le tissu conjonctif sont recrutés par les cellules cancéreuses, comme pour cicatriser une blessure. Mais la différence est que, sous l'impulsion des cellules tumorales, la cicatrisation ne se réalise jamais: l'activité des cellules immunitaires et des fibroblastes contribue à augmenter le remaniement tissulaire qui à son tour facilite la croissance de la tumeur. «Les cellules cancéreuses sont de parfaites espionnes qui savent manipuler les cellules du tissu hôte pour servir leur dessein», souligne le professeur.

Lorsque la tumeur devient invasive, certaines cellules cancéreuses se déta-

Des cellules cancéreuses se sont déjà détachées d'une petite tumeur (en rose) dans une vésicule pulmonaire (photo en haut). Cellules cancéreuses d'une tumeur de la prostate (photo en bas). Images: SPL/Key





chent et pénètrent les vaisseaux sanguins environnants, où le courant les entraîne vers d'autres organes. Elles se collent alors aux parois des vaisseaux et se divisent. Si elles traversent la paroi vasculaire, elles peuvent coloniser un nouvel organe. Là aussi, elles sont obligées de mettre en place de multiples échanges avec le tissu sain. Durant ce processus, les métastases adoptent souvent de nouvelles propriétés biologiques, ce qui rend le traitement plus difficile encore.

Talents manipulateurs

L'objectif d'Ivan Stamenkovic est d'identifier et de comprendre le fonctionnement des échanges indispensables au cancer lors des interactions tumeur-hôte afin de les cibler avec des médicaments spécifiques. Son équipe étudie l'expression génétique de cellules cancéreuses et celle des cellules environnantes du tissu hôte. Les différences constatées pourraient

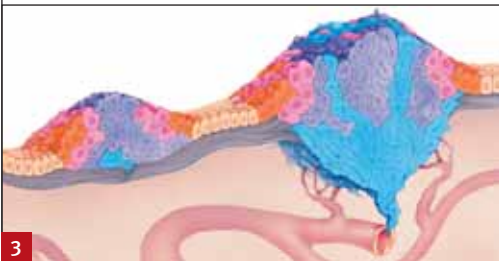
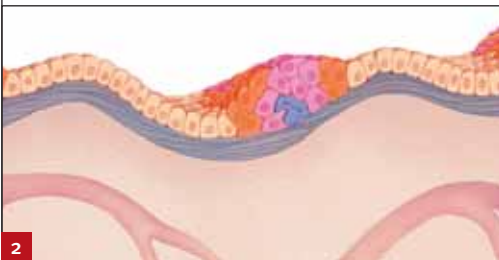
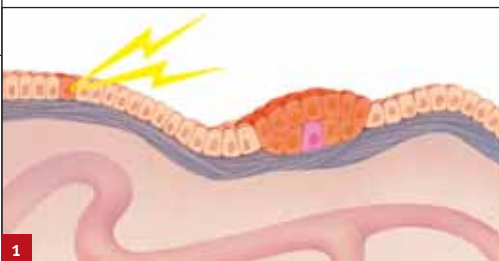
fournir des indices sur les talents manipulateurs des tumeurs malignes.

Les chercheurs examinent ainsi des enzymes et des molécules d'adhésion qui permettent aux cellules tumorales de se frayer un chemin à travers les tissus sains et de se fixer dans un nouvel environnement. Des médicaments capables d'inhiber ces processus permettraient de freiner la progression du cancer, voire de l'enrayer. Mais Ivan Stamenkovic ne promet pas de remède miracle : « Le cancer a de multiples stratégies de survie. Si l'on bloque l'une d'elles, il trouve d'autres moyens. Il faut donc interrompre simultanément différents échanges entre les cellules cancéreuses et leur environnement. »

L'approvisionnement en oxygène et en nutriments est l'une de ces stratégies. A cet effet, les cellules cancéreuses stimulent les vaisseaux sanguins alentour à se développer dans la tumeur, en utilisant



Une maladie génétique



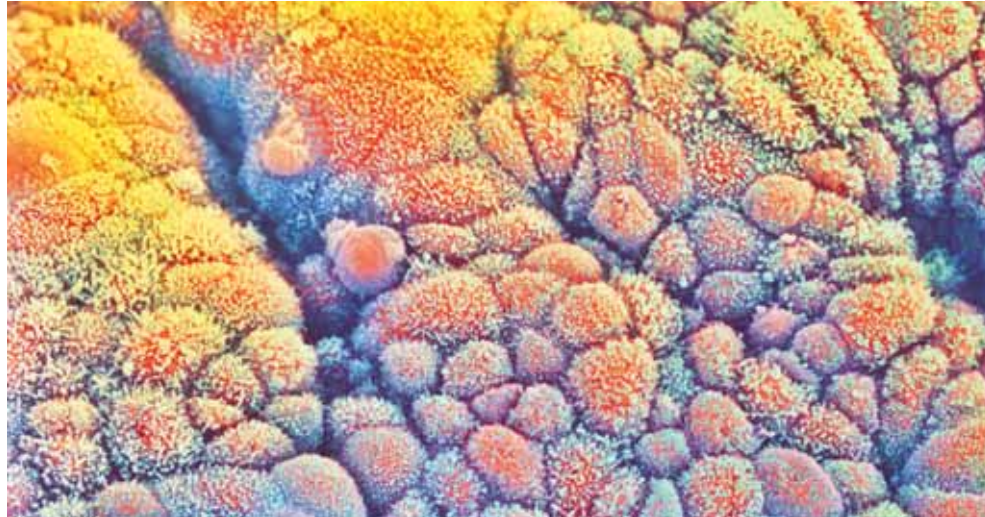
Le cancer débute dans une cellule qui se reproduit de manière incontrôlée (1). Ce processus est déclenché par des mutations génétiques dues notamment au rayonnement, à certaines sub-

stances agressives ou à des erreurs survenues lors de la division cellulaire. Normalement, divers mécanismes de protection empêchent les cellules de se diviser de façon excessive. Celles-ci se tiennent mutuellement en échec en émettant des substances qui les freinent.

Le programme de suicide des cellules (l'apoptose) est un autre mécanisme de protection. Il est activé lorsque l'ADN est endommagé de manière irréparable. Certaines mutations dans les cellules cancéreuses peuvent toutefois bloquer ces mécanismes. Par ailleurs, les cellules tumorales surmontent la capacité limitée des cellules saines à se diviser – une autre protection contre la multiplication cellulaire incontrôlée – et deviennent pratiquement immortelles (2).

Pour que les tumeurs deviennent malignes, elles doivent former des métastases (3). Une évolution dont sont probablement aussi responsables des gènes activés ou désactivés par erreur.

Les personnes prédisposées au cancer ont hérité d'au moins une de ces mutations. Elles sont donc, dès leur naissance, plus exposées à la maladie. A côté du tabagisme, d'une mauvaise alimentation, des expositions excessives au soleil et des influences de l'environnement, l'âge est un autre facteur de risque. Les gens âgés contractent beaucoup plus souvent un cancer que les jeunes. Les mutations se sont en effet amassées au cours de la vie et la réparation de l'ADN de la cellule ne fonctionne plus aussi bien. Et il faut parfois des années, voire des décennies, pour que certaines tumeurs deviennent dangereuses.



différentes substances pour provoquer ce bourgeonnement appelé angiogénèse. «Nombre de ces molécules représentent des points d'attaque possibles pour une thérapie ciblée», affirme Curzio Rüegg, du CHUV et de l'ISREC, qui dirige cette recherche au FNS.

La durée de survie des patients a doublé

Plus de 250 substances inhibant l'angiogénèse chez les animaux de laboratoire ont déjà été décrites et plus de 80 d'entre elles testées chez l'homme. L'un de ces inhibiteurs a été autorisé l'an dernier en combinaison avec la chimiothérapie classique utilisée pour le traitement du cancer métastatique de l'intestin: un anticorps appelé Avastin qui neutralise la protéine VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) produite par les cellules cancéreuses et qui est responsable de la formation de nouveaux vaisseaux. Mais l'Avastin ne soigne pas les patients, il double leur durée de survie. De récentes études ont également démontré son efficacité contre les cancers du sein, des reins et du poumon.

Beaucoup d'autres inhibiteurs de l'angiogénèse à l'efficacité spectaculaire en expérimentation animale se sont révélés décevants lors des essais cliniques. «Les critères classiques, comme la taille de la tumeur ou la durée de survie des patients, ne sont probablement pas assez

Traitements : les stratégies

Selon son type et son stade, un cancer sera traité de différentes manières. Lorsque c'est possible, on procède à l'ablation de la tumeur maligne. Dans le cas contraire, la tumeur sera souvent soumise à des rayons pour détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie peut aussi être utilisée avant ou après une opération: pour réduire la taille de la tumeur ou détruire des cellules cancéreuses résiduelles. Aujourd'hui, les radiothérapies sont plus précises et affectent moins les tissus voisins encore sains.

Si la tumeur a déjà métastasé ou si le risque de métastases est important, il est possible de combiner une intervention chirurgicale et une radiothérapie avec une chimiothérapie. La chimiothérapie est le plus souvent composée de substances actives qui entravent la division cellulaire (cytostatiques) et interviennent de façon indifférenciée dans le métabolisme des cellules à division rapide. Hormis les cellules cancéreuses, celles-ci sont également des cellules saines. Pour cette raison, presque tous les cytostatiques provoquent une chute des cheveux, des nausées et une diminution des globules dans le sang. La chimiothérapie permet de guérir complètement certains cancers, celui des testicules, de l'intestin et le cancer non métastatique du sein notamment.

Afin de réduire les effets secondaires, de nouveaux médicaments toujours plus ciblés ont été développés pour intervenir de façon spécifique dans le métabolisme des cellules cancéreuses. Comme le Glivec, taillé sur mesure pour contrer une forme particulière de cancer du sang, la leucémie myéloïde chronique. Il inhibe une enzyme hyperactive chez les patients atteints. D'autres substances agissent aussi de manière relativement ciblée, en se fixant sur des récepteurs spécifiques des cellules cancéreuses et en empêchant ainsi l'envoi de signaux de croissance. Mais si ces récepteurs sont présents sur des cellules saines, cela peut provoquer des effets secondaires.

Un médicament inhibant la formation de vaisseaux sanguins est efficace contre le cancer de l'intestin (image prise au microscope électronique).

Photo : Hanspeter Bärtschi, image en haut : SPL/Key

fins pour mesurer l'efficacité des inhibiteurs de l'angiogénèse», estime Curzio Rüegg. Afin de mieux comprendre et de quantifier avec exactitude l'effet des différents inhibiteurs de l'angiogénèse, il a pour objectif de développer de nouveaux marqueurs d'inhibition et de destruction des vaisseaux sanguins.

Recherche sur les inhibiteurs de la COX-2

L'équipe que dirige Curzio Rüegg travaille également sur les inhibiteurs de la COX-2, développés à l'origine comme antalgiques pour soulager des affections comme le rhumatisme, par inhibition de l'enzyme COX-2. Cette dernière est produite par le tissu endommagé. Elle déclenche une réaction inflammatoire et accroît les vaisseaux sanguins. Certaines tumeurs en produisent en grandes quantités, d'où un important bourgeonnement de nouveaux vaisseaux. Les chercheurs étudient, en collaboration avec des médecins du CHUV à Lausanne, des tumeurs de la gorge, pour voir si les inhibiteurs de la COX-2 réduisent l'accroissement des vaisseaux sanguins. Ils examinent le tissu tumoral avant et après un traitement de trois semaines.

«Aujourd'hui, nous nous efforçons de travailler aussi vite que possible avec les patients, note Curzio Rüegg. De telles études sont plus importantes que l'expérimentation animale pour le développement de nouvelles thérapies.» Une intense collaboration entre scientifiques effectuant de la recherche fondamentale et médecins est nécessaire pour y parvenir. Et le FNS, avec la priorité qu'il accorde aux patients, y contribue aussi de manière importante. ■

«Plus compliqué qu'un alunissage»

Même si le cancer reste souvent incurable, la recherche a fait de gros progrès, affirme Nancy Hynes, chercheuse en oncologie.



Annette Boutellier (2)



En 1971, le président Nixon annonçait de gros investissements pour vaincre le cancer...

Nancy Hynes: Nixon a déclaré la guerre au cancer et affirmé qu'on pourrait le guérir en l'espace de 25 ans. Exactement de la même manière que les Américains avaient dit qu'ils iraient sur la Lune – ce qu'ils ont réussi à faire. Dans le cas du cancer, nous avons certainement fait de gros progrès, mais nous ne l'avons pas encore vaincu. Cela dépasse de beaucoup les difficultés technologiques d'un alunissage.

Pourquoi est-ce si difficile?

Pour combattre le cancer, il faut comprendre quelles sont les protéines et les mutations génétiques qui contribuent à sa malignité. Puis découvrir quels sont

les processus qui doivent être bloqués pour que les cellules tumorales meurent. C'est ce que nous faisons depuis 30 ans et nous avons beaucoup appris. Les points d'attaque sont plus évidents avec certains cancers, comme la leucémie myéloïde chronique où deux chromosomes s'accrochent l'un à l'autre. La protéine qui en résulte provoque une division incontrôlée des cellules sanguines.

Or aujourd'hui, il est possible de l'inhiber avec le Glivec, un médicament qui enraie la maladie chez de nombreux patients. Mais pour la plupart des tumeurs, il faut rechercher les erreurs dans la structure de l'ADN. Puis réfléchir à la façon dont on pourrait les corriger. Et lorsqu'on y parvient, cela ne signifie pas forcément une guérison complète, car nombre de voies signalétiques ne sont pas sous contrôle.

Quels ont été les plus grands progrès?

Dans le cas du cancer du sein, par exemple, on a développé différentes thérapies concluantes. Grâce au tamoxifène, qui inhibe les tumeurs mammaires avec des récepteurs aux œstrogènes, une patiente peut vivre longtemps sans rechute. Même si la plupart d'entre elles développent une

résistance contre le traitement, il existe entre-temps de nouveaux médicaments qui bloquent la même voie signalétique. On ne peut pas soigner la maladie, mais il est toujours possible d'agir contre elle. C'est ce que l'on aimerait pouvoir faire avec d'autres cancers. Le diagnostic est aussi important. A l'heure actuelle, on découvre les tumeurs du sein plus tôt, grâce aux programmes de dépistage. Mais si le cancer est trop avancé, il devient difficile de le traiter.

Pourquoi n'y a-t-il pas de pilule contre le cancer?

Parce que les différents cancers ont différentes causes. A l'inverse de nombreuses tumeurs mammaires, le cancer de l'intestin, par exemple, ne réagit pas à un traitement contre les œstrogènes. Les personnes qui ont une prédisposition génétique pour un cancer ne développent pas forcément plus souvent d'autres types de cancer. Nous devons donc comprendre les différents mécanismes de chaque type de tumeur pour les combattre.

L'avenir, ce sont donc ces médicaments qui ciblent les mécanismes des cellules cancéreuses?

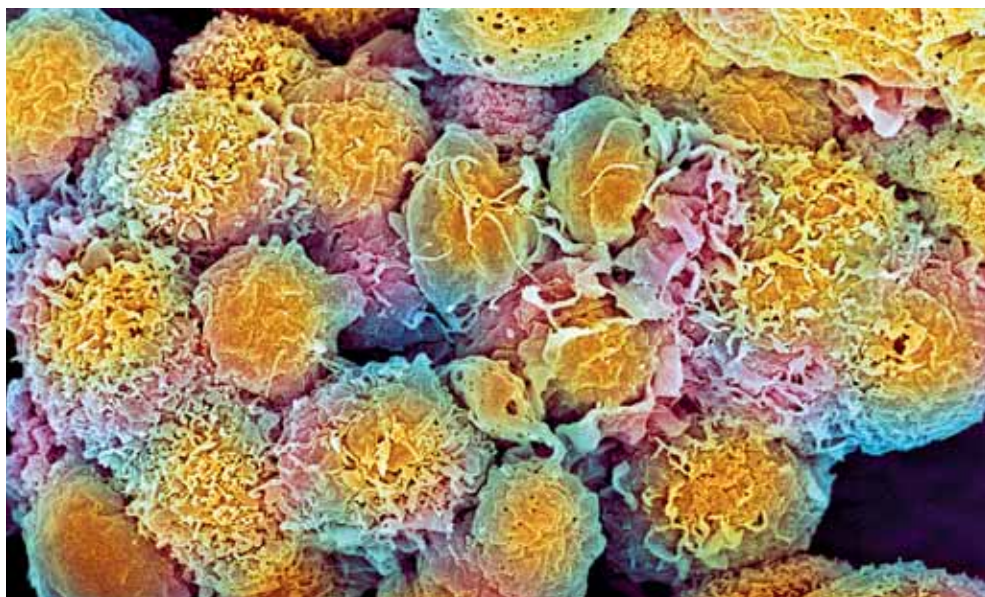
Oui. Nous trouverons peut-être tôt ou tard des voies signalétiques qui jouent un rôle dans tous les cancers. De plus, toutes les tumeurs tissulaires dépendent de la croissance de vaisseaux sanguins. Là aussi, il existe de nombreuses bases prometteuses. Les choses bougent, même si, aux yeux de l'opinion publique, les progrès semblent lents. ■

Nancy Hynes

Nancy Hynes est directrice de recherche à l'Institut Friedrich Miescher, professeure à l'Université de Bâle et a officié entre 2000 et août 2005 au Conseil de la recherche du FNS. Elle étudie les voies signalétiques des cellules cancéreuses pour mieux comprendre le mode d'action de l'herceptine, un médicament qui cible le cancer du sein. Elle a reçu en 2003 le Prix de la Ligue suisse contre le cancer.

Des puces génétiques facilitent les pronostics

A quel point une tumeur est-elle dangereuse? Quelle est la thérapie nécessaire? Une empreinte génétique pourrait fournir une réponse à ces questions et permettre un traitement approprié.



Grâce à des puces génétiques (ci-dessus), il est possible de mieux diagnostiquer la malignité du cancer du sein (à gauche) et ainsi de le traiter de façon appropriée. Image à gauche : SPL/Key. Photo : Stefan Süess/FNS

Même lorsqu'elles se développent dans un même tissu, les tumeurs n'ont pas toutes la même dangerosité, comme le montre l'exemple du cancer du sein. Pour certaines patientes, une ablation de la tumeur suffit. D'autres en revanche ont besoin d'une chimiothérapie pour éviter le développement de métastases.

Jusqu'ici, on a évalué la dangerosité d'un cancer du sein en fonction de certains critères: taille de la tumeur, propagation vers les ganglions lymphatiques et propriétés des cellules tumorales visibles au microscope. Cette estimation pouvant être quelque peu imprécise, il arrive toutefois que, par souci de sécurité, l'on traite par chimiothérapie plus de patientes que nécessaire.

Méthode plus précise

Raison pour laquelle des chercheurs néerlandais ont cherché à développer une méthode de diagnostic plus exacte, en déduisant la malignité d'un cancer du sein en fonction des gènes actifs dans les cellules

tumorales. Ils ont comparé l'activité génétique de tumeurs du sein conservées avec le déroulement de la maladie des patientes auxquelles elles avaient été retirées. Et ont ainsi découvert 70 gènes, dont le degré d'activité présente une corrélation avec la dangerosité du cancer. L'activité de ces gènes peut être mesurée par une puce ADN déjà sur le marché.

Réseau de recherche

Ce test n'a toutefois pas encore fait l'objet de vérifications cliniques. C'est l'objectif de «TRANSBIG», un réseau de recherche regroupant 39 institutions dans 21 pays et dont fait partie le Pôle de recherche national «Oncologie moléculaire», avec Mauro Delorenzi, de l'ISREC et de l'Institut suisse de bioinformatique à Epalinges. L'essai devrait démarrer fin 2005 et inclure environ 5000 patientes. Mauro Delorenzi est responsable de l'assurance qualité de l'analyse des données.

Entre-temps, Mauro Delorenzi et ses collaborateurs ont développé leur propre méthode d'analyse de l'activité génétique

des tumeurs du sein et obtenu un résultat intéressant. Sur un échantillon de 500 tumeurs du sein, ils ont comparé leur test de l'activité génétique des tumeurs avec une des méthodes de diagnostic traditionnelles qui se base sur les propriétés et la forme des cellules tumorales et de leur noyau.

Pas parfaitement reproductible

Cette méthode traditionnelle n'est pas parfaitement reproductible et classe en plus près de 40 pour cent des tumeurs dans un groupe de dangerosité moyenne, pour lequel on ne sait pas encore très bien quel serait le traitement le plus adéquat.

Le test de Mauro Delorenzi a permis de partager cet ensemble de tumeurs en deux groupes. «Le groupe intermédiaire est apparemment un mélange de tumeurs dangereuses et de tumeurs inoffensives, explique-t-il. Avec les méthodes classiques, il est difficile de les distinguer.» Ce qui ne remet cependant pas en question la valeur des méthodes traditionnelles. Selon lui, le mieux pour estimer la dangerosité du cancer est de combiner le profil de l'activité génétique avec les facteurs classiques comme la taille de la tumeur et la propagation vers les ganglions lymphatiques. ■

Guérir par ses propres moyens

Il arrive que le corps humain élimine un cancer grâce à son seul système immunitaire.

La recherche s'efforce de mettre ce mode de guérison à disposition d'autres patients.



Hanspeter Bättschi

Le système immunitaire réussit parfois à faire reculer le cancer et à l'éliminer complètement. Très rares, ces guérisons spontanées font néanmoins espérer une nouvelle forme de traitement: l'immunothérapie.

C'est une catégorie de globules blancs particuliers, les lymphocytes T, qui jouent probablement un rôle décisif dans la guérison spontanée: ils identifient les cellules tumorales et les tuent. Mais pourquoi cette défense immunitaire échoue-t-elle si souvent? Comment lui donner un coup de pouce? Voilà les questions que se posent Pedro Romero, Daniel Speiser et leur équipe de l'Institut Ludwig de recherche sur le cancer à Lausanne, dans le cadre du Pôle de recherche national «Oncologie moléculaire».

Premier obstacle: à l'inverse des germes pathogènes, les cellules cancéreuses ne sont pas «étrangères» à l'organisme et donc difficilement identifiables par le système immunitaire. Cette reconnaissance est toutefois possible avec certaines cellules cancéreuses dans la mesure où elles possèdent à la surface d'autres complexes protéiques que les cellules saines. Pour les lymphocytes T, ces complexes protéiques (appelés antigènes) constituent des signaux que certains d'entre eux peuvent reconnaître. Deuxième obstacle: la mise en route d'une réponse immunitaire efficace exige que les lymphocytes T entrent en contact avec l'antigène et qu'ils se multiplient. Les scientifiques cherchent donc à identifier de nouveaux antigènes tumoraux et à favoriser leur reconnaissance par les lymphocytes T. Récemment, ils ont réussi à stimuler fortement la formation de certains lymphocytes T antitumoraux chez huit

patients atteints d'un cancer métastatique de la peau. Ils ont mélangé des antigènes tumoraux produits par synthèse chimique avec de l'ADN bactérien et un peu d'huile minérale. Cette émulsion a été injectée aux patients par voie sous-cutanée. L'ADN bactérien et l'huile minérale ont déclenché une inflammation locale qui a activé le système immunitaire. Les chercheurs ont ensuite étudié en détail la réponse immunitaire au vaccin pour savoir combien de lymphocytes T antitumoraux s'étaient formés, quels étaient leur durée de vie, leur degré d'agressivité et leur capacité d'identifier les cellules cancéreuses. «Notre objectif est d'augmenter le nombre de lymphocytes T antitumoraux ainsi que leur durée de vie et d'améliorer leur performance, explique Pedro Romero. Les lymphocytes T des patients qui guérissent spontanément présentent une réponse immunitaire particulièrement efficace.»

Stratégie bénéfique

Une autre stratégie consiste à augmenter les lymphocytes T antitumoraux en laboratoire. Les cellules T spécifiques sont sélectionnées, multipliées en culture puis injectées aux patients. Cette stratégie pourrait s'avérer particulièrement bénéfique pour des patients souffrant de grosses tumeurs qu'on ne peut combattre qu'à grand renfort de cellules T. En dépit de leurs succès, les scientifiques lausannois ne pensent pas développer à court terme un vaccin applicable à n'importe quel cancer. «Nous testons séparément chaque possibilité sur un petit groupe de patients sélectionnés, note Pedro Romero. Avant de parler de traitement, laissons le temps à la recherche de nous guider sur cette voie!» ■