




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.

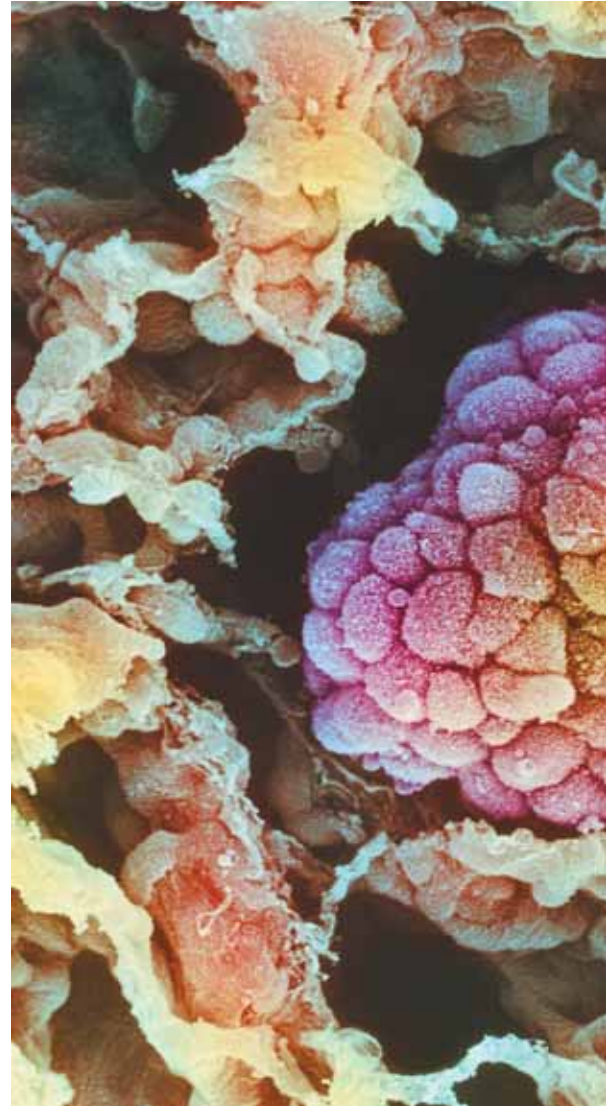
Pour que des métastases se forment, il faut que certaines cellules se détachent de la tumeur primaire, migrent au travers de tissus sains, s'incrudent dans d'autres organes et se reproduisent. Au cours de ces différentes étapes, la tumeur dépend de l'aide des tissus sains. Et sans nutriments et oxygène, 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.

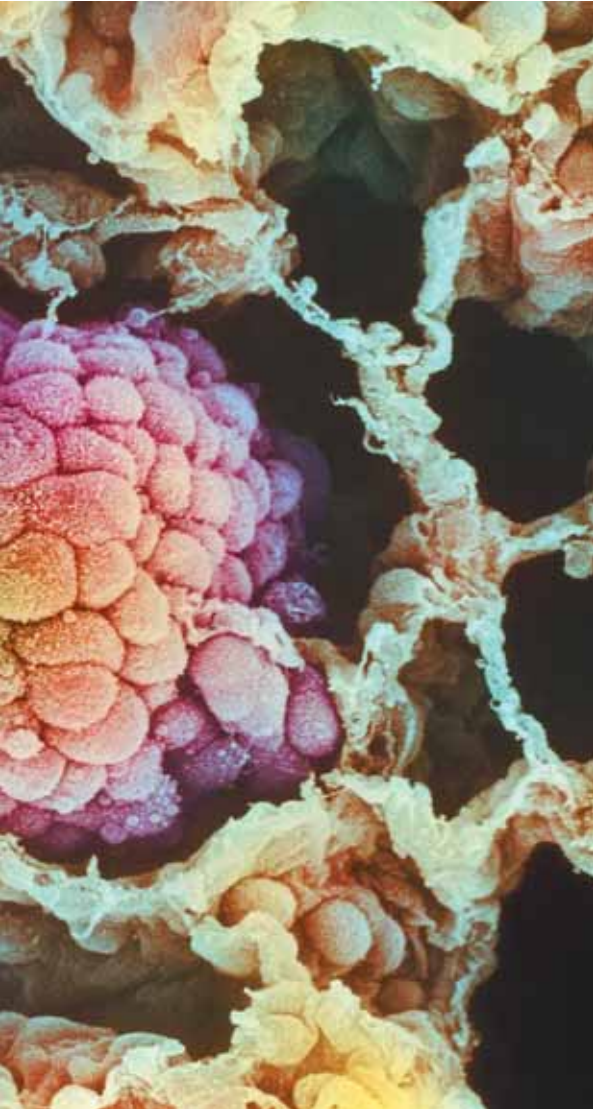
Une parfaite espionne

«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

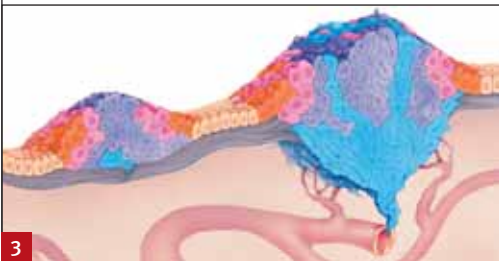
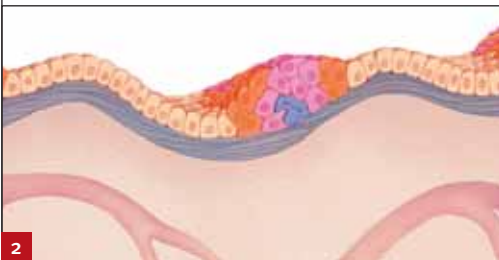
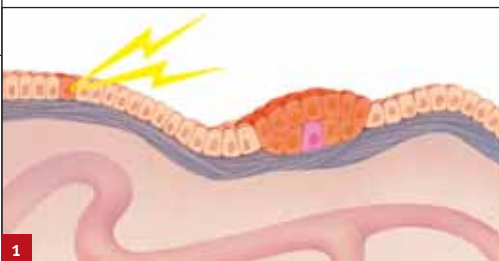
fournir des indices sur les talents manipulateurs des tumeurs malignes.

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



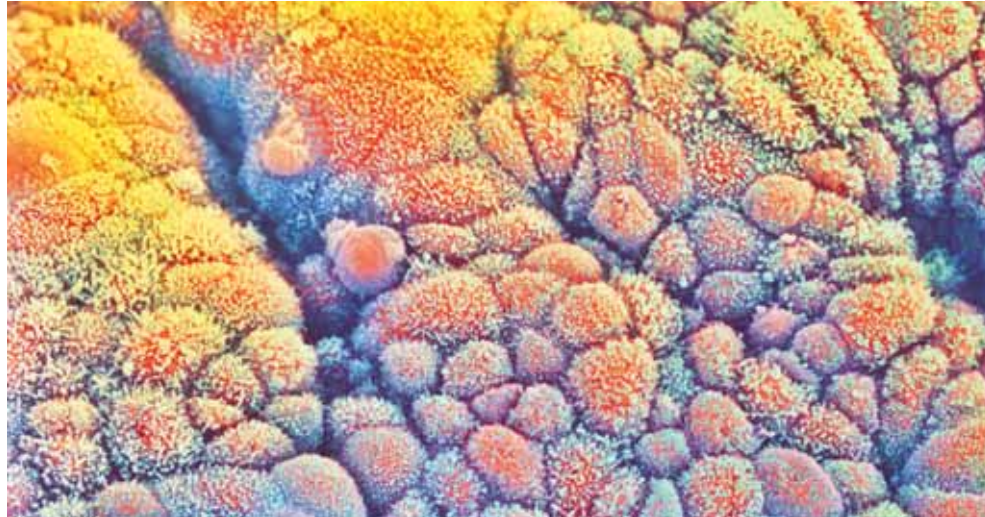
Le cancer débute dans une cellule qui se reproduit de manière incontrôlée (1). Ce processus est déclenché par des mutations génétiques dues notamment au rayonnement, à certaines sub-

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. ■