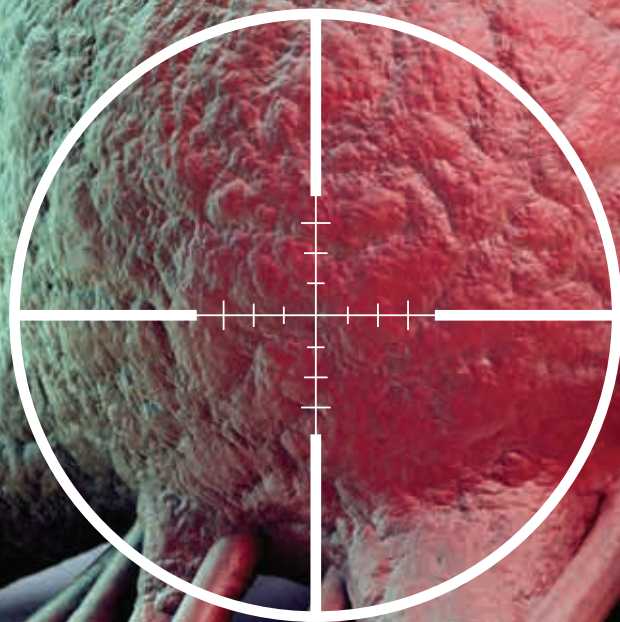



MÉDECINE

CANCER

LE NOUVEAU RAPPORT DE FORCE

BIEN QUE LES VARIATIONS RESTENT IMPORTANTES SELON LES LOCALISATIONS, LE CANCER TUE DE MOINS EN MOINS DEPUIS VINGT ANS. L'ESPOIR DE LE TRANSFORMER EN UNE MALADIE CHRONIQUE DEVIENT D'ACTUALITÉ GRÂCE À L'ÉMERGENCE DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS RÉSULTANT D'UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DE LA MALADIE. PRÉSENTATION





Anticorps monoclonaux, anticorps bispécifiques, CAR T cells, inhibiteurs de tyrosine kinase: les nouveaux traitements anti-cancer qui entrent sur le marché ou sont sur le point de l'être se multiplient. Les résultats sont souvent spectaculaires mais généralement confinés à certains types de cancers en attendant des études sur des populations de patients plus larges. L'occasion de faire le point sur le sujet avec Pierre-Yves Dietrich, professeur au Service d'oncologie du Département de médecine interne des spécialités (Faculté de médecine) et responsable du service et du centre d'oncologie des Hôpitaux universitaires de Genève. Entretien.

Campus: Le cancer est-il en passe de devenir une maladie chronique?

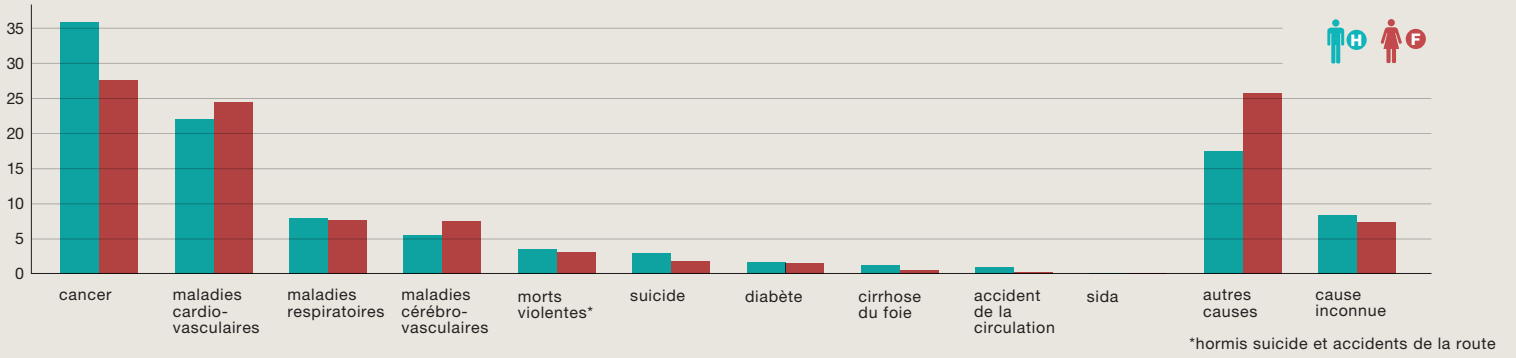
Pierre-Yves Dietrich: Le cancer ne désigne pas une seule mais des centaines, voire des milliers de maladies différentes. La médecine est déjà capable d'en guérir définitivement environ la moitié, parfois depuis plusieurs décennies, grâce aux traitements conventionnels (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) administrés seuls ou en association. C'est le cas notamment du cancer du testicule, qui est vaincu dans 97% des cas, même avec des métastases dans le cerveau. On guérit également de nombreux patients souffrant de leucémie aiguë, notamment lorsqu'il s'agit d'enfants, ainsi qu'une proportion non négligeable de lymphomes, les tumeurs des ganglions, ou encore de cancers du sein.

DES PATIENTS ONT VU LEUR MALADIE PASSER DU STATUT DE « RAPIDEMENT MORTEL » À « CHRONIQUE »

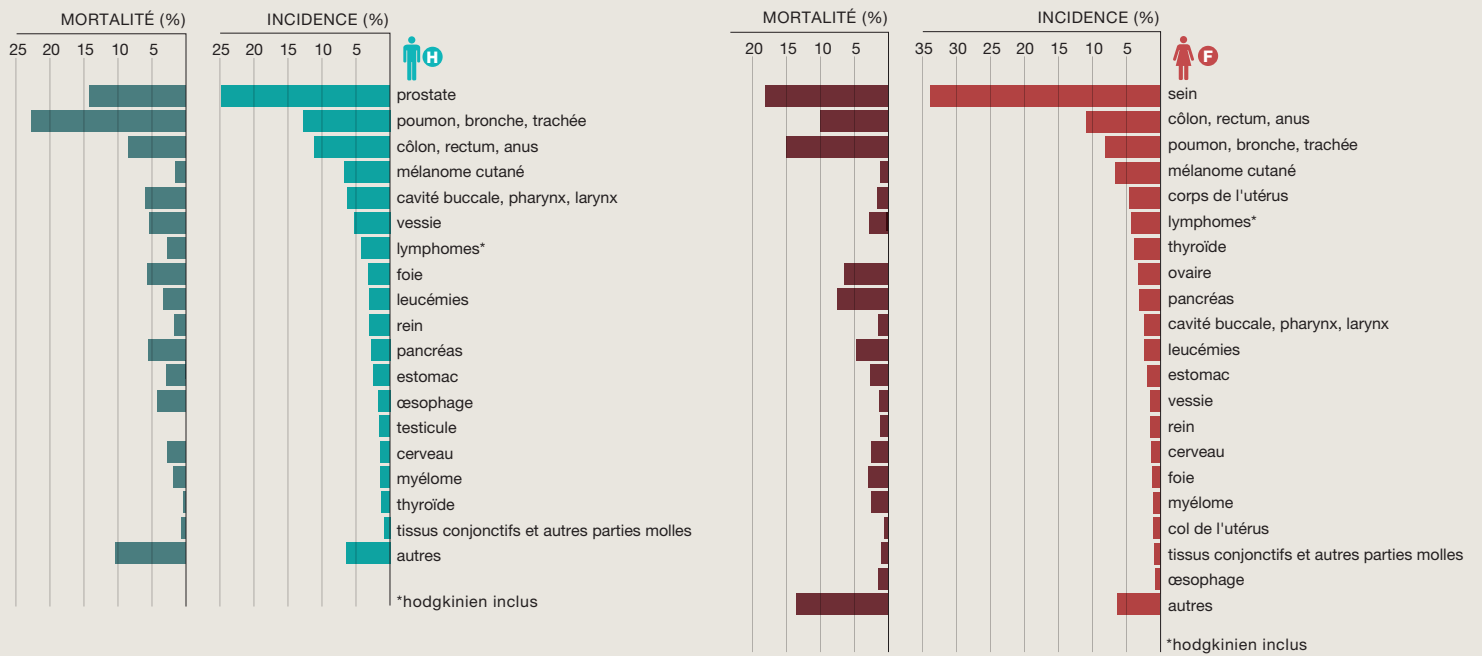
Qu'en est-il de l'autre moitié des patients?

A l'autre extrême, on trouve une catégorie très importante de patients (grosso modo un quart d'entre eux) qui, malgré tous les progrès réalisés ces dernières années, développent des cancers contre lesquels on est encore très démuni et qui les emportent parfois en quelques mois. Et puis, il y a le dernier groupe de patients qui, grâce notamment aux nouvelles molécules apparues sur le marché ces deux dernières décennies, ont en effet vu leur maladie passer du statut de « rapidement mortel » à « chronique », c'est-à-dire une maladie avec laquelle on peut vivre de nombreuses années sans qu'elle ait pour autant totalement disparu. Ce groupe est en constante progression grâce aux progrès en sciences médicales.

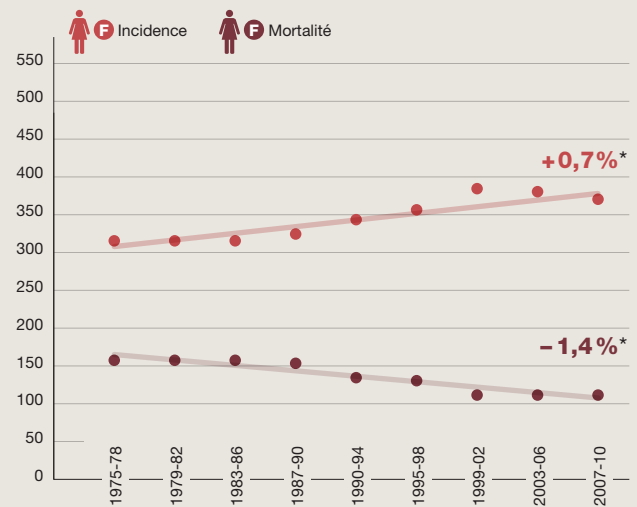
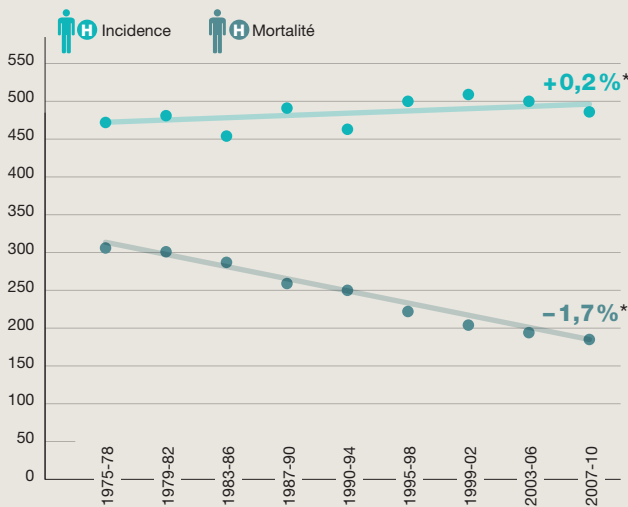
RÉPARTITION DES DÉCÈS PAR CAUSE, GENÈVE 2007-2010 (%)



RÉPARTITION DES CAS DE CANCER PAR LOCALISATION, GENÈVE 2007-2010



ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ PAR CANCER À GENÈVE DE 1975 À 2010
TAUX ANNUEL POUR 100 000 PERSONNES



* Changement annuel

Comment expliquer ces différences entre patients ?

Les deux principales caractéristiques des cancers sont l'hétérogénéité et l'instabilité génétique. En d'autres termes, les cellules tumorales mutent sans arrêt. Elles changent au cours du temps mais peuvent aussi diverger entre elles au sein d'une même tumeur ou d'un même patient. Ces variations incessantes rendent les cancers, selon les cas, plus ou moins agressifs et plus ou moins capables de contourner les attaques du système immunitaire visant à contrôler leur croissance. Par ailleurs, les défenses naturelles dont nous disposons contre la prolifération de ces cellules devenues anarchiques n'ont pas la même efficacité chez tout le monde.

Un article, paru dans la revue « Science » du 2 janvier 2015, estime que dans la majorité des cas de cancer, la cause serait la simple « malchance », due à des mutations survenues au hasard dans l'ADN.

Qu'en pensez-vous ?

C'est un article qui divise la profession. Il est vrai qu'à chaque division, une cellule doit dupliquer 3 milliards de bases et qu'elle commet en moyenne quelques centaines d'erreurs généralement corrigées par un système prévu pour cela. Mais il arrive que cela ne soit pas suffisant et que, par hasard, certaines mutations apparaissent dans le « bon » ordre pour transformer une cellule normale en cellule tumorale.

Cependant, les auteurs présentent une analyse purement mathématique qui ne tient pas compte des facteurs environnementaux pouvant favoriser ces mutations (fumée, virus, etc.). Les prochains mois verront sûrement apparaître des données relativisant cette vision un peu catégorique.

Quelle est la différence entre les « nouvelles thérapies » et les anciennes ?

Les chimiothérapies ont été développées dès les années 1950 de manière empirique sur la base de leur toxicité sur les cellules vivantes (lire en page 35). Les nouveaux médicaments anti-cancer, et c'est ça la véritable révolution, sont le résultat direct de la recherche médicale qui a permis au cours de ces dernières décennies une meilleure compréhension des interactions, nombreuses et complexes, entre les tumeurs et leur environnement. En plus de celles qui sont déjà commercialisées depuis vingt ans, une grande quantité de nouvelles molécules sont à l'étude, avec, pour certaines, des résultats spectaculaires contre certaines formes de la maladie. Nous disposons aujourd'hui déjà en routine d'une panoplie de 150 médicaments environ, sans parler des approches conventionnelles que sont la chirurgie et la radiothérapie.

Quelles sont les molécules qui ont révolutionné l'oncologie ?

L'une des premières à être arrivée sur le marché, dans les années 1990, est l'imatinib (mieux connu sous son nom commercial de Glivec). Cet inhibiteur de tyrosine kinase interrompt une des voies de signalisation qui permet à l'information de circuler de la membrane de la cellule tumorale à son noyau, le siège de son ADN devenu instable. Il coupe en quelque sorte le cancer de son environnement et permet de contrôler la leucémie myéloïde chronique avec une efficacité redoutable. Il y a 20 ans, cette maladie était responsable de 80% des greffes de moelle osseuse, une procé-

ture coûteuse, très lourde et potentiellement dangereuse. Ce chiffre est tombé à 1%. Et il existe aujourd'hui toute une série de molécules ayant des modes d'action complémentaires pour traiter cette forme de leucémie.

Y a-t-il d'autres types de traitements ?

On peut citer les anticorps monoclonaux qui s'attaquent aux récepteurs situés sur la membrane des cellules cancéreuses et les bloquent à la manière d'un chewing-gum

que l'on collerait sur une serrure (lire en page 26). Il en existe déjà quelques dizaines sur le marché dont de nombreux sont dirigés contre certaines formes de cancer. Ces produits ont le grand avantage de s'attacher fermement à une cible très spécifique, ce qui limite les effets secondaires mais sans les éliminer totalement. L'un des plus connus, le rituximab (administré depuis 1997), a révolutionné le traitement de la quasi-totalité des lymphomes. Quant au trastuzumab (prescrit depuis 1998 contre le cancer du sein), il vise un récepteur que l'on trouve également sur les cellules cardiaques, d'où une certaine toxicité pour cet organe. Dans la constellation des anticorps monoclonaux se trouvent aussi les anticorps de type « cargo » qui sont des molécules combinant la tête chercheuse (l'anticorps) à une chimiothérapie. Ainsi, cette dernière entre sélectivement dans la cellule tumorale et épargne la cellule normale. Deux anticorps de ce type sont arrivés sur le marché (contre le cancer du sein et le lymphome), mais une dizaine d'autres vont suivre. Enfin, on peut mentionner les anticorps bispécifiques qui ont la capacité de bloquer non pas un mais deux récepteurs différents sur la même cellule, ce qui augmente grandement leur spécificité. Cette nouvelle classe de médicaments peut également s'attacher, d'un côté, à un tueur

« LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTI-CANCER, ET C'EST ÇA LA VÉRITABLE RÉVOLUTION, SONT LE RÉSULTAT DIRECT DE LA RECHERCHE MÉDICALE »



Bio express

Pierre-Yves Dietrich

Fonction : Professeur ordinaire à la Faculté de médecine de Genève et médecin-chef du Service d'oncologie aux Hôpitaux universitaires de Genève

Naissance : Le 26 avril 1958 à Fribourg

Nationalité : Suisse et française

Formation : A l'Université de Genève, l'Institut Gustave Roussy de Villejuif et l'Institut Pasteur à Paris

Vie privée : il est marié et père de deux enfants

**CAMPAGNE ANTITABAC
À BOMBAY, EN INDE, 2008.**

LA CIGARETTE EST LA PRINCIPALE CAUSE DE PLUSIEURS TYPES DE CANCER, COMME CEUX DU POUMON.

ÉRADIQUER LE TABAGISME AURAIT AUTANT D'EFFETS QUE LES DÉPISTAGES ET TRAITEMENTS RÉUNIS

du système immunitaire (un lymphocyte T) et, de l'autre, à une cible que le globule blanc n'aurait pas vu tout seul (lire en page 28).

La presse parle beaucoup depuis deux ans d'«immune checkpoint inhibitors». De quoi s'agit-il?

Quand il fait face à un agent pathogène, le système immunitaire a la capacité de développer une grande armée de globules blancs pour l'éliminer. Une fois le nettoyage accompli, il freine l'inflammation et réduit ses troupes à quelques sentinelles qui conservent en mémoire l'identité du microbe. Ce phénomène est régi par les postes de contrôle (checkpoint). Le problème, c'est que certaines cellules tumorales envoient des faux signaux signifiant «je ne suis plus là». Berné, le système immunitaire les croit et baisse sa garde. Des molécules inhibant ces postes de contrôle et relançant le système immunitaire permettent de déjouer cette ruse. Deux de ces produits ont été introduits sur le marché. Ils sont particulièrement utiles pour le traitement des formes sévères de mélanome et des résultats de ces derniers mois montrent leur potentiel dans un grand nombre d'autres cancers (poumon, vessie, lymphomes, rein, etc.).

Qu'en est-il des stratégies thérapeutiques qui ne sont pas encore arrivées sur le marché mais pourraient l'être ces prochaines années?

L'un des traitements les plus passionnants actuellement en phase clinique est celui à base de CAR T cells. Ce sont des lymphocytes T, prélevés sur le patient, qui sont génétiquement modifiés de manière à exprimer à leur surface des anticorps monoclonaux dirigés contre un récepteur spécifique au cancer visé. Ces globules blancs tueurs, munis de leurs têtes chercheuses, sont ensuite réinjectés dans le patient. Les CAR T cells offrent les avantages des deux systèmes de défense naturelle : la faculté des anticorps à se lier fortement à leur cible et l'efficacité des lymphocytes T à non seulement tuer leur victime mais aussi à la chercher partout dans l'organisme et à en conserver l'identité en mémoire. Si jamais le patient fait une rechute, ces CAR T cells peuvent se multiplier et détruire de nouveau le cancer. Ces cellules sont aussi équipées d'un système d'autodestruction au cas où elles deviendraient dangereuses pour le patient. C'est de la science-fiction, je vous l'accorde, mais elle est en train de s'écrire au jour le jour. Une étude clinique parue dans le *New England Journal of Medicine* du 16 octobre 2014 a par exemple obtenu des taux de réponse et de survie incroyables chez des patients atteints de leucémies réfractaires à tous les traitements et en principe condamnés à court terme. Sur 30 personnes traitées, 27 ont vu tous les signes du cancer disparaître.

Ces «CAR T cells» sont indiqués pour tous les cancers?

Non. Dans le cas d'un cancer particulièrement instable, il suffit que les cellules tumorales mutent de façon à modifier la structure de leur antigène ou à ne plus l'exprimer pour que les CAR T cells deviennent inopérants. L'anticorps qui est greffé dessus ne peut en effet pas évoluer – pour l'instant du moins. S'il passe les études cliniques, ce type de traitement enrichira donc la panoplie déjà importante des oncologues.

Ces nouveaux traitements sont-ils chers?

Oui, très. Probablement trop. Le prix de ces médicaments s'explique en partie par le fait qu'ils sont le fruit de recherches longues et coûteuses, mais aussi par les règles de mise sur le marché construites progressivement par le monde économique et politique. Mais, pour rester dans le domaine de la santé, il faut garder à l'esprit que ces produits coûtent à la société moins que les arrêts de travail injustifiés, la prescription d'antidépresseurs ou encore les traitements anti-cancer inappropriés qui, paradoxalement, se multiplient à cause des progrès scientifiques.

C'est-à-dire?

En oncologie, nous sommes de plus en plus confrontés à une pression de la part des malades, de la famille et de la société qui ne comprennent plus que la médecine soit encore souvent mise en échec alors que l'on entend parler sans cesse de progrès extraordinaires dans les traitements, surtout contre le cancer. Cela se traduit par une demande pour le test diagnostique ou le traitement de trop dont on sait qu'ils n'apporteront rien de plus (ou pas grand-chose). Tout cela risque de remplacer des échanges avec la famille par des considérations techniques et d'engendrer davantage de coûts. Mais le problème est complexe car en médecine, il n'y a pas de certitude à 100% et nous ne savons pas toujours prédire exactement qui va bénéficier d'un traitement. C'est probablement à ce moment-là que le choix d'un traitement doit être intégré dans la vision du patient sur sa propre vie.

Ces évolutions ont-elles modifié votre pratique de la médecine?

Je ne fais plus le même métier qu'il y a 25 ans. À mes débuts, l'oncologie était une petite branche, le cancer une maladie honteuse dont on ne parlait pas et dont la plupart des patients mouraient. Aujourd'hui, c'est une discipline très importante en médecine, les patients n'ont plus les mêmes tabous et les progrès en termes de survie et de qualité de vie sont considérables. Le défi désormais, pour les oncologues, est de trouver la bonne stratégie pour soigner chaque patient.





Le nombre de nouveaux traitements qui débarquent sur le marché chaque année – et cela ne va pas s'arrêter de sitôt – nous oblige à une formation continue intensive et à une spécialisation progressive.

Y a-t-il de plus en plus de cancers dans le monde ?

L'augmentation du taux de survie des patients et le vieillissement de la population ont fait grimper la prévalence (le taux de personnes dans une population ayant eu un cancer au cours de leur vie). L'ensemble donne l'impression, un peu biaisée, qu'il y a des tumeurs partout autour de nous. Ce n'est pas vrai. Nous ne vivons pas dans un monde qui change tout ce qui vit en cancer. Cette maladie reste la première cause de mortalité dans les pays occidentaux, mais le risque absolu de la développer a en réalité très peu augmenté depuis cinquante ans. Certains sous-types deviennent plus fréquents, d'autres moins. Cela dit, il y a une chose qui pourrait profondément diminuer la prévalence des cancers et sa charge pour la société.

De quoi s'agit-il ?

La disparition du tabagisme, disons, pour rester réaliste, en deux ou trois générations. S'il ne fallait faire qu'une seule chose en santé publique, ce serait ça. L'impact serait énorme sur le cancer et toutes les autres grandes maladies de notre temps. Peut-être autant que dépistages et traitements réunis.

Le dépistage n'est-il pas justement la clé pour détecter les cancers de manière précoce et les traiter avec succès ?

Ce n'est pas toujours aussi simple. Les premières campagnes de dépistage ont été mises en place il y a 50 ans dans une population non éduquée et n'aimant pas parler du cancer. L'impact a été massif, notamment contre le cancer du sein. Aujourd'hui, la population est très médicalisée et informée. Elle ira spontanément se faire contrôler en cas de doute. Démontrer les bénéfices du dépistage systématique devient plus ardu et l'on voit pointer le spectre du sur-diagnostic et donc du sur-traitement de tumeurs qui ne seraient jamais devenues malignes. Ce problème est particulièrement frappant dans le dépistage du cancer de la prostate dont l'impact est très limité, en tout cas dans une population éduquée, mais qui est potentiellement responsable de beaucoup d'ennuis chez les patients, à cause des traitements, et de surcoûts.

Faut-il abandonner dès lors le dépistage ?

Certainement pas. Le dépistage doit se poursuivre, en tout cas pour certains cancers et dans certaines conditions, mais il devrait être perfectionné et, surtout, davantage individualisé. Il doit tenir compte des prédispositions génétiques, du mode de vie et de l'environnement de chacun. On parle beaucoup de traitement personnalisé, le dépistage doit le devenir aussi. Développer une seule technique de dépistage pour tous apparaît aujourd'hui aussi dénué de sens que d'espérer développer un traitement anti-cancer universel.

SUCCESS STORY

LA LONGUE MARCHÉ DES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES

LES ANTICORPS MONOCLONAUX FONT PARTIE DES NOUVELLES MOLÉCULES LES PLUS PROMETTEUSES DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER. IL A FALLU PRÈS D'UN SIÈCLE POUR PASSER DU RÊVE À LA RÉALITÉ

L'anticorps, c'est l'avant-garde du système immunitaire inné. Le soldat de première ligne censé nous protéger contre toute agression venue de l'extérieur comme de l'intérieur. Il neutralise les toxines, s'attache aux agents infectieux, déclenche la réponse immunitaire, mobilise les globules blancs. Pas étonnant, dès lors, qu'on ait imaginé, dès la découverte de cette protéine complexe il y a plus d'un siècle, de l'exploiter pour en faire une arme thérapeutique. Mais de l'idée d'un médicament à sa réalisation, le chemin a été long.

Selon un article paru dans la revue *Biofutur* du mois de mars 2014 et rédigé par Vincent Ossipow, chargé d'enseignement au Département de biochimie (Faculté des sciences), les médecins japonais Kitasato Shibasaburō et allemand Emil von Behring conçoivent, en 1890 déjà, un remède antibactérien basé sur du sérum (liquide sanguin filtré) d'animaux exposés au préalable à des agents infectieux et contre lesquels ils ont développé des anticorps.

Peu après, ayant remarqué la faculté des anticorps à se lier à des cibles très spécifiques, le médecin allemand Paul Ehrlich, prix Nobel de médecine en 1908, propose de les diriger contre les microbes et les cellules cancéreuses. Il imagine même de les « charger » avec des médicaments afin d'augmenter encore leur efficacité. Mais ces différentes tentatives n'aboutissent pas. A cette époque, on ne dispose, au mieux, que de mélanges d'anticorps – c'est-à-dire dirigés contre plusieurs cibles différentes et non pas une seule (lire définition ci-contre) – et qui plus est d'origine non humaine – prélevés

sur des animaux de laboratoire. Un tel matériel ne prête pas à des applications thérapeutiques à grande échelle.

Lignée immortalisée Les choses commencent à changer avec la découverte des anticorps monoclonaux. En 1975, le biologiste allemand Georges Köhler et le biochimiste argentin César Milstein mettent au point une méthode pour « immortaliser » les lymphocytes B, les cellules qui produisent les anticorps. En d'autres termes, il est désormais possible de créer, à partir d'une seule cellule originelle, une

population de lymphocytes qui produisent tous le même anticorps, dirigé contre la même cible, ce qui était impossible à obtenir jusque-là.

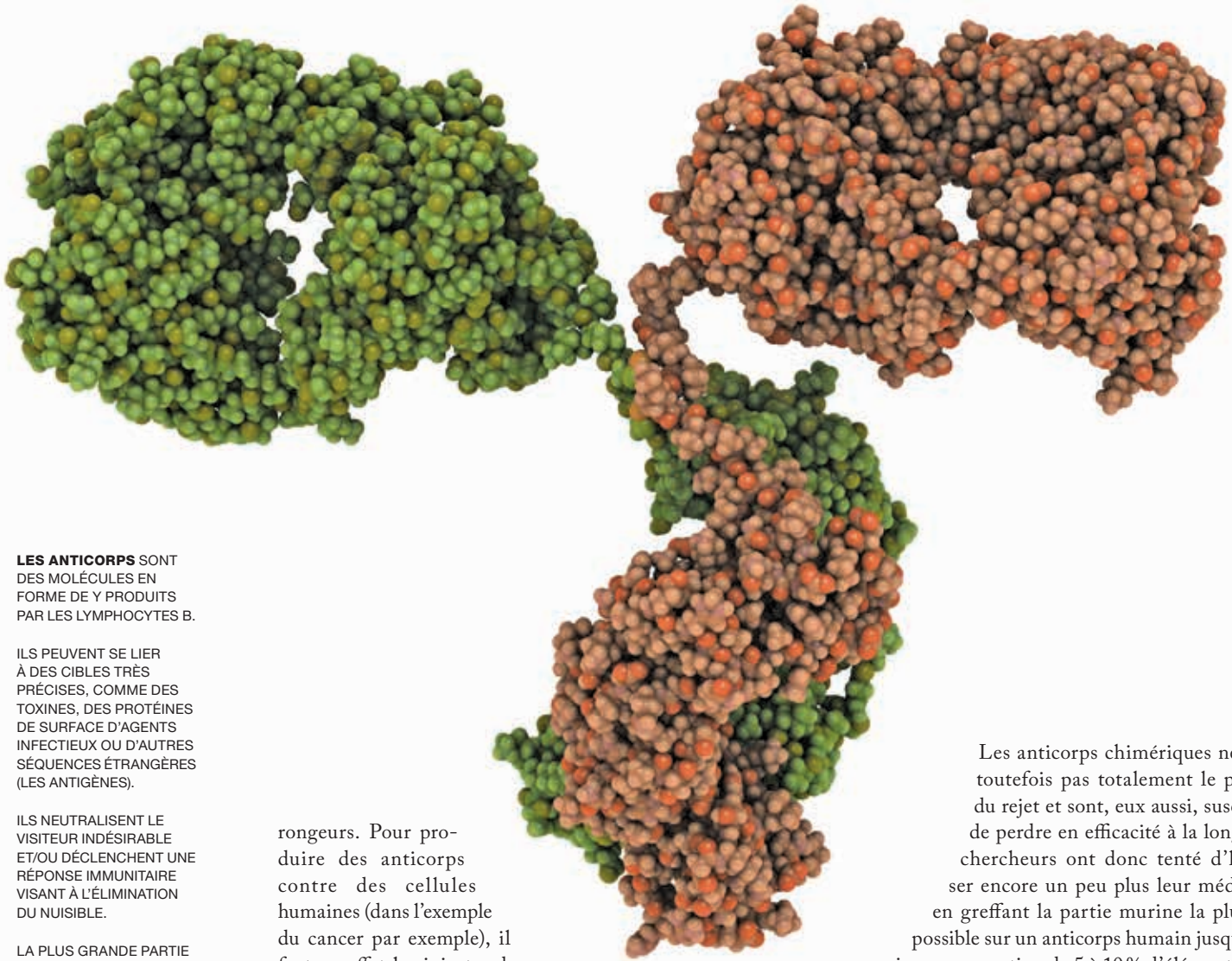
Dans un premier temps, la découverte offre aux scientifiques un outil d'investigation puissant qui est aujourd'hui encore très utilisé dans tous les secteurs de la recherche biomédicale, notamment dans les méthodes d'identification et de localisation de protéines (*western blot* et immunohistochimie).

L'idée d'utiliser les anticorps pour le développement de traitements n'est cependant pas abandonnée. Le prin-

cipe est simple. Il s'agit d'identifier à la surface de l'organisme responsable d'une maladie (agent pathogène, cellule tumorale, etc.) une protéine ou un fragment de molécule (antigène) qui lui soit propre puis de développer les anticorps monoclonaux correspondants. Ces derniers, en principe, s'accrochent alors à leur cible et déclenchent une réaction immunitaire qui aboutit à l'élimination du nuisible.

Le problème, c'est que les premiers anticorps monoclonaux sont d'origine murine, c'est-à-dire qu'ils sont issus de

**EN 1890 DÉJÀ,
ILS PROPOSENT
UN REMÈDE
ANTIBACTÉRIEN
BASÉ SUR DU SÉRUM
D'ANIMAUX EXPOSÉS
À DES AGENTS
INFECTIEUX**



AFP

LES ANTICORPS SONT DES MOLÉCULES EN FORME DE Y PRODUITS PAR LES LYMPHOCYTES B.

ILS PEUVENT SE LIER À DES CIBLES TRÈS PRÉCISES, COMME DES TOXINES, DES PROTÉINES DE SURFACE D'AGENTS INFECTIEUX OU D'AUTRES SÉQUENCES ÉTRANGÈRES (LES ANTIGÈNES).

ILS NEUTRALISENT LE VISITEUR INDÉSIRABLE ET/OU DÉCLENCHENT UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE VISANT À L'ÉLIMINATION DU NUISIBLE.

LA PLUS GRANDE PARTIE DE LA STRUCTURE DES ANTICORPS EST CONSTANTE. À L'EXTRÉMITÉ DE DEUX DES TROIS BRAS SE TROUVE UNE PETITE PARTIE DITE VARIABLE.

LE CORPS HUMAIN DISPOSE D'UNE IMMENSE BIBLIOTHÈQUE D'ANTICORPS QUI PERMET DE RÉPONDRE À UNE GAMME TOUT AUSSI VASTE D'AGRESSEURS.

EN PRÉSENCE D'UN ENVAHISSEUR, LES ANTICORPS MOBILISÉS PAR L'ORGANISME FORMENT UNE POPULATION MIXTE DITE POLYCLONALE QUI PEUT SE LIER À DIFFÉRENTS SITES À LA SURFACE DE L'INTRUS ET AMÉLIORER AINSI LA RÉPONSE IMMUNITAIRE.

LORSQU'UN SEUL LYMPHOCYTE B EST ISOLÉ, STABILISÉ PUIS CLONÉ, ON PEUT LUI FAIRE PRODUIRE UN TYPE UNIQUE D'ANTICORPS. ON PARLE ALORS D'ANTICORPS MONOCLONAUX.

rongeurs. Pour produire des anticorps contre des cellules humaines (dans l'exemple du cancer par exemple), il faut en effet les injecter dans un organisme étranger.

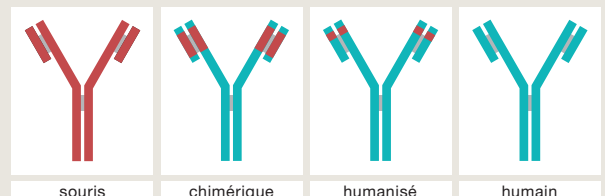
Résultat : l'anticorps murin, utilisé sur un patient humain, est reconnu comme un corps étranger et entraîne, paradoxalement, la production d'anticorps humains anti-souris. Les premiers essais cliniques provoquent de sévères effets secondaires, en général de type allergique, allant, dans certains cas, jusqu'au décès, rappelle Vincent Ossipow. Ces complications ont entraîné l'échec commercial de tous les anticorps murins (et pas mal de difficultés dans les start-up de l'époque), à l'exception d'un seul, l'OKT3. Cet immunodépresseur, administré lors de transplantations d'organes, est aussi le premier anticorps monoclonal autorisé sur le marché américain en 1985. Peu utilisé, ce produit n'est actuellement plus en vente.


Humanisation des anticorps Pour minimiser les risques de rejet, les scientifiques se sont alors tournés vers les chimères qui sont des anticorps humains sur lesquels a été greffée la petite partie variable, la seule qui se lie à l'antigène, prélevée sur les anticorps de souris. Le résultat est un anticorps pour un tiers murin et deux tiers humain. Vendu depuis 1997, le médicament anti-cancer rituximab fait partie de cette génération de produits. Utilisé contre certains lymphomes, cet anticorps se situe régulièrement dans le top 10 mondial des ventes de produits pharmacologiques et a déjà rapporté des dizaines de milliards de francs.


Les anticorps chimériques ne règlent toutefois pas totalement le problème du rejet et sont, eux aussi, susceptibles de perdre en efficacité à la longue. Les chercheurs ont donc tenté d'humaniser encore un peu plus leur médicament en greffant la partie murine la plus petite possible sur un anticorps humain jusqu'à obtenir une proportion de 5 à 10% d'éléments murins contre 90 à 95% d'éléments humains. Le trastuzumab, prescrit contre le cancer du sein, est un exemple d'anticorps « humanisé ».

La dernière étape, logiquement, a consisté à produire des anticorps totalement humains. Cela a été rendu possible par le développement de technologies de pointe dont celle des souris génétiquement modifiées afin de produire des anticorps humains et non murins. Ces molécules devraient en principe être invisibles pour le système immunitaire humain et donc parfaitement tolérées par l'organisme. Il existe déjà plusieurs médicaments de ce type sur le marché, comme l'anti-inflammatoire adalimumab.

ÉVOLUTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX



 Séquences murines

 Séquences humaines

NOUVELLES MOLÉCULES

LES BISPÉCIFIQUES, MOLÉCULES AMBIDEXTRES

DANS LA GRANDE FAMILLE DES ANTICORPS MONOCLONAUX, LES BISPÉCIFIQUES CONNAISSENT UN ESSOR IMPORTANT. UNE ENTREPRISE BIOTECH ISSUE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE EST DANS LES « STARTING-BLOCKS »

Un anticorps possède deux bras. Il serait dommage de ne pas en profiter. C'est exactement cette idée qui a présidé au développement des anticorps bispécifiques, une nouvelle classe de médicaments dont les tout premiers représentants, dirigés contre certains types de cancer, viennent d'entrer sur le marché et dont des dizaines d'autres se trouvent à différents stades de développement. Parmi eux, une molécule en phase préclinique, conçue par le *spin-off* de l'Université de Genève Novimmune, qui vise des formes de leucémie et de lymphomes.

Les anticorps bispécifiques sont des anticorps manipulés de manière à ce que chacun de leurs deux bras puisse se lier à un antigène différent. Les avantages sont multiples. De telles molécules peuvent en principe opérer de manière nettement plus spécifique en ciblant non pas un, comme le font les anticorps monoclonaux conventionnels, mais deux types de récepteurs situés à la surface de l'organisme que l'on veut éliminer. Les risques de toucher des cellules saines, non visées par la thérapie, diminuent d'autant. Les bispécifiques peuvent aussi s'accrocher à des antigènes appartenant à deux organismes différents (la future victime et une cellule tueuse du système immunitaire, par exemple). Cette stratégie permet de rapprocher de manière artificielle des entités biologiques qui ne le feraient pas naturellement.

Un anticorps de rongeur Le premier médicament de cette classe a été approuvé en Europe en 2009 déjà mais c'est un cas particulier. Il s'agit du catumaxomab qui se lie d'un côté à un marqueur propre aux cellules du cancer de l'ovaire et, de l'autre, aux lymphocytes T. Ces derniers sont des cellules tueuses du système immunitaire secondaire

mobilisées en général contre les infections bactériennes ou virales et pour lesquelles les tumeurs ne représentent pas une victime habituelle.

« Ce médicament de première génération est fabriqué à partir d'anticorps non humains [lire en page 26], explique Nicolas Fischer, responsable de la recherche à Novimmune. La structure principale de la molécule est un hybride rat-souris. Du coup, il est reconnu comme un corps étranger et provoque, chez de nombreux patients, un phénomène de rejet qui aboutit à sa destruction. Au bout d'un certain temps, cette réaction est trop rapide pour que le médicament ait le temps d'exercer son effet. Les traitements sont généralement assez courts. »

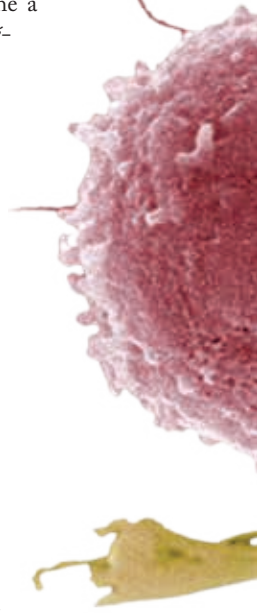
Pour l'instant, le catumaxomab est autorisé comme remède contre les épanchements abdominaux (ascites) causés par le cancer de l'ovaire. Il fait cependant l'objet d'essais cliniques pour d'autres indications comme le cancer de l'ovaire lui-même et le cancer de l'estomac.

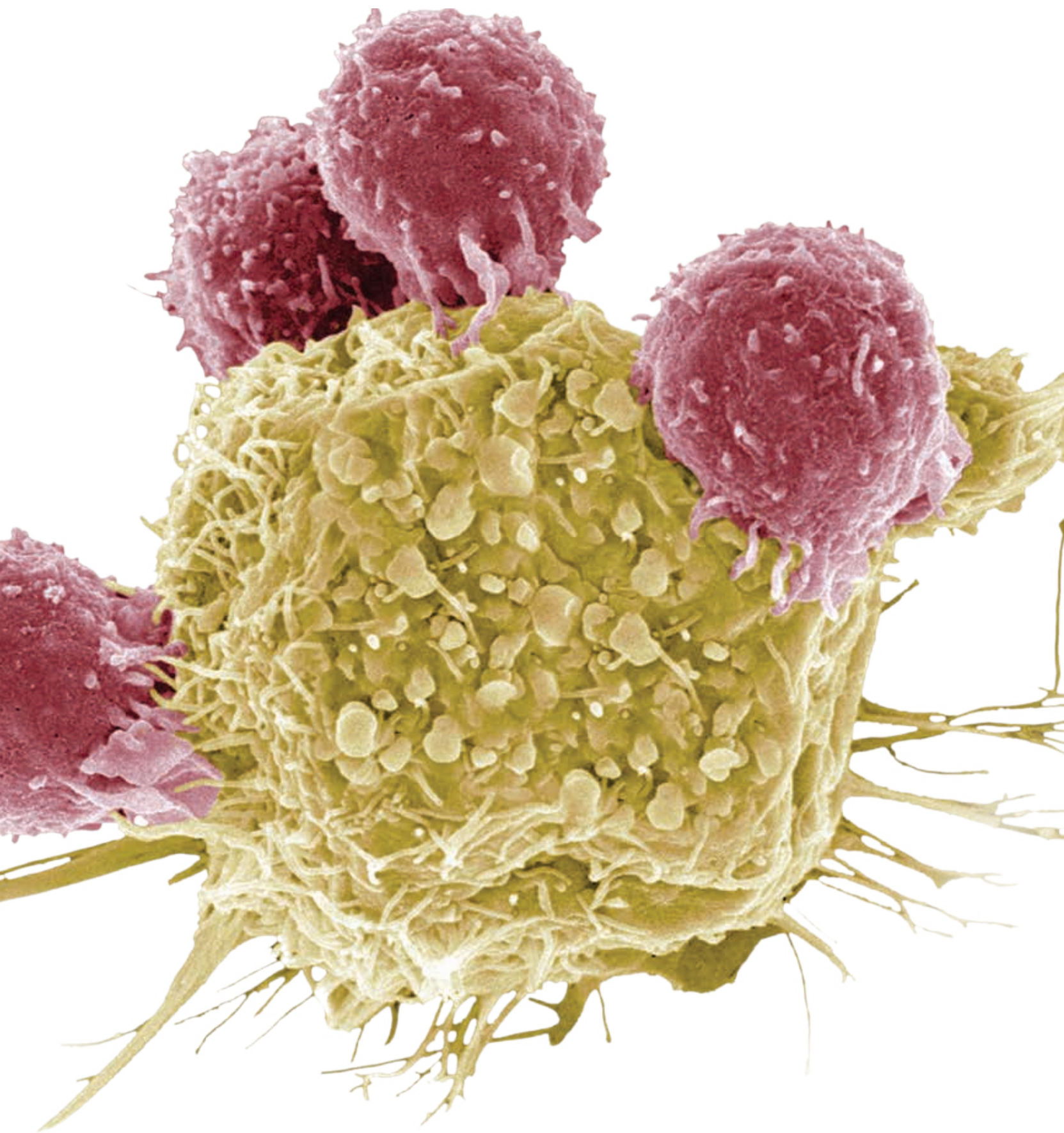
CETTE STRATÉGIE PERMET DE RAPPROCHER DE MANIÈRE ARTIFICIELLE DES ENTITÉS BIOLOGIQUES QUI, SANS CELA, NE LE FERAIENT PAS NATURELLEMENT

Réduit au strict minimum L'anticorps bispécifique qui a véritablement tiré le champ en avant est le blinatumomab, entré sur le marché américain en décembre 2014. Pour minimiser les problèmes de rejet, sa structure a été réduite au strict minimum : des deux bras initiaux, il ne reste plus que les extrémités actives reliées entre elles par un « pont » flexible. La petite taille de la molécule pose néanmoins un problème de demi-vie. Le médicament ne

survit en effet que quelques heures dans l'organisme, contre plusieurs semaines pour les anticorps plus grands. C'est pourquoi il doit être administré en continu aux patients durant plusieurs semaines.

L'action du blinatumomab consiste à lier les lymphocytes T aux lymphocytes B qui sont à l'origine de certains types de





lymphomes ou de leucémies. Le médicament est actuellement autorisé contre une forme rare de cancer du sang (la leucémie aiguë lymphoblastique) et seulement sur des patients n'ayant pas pu être soignés par un traitement classique. Les essais cliniques sur 185 patients ont montré, dans ce cas, une rémission complète dans 77% des cas. Le produit semble aussi efficace contre d'autres tumeurs du système circulatoire. Des études cliniques sont en cours pour s'en assurer.

Un pipeline bien rempli *«Actuellement, des dizaines d'anticorps bispécifiques se trouvent à différents stades de tests cliniques et pourraient arriver sur le marché au cours de la prochaine décennie, poursuit Nicolas Fischer. La grande majorité d'entre eux sont dirigés contre le cancer, qui est devenu une cible classique de ces médicaments mais ce n'est pas la seule.»*

Selon un article paru en ligne en février dans la revue *Drug Discovery Today*, au moins huit autres anticorps bispécifiques actuellement en essai clinique de phase I ou II (sur III) ont un mécanisme d'action consistant à utiliser les lymphocytes T pour éliminer des cellules tumorales dans le sang, le sein, la prostate, le poumon, l'estomac, les intestins ou encore le côlon.

L'anticorps bispécifique en développement chez Novimmune, lui, tente de déjouer une de ces ruses dont les cancers ont le secret. Dans certains cas, en effet, les cellules tumorales émettent abondamment à leur surface un signal pouvant se traduire par «ne me mangez pas». Résultat : la machinerie immunitaire, bernée, ne les reconnaît pas comme des entités indésirables et les laisse proliférer. Ce sont les protéines transmembranaires CD47 qui produisent ce signal. Et les patients dont des tumeurs expriment à leur surface cette molécule de manière excessive ont des pronostics particulièrement défavorables.

Le problème, c'est que le CD47 ne représente pas une cible idéale. Il est en effet également présent sur les cellules saines et il n'est pas forcément souhaitable ni efficace de les bloquer elles aussi. C'est pourquoi les chercheurs de Novimmune ont décidé de développer un anticorps bispécifique qui se lie, d'un côté, au CD47 et, de l'autre, à l'antigène CD19 propre aux cellules responsables de certaines formes de cancer du sang et des ganglions (les lymphocytes B). Par ailleurs, l'anticorps conserve sa fonction initiale qui consiste à recruter un globule blanc dont le rôle est de «manger» les nuisibles.

Comme n'importe quel autre anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD19, cette molécule s'attaque à tous les lymphocytes B, malades ou sains. Ce n'est certes pas idéal, mais le corps humain peut se passer de ces cellules un certain temps. Plus important, le médicament ne touche pas aux cellules souches, nichées dans la moelle osseuse et qui peuvent reconstituer le stock une fois le traitement terminé.

L'anticorps bispécifique genevois bénéficie des dernières avancées de la recherche et est intégralement humain (lire ci-contre). Il ne contient aucune séquence provenant d'une

DEPUIS DIX ANS, LE SECTEUR A CONNU UN BOOM SPECTACULAIRE. PLUS DE 50 FORMATS D'ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ONT ÉTÉ CRÉÉS

autre espèce et ne peut pas être différencié d'un anticorps humain «normal», ce qui devrait lui assurer une excellente tolérance de la part des patients. Ce résultat a été atteint grâce à une approche originale publiée le 12 février par l'équipe de Novimmune dans la revue *Nature Communications*. L'un des auteurs, Séverine Fagète, a d'ailleurs été récemment engagé au Département de pathologie et immunologie (Faculté de médecine).

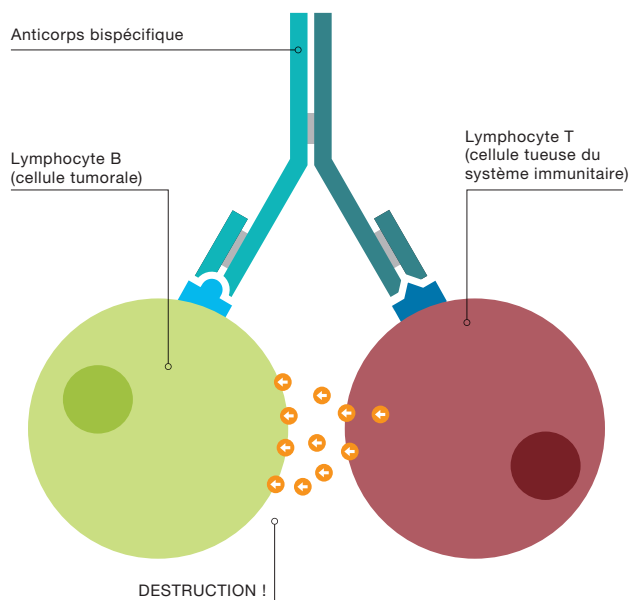
Boom spectaculaire *«La commercialisation des anticorps bispécifiques, dont le concept remonte aux années 1970, a mis du temps à se développer, constate Nicolas Fischer. Notamment en raison des difficultés à obtenir un produit stable et, surtout, à mettre au point une production industrielle. Mais, depuis dix ans, le secteur a connu un boom spectaculaire. Plus de 50 «formats», ou architectures, d'anticorps bispécifiques ont été créés, ce qui a permis de régler certains problèmes, des entreprises ont été fondées et rachetées, parfois pour plus d'un milliard de francs.»*

Il est trop tôt pour connaître le destin des anticorps bispécifiques dans la pratique de la médecine. Il est plus que probable que, dans un premier temps, ils soient utilisés de manière complémentaire aux traitements conventionnels que sont la chimio et la radiothérapie et, dans certains cas, aux médicaments à base d'anticorps monoclonaux dont la commercialisation est beaucoup plus avancée.

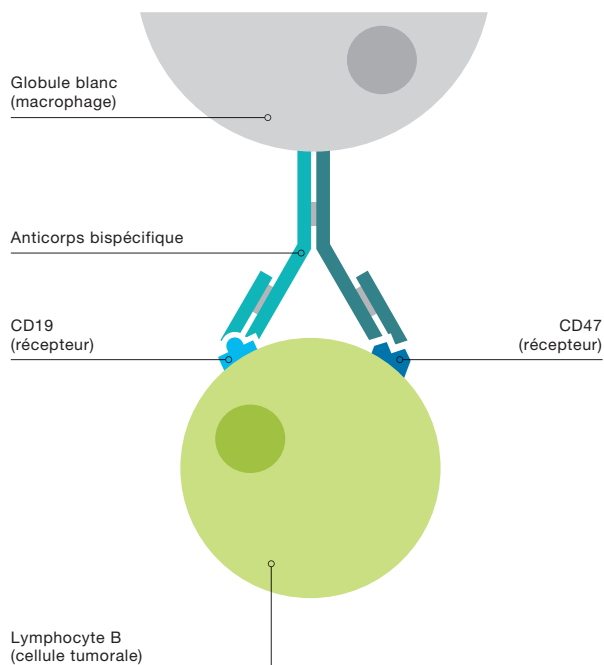
Par ailleurs, les effets secondaires des anticorps bispécifiques ne peuvent pas être totalement négligés. En principe, ces produits, ceux des générations les plus avancées du moins, devraient être bien tolérés. En raison de leur spécificité, leur effet dans l'organisme peut s'avérer toutefois particulièrement puissant et pas forcément toujours dans la direction souhaitée. Le blinatumomab provoque ainsi dans 15% des cas une «toxicité neuronale» dangereuse qui peut être fatale. En fait, la plupart des effets adverses des deux anticorps bispécifiques actuellement sur le marché sont causés par les cytokines, des substances libérées par les lymphocytes T dans leurs efforts pour venir à bout de leurs victimes. Ils disparaissent en général après la fin du traitement.

DEUX APPLICATIONS POSSIBLES DES ANTICORPS BISPÉCIFIQUES

1. RECRUTEMENT DE CELLULES TUEUSES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE VERS LES CELLULES CANCÉREUSES



2. CO-ENGAGEMENT DE DEUX RÉCEPTEURS ET RECRUTEMENT DE CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE (GLOBULES BLANCS)



NOVIMMUNE, DES MONOCLONAUX AUX BISPÉCIFIQUES

La société Novimmune a été fondée en 1998 par Bernard Mach, aujourd'hui professeur honoraire à la Faculté de médecine. A l'origine, elle était destinée à faire fructifier les résultats obtenus par le chercheur et son équipe dans le domaine des maladies inflammatoires et auto-immunes pour lesquelles ils avaient identifié un certain nombre de cibles thérapeutiques. L'approche la plus prometteuse à cette époque consistait à développer des anticorps monoclonaux, une classe de médicaments qui connaît aujourd'hui un succès spectaculaire. Ces molécules ont l'avantage de pouvoir se lier à une cible très précise pour la bloquer. Dans un premier temps, le spin-off genevois s'est concentré sur le développement de produits innovants tout en utilisant sous licence des technologies de production d'anticorps mises au point par

d'autres entreprises.

En suivant cette stratégie, Novimmune a mis au point une poignée de molécules, dont deux, dirigées contre des désordres du système immunitaire, font actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II (l'avant-dernière avant l'autorisation de mise sur le marché).

Travailler avec des technologies appartenant à d'autres ajoute des contraintes financières et de liberté dont les dirigeants de l'entreprise ont finalement souhaité se défaire. En 2009, ils décident de se doter d'une technologie propre pour la production des anticorps monoclonaux.

En 2010-2011, les anticorps bispécifiques, qui sont des anticorps qui se lient à deux cibles plutôt qu'à une seule comme les monoclonaux, connaissent un développement scientifique et industriel fulgurant.

Forte de son expérience dans l'immunothérapie, Novimmune se lance à son tour dans ce nouveau champ de recherche en maîtrisant cette fois-ci elle-même la production de ses produits.

C'est ainsi que les activités de la société genevoise, jusqu'ici concentrées sur l'immunologie et l'inflammation, s'étendent au cancer, notamment avec un anticorps bispécifique (un anti CD47/CD19, dirigé contre certaines formes de cancer du sang ou du système lymphatique) actuellement en phase de développement préclinique.

Aujourd'hui, l'entreprise possède sept produits dans son pipeline, cinq anticorps monoclonaux et deux bispécifiques, et emploie environ une centaine de personnes. L'investissement total dans l'entreprise s'élève à environ 270 millions de francs, dont 60 millions sont

tombés en 2014, soit la deuxième plus importante levée de fonds en Suisse l'année dernière, selon le magazine *startupkicker.ch*.

Les liens de Novimmune avec l'Université de Genève sont nombreux. Outre le fait que son fondateur, Bernard Mach, et un grand nombre des collaborateurs actuels sont issus de l'alma mater, l'entreprise entretient des contacts avec différents laboratoires, dont celui de Pierre Cosson, professeur au Département de physiologie cellulaire et métabolisme (Faculté de médecine). Un accord permet à ce dernier d'utiliser la librairie (très fournie) d'anticorps monoclonaux de Novimmune à des fins de recherche. Par ailleurs, cinq doctorants réalisent actuellement leur thèse dans les laboratoires de la société genevoise installée à Plan-les-Ouates.

novimmune.com

CELLULE ÉPITHÉLIALE HUMAINE EN TRAIN DE SE DIVISER. ON REMARQUE LE FUSEAU MITOTIQUE (EN VERT) GRÂCE AUQUEL LES COPIES DE CHAQUE CHROMOSOME (EN BLEU) SE SÉPARENT.

CERTAINES CHIMIO-THÉRAPIES ACTUELLES AGISSENT SUR CE MÉCANISME.

RECHERCHE FONDAMENTALE

CES LABORATOIRES QUI PRÉPARENT LA MÉDECINE DE DEMAIN

UN GRAND NOMBRE D'ÉTUDES MENÉES DANS LES FACULTÉS DES SCIENCES ET DE MÉDECINE PEUVENT AVOIR DES RETOMBÉES POUR LA LUTTE CONTRE LE CANCER. EN VOICI DEUX EXEMPLES

De nombreuses équipes de l'Université de Genève travaillent, de près ou de loin, à une meilleure compréhension de la biologie du cancer. Les domaines de recherche concernés sont nombreux: la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, la génétique, l'immunologie, le métabolisme... Même s'il s'agit en général de recherches très fondamentales dont les éventuelles retombées thérapeutiques sont à l'heure actuelle imprévisibles, c'est dans ces laboratoires que se prépare la médecine de demain. Voici l'exemple de deux groupes, parmi d'autres, particulièrement actifs dans la lutte contre les tumeurs malignes: celui de Thanos Halazonetis, professeur au Département de biologie moléculaire (Faculté des sciences), et celui de Monica Gotta, professeure au Département de physiologie cellulaire et métabolisme (Faculté de médecine).

Réplication de l'ADN L'équipe de Thanos Halazonetis s'intéresse aux différences existant entre les cellules saines et cancéreuses et en particulier à celles qui apparaissent lors du mécanisme de réplication de l'ADN qui se met en route à chaque division cellulaire. Il se trouve que dans une cellule normale ce processus visant à copier les brins de la double hélice d'ADN se déroulent sans anicroche et à une vitesse plus ou moins constante. En revanche, dans les cellules précancéreuses, cette duplication est sans cesse interrompue. Chaque arrêt est associé à des dommages sur l'ADN qui doivent être réparés avant que la réplication puisse reprendre.

Ces arrêts et redémarrages constants, appelés «stress de la réplication de l'ADN», sont sources de mutations génétiques. Les recherches de Thanos Halazonetis dans ce domaine lui ont permis d'élaborer un modèle expliquant l'inexorable dégénérescence d'une cellule tumorale.

Le tout commence par la mutation d'un gène impliqué dans la prolifération cellulaire. Lorsqu'un tel oncogène (plusieurs ont été identifiés) subit des changements accidentels dans sa séquence, son fonctionnement s'altère et il peut entraîner une multiplication incontrôlée de la cellule. En même

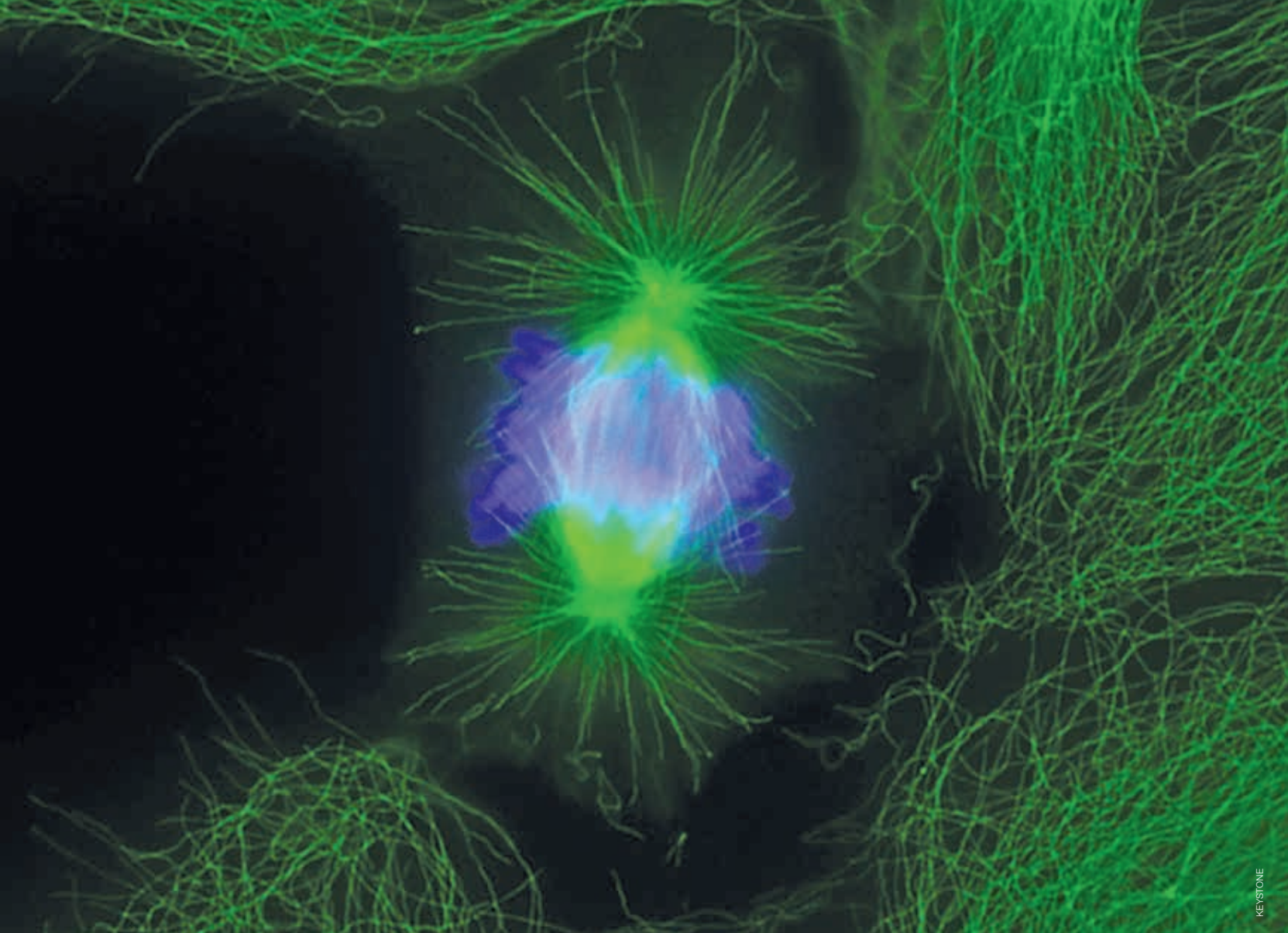
temps, il génère le fameux stress de la réplication de l'ADN qui est à son tour responsable de l'apparition d'encore plus de mutations qui s'accumulent dans le génome de la cellule. Cette situation crée une instabilité génétique croissante qui permet, in fine, à la cellule d'échapper à l'apoptose, c'est-à-dire à la mort cellulaire. Quelques mutations supplémentaires suffisent alors pour que se poursuive le développement fatal de la tumeur.

«Notre modèle est basé sur des données expérimentales, explique Thanos Halazonetis. Dans notre laboratoire, nous avons étudié toutes les étapes sur des cellules dont nous

avons suivi l'évolution sur plusieurs semaines. Les observations correspondent à notre théorie qui est maintenant bien acceptée par la communauté scientifique.»

Ces recherches ont également permis d'identifier une cible thérapeutique potentielle. Les dommages sur l'ADN associés aux arrêts du processus de réplication sont d'un type particulier et déclenchent un mécanisme biomoléculaire de

CETTE SITUATION CRÉE UNE INSTABILITÉ GÉNÉTIQUE CROISSANTE QUI PERMET, IN FINE, À LA CELLULE D'ÉCHAPPER À L'APOPTOSE, C'EST-À-DIRE À LA MORT CELLULAIRE



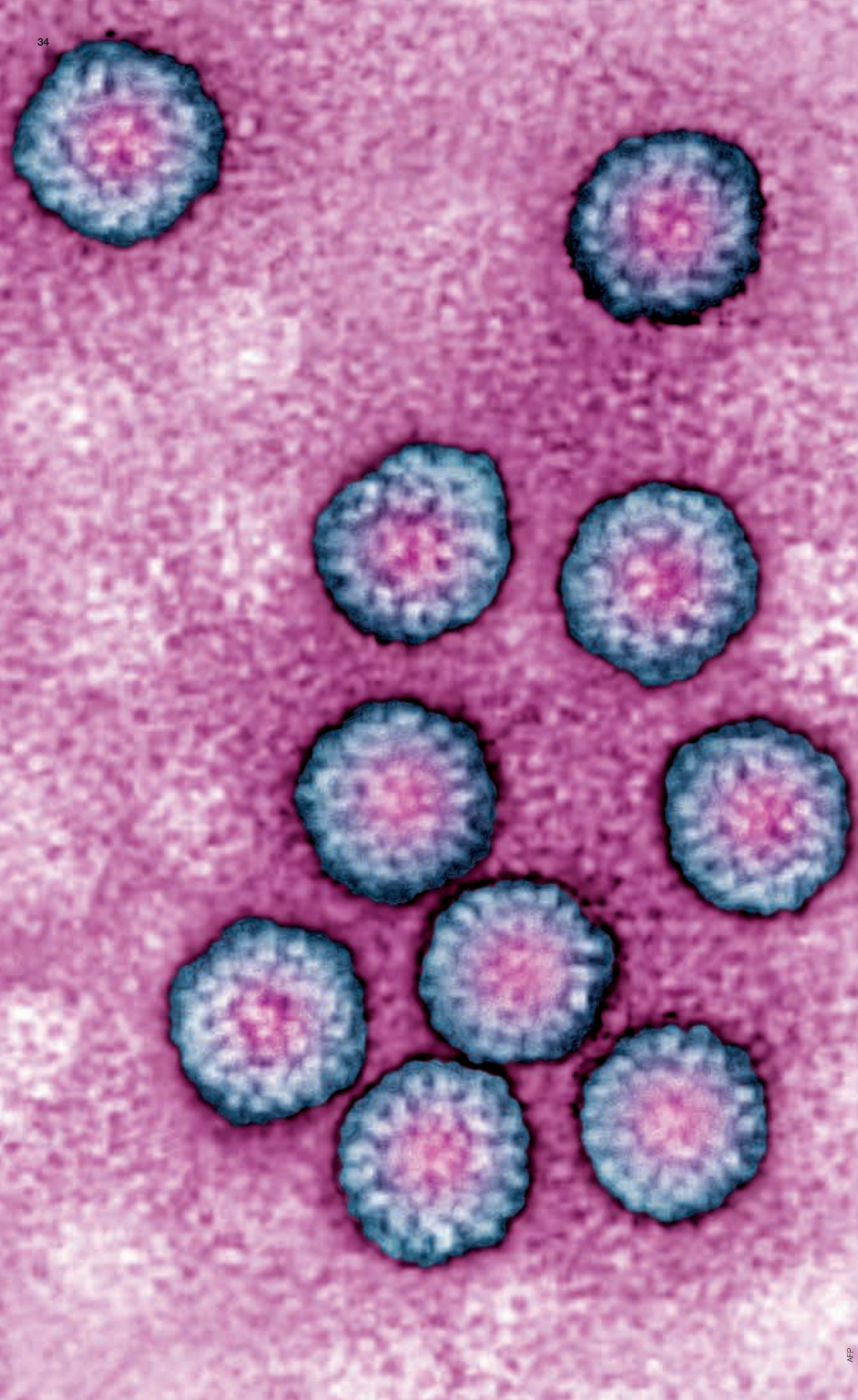
réparation que Thanos Halazonetis et son équipe ont publié dans la revue *Science* du 3 janvier 2014. « Si l'on parvient à bloquer ce processus de réparation, la cellule ne peut plus répliquer son ADN, précise le chercheur. En théorie, cela devrait stopper la prolifération de la cellule cancéreuse. »

Fuseau mitotique Monica Gotta, quant à elle, s'intéresse à la division cellulaire proprement dite. Ce processus met en œuvre une machinerie complexe que les scientifiques sont encore loin de comprendre intégralement. Car il s'agit non seulement de répliquer l'intégralité de l'ADN mais aussi d'en distribuer une copie dans chaque cellule fille. Sans même parler de tous les autres ingrédients contenus dans le cytoplasme. « Il se trouve que le partage de l'ADN ne se fait pas toujours correctement, explique la chercheuse. Au final, certaines cellules en contiennent parfois plus que prévu. Et il existe un lien entre cette anomalie et les cellules cancéreuses. »

L'un des axes de recherche de Monica Gotta, en collaboration avec le groupe de Patrick Meraldi, professeur associé au sein du même département, est le fuseau mitotique. Cette belle et délicate structure, qui se crée dans la cellule au moment où elle va se diviser, permet aux deux copies de l'ADN de se séparer correctement et de constituer les noyaux des futures cellules filles. Un très grand nombre de protéines

différentes sont mobilisées pour construire ce fuseau, un chantier mille fois répété que la chercheuse étudie en laboratoire sur des cellules du nématode *Caenorhabditis elegans* et humaines. En interférant artificiellement sur l'action des protéines impliquées dans la division cellulaire, elle cherche notamment à comprendre quels sont les mécanismes à l'origine des erreurs qui se produisent lors de cette opération et qui surviennent à un taux anormalement élevé dans les cellules cancéreuses.

Viser le processus de division cellulaire n'est pas une nouveauté dans le traitement du cancer. Les chimiothérapies existantes ont toutes cet objectif, et certaines d'entre elles agissent sur le fuseau mitotique en empêchant les microtubules qui le composent de se former. « Le problème, c'est que ces thérapies chimiques attaquent aussi bien les cellules saines qui se divisent (celles des follicules pileux et les globules blancs, par exemple) que les cellules cancéreuses, précise Monica Gotta. Pire : les tumeurs, à force de muter, développent progressivement une résistance aux chimiothérapies. Avec une meilleure compréhension des mécanismes de la division cellulaire, on pourra identifier de nouvelles cibles qui pourraient constituer une solution à cette résistance. L'idéal, bien sûr, serait de découvrir des cibles qui soient spécifiques aux cellules qui se divisent de façon erronée, ce qui est une caractéristique des cancers. »



LE PAPILLOMAVIRUS,
PRINCIPAL RESPONSABLE
DU CANCER DU COL DE
L'UTÉRUS.

UN VACCIN CONTRE CET
AGENT INFECTIEUX EST
DÉVELOPPÉ AU COURS
DES ANNÉES 1990 PAR
DES CHERCHEURS
AMÉRICAINS (UNIVERSITÉS
DE GEORGETOWN ET DE
ROCHESTER, NATIONAL
CANCER INSTITUTE,
NATIONAL INSTITUTE
OF HEALTH...) ET
AUSTRALIENS (UNIVERSITÉ
DU QUEENSLAND).

EN 2006 ET 2007,
DEUX VACCINS SONT
COMMERCIALISÉS
PAR DES FIRMES
PHARMACEUTIQUES,
QUI ONT RÉCUPÉRÉ LES
BREVETS, À DES PRIX
INITIALEMENT TRÈS
ÉLEVÉS (PLUSIEURS
CENTAINES DE FRANCS
LES TROIS DOSES
NÉCESSAIRES).

DANS LES PAYS
INDUSTRIALISÉS, ON L'ON
PEUT SE PERMETTRE
DE PAYER DE TELLES
SOMMES, LE CANCER
DU COL DE L'UTÉRUS
REPRÉSENTE MOINS DE
1% DES CAS DE CANCER.
IL EST BIEN DÉPISTÉ PAR
FROTTI ET BIEN TRAITÉ.

DANS LES PAYS
PAUVRES, LE CANCER
DU COL DE L'UTÉRUS
EST TRÈS FRÉQUENT (IL
REPRÉSENTE JUSQU'À
30% DES CAS DE
CANCER DE LA FEMME
DANS CERTAINS PAYS
D'AFRIQUE). IL EST
SOUVENT DÉTECTÉ À UN
STADE TROP AVANCÉ.

GRÂCE À L'AIDE
D'ORGANISMES NON
GOUVERNEMENTAUX,
COMME GAVI ALLIANCE,
LA VACCINATION EST
AUJOURD'HUI ORGANISÉE
DANS UN NOMBRE
CROISSANT DE PAYS.

GUÉRIR ET SURVIVRE

UNE MALADIE DE RICHES QUI TUE LES PAUVRES

LA COURBE DE MORTALITÉ DU CANCER S'INFLÉCHIT, MAIS SA FRÉQUENCE NE CESSE DE PROGRESSER, EN PARTICULIER DANS LES PAYS PAUVRES. UNE ÉVOLUTION QUI QUESTIONNE LE MODE DE VIE OCCIDENTAL ET L'IMPORTANCE DES FAMEUX
« FACTEURS DE RISQUE »

Le cancer tue de moins en moins. Dans la longue guerre que mène l'humanité contre ce fléau (lire en page 37), les bonnes nouvelles ne manquent pas. Ainsi, à Genève, la courbe de mortalité du cancer du sein s'est infléchie pour la première fois depuis que cette maladie fait l'objet de mesures statistiques. On estime par ailleurs qu'un cancer sur deux peut aujourd'hui être guéri et que le cancer de l'estomac ou du col de l'utérus sont « maîtrisés » dans les pays occidentaux. Ces progrès réjouissants, dus notamment aux avancées fulgurantes en santé publique et aux progrès thérapeutiques réalisés ces dernières décennies (lire en page 21), sont toutefois loin d'annoncer la fin du cancer. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), cette maladie a même de beaux jours devant elle puisque le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70 % environ d'ici à 20 ans à l'échelle de la planète, avec une progression encore plus marquée dans certaines régions pauvres du monde (lire encadré en page 36). Une évolution qui pose de nombreuses questions, d'une part, sur la place que réserveront nos sociétés à ces futurs patients et, d'autre part, sur le poids des fameux « facteurs de risque ». Éléments de réponse avec Christine Bouchardy, professeure associée à la Faculté de médecine et directrice du Registre genevois des tumeurs.

Tous survivants « L'apparition de la chimiothérapie, dans les années 1960, a débouché sur des succès thérapeutiques très importants, explique la chercheuse. Sur le plan de la survie à la maladie, les résultats sont impressionnants et on ne peut que s'en réjouir. Le revers de la médaille, c'est que pendant ce temps-là, on a largement négligé tout ce qui touchait à la prévention. Le résultat, c'est que l'on se trouve aujourd'hui face à deux courbes qui évoluent en sens contraire: celle de la mortalité, qui descend, et celle du nombre de cancers, qui ne cesse d'augmenter. »

Si les projections des épidémiologistes s'avèrent exactes, d'ici à 2025, on comptera dans la population suisse une personne sur dix ayant survécu à un cancer ou vivant avec, soit deux fois plus qu'aujourd'hui. Parmi eux, il y aura une forte proportion de personnes âgées (cibles privilégiées de la

maladie), mais pas uniquement. « Certains cancers surviennent de plus en plus tôt, observe Christine Bouchardy. Il y a donc un nombre croissant de patients qui sont appelés à vivre longtemps avec les séquelles, parfois très importantes que laissent derrière elle cette maladie ou les traitements très agressifs utilisés pour la combattre. Et jusqu'ici, pas grand-chose n'a été pensé pour améliorer leur qualité de vie ou pour favoriser leur réinsertion sociale et professionnelle. »

Tabac, « malbouffe » et hormones En parallèle, selon l'épidémiologiste, il reste beaucoup à faire pour mieux identifier les facteurs de risque et tenter d'en limiter l'influence néfaste. L'exercice est cependant délicat, car il est souvent difficile de faire précisément la part des choses entre ce qui relève de facteurs endogènes ou exogènes, du patrimoine génétique ou de l'environnement, sachant qu'il peut, en outre, parfois se passer des décennies entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue de la maladie.

Le cas du tabagisme est à cet égard exemplaire. Car si la nocivité du tabac (qui favorise non seulement le cancer du poumon, mais également celui de la gorge, du pancréas, du colon, de l'estomac ou du col de l'utérus) est aujourd'hui unanimement reconnue, le chemin a été long et difficile. Il aura en effet fallu plus de cinquante ans entre la publication de la première étude épidémiologique faisant le lien entre tabac et cancer du poumon (Graham et Wynder, 1950) et son interdiction dans les lieux publics.

« Nous sommes aujourd'hui dans une logique comparable avec la « malbouffe » qui serait, selon les sources, responsables de 5 à 30 % des cancers actuels, poursuit Christine Bouchardy. L'importance de l'écart entre ces deux estimations montre bien que nos connaissances sont encore très partielles en la matière. En revanche, ce qui a été largement démontré, c'est l'effet protecteur des antioxydants, qui sont à la base de l'alimentation méditerranéenne. »

La situation est plus claire dans le cas des hormones de substitution, un traitement utilisé lors de la ménopause chez les femmes. « En tant qu'épidémiologistes, nous savions qu'il existait une corrélation entre les traitements développés

pour pallier les désagréments liés à la ménopause via la prise d'hormones et l'augmentation du risque de cancer du sein, explique Christine Bouchardy. Mais l'information n'était pas passée dans la population ou auprès de nos collègues gynécologues qui ont continué à prescrire ce type de traitement jusqu'au moment où, en 2002, plusieurs études à grande échelle ont montré, sans aucune ambiguïté, que l'hormonothérapie de substitution était un facteur cancérigène.»

Depuis, la proportion de femmes genevoises recourant à ce type de traitement est passée de 50% – ce qui constituait un des taux les plus élevés d'Europe – à environ 30%. «A la suite de cette baisse de la prise d'hormones de substitution, le nombre de cancers du sein comptabilisé à Genève a, pour la première fois, enregistré un déficit d'une quarantaine de cas par année, explique Christine Bouchardy. Et si la corrélation entre les deux a pu être aisément établie, c'est parce que, contrairement à ce qui se passe avec la plupart des autres facteurs de risque, les cancers provoqués par l'hormonothérapie se développent rapidement, ce traitement jouant le rôle de fertilisant sur les lésions précancéreuses, les cancers infra-cliniques ou latents.»

Fracture sociale Ces résultats, qui tendent à démontrer l'influence de l'environnement au sens large sur la survenue de cancer, font écho à d'autres études, elles aussi très instructives, menées auprès de populations migrantes. Ces travaux montrent notamment que lorsqu'une femme japonaise migre aux Etats-Unis, son risque de cancer du sein (qui est 4 ou 5 fois moindre que celui des femmes occidentales) augmente progressivement pour rejoindre celui des Américaines dès la deuxième génération. A l'inverse, cette même personne

verra ses risques de développer un cancer de l'estomac – plus fréquent au pays du Soleil-Levant qu'en Occident – baisser significativement.

«Il ne s'agit pas de nier le fait qu'il existe des prédispositions génétiques au cancer et que certains cancers rares sont uniquement liés à des dysfonctionnements génétiques, commente Christine

À GENÈVE, UNE FEMME ISSUE D'UN MILIEU AISÉ A DE PLUS GRANDS RISQUES DE DÉVELOPPER UN CANCER DU SEIN QU'UNE OUVRIÈRE. MAIS, ELLE A DEUX FOIS MOINS DE CHANCES D'EN MOURIR

Bouchardy. Mais, grâce à ce genre d'études, nous avons aujourd'hui la preuve que la très grande majorité des cancers sont dus à l'environnement direct et non à des facteurs génétiques qui seraient propres à l'individu.»

Autre certitude : l'importance du statut social. Même dans un pays très riche comme la Suisse, nous sommes loin d'être égaux devant le cancer. Ainsi, à Genève, une femme issue d'un milieu aisé a de plus grands risques de développer un cancer du sein qu'une ouvrière. Mais, elle a 2 fois moins de risques d'en mourir.

Pour ne rien arranger, de récentes études menées aux Etats-Unis

auprès d'une population de patientes noires ont montré que les médecins avaient tendance à arriver plus souvent en retard aux rendez-vous, que leurs consultations étaient plus courtes, qu'ils expliquaient les différents traitements avec moins d'enthousiasme et en omettant plus souvent de mentionner leurs effets adverses que s'ils avaient été face à des patientes blanches.

« Cette découverte a constitué un choc, confie Christine Bouchardy. Je ne m'attendais pas à de telles différences sociales de traitements, Et rien ne dit que ce qui est vrai aux Etats-Unis pour une femme noire ne l'est pas en Suisse pour une femme venue du Kosovo et, a fortiori, dans un pays du tiers-monde pour une femme issue d'une minorité. »

QUAND LE CRABE MIGRE AU SUD

Au-delà des querelles de chiffres, il est un point sur lequel tous les experts s'accordent : c'est dans les pays en voie de développement que l'augmentation prévue du nombre de cancer se fera le plus lourdement sentir. Le constat est d'autant plus alarmant que ces régions du monde sont encore très mal préparées à affronter cette offensive programmée.

La progression du « crabe » dans l'hémisphère Sud est d'abord liée à l'augmentation et au vieillissement général de sa population. Mais pour de nombreux spécialistes, elle résulte également de l'adoption d'un mode de vie occidental au cours

de ces dernières décennies. Dans la plupart des cas, en effet, l'élévation du niveau de vie s'est accompagnée d'une augmentation de la pollution industrielle, de la sédentarité et de la consommation de tabac, tandis qu'à l'inverse, la qualité de la nourriture se péjore, l'alimentation traditionnelle cédant le pas à la « malbouffe ».

« On a assisté à un glissement des facteurs de risque qui fait que, dans ces régions, l'épidémie de cancers va aller plus vite que le développement des soins », résume Christine Bouchardy, professeure associée à la Faculté de médecine et directrice du Registre genevois des tumeurs.

Résultat : le cancer frappera non seulement plus souvent dans les pays en voie de développement (avec une augmentation estimée de plus de 90% dans certaines régions), mais également plus fort que sous nos latitudes. « La courbe de survie dans ces pays est affligeante, poursuit l'épidémiologiste. Comme l'accès aux soins reste limité, la maladie y est le plus souvent diagnostiquée alors qu'elle est déjà à un stade avancé. Ensuite, le traitement – lorsqu'il y en a un – est rarement optimal. Quant aux soins palliatifs, ils sont la plupart du temps inaccessibles à l'immense majorité de ces populations. »

MAUVAISE HUMEUR

UN ASSASSIN QUI LAISSE PEU DE TRACES

CONNU AU MOINS DEPUIS L'ANTIQUITÉ, LE CANCER A LONGTEMPS REPRÉSENTÉ UNE FATALITÉ CONTRE LAQUELLE LA MÉDECINE NE POUVAIT PAS GRAND-CHOSE. RETOUR SUR LES GRANDES ÉTAPES D'UNE LUTTE DISCRÈTE ET SILENCIEUSE

Le cancer n'a pas toujours été «l'empereur des maladies» que décrivent de nombreux auteurs actuels*. Même s'il existe sans doute depuis que l'homme est homme, sa place dans l'imaginaire collectif et dans la médecine reste en effet secondaire au moins jusqu'à la Grande Guerre, son incidence sur la mortalité paraissant mineure au regard de celle des grands tueurs que furent la peste, la variole ou la tuberculose.

Sournois, capable de prendre de multiples formes, le cancer est longtemps un mal discret qui laisse derrière lui peu de traces exploitables pour l'historien. Les témoignages archéologiques font ainsi figure d'exception, tandis que les sources écrites restent rares et que les données statistiques sont pratiquement inexistantes avant 1900.

«Retracer l'histoire de cette maladie sur le long terme demande beaucoup de précautions et une certaine habileté à jongler avec des idées un peu différentes, explique Philip Rieder, collaborateur scientifique à l'Institut Ethique Histoire Humanités de la Faculté de médecine. Les connaissances sur le nombre de malades, leur devenir et le type de cancer dont ils souffrent sont en effet très maigres jusqu'à une époque récente parce que pendant des millénaires, c'est une maladie que l'on comprend mal et qui n'est pas toujours facile à repérer.»

Le terme «karkinos», qui signifie «crabe», apparaît dès l'Antiquité. On en trouve la première mention écrite dans le corpus hippocratique (V^e-II^e siècle av. J.-C.). Justifiée par des questions d'apparence (la plupart des lésions tumorales présentant une zone centrale arrondie et des ramifications ressemblant aux pattes de l'animal), l'analogie avec le crustacé est renforcée par la faculté de ce

dernier à rester accroché là où il se trouve, ainsi que par ses capacités à se régénérer.

Dans le système d'Hippocrate, le corps humain, reflet en miniature de l'Univers, est constitué de quatre humeurs (le sang, la lymphe, la bile jaune et la bile noire) qui sont la transposition organique de chacun des éléments fondamentaux constitutifs de l'Univers (l'eau, l'air, la terre et le feu). La maladie survient lorsque ces quatre humeurs ne se trouvent pas dans un état d'équilibre, le cancer étant spécifiquement causé par un excès de bile noire.

«Selon cette conception, qui va perdurer jusqu'à l'époque contemporaine, le cancer est un mal qui traduit un désordre

général de l'organisme et contre lequel il n'y a pas de mesures précises à prendre, explique Philip Rieder. Pour l'essentiel, le traitement, lorsqu'il y en a un, est empirique. Il consiste pour l'essentiel à accommoder le mode de vie du patient en fonction de son tempérament, notamment en lui prescrivant tel ou tel régime alimentaire.»

Des remèdes spécifiques sont aussi parfois tentés. Au menu : ail, fenouil, chou, emplâtre de crapaud mais aussi arsenic, plomb ou soufre.

Jusqu'au milieu du XIX^e siècle, qui voit le développement de l'asepsie et de l'anesthésie, le recours à la chirurgie demeure, de son côté,

réservé aux cas désespérés. En complément des saignées et de diverses purges, elle est cependant préconisée dans certains cas par le grand médecin gréco-romain Claude Galien (131-201) pour extirper ce qu'il nomme des «tumeurs contre nature» – c'est d'ailleurs lui qui forge le mot, à partir du verbe «*tumere*» (enfler).

**«JUSQU'À L'ÉPOQUE
CONTEMPORAINE,
LE CANCER EST UN
MAL QUI TRADUIT UN
DÉSORDRE GÉNÉRAL
DE L'ORGANISME
ET CONTRE LEQUEL
IL N'Y A PAS DE
MESURES PRÉCISES À
PRENDRE»**

«**BETHSABÉE AU BAIN
TENANT LA LETTRE DE
DAVID**», REMBRANDT VAN
RIJN, 1654, HUILE SUR
TOILE, 142 X 142 CM.

HENDRICKJE STOFFELS,
LE MODÈLE UTILISÉ PAR
LE PEINTRE HOLLANDAIS
POUR REPRÉSENTER
CETTE SCÈNE INSPIRÉE
DE L'ANCIEN TESTAMENT,
PRÉSENTE UNE ANOMALIE
SUR LE SEIN GAUCHE
ET UN GONFLEMENT
DE L'AISSELLE QUI ONT
ÉTÉ INTERPRÉTÉS PAR
CERTAINS SPÉCIALISTES
COMME LES SYMPTÔMES
D'UN CANCER DU SEIN.



Mille ans plus tard, le chirurgien français Ambroise Paré (1510-1590), défend une approche similaire en y ajoutant, lorsque le mal n'est pas trop avancé, l'application d'emplâtres contenant différentes substances destinées à attaquer l'épiderme à l'endroit de la tumeur. De son côté, l'Italien Giambattista Morgagni (1682-1771) qui aurait réalisé près de 4000 autopsies en soixante ans de pratique – est le premier à rattacher les tumeurs malignes à un organe ou à un tissu donné. De manière presque simultanée, Henri-François Le Dran (1685-1770), chirurgien du roi de France, apporte une autre pierre à l'édifice en mettant en évidence l'extension des cancers par les voies lymphatiques.

A l'image de Celse (25 av. J.-C. - 50), de nombreux praticiens préfèrent cependant se récuser devant les malades atteints de cancer jugés incurables par crainte de stimuler le mal et d'être taxés d'incompétence.

«Ce qui est très frappant, c'est que cette maladie est expliquée pratiquement jusqu'au XX^e siècle par des facteurs moraux, explique Philip Rieder. En d'autres termes, le responsable, c'est le patient, la maladie étant le symptôme d'un comportement inadapté – on parle «d'excès de soi» – et d'une incapacité à gérer son tempérament et donc ses humeurs.»

Une première rupture avec le système hérité d'Hippocrate et de Galien intervient en 1858 lorsque Rudolf Virchow (1821-1902), qui compte parmi les fondateurs de la biologie cellulaire, propose sa «théorie irritative». Basée sur l'idée que toute maladie trouverait son origine dans des altérations des cellules du corps, cette conception va avoir une influence décisive pour la compréhension des cancers dont l'origine est désormais attribuée à la prolifération d'une cellule saine ayant subi une transformation. *«Ce passage de l'humeur à la cellule ouvre la porte à des traitements locaux, qui, jusque-là, étaient considérés comme illogiques, commente Philip Rieder. Et c'est d'autant plus vrai que dans le même temps, les progrès de l'anesthésie entraînent une progression du nombre d'interventions chirurgicales et le développement de nouvelles techniques d'opération.»*

Tout aussi capitale, l'étape suivante est franchie en 1894, lorsque Wilhelm Röntgen découvre les rayons X, qui vont permettre à la fois de mieux diagnostiquer et de mieux traiter les cancers. Dès l'année suivante, leurs effets sont testés sur des malades du cancer et, en 1901, Pierre Curie suggère d'insérer un tube de radium dans une tumeur afin de la réduire. Le premier traitement de ce type est réalisé en 1906.

L'efficacité des radiations en regard des traitements disponibles jusque-là impose rapidement cette méthode en complément de la chirurgie ou dans le cas de cancers difficiles à opérer. Dès le tournant du siècle, les centres de radiothérapie au radium se multiplient aux quatre coins de l'Europe. Genève n'échappe pas au mouvement avec

l'ouverture d'une telle structure dans les environs de l'actuelle maternité. *«Le problème, c'est que le radium est rare et extrêmement coûteux, ce qui pose d'importants problèmes d'ordre technique, logistique et économique»,* précise Philip Rieder.

A la même époque, se mettent en place la plupart des ligues nationales contre le cancer (1908 dans le cas de la Suisse, 1918 en France). Créées pour combler le manque de connaissances sur cette maladie qui tue de plus en plus, compte tenu du recul de la mortalité infantile et de celle liée aux maladies infectieuses, ces organisations vont s'atteler à une double mission : développer les données statistiques sur le nombre de cas et le taux de mortalité liés au cancer et effectuer un travail de prévention passant essentiellement par la diffusion de messages hygiénistes.

« LE PASSAGE DE L'HUMEUR À LA CELLULE OUVRE LA PORTE À DES TRAITEMENTS LOCAUX QUI, JUSQUE-LÀ, ÉTAIENT CONSIDÉRÉS COMME ILLOGIQUES »

Incontournable depuis son apparition, la chimiothérapie se développe, quant à elle, à partir des années 1950, même si le mot apparaît dans la langue française dès 1911.

Ironie de l'histoire, les akylants, qui constituent une importante classe de médicaments anti-cancéreux, ont été découverts en partie grâce au fracas de la Deuxième Guerre mondiale. En décembre 1943, la Luftwaffe bombarde, dans le port de Bari, le navire américain *USS Liberty* dont les cales sont remplies de gaz moutarde. Chargé de l'enquête médicale, le colonel Steward Alexander constate chez certaines victimes la disparition de cellules sanguines ainsi qu'une fonte du tissu lymphoïde. D'où l'idée de traiter certains cancers (lymphomes et leucémies) par cette «moutarde» de sinistre mémoire.

* «Dictionnaire historique des cancers d'Hippocrate à nos jours», par Bernard Hoerni et Jacques Rouéssé, ed. Frison Roche, 2014, 610 p.