

LES,
RÉVOLUTIONS
DE LA
RECHERCHE
SUR LE
CANCER

15 années de progrès, 12 défis pour l'avenir

La rédaction de cet ouvrage est l'œuvre exclusive
de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.
La Fondation ARC remercie Sanofi pour son soutien financier
affecté à l'impression et à la diffusion de cet ouvrage.



LES
RÉVOLUTIONS
DE LA
RECHERCHE
SUR LE
CANCER

15 années de progrès, 12 défis pour l'avenir

À tous les malades et leurs proches,
aux médecins et aux chercheurs.

À nos donateurs et testateurs.

« Le cancer,
c'est la recherche
qui l'aura. »

PRÉFACE

La recherche sur le cancer connaît une phase d'accélération vertigineuse. Passionnante, stimulante, exigeante, parfois déroutante, elle a révolutionné l'approche que nous avons jusqu'à peu de la maladie. Au plus grand bénéfice des personnes malades, les avancées de la recherche fondamentale ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge et les soins. Les résultats sont manifestes : alors que nous ne parvenions à guérir qu'1 cancer sur 3 il y a 20 ans, nous guérissons 1 cancer sur 2 aujourd'hui !

Mais que c'est compliqué ! Chaque avancée nous laisse entrevoir de nouveaux champs d'investigation. À chaque fois que nous ouvrons une porte, nous découvrons qu'il y en a trois autres et qu'il va nous falloir trouver de nouvelles clés... Pour autant, chaque porte ouverte représente un progrès dans les connaissances. À chaque nouvelle porte ouverte, ce sont de nouvelles vies sauvées.

Cette extraordinaire complexité de la cellule cancéreuse ne doit pas nous décourager. Bien au contraire. C'est précisément cette complexité qui nous a permis de comprendre que nous devons, en matière de recherche et de soins, totalement revoir notre manière d'aborder la maladie. « Le » cancer n'existe pas : il y en a des centaines, tous différents, obéissant à leurs propres règles. La médecine personnalisée, qui tient compte des spécificités de chaque tumeur et de chaque personne pour apporter

des réponses thérapeutiques toujours plus diverses, précises et efficaces est la résultante de ce nouveau paradigme. Paradoxalement, la complexité, c'est l'espoir !

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer a décidé d'atteindre une nouvelle étape : guérir 2 cancers sur 3 d'ici une dizaine d'années. Pour relever ce challenge ô combien vital, nous avons choisi une stratégie scientifique innovante : la médecine 4P. Une médecine à la fois Préventive, Prédicative, Personnalisée et Participative.

Pour guérir 2 cancers sur 3, nous avons besoin du soutien toujours plus massif de donateurs et de testateurs. J'espère que ce livre, qui permet de prendre conscience des incroyables progrès que nous avons accomplis ces dernières années et des formidables défis qui nous attendent, vous donnera, à vous aussi, l'envie de nous suivre dans cette extraordinaire aventure collective.

Jacques RAYNAUD

Président de la Fondation ARC
pour la recherche sur le cancer

1^{ÈRE} PARTIE

QUINZE ANNÉES DE PROGRÈS

QUINZE ANNÉES DE RECHERCHE QUI ONT RÉVOLUTIONNÉ LA COMPRÉHENSION ET LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

« C'est dur à admettre, mais le cancer est une discipline presque compassionnelle. Dans la plupart des cas nous n'avons malheureusement pas beaucoup de solutions thérapeutiques à offrir à nos malades. » Ce jugement d'un jeune oncologue date du milieu des années 1990. À cette époque, l'arsenal thérapeutique des praticiens se limitait, au-delà de la chirurgie et de la radiothérapie, à une gamme de traitements cytotoxiques détruisant sans distinction les cellules saines et malades.

Cette époque est révolue. Alors que les chercheurs commençaient à percer les secrets de la tumeur, les premières thérapies ciblées faisaient leur apparition au début des années 2000. Tous ceux qui ont assisté à l'arrivée de cette nouvelle génération de médicaments dans les congrès médicaux se souviennent des résultats spectaculaires obtenus avec ces molécules « intelligentes », filles de la biologie moléculaire. *« Quand plusieurs milliers de cancérologues applaudissent debout les résultats d'un essai clinique c'est qu'il se passe quelque chose d'exceptionnel »*, s'enthousiasme le professeur Jean-Charles Soria, de Gustave Roussy (Villejuif). Les thérapies ciblées n'ont certes pas encore tenu toutes leurs promesses, mais pas loin de 200 médicaments anticancéreux sont

aujourd'hui approuvés par les autorités de santé et près de 900 molécules sont en cours de développement dans le monde. La recherche scientifique est au cœur de ces avancées qui ont révolutionné la compréhension de la maladie, son diagnostic et la prise en charge des patients. La bataille n'est pas terminée, mais les chercheurs sont désormais persuadés que leurs découvertes leur permettront de prendre le dessus sur la maladie grâce à un arsenal toujours plus diversifié.

LES BIOLOGISTES ET LES GÉNÉTICIENS ONT PERCÉ LES SECRETS DE LA CELLULE CANCÉREUSE

LE CANCER : UNE MALADIE DES GÈNES

Une cellule devient cancéreuse à cause d'une série de mutations qui altèrent son génome. La compréhension de cette succession d'événements biologiques est essentielle pour lutter contre la maladie.

« Les racines du cancer sont dans nos gènes. »

Cette phrase, attribuée au célèbre professeur Robert Weinberg du Massachusetts Institute of Technology (MIT) de Boston (États-Unis), est au cœur de la recherche en cancérologie. Une première cellule cancéreuse naît à la suite d'une succession de mutations et échappe à la surveillance du système immunitaire. Cette cellule primordiale devient immortelle, se divise, donne naissance à une petite tumeur qui grossit puis essaime dans l'organisme en empruntant les vaisseaux sanguins. Pour contrer le cancer dès le départ, les organismes vivants sont équipés d'un double système de maintenance chargé de réparer les erreurs de production de

l'usine cellulaire. Un premier mécanisme répare les brins de l'ADN altérés et un second est chargé de détruire les cellules non conformes ou de les contraindre au suicide par apoptose. Dans la majorité des cas, ce système de contrôle qualité assure parfaitement sa fonction.

Cette opération est une tâche gigantesque. Un organisme humain adulte contient environ 10^{15} cellules vivantes (soit un million de milliards). À tout moment, 200 millions de cellules sont en phase de division. Pendant cette opération très banale dans le monde du vivant, une cellule mère produit deux cellules filles en principe strictement identiques, c'est-à-dire équipées du même génome. De temps en temps, une cellule déviante inscrit une mutation délétère dans son ADN (de tels accidents arrivent 10 000 fois par jour dans l'organisme !) et parvient néanmoins à échapper à la surveillance des gendarmes de l'organisme. C'est cette succession d'erreurs non corrigées qui fait du cancer la « *maladie génétique la plus courante* », selon les termes du professeur Michael Stratton de la fondation britannique Wellcome Trust.

Deux mille gènes

À ce jour, près de 350 gènes associés aux cancers ont été identifiés ; les chercheurs estiment que chez l'Homme, plus de 2 000 gènes (sur un total de 22 000) pourraient contribuer au développement d'un cancer. L'International Cancer Genome Consortium (ICGC), un ambitieux programme international de recherche, a été précisément lancé pour répertorier les altérations germinales (qui peuvent être transmises des parents aux enfants) ou somatiques (qui ne sont pas héréditaires) qui modifient le génome. Ce gigantesque inventaire regroupe des équipes d'une dizaine de pays.

Les équipes françaises coordonnées par l'Institut national du cancer (INCa) ont notamment la charge de percer les secrets du carcinome hépatocellulaire, le cancer primitif du foie (pour les formes liées à l'alcool) et du cancer du sein (pour le sous-type HER2).

Grâce à une nouvelle génération d'automates de séquençage ultrarapides, des milliers de tumeurs vont être passées au crible de la biologie moléculaire et ces connaissances iront enrichir les banques de données internationales. Ce sera alors au tour d'autres chercheurs de s'emparer de ces données pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pouvant conduire à la découverte de nouveaux médicaments.

Big Data génétique

Les milliers de cartes d'identités génétiques produites par ce *Big Data* médical sont donc stratégiques pour le diagnostic et la prise en charge individualisée de la maladie. « *L'analyse des données est une activité cruciale dans la lutte contre le cancer* », résume l'hématologue Éric Solary, directeur de la recherche à Gustave Roussy. Le centre de Villejuif vient d'ailleurs de passer un accord avec le spécialiste des logiciels informatiques Cap Gemini et avec la société Integragen pour exploiter cette future « mine d'or » des données biologiques contenues dans la cellule humaine.

L'INCROYABLE LABYRINTHE DES VOIES DE SIGNALISATION

Pour comprendre la maladie, les chercheurs veulent connaître toutes les étapes du processus de cancérisation. Une démarche qui passe par le décryptage de toutes les voies de signalisation qui existent à l'intérieur de la cellule.

Les utilisateurs du métro parisien connaissent bien le problème. Quand on veut aller de la gare Saint-Lazare à la Place d'Italie, on a le choix entre plusieurs itinéraires. On peut prendre la ligne 12 et changer à Denfert-Rochereau, passer par Opéra ou encore choisir la solution avec deux changements, à Miromesnil puis Montparnasse. Le réseau parisien comprend plus de 300 stations : la majorité est desservie par une seule ligne, d'autres, moins nombreuses, voient se croiser deux ou trois lignes alors que l'on compte seulement une poignée de nœuds de communication très chargés comme Châtelet où passent six lignes différentes. En principe, les Parisiens utilisent l'itinéraire le plus court pour se déplacer d'un point à un autre, mais en cas d'incident, ils ont une ou plusieurs solutions de rechange.

La cellule humaine est une sorte de ville microscopique où se bousculent des milliers de messagers biochimiques porteurs d'informations en provenance des cellules voisines et de l'environnement extérieur. L'information transportée par ces coursiers suit des parcours bien balisés qui se croisent à de très nombreuses intersections. L'analogie avec le métro parisien s'arrête là. En fait, le réseau de communication intracellulaire est un incroyable labyrinthe en reconstruction

permanente qui commence à peine à livrer ses secrets. En faisant appel aux ressources de la biologie moléculaire, les chercheurs se sont fixé un objectif très ambitieux : identifier tous les agents qui circulent dans la cellule cancéreuse et connaître tous leurs déplacements.

Objectif : le noyau

Pour pénétrer dans la cellule, un messager doit d'abord se fixer sur un récepteur ancré sur la membrane extérieure. Après avoir montré patte blanche à cette première porte d'entrée, il cherche à atteindre son but ultime situé au centre de la cellule, le noyau qui contient le patrimoine génétique, en traversant un milieu très encombré appelé cytoplasme. Cette opération comprend de nombreuses étapes et fait appel à une série de passages de témoins et de transferts. Certaines de ces « cascades de signalisation » sont désormais bien connues des biologistes.

Les anticancéreux de nouvelle génération tentent précisément de briser ces circuits en fermant purement et simplement certaines lignes. Comme dans le métro, certaines correspondances sont des points de passage de plusieurs voies et sont particulièrement stratégiques. Elles portent des noms simples et sont l'objet de recherches intenses : ALK, MET, MEK, RAF, JAK, TOR... Cette évolution explique aussi pourquoi certains médicaments sont actifs sur des tumeurs touchant des organes différents. C'est le cas du Glivec[®], utilisé pour soigner certaines formes de leucémies (LMC) et des tumeurs gastro-intestinales, ou du Tarceva[®] prescrit pour soigner des cancers du poumon ou du pancréas. *« Cela marque la fin d'une époque où un cancer était traité par le spécialiste d'un organe. Désormais c'est la*

signature moléculaire qui compte et conditionne le traitement», résume le professeur David Khayat, chef du service d'oncologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Ce jeu de piste biologique a été baptisé «démembrement» par les biologistes. C'est aujourd'hui l'enjeu majeur des recherches en oncologie.

Échappement thérapeutique

L'ennui, c'est que la cellule cancéreuse possède une étonnante capacité d'adaptation. Quand une voie de signalisation est condamnée, elle fait comme les usagers du métro parisien et emprunte un autre itinéraire. «*Les thérapies ciblées sont très efficaces, mais leur action est limitée dans le temps*», confirme ainsi le professeur Éric Solary. Ce phénomène de contournement est à l'origine du problème majeur des anticancéreux : l'échappement thérapeutique.

Pour reprendre l'avantage, les chercheurs tentent désormais de cerner la cellule malade en agissant sur plusieurs cibles en même temps. Une stratégie qui rappelle celle utilisée pour lutter contre le virus responsable du sida, le VIH, où les tri- voire les quadrithérapies sont devenues la norme. Cette approche se heurte toutefois à l'extrême complexité de la cellule vivante. Plusieurs centaines d'agents comme les tyrosines kinases (TK)¹ circulant dans le cytoplasme ont été repérés ; la plupart d'entre eux sont des sortes de commutateurs, activant ou fermant une voie de signalisation.

1. Les tyrosines kinases sont des enzymes naturellement présentes à l'intérieur des cellules. Elles peuvent être comparées à des interrupteurs activant ou désactivant des fonctions cellulaires, et sont donc la cible de nombreux médicaments bloquant cette fonction.

Une quinzaine de médicaments récents font partie de cette catégorie prometteuse des inhibiteurs de TK : l'imatinib (Glivec®), l'erlotinib (Tarceva®), le lapatinib (Tyverb®), le sorafénib (Nexavar®), le crizotinib (Xalkori®)... Cette médecine de précision n'est pourtant pas exempte d'effets secondaires et le procédé ne fonctionne pas à tous les coups. À la demande des autorités de santé américaines, le groupe français Sanofi a récemment abandonné les essais cliniques en cours pour un médicament expérimental, le fedratinib, destiné initialement au traitement de syndromes myéloprolifératifs rares. Cette molécule, qui visait la protéine JAK2, considérée comme stratégique, induisait des effets secondaires neurologiques graves. Les anticancéreux ciblés de nouvelle génération n'échappent pas au principe de base de la recherche médicale : le rapport bénéfice/risque d'un nouveau traitement doit être positif pour les patients.

LES BIOMARQUEURS ENTRENT EN SCÈNE

Les nouveaux anticancéreux doivent être prescrits à des malades possédant le bon profil pour en tirer le meilleur bénéfice. Les biomarqueurs détectés grâce aux tests compagnons servent précisément à cette sélection.

« Plus de la moitié de nos nouveaux médicaments sont associés à des biomarqueurs. Ils servent à sélectionner les malades qui seront de bons réponders à un traitement donné. Cela bénéficie à la fois aux patients et aux systèmes de sécurité sociale qui remboursent les traitements. » Pour Andrew Chan, directeur scientifique de Genentech, l'un des leaders mondiaux de la recherche en oncologie, la chasse aux biomarqueurs est devenue aussi importante que la découverte de nouveaux anticancéreux.

Appelés également tests compagnons, ces examens biologiques sont en fait des sortes de filtres destinés à satisfaire le principe de base de la médecine personnalisée : comment prescrire le bon médicament au bon patient et au bon moment ? *« Cela permet également de ne pas donner une molécule à des patients qui n'en tireraient aucun bénéfice thérapeutique, tout en subissant les effets secondaires »*, explique le professeur Dominique Stoppa-Lyonnet, responsable du service de génétique de l'Institut Curie (Paris). *« Le séquenceur de génome est devenu plus important que le microscope »*, résume le président d'Unicancer Josy Reiffers en soulignant l'essor fulgurant des biomarqueurs génétiques face aux analyses de tissus biologiques.

Baptisées « stratifications », ces pratiques sélectives sont largement entrées dans le paysage de l'oncologie. En France, plus de 76 000 tests génétiques sont désormais réalisés tous les ans par des laboratoires spécialisés répartis sur tout le territoire (sans compter les tests réalisés dans le cadre des essais cliniques). Ils permettent de sélectionner les patients porteurs d'altérations spécifiques pour lesquelles un traitement a été approuvé par les autorités de santé. La majorité de ces tests concerne les patients atteints d'un cancer du poumon porteurs de mutations particulières (sur les gènes *EGFR* ou *ALK*), les patientes atteintes d'un cancer du sein associé à la mutation du gène *HER2* et les malades victimes d'un cancer colorectal métastasé porteurs d'une mutation du gène *KRAS*.

Coût en baisse

Ces tests sont réalisés sur des machines automatiques de séquençage du génome capables d'établir la carte d'identité génétique d'une tumeur en une quinzaine de jours. Le coût de cette opération est pour l'instant d'environ 3 000 euros, mais il baisse régulièrement. « *Dans cinq ans, les nouvelles machines permettront de décrypter un génome pour moins de 100 euros* », anticipe Laurent Alexandre, chirurgien-urologue et président de la société DNAVision, spécialisée dans l'étude et la caractérisation des génomes.

Actuellement, une dizaine de couples médicament-biomarqueur sont disponibles. Les plus anciens sont le trastuzumab (commercialisé sous le nom d'Herceptin®) et l'imatinib (Glivec®), autorisés respectivement en 2000 et 2001. Les plus récents sont le crizotinib (Xalkori®) et le vémurafénib (Zelboraf®), mis sur le marché en 2012 pour la prise en

charge, respectivement, du cancer du poumon et du mélanome. Il est probable qu'à l'avenir, seuls les médicaments associés à un test compagnon spécifique et homologué recevront l'autorisation des autorités de santé pour leur mise sur le marché.

L'Institut national du cancer (INCa) mise sur la détection systématique des anomalies génétiques

« 55 000 patients ont bénéficié en 2011 d'un test de génétique moléculaire déterminant l'accès à une thérapie ciblée. »

Le bilan publié fin 2012 par l'INCa confirme la généralisation du diagnostic génétique dans la prise en charge des cancers. Au total, plus de 76 000 tests ont été réalisés en 2011 dans un réseau de 28 plateformes, dont 58 400 pour le cancer du poumon (concernant 20 750 patients) 12 500 pour le cancer colorectal (17 000 patients) et 5 400 pour le mélanome (3 900 patients). Ces tests permettent de détecter des mutations identifiées : *KRAS* (cancer du côlon), *BCR-ABL* (leucémie), *EGFR* (poumon)... À partir de ce diagnostic moléculaire, les médecins sont capables de prescrire des thérapies ciblées. Huit sous-types de cancers sont aujourd'hui soumis à ce genre d'analyse qui concernent une douzaine de médicaments de nouvelle génération : trois anticorps monoclonaux (trastuzumab, panitumumab et cetuximab) et plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, erlotinib, crizotinib...).

L'objectif de ces tests est de sélectionner les « bons répondeurs » en écartant les patients qui ne subiraient que les effets indésirables sans tirer aucun bénéfice thérapeutique de ces molécules. L'INCa se prépare à étendre ces procédures de « stratification » des tumeurs à d'autres mutations spécifiques. L'arrivée de nouvelles machines de séquençage des génomes va améliorer encore la rapidité et la fiabilité de ces tests.

COMPOTEMENTS ET ENVIRONNEMENT SUR LE BANC DES ACCUSÉS

Toutes les études scientifiques confirment le rôle majeur des comportements et de l'environnement dans l'apparition des cancers. Le tabac, l'alcool, les infections et la pollution de l'air font partie de ces ennemis.

« Les experts ont conclu qu'il existe des preuves suffisantes pour affirmer que l'exposition à la pollution de l'air extérieur provoque le cancer du poumon. Ils ont également noté une association positive avec un risque accru de cancer de la vessie. »

Les conclusions du rapport publié en septembre 2013 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) sont sans appel. Les travaux du laboratoire lyonnais, qui dépend de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), confirment ainsi une donnée connue depuis longtemps : le cancer est certes une maladie du génome, mais plus du tiers des cas découlent d'une exposition à des facteurs de risques extérieurs qui favorisent ou déclenchent la maladie. *« L'air que nous respirons contient un grand nombre de produits responsables de l'apparition de cancers »*, estime ainsi le docteur Kurt Strait, responsable de ces travaux au CIRC. Ce bilan se termine par une conclusion inquiétante : l'air que nous respirons fait désormais partie de la liste des 108 agents cancérigènes répertoriés par l'OMS.

Parmi les facteurs de risque avérés, on trouve des substances reconnues comme cancérigènes (tabac, solvants, produits chimiques...) mais aussi des modes de vie « déséquilibrés » (alimentation, sédentarité). On estime qu'entre 30 et 50 %

des cancers seraient « évitables » par des changements de comportements individuels ou des politiques de prévention efficaces.

Les facteurs de risque

Le tabac reste le facteur de risque le plus important de cancers. Il est responsable de plus de 80 % des cancers du poumon et joue un rôle important dans toute une série de tumeurs : pancréas, vessie, prostate, ovaire... On estime que le tabac est responsable en France de 73 000 morts (44 000 décès dus à un cancer). Cela n'a rien d'étonnant : la fumée de cigarette contient près de 4 000 composés chimiques identifiés, dont plus de 50 sont considérés comme cancérogènes. L'alcool est le fidèle compagnon de misère du tabac et sa consommation excessive provoquerait en France plus de 49 000 morts par an, dont 15 000 par cancer.

Autres suspects, les expositions professionnelles à certaines substances cancérogènes, comme les poussières de bois, des produits chimiques (benzène, métaux lourds, amiante...), ou encore les rayonnements. Également incriminées, les pratiques alimentaires. Si les vertus anticancéreuses de certains aliments restent controversées car difficiles à mesurer, les effets délétères de certains produits ne font plus de doute. L'excès de viandes rouges ou transformées (salaisons) augmente ainsi de façon significative le cancer colorectal. Reste enfin l'origine infectieuse de certains cancers qui, elle non plus, ne fait plus de doute. Selon l'OMS, un cancer sur sept dans le monde aurait pour origine des micro-organismes hébergés par notre propre organisme.

Le plus célèbre de ces tueurs invisibles est la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable des ulcères et de près de 80 % des cancers de l'estomac. Initialement, les travaux des deux chercheurs australiens découvreurs de cet effet (Barry Marshall et Robin Warren) avaient été reçus très fraîchement, voire ironiquement par la communauté scientifique mondiale. Mais en 2005, ils décrochèrent le prix Nobel de médecine. Une récompense prestigieuse que reçut également l'Allemand Harald zur Hausen en 2008 pour ses travaux sur le papillomavirus humain, un virus associé au cancer du col de l'utérus. Deux vaccins préventifs ont été mis au point ces dernières années pour protéger les femmes d'une telle infection.

LES MÉDECINS ET LES CHERCHEURS ONT DÉMULTIPLIÉ LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

LE LONG CHEMIN QUI MÈNE DE LA DÉCOUVERTE AU MÉDICAMENT

Il faut compter en moyenne entre 20 et 30 ans pour qu'un nouveau concept scientifique aboutisse à un médicament. Un long parcours qui se vérifie pour deux molécules clés de la cancérologie ciblée: le Glivec® et l'Avastin®.

Deux exemples illustrent le parcours imprévisible qui sépare la découverte d'un nouveau concept en laboratoire des premiers essais sur des patients: le bévacizumab (commercialisé sous le nom d'Avastin®) et l'imatinib (Glivec®). Le premier, développé à l'origine par la firme californienne Genentech (qui appartient aujourd'hui au groupe Roche), fait partie de la grande famille des anti-angiogéniques, des molécules utilisées pour soigner de très nombreux cancers mais aussi la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou le psoriasis. Le second, mis au point par le laboratoire suisse Ciba-Geigy

(aujourd'hui Novartis), a permis d'améliorer de façon spectaculaire le pronostic d'une maladie rare dont l'issue était autrefois fatale : la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Affamer les tumeurs

L'angiogenèse est un concept connu depuis le XIX^e siècle. Pour se développer, une tumeur a besoin d'oxygène et de nutriments, tous transportés par le sang. Au-delà d'une certaine taille (environ deux centimètres de diamètre), la tumeur, menacée de mort par hypoxie², envoie un SOS chimique à son environnement. Elle se met à produire des protéines-messagers ordonnant la construction de toute urgence de nouveaux vaisseaux sanguins destinés à lui fournir son alimentation : c'est ce que les biologistes appellent l'angiogenèse.

Ce lien entre la croissance d'une tumeur et sa vascularisation a été décrit chez l'animal au début du XX^e siècle. Il a fallu attendre 1971 et les progrès de la biologie moléculaire pour que le chercheur américain Judah Folkman puisse envisager de détruire une tumeur en bloquant ce phénomène de vascularisation. Près de 20 ans plus tard, c'est un chercheur américain d'origine italienne, Napoleone Ferrara, qui réussira à identifier le « chef de chantier » de ces travaux de plomberie organique qui conditionnent l'évolution des tumeurs solides. La protéine responsable de l'angiogenèse est rapidement devenue une vedette des congrès médicaux. Elle porte un nom désormais connu de tous les spécialistes : le VEGF (pour Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

2. L'hypoxie correspond au déséquilibre entre les apports en oxygène et les besoins d'un tissu.

Les premiers résultats cliniques confirmant une régression de métastases « affamées » par l'Avastin[®], un anticancéreux dirigé contre le VEGF, datent de 1993. Ce médicament, enregistré en 2004 par les autorités de santé américaines et européennes, fait désormais partie de l'arsenal classique des oncologues. Il s'est ainsi écoulé une trentaine d'années entre la mise en évidence du concept de base par un chercheur du monde académique et la commercialisation de la molécule par un industriel.

La révolution Glivec[®]

Le parcours du Glivec[®] a été plus simple. C'est en 1960, dans le laboratoire du prix Nobel de médecine David Baltimore, que des chercheurs ont découvert qu'une anomalie génétique rare, le chromosome dit de Philadelphie, pouvait devenir une piste de travail intéressante. Repris par l'industriel bâlois Ciba-Geigy, ces travaux ont débouché sur la mise au point d'une molécule, le mésylate d'imatinib, qui illustre parfaitement le concept de « clé-serrure » à la base de toutes les thérapies ciblées.

À l'inverse des chimiothérapies de l'ancienne génération qui détruisent tout sur leur passage, cette molécule spécifique s'insère dans la chaîne de transmission du signal cellulaire et bloque localement le processus de cancérisation. Les experts utilisent une analogie militaire pour décrire ce procédé : « Le missile de croisière a remplacé le napalm ».

Grâce à une collaboration exemplaire entre les chercheurs du public et du privé, le Glivec[®] a bénéficié d'une procédure d'homologation accélérée. En Europe, cette molécule est disponible depuis fin 2001 pour les patients nouvellement

diagnostiqués. Depuis, ce médicament a été homologué pour d'autres tumeurs solides dont certains cancers digestifs (les tumeurs stromales digestives ou GIST) bien que des résistances soient apparues chez certains patients. Contre toute attente, ce traitement, initialement destiné à un cancer peu fréquent, est devenu un *blockbuster*, c'est-à-dire un médicament dont le chiffre d'affaires atteint plusieurs milliards d'euros par an. Et il reste, pour tous les patients qui ont pu en bénéficier, le médicament qui a révolutionné la prise en charge d'une leucémie jusqu'alors très souvent mortelle.

L'IRRÉSISTIBLE ASCENSION DES THÉRAPIES CIBLÉES

Au cours des sept dernières années, 38 nouveaux traitements anticancéreux ont été mis sur le marché par les industriels de la pharmacie. Seize de ces molécules ont une activité ciblée sur des sites cellulaires précis.

Orlando en Floride est l'une de ces villes américaines sans centre et sans âme où il ne fait pas bon être piéton. La ville est connue pour ses parcs d'attraction, sa proximité avec le Kennedy Space Center, son gigantesque parc hôtelier et son immense palais des congrès capable d'accueillir plus de 40 000 congressistes. Au début des années 2000, l'Orange County Convention Center a été le théâtre de l'une des plus grandes révolutions de la recherche médicale en cancérologie : l'irruption des molécules ciblées visant sélectivement les cellules malades. Ces nouveaux anticancéreux sont les fils de la révolution de la biologie moléculaire, qui a permis d'identifier de nombreuses cibles à l'intérieur de la cellule cancéreuse : ces « têtes chercheuses » parviennent à les viser précisément pour détruire les tumeurs, tout en épargnant les cellules saines. « *L'arrivée de ces traitements a été l'une de mes plus grandes émotions d'oncologue* » indiquait récemment le professeur Xavier Pivot du CHU de Besançon dans *Rose Magazine*.

Le congrès mondial de la cancérologie, organisé par l'Association américaine de cancérologie clinique (Asco), se tient désormais à Chicago au McCormick Place, tout aussi gigantesque que son rival d'Orlando. Tous les ans, pendant quatre jours, les cancérologues du monde entier se

rassemblent au bord du lac Michigan pour entendre les derniers résultats de la discipline et s'inspirer des pistes à suivre. En 2013, plus de 4 000 communications scientifiques et résultats d'essais cliniques ont été présentées aux 26 000 oncologues fidèles de ce pèlerinage annuel dans la Windy City. Les percées les plus remarquables ont toujours droit à une présentation en séance plénière. Immanquablement, cette promotion vaut à leurs auteurs des applaudissements nourris et une notoriété garantie. Deux ingrédients excellents pour l'ego des chercheurs et encore meilleurs pour le financement de leurs laboratoires par des fonds publics ou privés.

Flot de nouveautés

Le flot des nouveautés ne ralentit pas. Entre 2004 et 2012, 38 nouveaux anticancéreux, dont 16 thérapies ciblées, ont obtenu le feu vert des autorités de santé françaises et sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique des oncologues. L'évaluation, le coût et l'accès à ces traitements innovants sont devenus des enjeux majeurs de la lutte contre cancer. « *Notre volonté est de parvenir à un accès rapide et équitable à l'innovation* », indiquait au *Quotidien du Médecin* le cancérologue Dominique Maraninchi, directeur de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM). Dans l'Hexagone, c'est cette agence qui est chargée d'évaluer le rapport bénéfice/risque des nouvelles molécules et de contrôler le déroulement des essais cliniques auxquels participent des patients volontaires.

Le crizotinib (commercialisé sous le nom de Xalkori®) résume à lui seul toute la complexité des thérapies ciblées : en ciblant une anomalie génétique spécifique, il peut

s'adresser à des cancers touchant des organes différents mais présentant la même particularité génétique. Une approche qui dérouta nombre de spécialistes. Présenté à Chicago avec des résultats exceptionnels en 2011 pour certaines tumeurs du poumon, cet inhibiteur de tyrosine kinase, commercialisé par le laboratoire américain Pfizer, a bénéficié d'une procédure d'homologation d'urgence délivrée par l'agence de santé américaine (FDA). Dès juillet 2011, il était utilisé dans certains hôpitaux outre-Atlantique. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2012 pour les patients atteints d'un cancer du poumon dont la tumeur présente une altération génétique très particulière et relativement rare, appelée translocation activatrice du gène *ALK*. « Cette mutation se retrouve aussi dans une dizaine d'autres cancers comme certaines formes de lymphomes, des cancers colorectaux, du sein et des neuroblastomes », précise Agnès Buzyn, présidente de l'INCa.

Médecine personnalisée

Pour vérifier l'action multiple de cette molécule sur différents cancers, l'INCa a récemment lancé un développement spécifique baptisé AcSé, pour Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes. Grâce à ce programme, des patients en échec thérapeutique avec les médicaments aujourd'hui validés pourront bénéficier de traitements expérimentaux en dehors du cadre des AMM.

Le premier essai clinique du programme AcSé concernera le crizotinib : cet essai de phase II bénéficiera à environ 470 personnes souffrant de tumeurs différentes mais présentant toute une anomalie du gène *ALK*. « C'est une pièce maîtresse dans la mise au point de la médecine personnalisée,

car les patients seront inclus dans le programme en fonction de leur profil biologique. Il est financé à 80 % par la Fondation ARC», indique Christian Cailliot, directeur scientifique d'Unicancer, promoteur de ce programme national.

Ce premier essai AcSé, prévu pour durer cinq ou six ans, va générer un grand nombre de données biologiques et génétiques qui serviront à mieux comprendre l'évolution des tumeurs dans le temps et à anticiper leurs résistances aux chimiothérapies. Ces résultats vont également enrichir les banques de données tumorales qui sont l'un des grands enjeux de l'avenir. *«Près de 900 molécules sont en développement dans le monde. Cela nous oblige à repenser totalement l'organisation de la recherche clinique. Dans certains cas nous passerons directement de la phase II à l'autorisation de mise sur le marché»,* conclut Agnès Buzyn.

LA RÉVOLUTION TRANQUILLE DES TRAITEMENTS ORAUX

Près de la moitié des anticancéreux de nouvelle génération en développement bénéficient d'une prise orale. Cette simplification va avoir un impact profond sur l'organisation des centres de soins et sur la vie quotidienne des malades.

Les spécialistes divisent les anticancéreux en deux grandes familles selon leur mode d'action sur les voies de signalisation cellulaires et leur masse. Alors que les petites molécules, synthétisées en laboratoire, peuvent être administrées par voie orale, les anticorps monoclonaux sont des protéines qui doivent être injectées localement pour éviter d'être dégradées lors de leur passage dans le système digestif. Alors que les premières traversent la membrane pour agir à l'intérieur même de la cellule, les secondes restent à sa surface où elles bloquent certains sites.

Les anticorps monoclonaux font partie de la seconde catégorie. On compte dans cette famille de nombreux médicaments comme le bévacizumab (Avastin[®]), le cetuximab (Erbix[®]), le rituximab (Mabthera[®]) ou le trastuzumab (Herceptin[®]) : ce sont des biomédicaments produits par des organismes vivants génétiquement modifiés dans cet objectif. En revanche, les petites molécules comme le crizotinib (Xalkori[®]), l'erlotinib (Tarceva[®]), le nilotinib (Tasigna[®]) ou le géfitinib (Iressa[®]) sont des inhibiteurs de tyrosine kinase, fabriqués par des techniques classiques de synthèse chimique.

Actuellement, les chimiothérapies orales (comprimés ou solutions buvables, qui peuvent être pris à domicile) ne représentent que 25 % des traitements anticancéreux. Selon les prévisions d'Unicancer, la proportion de traitements par voie orale pourrait atteindre 50 % d'ici 2020.

Vers les traitements à domicile

Cette simplification des traitements est la conséquence des innovations thérapeutiques mises sur le marché au cours des dernières années. L'essor des chimiothérapies orales pourrait contribuer au développement des traitements à domicile. Unicancer estime ainsi que 14 % des prises en charge des cancers du sein pourraient se faire à domicile en 2020, contre à peine 3 % aujourd'hui. Des évolutions qui amèneront à redéfinir les relations entre le centre de soins, la médecine de ville et le patient, lequel prendra une part de plus en plus active dans son traitement.

UNE CHIRURGIE PLUS PRÉCISE, MOINS INVASIVE ET PLUS RAPIDE

L'acte chirurgical reste à la base des soins contre les tumeurs solides. Cette activité est révolutionnée par l'arrivée de robots-chirurgiens guidés par l'imagerie. Une chirurgie high-tech qui permet de réduire considérablement la durée des hospitalisations.

Des ablations de tumeurs étaient déjà pratiquées au temps des pharaons, et le médecin grec Galien recommandait l'excision complétée par une cautérisation à chaud pour éradiquer le cancer. Les documents qui nous sont parvenus montrent que les chirurgiens du passé exerçaient le plus souvent à vif et dans des conditions qui laissaient peu de chances aux patients. Il a fallu attendre la découverte des rayons X par le physicien allemand Röntgen en 1895, puis le développement de la radiothérapie au début du xx^e siècle par Marie Curie et Henri Becquerel pour disposer d'une alternative crédible à l'ablation³.

La chirurgie reste l'élément clé de l'arsenal thérapeutique contre le cancer. En 2011, d'après les chiffres de l'INCa, plus de 370 000 patients atteints d'un cancer ont subi une opération chirurgicale. La panoplie des instruments et des protocoles chirurgicaux s'élargit grâce à la collaboration des chirurgiens avec les chimiothérapeutes, les radiologues et les spécialistes de l'imagerie médicale. Ces progrès font que la chirurgie, qui reste le traitement de référence contre la

3. Exception faite des traitements chimiques faisant appel à des produits toxiques ou farfelus comme l'acide nitrique ou le « sang de dragon ».

quasi-totalité des tumeurs primaires localisées, joue dorénavant un rôle important contre les tumeurs secondaires, les métastases.

Ce nouveau champ de la chirurgie s'ouvre notamment grâce à sa combinaison avec la chimiothérapie. L'administration de cytotoxiques permet de freiner la croissance des métastases, qui peuvent ensuite être retirées par le chirurgien. De tels progrès ont été obtenus par une étude française récente chez des patients atteints d'un cancer colorectal et présentant des métastases dans le foie. Des techniques d'imagerie perfectionnées permettent également de visualiser de petites tumeurs disséminées dans le corps, trop petites pour que le chirurgien les repère à l'œil nu. Cette imagerie intelligente rend fluorescentes les cellules cancéreuses : le geste du chirurgien, ainsi guidé par l'imagerie, est plus précis et moins invasif qu'auparavant.

Chirurgie mini-invasive

Parallèlement à ces techniques, la chirurgie mini-invasive intègre peu à peu la norme. En passant par un orifice naturel ou en pratiquant une petite incision, les chirurgiens sont désormais capables d'introduire dans l'organisme un cathéter « porte-outil » équipé à son extrémité d'une caméra ou d'une source laser. La première permet de repérer le terrain et la seconde sert à la destruction de la tumeur. Moins traumatiques, ces gestes chirurgicaux limitent les risques de complications. Avantage supplémentaire de cette chirurgie discrète : dans la plupart des cas, le malade est opéré sous anesthésie légère et rentre chez lui le soir même de l'opération.

Le développement de cette chirurgie ambulatoire va bouleverser la vie des patients et l'organisation des hôpitaux. *« En 2020, cela devrait représenter la moitié des chirurgies des tumeurs du sein. Cela va se traduire par une diminution de 20 % du nombre de lits en hospitalisation classique et une augmentation de 40 % des places dans les services de soins ambulatoires »*, affirme Josy Reiffers, président du groupe-ment Unicancer.

Mais cette chirurgie rapide ne répond pas à tous les besoins. Afin de traiter les cas de cancers thoraciques complexes ou métastasés qui concernent environ 4 000 malades par an en France, le centre Marie-Lannelongue du Plessis-Robinson et l'hôpital Gustave Roussy ont créé un institut regroupant chirurgiens, oncologues, biologistes et radiothérapeutes. Une organisation pluridisciplinaire qui préfigure sans doute les centres anticancer de l'avenir. Objectif : prendre en charge les cas difficiles en associant un maximum de compétences. Pour le directeur de Gustave Roussy, Alexander Eggermont, cette unité d'excellence expérimentale baptisée Institut d'oncologie thoracique (IOT) *« repousse les frontières de la prise en charge vers une médecine sans limite »*.

LA RADIOTHÉRAPIE, UNE ALLIÉE DE PLUS EN PLUS PRÉCISE

Grâce à des équipements plus précis et des dosages améliorés, la radiothérapie connaît une phase de désescalade conduisant à une réduction sensible du nombre de séances pour les patients.

Près de 60 % des malades reçoivent désormais un traitement par radiothérapie au cours de leurs soins. Cette discipline connaît ces dernières années une double mutation : une plus grande précision des rayonnements, désormais millimétrique, et une réduction du nombre de séances, conséquence de la mise en place des techniques d'hypofractionnement. « *Grâce à des appareils très performants, nous sommes capables d'irradier les cibles tumorales avec des doses de très haute intensité sans toucher les tissus sains avoisinant la tumeur. Il est ainsi possible d'augmenter les doses par séance. Pour le patient, cela se traduit par une diminution du nombre de séances* », explique le professeur Éric Lartigau, radiothérapeute et directeur délégué à la recherche au centre Oscar-Lambret à Lille. Selon une enquête menée par le groupement Unicancer, en 2020 l'hypofractionnement devrait concerner 50 % des patients traités pour un cancer du poumon, 45 % des cas de cancer du sein et 35 % des tumeurs de la prostate.

Actuellement, la radiologie hypofractionnée s'applique déjà à de nombreuses tumeurs solides : sein, prostate, foie, poumon et cerveau. En intensifiant la dose délivrée au niveau de la tumeur, le nombre de séances est réduit de façon spectaculaire : en moyenne de 30 séances à 5 pour le poumon, de 38 séances à 10 pour la prostate et de 30 à 7 pour le foie.

Combiner chirurgie et irradiation

La radiothérapie peropératoire est une autre innovation qui est en train de s'imposer dans les établissements hospitaliers. Il s'agit cette fois de combiner l'irradiation et la chirurgie en réalisant les deux interventions dans la même journée. Une étude médico-économique nationale a été lancée par l'INCa pour définir les bonnes pratiques liées à cette association. Cette technique permet de proposer un traitement allégé aux patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont un faible risque de récurrence (une tumeur de petite taille présentant des critères biologiques précis). Le médecin peut alors remplacer les 25 séances de radiothérapie qui suivent aujourd'hui l'intervention chirurgicale par une seule séance, réalisée au bloc opératoire juste après l'ablation de la tumeur.

En matière de radiothérapie, c'est le centre Antoine-Lacassagne de Nice qui détient actuellement le record de précision – et sans doute d'efficacité. Grâce à une installation unique en France, délivrant un faisceau de protons de très grande précision, ce centre traite des cancers de l'œil très rares. Cet établissement spécialisé en protonthérapie obtient des résultats extraordinaires. En quatre irradiations de 20 secondes, les tumeurs sont traitées et la guérison est obtenue dans 95 % des cas.

L'IMAGERIE ET LA CHIRURGIE FONT CAUSE COMMUNE

L'imagerie est largement utilisée pour affiner un diagnostic ou évaluer l'efficacité d'un traitement. Dernière innovation : la radiologie interventionnelle, en plein développement, qui combine les avantages de l'imagerie et de la chirurgie.

Plus question aujourd'hui de faire un diagnostic ou de vérifier l'efficacité d'un traitement sans faire appel à l'imagerie numérique (IRM, scanner, etc.). Pour cela, les radiologues utilisent des techniques toujours plus sophistiquées. Certaines d'entre elles reposent sur la détection des caractéristiques particulières de la cellule cancéreuse et notamment de son activité biologique, différente de celle des cellules saines. C'est ce métabolisme anormal qui permet de repérer les cellules tumorales dans un organisme. Exemple avec le docteur Laurence Mabile, médecin nucléaire au centre chirurgical Marie Lannelongue au Plessis-Belleville, près de Paris : « *La tomographie à émission de positons (TEP) fournit des images pour caractériser les masses suspectes, suivre les patients qui reçoivent un traitement ciblé et identifier rapidement les malades qui ne répondent pas à un médicament.* »

Une étude présentée en octobre 2013 à la Conférence mondiale sur le cancer du poumon à Sydney (Australie) par une équipe de chercheurs danois de l'université de Copenhague confirme la puissance prédictive de cette technique. Ils proposent de la recommander pour la mise en place d'un dépistage des cancers du poumon. Selon Laurence Mabile, la TEP pourrait devenir l'instrument de base

pour « *poser un diagnostic avant la chirurgie et évaluer la réponse thérapeutique* ».

Geler les tumeurs

Mais c'est dans le domaine de la radiologie interventionnelle que se situent les innovations les plus marquantes. Cette technologie, au croisement de l'imagerie et de la chirurgie, combine les avantages des deux disciplines. Il est ainsi possible de détruire des petites tumeurs et des métastases grâce à des aiguilles délivrant de façon très localisée des courants électriques (radiofréquence), du froid (cryoablation) ou de la chaleur (thermoablation). Ces techniques peu invasives, couplées à une technique d'imagerie (fluoroscopie, échographie, scanner, IRM), permettent d'accéder à une tumeur en passant par le système urinaire, le tube digestif, le réseau vasculaire (veines et artères) ou la peau pour certains organes comme le foie ou le pancréas.

À Marseille, le centre Paoli-Calmettes utilise depuis trois ans la cryothérapie pour soigner les cancers du rein. Guidé par les images d'un scanner, le thérapeute plante de fines aiguilles, appelées cryosondes, qui gèlent la tumeur et détruisent ainsi les cellules cancéreuses. Cette intervention contrôlée en temps réel sur écran permet de préserver les tissus sains. « *La radiothérapie interventionnelle est désormais une alternative à la chirurgie* », juge Éric Lartigau, radiothérapeute et directeur délégué à la recherche du centre Oscar-Lambret à Lille.

LE CANCER EST DEVENU UN ENJEU DE SOCIÉTÉ

LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS SE MOBILISENT

Les associations jouent un rôle important dans l'éducation thérapeutique des malades en fournissant informations et conseils.

« Un patient bien informé sur sa maladie observe plus strictement son traitement et améliore ses chances de guérison ».

Plus personne ne conteste cet argument, régulièrement mis en avant par les professionnels de santé et pris en compte par le législateur dans la loi du 4 mars 2002 (dite « loi Kouchner ») votée pour codifier les droits individuels et collectifs des usagers des systèmes de santé. « *Le débat autrefois cantonné aux cercles professionnels est maintenant public* », se félicite Nicole Zernik, présidente de l'association Europa Donna France, qui défend les patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour Christian Saout, ancien président du Collectif interassociatif sur la santé (CISS) et militant actif du droit des malades, les professionnels de santé doivent désormais percevoir que l'on ne peut pas imposer un traitement. « *Cela ne tient pas la route quand il s'agit de maladies chroniques qui durent des dizaines d'années* »,

assure-t-il. Selon lui, les associations doivent se mobiliser de façon à ce que *« les malades mènent une vie aussi bonne que possible »*. Pour atteindre cet objectif et assurer leur indépendance, certaines associations revendiquent le principe du centime additionnel prélevé forfaitairement sur chaque boîte de médicament vendue et qui serait utilisée pour financer l'action des associations de patients.

Impliquer le patient

La loi Kouchner a fait en principe disparaître le nom « patient » au profit du terme « personne malade ». Ce texte précise également que, dans chaque établissement de santé, une commission *« a pour mission de veiller au respect des droits des usagers et de contribuer à l'amélioration de la qualité de l'accueil des personnes malades et de leurs proches et de la prise en charge »*.

Douze ans après le vote de la loi Kouchner, les relations entre soignants et soignés se sont considérablement améliorées et les associations ont trouvé leur place dans le milieu de la santé. Selon une enquête de l'Agence régionale de santé d'Île-de-France, 88 % des usagers sont satisfaits de la qualité des informations délivrées par leur médecin traitant. Reste que tout n'est pas réglé pour autant et que le concept de patient-expert, forgé par les associations de malades pour contrebalancer le pouvoir médical, est loin de faire l'unanimité. *« Il faut le comprendre comme un savoir collectif basé sur l'expérience. C'est bon pour tout le monde »*, assure Christian Saout. Mais pour Giovanna Marsico, avocate et responsable de la plateforme Cancer Contribution, ce concept a du mal à s'imposer pour une raison culturelle : *« Les médecins ne sont pas formés à la négociation »*.

LE PRIX DES ANTICANCÉREUX, SOURCE DE POLÉMIQUES

Le marché des anticancéreux est devenu stratégique pour les industriels de la pharmacie. Mais le prix des nouvelles molécules pose un problème de plus en plus aigu pour les responsables de la santé publique.

Près de 900 molécules anticancéreuses sont actuellement dans le *pipeline* des industriels de la pharmacie. Moins de 10 % de ces traitements expérimentaux passeront toutes les étapes du développement chez l'animal puis chez l'homme et finiront par décrocher l'indispensable autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les autorités de santé européenne (l'Agence européenne des médicaments, l'EMA) ou américaine (la Food and Drug Administration, la FDA). Cette effervescence traduit bien l'intérêt des laboratoires pour une spécialité devenue le premier relais de croissance de la pharmacie. Le cancer, aujourd'hui de plus en plus considéré comme une maladie chronique, est donc désormais l'une des priorités de l'industrie pharmaceutique.

Malgré les indéniables succès de ces dix dernières années, le ciel ne cesse de s'assombrir au-dessus des laboratoires. Le prix, parfois astronomique, des nouvelles thérapies suscite des critiques. Signe des temps, ce sont désormais les praticiens qui montent au créneau pour dénoncer une escalade des coûts qui met en péril l'équilibre financier des systèmes de santé et l'équité de l'accès aux soins.

Médecins en colère

Dernier en date de ces lanceurs d'alerte en colère, le professeur Jean-Paul Vernant, auteur du rapport préparatoire du troisième Plan cancer, estime que « *le prix de certaines molécules anticancéreuses a atteint un niveau scandaleusement élevé et immoral* ». Selon lui, le coût moyen mensuel d'un traitement anticancéreux est en effet passé de 3 700 à 7 400 euros au cours des dix dernières années.

Ce n'est pas la première fois que des médecins accusent les industriels de la pharmacie. En avril 2013, une centaine d'oncologues américains ont signé un retentissant appel dans la revue scientifique *Blood*, dénonçant le coût exorbitant de onze nouvelles molécules dépassant la barre des 100 000 dollars par an. Mais tout est relatif. Selon les données de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), le budget des molécules onéreuses dans les comptes de l'organisme français représente environ un milliard d'euros, quand l'enveloppe consacrée aux transports (taxis et ambulances) dépasse les trois milliards d'euros.

Un réel problème

Les industriels de la pharmacie reconnaissent désormais de façon plus ou moins explicite que le prix des thérapies ciblées pose un réel problème et admettent que le mode de fonctionnement actuel est probablement à bout de souffle. Récemment, Severin Schwan, président du laboratoire suisse Roche, leader mondial de la cancérologie avec son catalogue de molécules-phare (Avastin[®], Herceptin[®], Tarceva[®], Mabthera[®], Xeloda[®], etc.) a mis les pieds dans

le plat en déclarant officiellement que son groupe était prêt à adopter le principe du *risk sharing*, ou partage des risques, avec les autorités de santé et les organismes payeurs.

Ce concept, né il y a déjà quelques années, consiste à fixer le prix d'un médicament en fonction de son efficacité, une fois celle-ci démontrée chez les patients. «*Nous sommes d'accord pour aligner le prix du médicament sur son efficacité réelle*», déclare ainsi Severin Schwan. Si cette approche se développe, le prix d'un anticancéreux pourrait alors varier selon son indication et son efficacité mesurée dans chaque situation. Les industriels auraient alors tout intérêt à développer, en parallèle des nouvelles molécules, des tests compagnons permettant de sélectionner les bons répondeurs à chaque traitement, ce qui est le but ultime de la médecine personnalisée.

Une chose est sûre : le coût des médicaments devient un sujet de friction et de polémique de plus en plus vives. «*Les aspects médico-économiques vont devenir un sujet majeur en cancérologie, et cela va gagner toutes les autres pathologies*», estime Dominique Maigne, directeur général de la Haute Autorité de santé (HAS).

LES PLANS CANCER ONT CHANGÉ LA DONNE

Le troisième Plan cancer qui couvrira la période 2014-2018 devra confirmer les acquis des deux Plans précédents et relever notamment deux défis : l'amélioration de la prévention et le développement de la médecine personnalisée.

Le Plan cancer présenté au début février 2014 sera le troisième de la série et couvrira la période 2014-2018. Le rapport préparatoire du professeur Jean-Paul Vernant fait apparaître cinq priorités principales : améliorer la prévention primaire et secondaire, développer la médecine personnalisée, adapter la prise en charge au vieillissement de la population et aux nouvelles formes thérapeutiques, poursuivre la formation des personnels de santé et garantir la continuité de la vie pour les malades. *« Les deux premiers Plans ont été de formidables succès. Le prochain devra se focaliser sur la lutte contre les inégalités. Il faudrait notamment améliorer le dépistage du cancer du sein dont un tiers des femmes ne bénéficie pas encore »*, estime Jean-Paul Vernant.

Les deux premiers Plans ont considérablement changé la donne de la cancérologie en France en mobilisant les acteurs (publics, privés, institutionnels et associatifs) concernés par la maladie. Centré sur l'accès aux soins, le premier Plan (2003-2007) lancé par Jacques Chirac s'est notamment traduit par la mise en place de l'Institut national du cancer (INCa) et un durcissement de la lutte contre le tabagisme. Plus ambitieux, le second Plan (2009-2013) a été marqué par le lancement d'infrastructures nationales

destinées à « démocratiser » l'accès aux traitements innovants, avec une priorité donnée aux aspects génétiques et biologiques de la maladie.

Les investissements (750 millions d'euros de mesures nouvelles sur cinq ans) ont porté principalement sur la labellisation des 16 centres destinés aux essais cliniques de phase précoce (CLIP²) uniques en Europe, le lancement de huit sites de recherche intégrés⁴ (SIRIC) et la mise en place des 28 plateformes de génétique moléculaire réparties sur le territoire métropolitain. Cette seconde version a également renforcé l'attractivité et la visibilité internationale de la recherche française.

Renforcer la prévention

La prévention reste l'un des enjeux majeurs de ces prochaines années, mais cette action se heurte à de nombreux obstacles culturels. « *Il y a une grande incapacité du public en général à percevoir les facteurs de risques de cancers et à les hiérarchiser* », résume la présidente de l'INCa Agnès Buzyn. Par exemple le tabac, premier tueur du pays avec 73 000 morts par an, dont la consommation continue de croître chez les jeunes.

Parmi les autres enjeux figurent la chronicisation de la maladie, la capacité des patients à vivre avec le cancer et la place des médecins généralistes dans le transfert des soins de l'hôpital vers la ville. Pour Agnès Buzyn, la complexité thérapeutique galopante est un autre challenge important

4. Les sites de recherche intégrés sur le cancer sont chargés d'optimiser et d'accélérer la production de nouvelles connaissances et de favoriser leur diffusion et leur application dans la prise en charge des malades.

et tout le monde va devoir s'y mettre pour prendre en compte le nouveau paysage de la cancérologie qui se profile à l'horizon. *« Nous avons actuellement 17 thérapies ciblées et nous savons qu'il y en a près de 500 dans des essais de phase II à travers le monde. Les professionnels de santé et les patients vont devoir s'adapter ».*

QUAND LA RECHERCHE AMÉLIORE LA PRISE EN CHARGE

LES CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE : DEUX CAS EXEMPLAIRES

Le cancer du sein à l'heure de la désescalade

La connaissance approfondie des caractéristiques biologiques des tumeurs mammaires permet de cibler les populations de patientes qui pourront bénéficier de médicaments personnalisés.

Désescalade. Ce concept à connotation militaire peut paraître étonnant dans la bouche d'un oncologue. C'est pourtant le terme désormais utilisé par les spécialistes des tumeurs mammaires. L'article «Génomique des cancers du sein» publié en 2011 par deux praticiens français, le docteur Daniel Zarca et le professeur Moïse Namer⁵, a été pionnier en la matière en affirmant une vérité pas toujours facile à comprendre : « *On peut sans risque pour les patientes diminuer d'au moins 20 % les indications de chimiothérapies*

5. Dans la revue *Gynécologie Pratique* de mars 2011.

cytotoxiques». À l'appui de cette affirmation, le document précise que « *pour de multiples raisons pas toutes élucidées, le cancer du sein qui frappe environ 50 000 patientes par an en France devient progressivement une maladie plus fréquente et moins grave* ». C'est la connaissance approfondie de la biologie des tumeurs qui permet de sortir de cette « stratégie du bazooka » qui a longtemps prévalu dans les traitements des tumeurs du sein pour une prise en charge plus fine mais tout aussi efficace. Car comme le reconnaît Éric-Charles Antoine, oncologue médical à la clinique Hartmann de Neuilly-sur-Seine, « *on traite par excès beaucoup trop souvent* ».

Signature pertinente

Le cancer du sein se subdivise en une série de sous-types ; plusieurs tests servent aujourd'hui à stratifier les patientes, c'est-à-dire à les classer en fonction des altérations génétiques portées par leurs génomes respectifs. Cette « signature pertinente de la maladie », résultat des progrès obtenus en génomique fonctionnelle⁶, est en passe de devenir l'outil de base pour la prise de décision thérapeutique. « *En dehors de son aspect "magique", l'utilisation de ces données apporte l'espoir de parvenir à une offre de soins adaptée. Munis de tous les éléments de décision, les professionnels du cancer pourront mieux adapter leurs traitements et mieux les expliquer à leurs patientes. Cette toute dernière partie n'est pas la plus négligeable de ce vaste dossier* », remarquent Daniel Zarca et Moïse Namer dans cet article qui a ouvert une nouvelle voie dans la prise en charge de la maladie.

6. La génomique fonctionnelle étudie le rôle du génome dans les processus biologiques.

Cette classification s'appuie sur deux tests biologiques mis au point en Europe (Mammaprint®) et aux États-Unis (Oncotype DX®). Ces diagnostics permettent notamment de prédire les risques de métastases en détectant des mutations génétiques d'intérêt. Soixante-dix gènes sont pris en compte par le Mammaprint® et vingt-et-un par l'Oncotype DX®. Deux essais de grande ampleur vont permettre d'affiner la valeur prédictive de ces analyses dont la valeur médico-économique est désormais reconnue par une majorité d'experts. « *Le coût moyen d'un test est de l'ordre de 3 000 euros mais cette opération épargne des chimiothérapies inutiles* », résume Éric-Charles Antoine.

Le dépistage du cancer de la prostate revu à la baisse

Il est maintenant avéré que le taux d'antigène prostatique spécifique ou PSA, n'est pas un bon indicateur pour mesurer l'évolution de tous les cancers de la prostate, ce qui remet en cause son rôle dans le dépistage.

« Notre enquête fait la preuve que le dépistage du cancer de la prostate par le taux de PSA, largement utilisé en France, produit tout compte fait plus de mal que de bien. » En présentant ses travaux au dernier Congrès européen sur le cancer qui s'est tenu en octobre 2013 à Amsterdam (Pays-Bas), le professeur Mathieu Boniol savait qu'il allait déclencher une vive polémique. En fait, c'est le rapport bénéfice/risque de cet indicateur, dont l'usage est très répandu, qui est remis en cause

par l'enquête de l'Institut international de recherche sur la prévention (IPRI). « *Nous avons voulu montrer aux cliniciens les conséquences de ce dépistage. On devrait accorder plus d'attention aux effets secondaires qui découlent de l'utilisation de ce test* », précise Mathieu Boniol, coordonnateur de cette enquête réalisée sur une population d'un millier d'hommes âgés de 55 à 69 ans. Les deux effets secondaires les plus importants de ces actes chirurgicaux sont bien connus et redoutables : l'incontinence et l'impuissance.

Un cancer évolutif

Ce n'est pas la première fois que l'intérêt de ce test est contesté. En juillet 2013, une méta-analyse de l'Inserm menée sur 1 840 patients était arrivée à des conclusions similaires en annonçant que « *le sur-traitement du cancer de la prostate en France était réel* »⁷. En effet, certains cancers de la prostate évoluent lentement et cette « indolence » ne justifie pas une intervention chez les hommes de plus de 70 ans. « *Tous les cancers de la prostate n'ont pas la même agressivité et comme beaucoup de tests de dépistage, le dosage du PSA détecte plus facilement les tumeurs qui évoluent le moins vite. Par conséquent, une part non négligeable des tumeurs diagnostiquées suite à un test PSA sont faiblement évolutives ce qui expose des patients aux risques de sur-diagnostic ou de sur-traitement* », conclut sans ambiguïté l'enquête de l'Inserm. Pour sa part, Mathieu Boniol réclame une « *extrême prudence* » chez les malades de plus de 70 ans. « *Notre enquête montre que chez les hommes âgés, la chirurgie ne produira vraisemblablement aucun bénéfice.* »

7. Travaux réalisés par Cyrille Delpierre (Unité Inserm 1027) et publiés dans la revue *Cancer Epidemiology* en juillet 2013.

2^E PARTIE

DOUZE DÉFIS POUR L'AVENIR

VAINCRE LA MALADIE GRÂCE À LA RECHERCHE

« Dans les sciences du vivant, c'est toujours plus compliqué que prévu. »

Cet aphorisme trouve tout son sens en cancérologie. Il y a une quinzaine d'années, le décryptage du génome humain avait fait naître d'immenses espoirs chez les biologistes et les médecins : la génétique allait permettre de lever le mystère sur la cellule humaine et par voie de conséquence de guérir toutes les maladies, et donc le cancer. Malheureusement, *« c'était plus compliqué que prévu »*. On sait aujourd'hui que le cancer est une maladie multifactorielle, dépendant à la fois des gènes et de l'environnement, et d'une extrême complexité. Une tumeur est non seulement le produit d'une accumulation d'anomalies génétiques et d'une série de défaillances du système immunitaire chargé d'éliminer les ennemis de l'organisme, mais aussi un assemblage très hétérogène de cellules différentes qui évoluent dans un micro-environnement instable. Certaines de ces cellules ont acquis un incroyable « savoir-faire » pour leurrer les gendarmes biologiques qui patrouillent dans l'organisme et résister aux attaques des médicaments. La réussite du Glivec® a fait croire aux industriels que la partie était gagnée et qu'il suffisait de trouver la bonne clé biologique pour fermer la porte au processus de cancérisation. Une fois de plus, *« c'était plus compliqué que prévu »*. L'exemple de cette molécule affichant des résultats exceptionnels dans la guérison de certaines leucémies n'était peut-être qu'un coup de chance extraordinaire...

Bref, le jeu de piste n'est pas fini et les chercheurs ont du pain sur la planche. Après les traitements cytotoxiques et les thérapies ciblées, voici venir le temps de l'immunothérapie qui se présente comme une nouvelle promesse. Aucun doute, la cancérologie qui était il n'y a pas si longtemps une sorte de désert médical est devenue la discipline la plus dynamique, celle qui fait vibrer les jeunes chercheurs, frémir les industriels et suscite les plus grandes attentes des patients. Certes, le progrès scientifique ne va jamais assez vite pour les malades, mais il ne faut attendre ni recette miracle ni « balle magique » de cette révolution qui se déroule dans les laboratoires. Pour soigner le cancer, il faudra toujours des chirurgiens habiles et guidés par des images de plus en plus précises, des radiothérapies bien dosées, des médicaments cytotoxiques mieux tolérés, des thérapies ciblées plus efficaces... Et pour finir, il faudra ajouter une bonne pincée d'immunothérapie et sans doute quelques grammes de nanomédicaments. Voilà le programme des dix prochaines années. Voilà aussi les raisons d'espérer.

L'ENJEU MAJEUR DE LA PRÉVENTION

RENFORCER LA PRÉVENTION PRIMAIRE

La prévention primaire des cancers passe par des changements de comportements importants, notamment en ce qui concerne la consommation de tabac et d'alcool, qui restent les facteurs de risque les plus importants dans l'apparition des cancers.

En France, le tabac entraîne près de 73 000 décès par an malgré les campagnes de sensibilisation, les mesures d'interdiction de fumer dans les lieux publics et les augmentations du prix du paquet de cigarettes, qui montrent sans doute aujourd'hui leurs limites. « *Nous n'avons pas assez travaillé sur l'éducation* », reconnaissait ainsi l'hématologue Jean-Paul Vernant aux Rencontres de la cancérologie française qui se sont tenues en octobre 2013 à Lyon. Selon cet expert, auteur du document de préparation du troisième Plan cancer, la montée du tabagisme chez les jeunes filles est particulièrement inquiétante. « *Cela nous conduit à une augmentation importante des cancers du poumon chez les femmes dans les années qui viennent* », indique cet expert de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

Mieux cibler la prévention

La prévention primaire du cancer, dont le but est de limiter l'apparition de la maladie, pourrait permettre de faire disparaître entre 30 et 50 % des cas de cancers aujourd'hui imputables à des facteurs évitables. Les mesures à prendre sont connues : arrêter de fumer, limiter la consommation d'alcool, pratiquer une activité physique régulière, éviter le contact avec des substances cancérigènes, se faire vacciner contre les virus dont l'infection peut entraîner un cancer et limiter les expositions au soleil.

Comment faire pour que le message passe ? C'est tout l'enjeu de la recherche en sciences humaines et sociales qui s'attache aujourd'hui à mieux comprendre les ressorts des changements de comportements et à cibler les populations les plus à risque. L'objectif est de renouveler le discours de prévention en l'adaptant à chaque catégorie afin de le rendre plus efficace. C'est l'ambition de la recherche interventionnelle qui travaille à évaluer l'efficacité de nouvelles stratégies de prévention sur le terrain.

Des progrès dans la prévention devraient également permettre de réduire efficacement les inégalités sociales de santé, aujourd'hui fortes en France.

DÉVELOPPER LE DÉPISTAGE PRÉCOCE ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DU DIAGNOSTIC

La prévention secondaire⁸ des cancers est l'un des grands enjeux de la lutte contre la maladie. Objectif : détecter le plus tôt possible les cancers et mieux les caractériser pour mieux prédire leur évolution.

« En Europe, la mortalité due aux cancers du côlon est clairement la plus faible dans les pays où le dépistage est le mieux organisé. » Les données⁹, présentées lors du Congrès européen de cancérologie 2013 à Amsterdam (Pays-Bas) par le professeur Philippe Autier, médecin épidémiologiste du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), ne laissent planer aucun doute : le dépistage systématique du cancer colorectal entraîne un bénéfice important pour les patients. *« Dans les onze pays européens étudiés dans notre enquête, 73 % de la baisse de mortalité des cancers colorectaux chez les hommes et 82 % chez les femmes sont le résultat d'un examen endoscopique réalisé au cours des dix dernières années »*, estime Philippe Autier.

La détection et la guérison des états précancéreux est une histoire ancienne. Les oncologues savent depuis près d'un siècle qu'une tumeur détectée à l'état précoce permet d'éviter les traitements lourds, tout en faisant baisser la mortalité.

8. La prévention secondaire concerne le dépistage et le diagnostic précoce, qui permet de traiter la maladie avant qu'elle n'évolue. La prévention primaire vise, elle, à réduire le nombre de nouveaux cas, alors que la prévention tertiaire concerne la réduction des récurrences.

9. « Trends in colorectal cancer mortality and screening activities in European countries ».

Mais le dépistage systématique ne fait pas l'unanimité chez les spécialistes, en particulier pour le cancer du sein. Dans une tribune parue fin 2012¹⁰, l'oncologue Marc Espié, responsable du centre des maladies du sein de l'hôpital Saint-Louis (Paris), dresse un bilan du pour et du contre du dépistage du cancer du sein.

Débat de société

Selon cet expert, « *le dépistage du cancer du sein a démontré son utilité et le débat sous tendu par les polémiques est un débat de société : faut-il une politique de santé publique ou une politique de débrouille individuelle ?* » En 2011, la participation aux campagnes organisées en France a concerné 53 % de la population visée (les femmes âgées de 50 à 74 ans), avec de nombreuses inégalités territoriales et sociales. Parmi les risques et effets indésirables liés aux mammographies, Marc Espié cite l'anxiété induite par l'examen (source de dépression), le risque de surdiagnostic et de traitement par excès, les douleurs et les risques d'irradiation. Selon lui, le bilan reste néanmoins positif. L'oncologue estime notamment que « *la diminution de mortalité suite au dépistage ne pourra être visible qu'après 10 ou 20 ans. Elle est estimée à 20 %, dans un pays qui présente l'un des taux de survie des cancers du sein les plus élevés du monde.* »

10. Dans *Les nouvelles d'Europa Donna* numéro 23 de décembre 2012.

LA CANCÉROLOGIE À L'ASSAUT DU *BIG DATA*

PROFILER LES TUMEURS : VERS UNE CARTE D'IDENTITÉ DES CANCERS

Établir la signature biologique de toutes les tumeurs cancéreuses connues : un objectif ambitieux mais essentiel. Ces futures tumorothèques permettront aux chercheurs de faire parler les cellules malades et de mieux comprendre l'évolution de la maladie.

« C'est un vrai déluge d'informations qui nous attend. »

Ce jugement ne concerne pas le prochain programme d'exploration spatiale de la Nasa ou la stratégie de Météo France pour prédire les évolutions du climat. Il s'applique aux données biologiques contenues dans les bibliothèques de tumeurs qui se mettent en place un peu partout dans le monde. *« Le data mining, c'est-à-dire l'interprétation de ces informations, va devenir un enjeu gigantesque dans le monde de la santé »*, explique le chirurgien-urologue et président de la société DNAvision Laurent Alexandre.

C'est la mise au point d'automates de décryptage du génome très performants qui explique en grande partie l'explosion

de cette discipline baptisée génomique fonctionnelle, et alimente les tumorothèques. Au début du siècle, le séquençage¹¹ du premier génome humain avait mobilisé plusieurs milliers de chercheurs pendant plusieurs années pour un coût estimé à trois milliards de dollars. Quinze ans plus tard, le séquençage d'un génome complet coûte environ 5 000 euros et cette opération se déroule dans des appareils automatiques de la taille d'un four de cuisine. « *Dans quelques années, ce sera moins de 100 dollars et cela ne prendra que quelques heures* », poursuit Laurent Alexandre.

Derrière la collecte de ces montagnes d'informations se cache un double objectif : prévoir l'évolution dans le temps d'une tumeur et anticiper son comportement face aux traitements existants. La compréhension de ces « *drivers onco-géniques* » est l'une des clés de la cancérologie du futur.

Le Google du génome

À terme, il est donc probable que la carte d'identité des tumeurs sera la première pierre de « l'arbre de décision thérapeutique » qui va progressivement se mettre en place dans les hôpitaux. Les grands centres spécialisés dans la lutte contre le cancer recrutent actuellement des mathématiciens et des informaticiens capables de « faire parler les tumeurs » en développant des algorithmes informatiques chargés d'interpréter ces données génétiques. De leur côté, les patients pourront probablement accéder librement à ces informations. Une évolution apparemment inéluctable qui

11. Le séquençage est une technique permettant de déterminer la séquence des nucléotides (les « lettres » du code génétique) constituant la molécule d'ADN.

pose nombre de questions pour l'instant sans réponse et qui va sans doute bouleverser la relation entre les patients et les soignants. « *Qui va manager ces technologies qui risquent de contourner le système médical ? Qui sera le Google du génome ?* », s'interroge Laurent Alexandre.

DES BANQUES DE DONNÉES TUMORALES AU SERVICE DE LA RECHERCHE

Les chercheurs se sont lancés dans la réalisation d'un atlas d'une cinquantaine de tumeurs parmi les plus courantes. À terme, ce projet planétaire débouchera sur la mise en place de gigantesques banques de données tumorales.

« Nous voulons séquencer les génomes de plusieurs milliers de patients afin de mieux comprendre, pour une cinquantaine de types de cancers, le rôle des altérations génomiques dans le développement de ces cancers. Ces connaissances seront mises à disposition des chercheurs du monde entier pour élaborer de nouvelles stratégies dans la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers. » L'objectif de l'International Cancer Genome Consortium (ICGC) ressemble comme deux gouttes d'eau au projet Génome Humain qui a abouti en 2004 au premier séquençage complet d'un ADN humain. Ce programme de recherche international, lancé en 2008, vise avant tout à faire la différence entre les mutations « conductrices » (qui jouent un rôle moteur dans la formation d'un type donné de cancer) et les mutations « passagères » (qui n'ont pas d'effet direct sur la cellule cancéreuse). Grâce à ces informations, les chercheurs participant à l'ICGC espèrent mettre au point des stratégies de prise en charge adaptées à chaque cas.

Seize pays impliqués

Le consortium ICGC regroupe aujourd'hui des chercheurs de 16 pays. Il va déboucher sur la production d'une gigantesque quantité de données biologiques. Pour détecter les

mutations conductrices et passagères d'un seul génome tumoral, les scientifiques estiment en effet qu'il faut analyser près de 100 milliards de paires de bases de séquences d'ADN. Cette opération est répétée pour plusieurs dizaines d'échantillons de tumeurs afin d'identifier les mutations les plus fréquentes dans un type donné de tumeur. En piochant dans cette banque de données, les chercheurs vont ainsi pouvoir établir une liste des gènes « fortement présents » pour jouer un rôle dans la cinquantaine de types et de sous-types de tumeurs parmi les plus importantes.

UN DÉLUGE DE DONNÉES À INTERPRÉTER

La cancérologie personnalisée va générer des quantités colossales d'informations qui vont devoir être interprétées pour améliorer la santé publique et la prise en charge des personnes malades.

« *Big Data + Big Pharma = Big Money.* »

Avec le sens habituel du raccourci de ses compatriotes, le journaliste américain Charles Ornstein a récemment résumé en une formule choc les enjeux de la mise en place de la médecine personnalisée : le déluge de données qui va accompagner cette révolution intéresse au plus haut point les industriels de la pharmacie qui y voient un relais de croissance important à leur activité habituelle de producteur de médicaments. En d'autres termes, ceux qui « mettront la main » sur les informations génétiques et biologiques qui vont être générées pendant les milliers d'essais cliniques en cours dans le monde seront en position de force pour gagner la bataille de l'information médicale qui se prépare.

La cancérologie est en première ligne dans cette course aux données stratégiques. 30 % des 760 études cliniques réalisées en France en 2011 concerne la cancérologie¹². L'essentiel des travaux porte sur la recherche des mutations responsables d'un type ou d'un sous-type de cancer, comme le montrent quelques exemples des recherches en cours : altérations génétiques responsables de certains cancers de l'enfant, études des mutations *KRAS*, *BRAF* et *PTEN* dans le cancer

12. Chiffres cités lors des Rencontres internationales de recherche de novembre 2012.

du côlon, identification des altérations génétiques à certaines prédispositions communes au mélanome et au carcinome rénal, identification des gènes impliqués dans les cancers du foie...

Un domaine en plein essor

L'essentiel des chercheurs et techniciens qui travaillent sur le cancer en France sont spécialisés dans l'étude des processus cancéreux dans lesquels la transmission de l'information (intra ou extracellulaire) joue un rôle crucial : anomalies génétiques, analyse des voies de signalisation, du microenvironnement de la tumeur... Preuve de l'intérêt du monde industriel pour ces recherches fondamentales, la cancérologie est la discipline des sciences du vivant qui compte le plus de partenariats public-privé (PPP) en France. En 2010, sur les 258 PPP enregistrés dans l'Hexagone dans le domaine de la santé¹³, 23 % étaient consacrés à l'oncologie, devant les maladies cardiovasculaires (14 %), l'immunologie, l'hématologie et la pneumologie (13 %), les neurosciences (12 %) et les maladies infectieuses (8 %).

L'essai clinique Winther lancé par le consortium international WIN, dont la Fondation ARC est partenaire, résume à lui seul le rôle que vont jouer l'information, la bio-informatique et la mise au point d'algorithmes prédictifs dans la prise en charge future des cancers. À partir de biopsies réalisées sur une cohorte de 200 patients, il est prévu de constituer une banque de données comparative des signatures biologiques de tissus sains et cancéreux. L'objectif de

13. Rapport ARIIS « Outil de suivi des partenariats public-privé dans le domaine de la santé en France ».

ce programme consiste à mesurer précisément la « distance génétique » qui sépare le sain du pathologique. C'est le « score bio-informatique » produit par cet examen qui sera utilisé pour déterminer la décision thérapeutique et donc la prise en charge des malades. « *La seule limite de cette approche réside dans les biopsies et dans la comparaison entre ce qui est tumoral et ce qui est normal* » résume le professeur Jean-Charles Soria de Gustave Roussy qui coordonne ces travaux.

L'INNOVATION AU SERVICE DE TRAITEMENTS PLUS EFFICACES ET D'UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

LES POUVOIRS QUASI MAGIQUES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie fait appel à l'intelligence du système immunitaire pour éliminer les cellules cancéreuses. Ce concept est aujourd'hui considéré par les chercheurs comme porteur d'un grand avenir.

Immunothérapie. Le mot est devenu une sorte de sésame quasi magique, capable de résoudre tous les problèmes. Elle a d'ailleurs été reconnue comme l'une des dix découvertes majeures de l'année 2013 par le magazine américain *Science*. *A priori*, elle est la solution idéale : il suffit d'éduquer le système immunitaire pour qu'il identifie et détruise les cellules cancéreuses et le tour est joué. Ce principe, bien connu depuis Jenner et Pasteur, est celui de la vaccination. En injectant dans le corps une toxine ou un germe atténué,

ces chercheurs étaient parvenus à déclencher une réaction de défense de l'organisme, lequel commence à produire des anticorps capables de repérer un agresseur lors d'une prochaine infection. Dans une seconde étape, le corps fabrique des combattants spécialisés en grande quantité (les lymphocytes T), taillés sur mesure pour éliminer les intrus ou les cellules défectueuses.

À la fin du XIX^e siècle, deux médecins français, Charles Richet et Jules Héricourt, tentèrent une expérience restée célèbre dans le milieu médical pour son invraisemblable audace et les faux espoirs de guérison qu'elle fit naître à l'époque : ils réalisèrent chez des malades la première expérience de vaccination thérapeutique contre le cancer, en utilisant un sérum produit à partir de sang d'animaux préalablement « contaminé » par des extraits de tumeurs humaines. Aujourd'hui, les pistes des vaccins préventifs (administrés à des personnes saines pour les protéger d'une infection favorisant l'apparition d'un cancer) ou thérapeutiques (destinés à *booster* le système immunitaire des personnes déjà malades) continuent d'être explorées par les chercheurs. Deux anticorps, baptisés anti-PD-1 et anti-PD-L1, font aujourd'hui la Une des journaux médicaux.

Cellule furtive

Ces médicaments de nouvelle génération visent deux protéines capables de rendre la cellule cancéreuse « invisible » au système immunitaire et donc invulnérable. « *Au début, je ne croyais pas trop à ce concept, mais il faut se rendre à l'évidence : les résultats sont impressionnants* », se félicite Jean-Charles Soria, directeur du site de recherche intégré sur le cancer (Siric) à Gustave Roussy.

L'étude présentée en 2013 par le cancérologue français confirme l'efficacité de ces deux traitements (anti-PD-1 et anti-PD-L1) qui dopent le système immunitaire afin qu'il parvienne malgré tout à s'attaquer aux cellules cancéreuses furtives. Mené sur une cohorte limitée de 85 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, la forme de cancer du poumon la plus fréquente chez les fumeurs, cet essai de phase I montre une réponse durable dans le temps. *« Cette solution produit des effets notables sur des patients atteints d'un cancer du poumon métastaté qui ne répondaient plus aux chimiothérapies »*, conclut Jean-Charles Soria.

Missile de croisière

Les chercheurs travaillent également sur une autre piste prometteuse : les anticorps armés, qui sont une nouvelle illustration de la stratégie militaire utilisée par les scientifiques pour combattre le cancer. Les anticorps sont produits par le système immunitaire pour repérer les intrus qui pénètrent dans l'organisme. Il est donc tentant d'utiliser ces vecteurs équipés d'origine d'un GPS capable de repérer les cellules anormales et de les transformer en « missile de croisière », en les équipant d'une arme qui se déclenche une fois arrivée à destination. Parmi cette famille d'anticorps armés ou conjugués figure le T-DM1 qui associe un anticorps bien connu des oncologues, le trastuzumab, et un agent tueur de cellules lui aussi classique, l'emtansine. Cet attelage appelé Kadcyla® donne des résultats positifs sur certains cancers du sein dits HER2 positifs. Il est désormais homologué par les autorités de santé.

Sur la même base, on peut envisager toute une série de combinaisons associant un « taxi » voyageant plus ou moins

incognito dans l'organisme et transportant sur la banquette arrière un « tueur » impitoyable accomplissant son contrat une fois arrivé à bon port. Le plus étrange de ces couples est en cours de développement chez l'industriel suisse Roche. La firme bâloise expérimente un binôme associant un anticorps avec un atome de plomb 212 radioactif. Une sorte de nanobombe atomique qui règle définitivement son compte à la cellule cancéreuse.

DES NANOMÉDICAMENTS FURTIFS ET INTELLIGENTS

Des nanoparticules de la taille d'un virus sont capables de circuler dans l'organisme sans éveiller l'attention du système immunitaire puis de détruire les cellules cancéreuses.

En 1966, le film de science-fiction américain *Le Voyage fantastique* racontait l'incroyable aventure d'une équipe de chirurgiens pénétrant dans le corps d'un malade à bord d'un sous-marin ultra-miniaturisé. Navigant dans le torrent de la circulation sanguine et déjouant les attaques des anticorps et des lymphocytes tueurs du système immunitaire, les médecins réussissaient à sauver leur patient grâce aux instruments embarqués dans leur navire microscopique. Les nanomédicaments en cours de développement ne sont pas loin de réaliser ce prodige qui fait rêver les oncologues et les malades du monde entier : détruire sélectivement les cellules tumorales pour limiter les effets secondaires des traitements sur le reste de l'organisme, et ce sans éveiller les soupçons du système immunitaire.

Les premières applications de cette nanomédecine furtive commencent à voir le jour. Les nanomédicaments se composent d'un vecteur inerte de taille nanométrique¹⁴ porteur d'un principe actif chimique. Le premier sert de véhicule de transport au second qui détruit la cellule cancéreuse une fois livré à bon port. Les liposomes font depuis longtemps

14. Un nanomètre est un milliardième de mètre ou millionième de millimètre.

partie de cette catégorie des vecteurs discrets. Ce sont de petites sphères creuses constituées d'une double membrane lipidique, la même qui constitue l'enveloppe de toute cellule. Une fois arrivée à destination, cette membrane extérieure disparaît et la molécule qu'elle contient, toxique pour la cellule, est libérée. Les liposomes de nouvelle génération sont encore plus sophistiqués. Leur membrane extérieure porte une étiquette biologique supplémentaire (appelée ligand). Cette marque distinctive leur permet de se lier spécifiquement aux cellules cancéreuses tout en ignorant les cellules saines.

Séparation des fonctions

Selon le professeur Patrick Couvreur, pionnier de ces techniques au CNRS et à l'université Paris-Sud, ce procédé permet d'imaginer un grand nombre de nouveaux traitements « *en utilisant par exemple des molécules existantes, très efficaces mais impossibles à utiliser car insolubles ou trop toxiques* ». C'est la séparation des deux fonctions (transport du principe actif et action thérapeutique) qui permet de réaliser cet exploit.

Les mêmes principes de furtivité ont inspiré Laurent Lévy lorsqu'il a créé en 2003 la société Nanobiotix. Ce docteur en physico-chimie de l'université Pierre et Marie Curie de Paris et du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), spécialisé dans les nanomatériaux, est parti sur une idée encore plus originale : concevoir des nanoparticules qui renforcent l'action des radiothérapies dans des zones très localisées. « *C'est le nano-objet lui-même qui devient le principe actif en limitant les effets collatéraux des radiations* », indique le chercheur-chef d'entreprise

français. Les particules stockées dans les cellules cancéreuses absorbent ainsi une dose plus forte de radiations : c'est cette concentration qui produit l'effet thérapeutique. « *C'est une médecine différente, qui fait plus appel à la physique qu'elle ne tient compte de la biologie du malade. Il suffit d'injecter les nanoparticules dans la tumeur avant la séance de radiothérapie* », précise Laurent Lévy. Cette technique est en principe applicable à de nombreux cancers difficiles à traiter : tête et cou, cerveau, pancréas, foie. De plus, elle s'intègre simplement dans les pratiques médicales actuelles. Un premier essai clinique est en cours pour le traitement des sarcomes.

LA TRAQUE DES CELLULES SOUCHES TUMORALES

Certaines cellules responsables des métastases sont tapies dans l'organisme. L'élimination de ces cellules appelées cellules souches tumorales (CST) sera peut-être la dernière étape de la guerre contre le cancer.

Cellules souches tumorales. Sous ce nom se cache l'une des inventions les plus diaboliques de la nature. Ces cellules difficilement identifiables avec les techniques actuelles sont noyées dans une tumeur ou cachées dans des sanctuaires où elles restent inaccessibles aux traitements. L'existence de ces CST est sujette à débat dans la communauté scientifique. Les premières publications datent de la fin des années 1990 et régulièrement, des équipes universitaires annoncent la mise en évidence de CST dans des tumeurs. Récemment, une équipe de l'université de Californie à Los Angeles (UCLA) a rapporté l'existence de ces cellules dans certains cancers très agressifs de la prostate.

Attaquer la tumeur à la racine

L'analogie la plus courante pour expliquer le fonctionnement de ces cellules est le comportement des végétaux. Quand on coupe une partie des racines d'une plante, cette dernière est momentanément affaiblie. Mais sitôt la repousse des racines achevée, elle repart de plus belle. Selon certaines sources, les CST seraient rares : environ une sur 10 000 cellules présentes dans une tumeur. Elles semblent proches des cellules souches saines qui existent naturellement dans un organisme vivant, à la fois par leur aspect et leur métabolisme. D'après les biologistes, ces cellules seraient les

précurseurs des tumeurs et des métastases en migrant dans l'organisme. Plusieurs marqueurs disposés sur la membrane cellulaire pourraient permettre de les identifier.

LES ESSAIS PRÉCOCES : UN ENJEU MAJEUR POUR LES PATIENTS ET LES CHERCHEURS

L'accès rapide aux molécules expérimentales développées par les industriels relance l'importance de la recherche clinique dans les hôpitaux. En France, un programme rassemblant 16 établissements hospitaliers se met en place.

« *L'accès des patients à la recherche clinique est essentiel.* » En quelques mots, Fabien Calvo, directeur du Pôle recherche et innovation de l'INCa résume les enjeux : comment accélérer la mise à disposition des traitements expérimentaux et en faire bénéficier les malades dès que possible ? Les essais précoces répondent à cette question : ils sont aujourd'hui devenus une spécificité de la cancérologie moderne. Il s'agit en fait de tester un nouvel anticancéreux, encore au stade expérimental, sur quelques dizaines de patients dans un cadre précis et très réglementé. « *Ces essais de phase I imposent des précautions extrêmes. Nous avons affaire à des molécules d'origine chimique ou biologique, comme les anticorps monoclonaux, qui peuvent être la source d'effets secondaires graves* », précise Jean-Louis Demolis responsable de ces programmes à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

En principe, les essais de phase I sont destinés à tester la toxicité d'une nouvelle molécule sur des volontaires sains. En oncologie, la donne et les pratiques ont été bouleversées par l'arrivée d'une nouvelle génération de principes actifs possédant un rapport bénéfice/risque *a priori* favorable et donc susceptible de sauver des vies. « *C'est précisément pour*

accélérer l'accès à ces innovations médicamenteuses et technologiques que nous avons mis en place un réseau de centres d'essais cliniques précoces», ajoute Fabien Calvo.

Seize centres autorisés

Aujourd'hui, ce réseau comprend 16 établissements de santé autorisés à traiter des patients atteints de cancers à être inclus dans des essais précoces (CLIP²). Logiquement, ces essais associant hôpitaux et industriels sont de type gagnant-gagnant, car bénéfiques pour tout le monde. Les patients accèdent plus rapidement à des thérapies innovantes, les chercheurs améliorent leurs connaissances sur les tumeurs et les industriels vérifient *in vivo* l'efficacité de leurs produits.

« Les essais précoces sont une étape obligatoire de notre développement et la compétition entre industriels y est féroce. Dans ce domaine la France est extrêmement compétitive grâce aux structures de soins permettant une prise en charge homogène des patients et aussi grâce aux plateformes de biologie moléculaire de l'INCa », estime Jérôme Garnier, directeur médical pour l'oncologie et l'hématologie chez l'industriel suisse Roche.

Pour le moment, environ 8% des patients français sont inclus dans des essais cliniques et ce pourcentage devrait augmenter considérablement au cours des prochaines années. Toutes les enquêtes publiées dans ce domaine confirment que les malades bénéficiant de ces procédures ont des taux de réponse et des taux de stabilisation de leur maladie largement supérieure à la moyenne. Médecins, chercheurs et responsables de la santé publique sont d'accord sur un point : il faut offrir cette alternative thérapeutique le plus tôt possible aux patients.

DES TRAITEMENTS COMBINÉS POUR CERNER LA CELLULE CANCÉREUSE

La stratégie de combat thérapeutique contre le cancer consiste à faire appel à une combinaison de molécules pour l'attaquer sous des angles différents. Objectif : empêcher ou ralentir la résistance aux traitements.

Petit retour en arrière. Au début des années 1980, le traitement de référence pour soigner le cancer colorectal métastatique (bolus 5-FU/LV) offrait une survie moyenne de l'ordre de 11 mois. Au milieu des années 1990, la combinaison de ce traitement avec l'irinotécan (Campto®) a fait passer la survie moyenne à 14,8 mois. Les progrès se sont ensuite accélérés : en 2003, l'adjonction du bévacizumab (Avastin®) a fait progresser la survie moyenne à 20,3 mois. En 2010, le traitement standard comprenait quatre médicaments complémentaires (irinotécan, bolus 5-FU, bévacizumab et oxaliplatine) et la survie moyenne était de l'ordre de 25 mois. Pour résumer, la survie moyenne des malades a doublé en une trentaine d'années.

Parallèlement, le coût de ces associations de traitements n'a cessé d'augmenter et certains experts de la santé publique estiment que le rapport bénéfice/coût de ces innovations est tout compte fait assez modeste. Au Royaume-Uni, le système national de santé (NHS) a mis en place une procédure qui évalue en permanence le rapport bénéfice/coût des nouveaux médicaments en prenant en compte la survie

globale et la qualité de vie assurée par une molécule innovante¹⁵.

Progrès incrémentaux

Du côté des industriels, ces progrès incrémentaux (chaque nouveau traitement apporte un progrès mesurable par rapport à la solution antérieure) sont considérés comme normaux compte tenu de la complexité de la maladie.

Il faut bien se rendre à l'évidence : une seule arme ne suffit pas pour détruire une cellule cancéreuse. Cette dernière est en effet capable, grâce à une série de mutations et de subterfuges qui continuent à dérouter les chercheurs, d'échapper à un traitement au bout de quelques mois.

Cette tendance aux multithérapies, qui rappelle celle mise en œuvre pour lutter contre le VIH, ne va pas ralentir. Il est probable que les traitements associant plusieurs thérapies ciblées et des cytotoxiques traditionnels vont se multiplier. De surcroît, les traitements conjugués ou faisant appel à l'immunothérapie vont venir s'ajouter à l'arsenal thérapeutique disponible et compléter la prise en charge, en particulier pour les formes métastatiques.

15. Cette approche du Qaly (Quality Adjusted Life Year) est très contestée outre-Manche où elle est parfois assimilée à une forme de rationnement des soins. Elle est assurée par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), qui a récemment infléchi ses positions.

LES NOUVELLES FRONTIÈRES DE LA MALADIE

UN IMMENSE DÉFI MÉDICAL ET SOCIÉTAL

On connaît actuellement près de 200 cancers différents. La prise en charge de cette famille de maladies et l'accès garanti pour tous aux traitements innovants est un immense enjeu pour les systèmes de santé.

« Le cancer est un terme générique qui regroupe environ 200 maladies différentes pouvant affecter tous les organes du corps humain et dont la caractéristique commune consiste à produire des cellules anormales qui se multiplient de façon incontrôlée. » Cette définition, rappelée lors du Congrès européen de cancérologie tenu en octobre 2013 à Amsterdam (Pays-Bas), résume l'ampleur des problèmes que vont devoir affronter les systèmes de santé dans tous les pays du monde : comment garantir l'accès aux traitements innovants et assurer la prise en charge d'une telle famille de maladies, responsable de 13 % des décès dans le monde et dont l'incidence ne cesse de progresser avec le vieillissement de la population ?

Selon les prévisions du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), les cancers entraîneront 11,4 millions

de morts dans le monde en 2025, contre 8,2 millions en 2012. En France, environ 1 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque jour. La prise en charge de ces personnes est un défi majeur pour notre système de santé. Selon le dernier rapport de l'Observatoire sociétal des cancers, « *en France, les différences d'état de santé entre les groupes sociaux sont très importantes et ont tendance à augmenter. Le risque de décéder d'un cancer est 2,5 fois plus élevé au niveau d'études le plus faible qu'au niveau le plus élevé.* » La lutte contre ces inégalités sera d'ailleurs l'une des priorités majeures du troisième Plan cancer lancé en 2014.

Cancers évitables

L'OMS rappelle régulièrement qu'entre 30 et 50% des cancers sont évitables, simplement en mettant en pratique les connaissances scientifiques d'aujourd'hui qui ont mis en évidence les facteurs de risques principaux¹⁶ favorisant l'apparition de la maladie. Le second défi qui se présente aux responsables de la santé publique est donc la mise en place de stratégies de prévention comprises et acceptées par le public. L'échec relatif des campagnes anti-tabac auprès des jeunes montre la difficulté de cette démarche de sensibilisation.

Le troisième challenge est de nature scientifique. Les chercheurs ne savent pas vraiment pour quelles raisons une personne développe un cancer, même si la cascade de messages biologiques entraînant la naissance de nombreuses

16. Tabac, alcool, nourriture déséquilibrée, manque d'activité physique, exposition aux substances toxiques, exposition au soleil sans protection et infections.

tumeurs est maintenant assez bien élucidée. Selon la plupart des experts, dans moins de dix ans une majorité de cancers pourront être traités comme des maladies chroniques « au long cours » grâce à la multiplication des thérapies et aux combinaisons de traitements.

Dans ce contexte les systèmes de santé vont devoir évoluer considérablement pour prendre en compte cette nouvelle réalité. Comme l'indique le président d'Unicancer Josy Reiffers, « *la prise en charge des patients atteints de cancer va se caractériser par une succession d'interventions très spécialisées lors des épisodes aigus, suivie de phase d'accompagnement et de surveillance. Les établissements de santé devront devenir le pivot de l'organisation du parcours des patients.* »

Le dernier défi est clairement de nature économique. Selon une enquête présentée en 2013¹⁷, il existe, sans surprise, une corrélation incontestable entre les montants investis dans la santé publique par les États et la qualité des soins. Selon le docteur Felipe Ades, épidémiologiste de la Breast European Adjuvant Studies Team qui a coordonné ces travaux menés dans les 27 pays européens, « *la mortalité la plus faible est vérifiée dans les pays qui investissent environ 4 000 dollars par an et par habitant dans la santé, comme la France, la Belgique et l'Allemagne* ». Comparativement, la mortalité est nettement plus élevée (environ 50 %) dans les pays qui n'injectent que 2 000 dollars par habitant dans la santé (Roumanie, Pologne, Hongrie).

17. « Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relation to health expenditures among the 27 members states » publié dans *Annals of Oncology* 2013.

LA RECHERCHE CLINIQUE FRANÇAISE EN PREMIÈRE LIGNE

Avec la multiplication des innovations thérapeutiques, l'hôpital est devenu le cœur de la recherche clinique. Une vingtaine de grands centres hospitalo-universitaires sont en compétition dans le monde pour accéder à l'excellence des soins.

Memorial Sloan-Kettering à New York, Dana Farber à Boston, MD Anderson à Houston, Gustave Roussy à Villejuif, Institut Curie à Paris, DKFZ à Heidelberg, hôpital de la Charité à Berlin, Institut Karolinska à Stockholm... Ces centres hospitalo-universitaires sont aujourd'hui au cœur de la recherche médicale en oncologie. Vedettes des congrès médicaux, ils attirent les meilleurs chercheurs, disposent de budgets importants, maîtrisent toutes les technologies et produisent l'essentiel des nouveaux savoirs de la discipline. Ils sont également très courtisés par les industriels de la pharmacie, toujours en quête de partenaires académiques pour percer les secrets de la cellule cancéreuse et décrypter les innombrables voies de signalisation biologiques qui balisent le processus de cancérisation.

Au total, on estime qu'une quinzaine de centres dans le monde sont aujourd'hui en mesure d'aligner les compétences, les outils et les moyens indispensables pour mener le combat de la cancérologie du XXI^e siècle : des spécialistes aguerris de la biologie moléculaire, des experts de la radiologie interventionnelle, des champions de l'anatomopathologie, des chirurgiens aux « doigts de fée », des radiologues capables de faire parler les images, des oncologues au fait des derniers

traitements et des généticiens connaissant par cœur l'alphabet de l'ADN tumoral. Sans oublier des mathématiciens et des informaticiens pour interpréter les données, des spécialistes des sciences humaines pour expliquer la complexité croissante des phénomènes et des soignants-conseillers, formés pour guider et accompagner les patients dans le labyrinthe de ce nouveau parcours de soin. Bref, pour faire partie du gotha de la cancérologie mondiale, il faut désormais déployer l'artillerie lourde et employer des bataillons de chercheurs : environ un millier de biologistes et de médecins sont en poste au Dana Farber, au DKFZ ou à Gustave Roussy.

Combiner excellence et expérience

Ces centres traitent des dizaines de milliers de patients par an. Ils combinent donc expérience et excellence, récoltent la majorité des essais cliniques de traitements innovants expérimentaux et sont souvent les mieux placés pour traiter les cas rares. En résumé, la cancérologie est devenue une *Big Science*, à l'image de l'astronomie ou de la physique nucléaire, et il ne faut pas s'en plaindre. Revers de la médaille pour les patients, l'accès à ce savoir multiforme et pluridisciplinaire est souvent perçu comme un parcours du combattant, voire une double peine. Le verdict du juge de paix biologique est difficile à comprendre et l'annonce de la maladie est toujours reçue comme un coup de massue terrible et injuste.

Le système de santé français n'a pas à rougir des comparaisons internationales. La recherche clinique hexagonale tient bien son rang dans les congrès internationaux, grâce à quelques hôpitaux-locomotives qui impulsent une

dynamique positive et amènent tous les centres de soins à prendre le virage stratégique de la médecine personnalisée. Grâce aux deux premiers Plans cancer, l'Hexagone s'est doté d'un réseau de plateformes d'analyse des tumeurs quasiment unique au monde. L'accès aux soins et aux innovations est donc assez bien garanti aujourd'hui.

Médecins statisticiens

Les années qui viennent seront cruciales. La science ne connaît pas l'usage de la touche « Pause » et l'ampleur de ce qui reste à découvrir est une formidable motivation pour les scientifiques du monde entier. Du pain sur la planche attend le trio patient-chercheur-industrie qui sera au cœur de cette nouvelle stratégie. Plusieurs dizaines de nouvelles molécules vont rejoindre l'arsenal thérapeutique des médecins. Face à cet « hyperchoix », ces derniers vont devoir apprendre à gérer les risques en choisissant les bonnes associations de médicaments. Selon la formule consacrée, les médecins vont devoir devenir des statisticiens.

Dans les dix ans à venir, il est probable qu'une simple analyse de l'ADN tumoral circulant dans le sang permette aux biologistes d'établir un diagnostic précis, de prédire l'évolution dans le temps d'une tumeur et de prescrire les traitements les mieux adaptés au patient, c'est-à-dire ceux possédant le meilleur rapport bénéfice/risque. Comme l'indique le président de Gustave Roussy, Alexander Eggermont, « *l'information va devenir une matière première essentielle dans la compréhension de la maladie et la gestion des essais cliniques* ».

3^E PARTIE

QUATRE ACTEURS TÉMOIGNENT

Professeur Éric Solary,

directeur de la recherche à Gustave Roussy (Villejuif) et président du Conseil scientifique de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

L'immunothérapie est présentée comme l'innovation la plus prometteuse de la cancérologie.

Qu'en est-il exactement ?

C'est effectivement une piste très prometteuse. Cela fait longtemps que nous travaillons autour de cette solution et ce n'est que récemment que des résultats très convaincants ont été enregistrés. Alors qu'avec les traitements ciblés nous obtenons des réponses transitoires, l'immunothérapie donne des résultats qui durent. Comparées aux thérapies ciblées, les réponses à l'immunothérapie sont donc quantitativement moins importantes mais qualitativement meilleures. C'est une perception encore très fragile et le temps dira quelle est la place exacte de ces nouveaux traitements.

Ce sera donc une nouvelle classe de médicaments qui s'ajoutera aux thérapies existantes ?

Nous avons déjà la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie auxquelles vont s'ajouter les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Par tâtonnements, nous allons trouver des combinaisons qui s'appliquent à de nombreux sous-groupes de tumeurs de mieux en mieux définis. Quand on regarde le nombre de molécules que nous avons à tester et le nombre de pistes que nous devons explorer, on voit bien que nous entrons dans une phase d'hypercomplexité.

Mais je pense que les choses vont décanter et que nous allons vers des stratégies thérapeutiques combinant plusieurs approches.

Cette stratégie de multithérapies ressemble-t-elle à celle utilisée pour lutter contre le VIH ?

La comparaison avec le VIH est très pertinente. Nous nous orientons clairement vers des combinaisons de médicaments. Mais pour limiter le coût de cette approche, nous allons devoir apprendre à identifier très précisément les patients qui bénéficieront au mieux de ces combinaisons. Nous sommes encore très loin du compte, car c'est extrêmement difficile. À l'heure actuelle, nous mettons en place un système capable de délivrer de plus en plus d'informations moléculaires pertinentes pour le médecin et le clinicien.

Les thérapies ciblées n'ont pas toutes tenu leurs promesses, notamment du point de vue des résistances aux traitements.

Il est évident qu'avec une monothérapie et face à la très grande hétérogénéité des tumeurs, nous devons nous attendre à voir apparaître des résistances par sélection de cellules insensibles au médicament ou par induction d'une réaction de défense des cellules vis-à-vis des médicaments. D'où l'intérêt des combinaisons cherchant à limiter ces effets.

Où en est-on dans la connaissance des voies de signalisation intracellulaires de la cellule cancéreuse ?

Nous commençons à avoir un panorama assez exhaustif des mutations touchant les séquences codantes des principales tumeurs. Bientôt nous allons franchir une nouvelle étape

avec le séquençage du génome entier, comprenant les séquences non codantes du génome. Nous aurons alors une vision globale des altérations génétiques qui s'accumulent dans une cellule cancéreuse. Les voies de signalisation intracellulaires sont assez bien identifiées également. En revanche, il reste beaucoup à faire pour comprendre précisément le lien entre altérations génétiques et altérations des voies de signalisation. D'autre part, les altérations génétiques de la cellule cancéreuse n'expliquent pas tout : les altérations épigénétiques, les relations de la cellule avec son environnement, la réponse du système immunitaire sont autant de paramètres qui affectent la signalisation dans la cellule cancéreuse.

Cela va-t-il renforcer l'importance de la biologie moléculaire dans le diagnostic et les décisions thérapeutiques ?

Le poids de la biologie moléculaire est devenu très important. Un des grands défis réside dans la conversion des résultats des analyses génomiques en informations utiles pour le clinicien. Cette étape est cruciale. Les Américains se sont lancés pleinement dans cette voie et il faut que les Français, qui ont raté l'étape du séquençage, mettent au point des logiciels capables d'analyser les données génomiques afin de les transcrire en indications pertinentes et éclairantes pour les médecins devant prendre une décision thérapeutique. C'est un enjeu capital. Nous sommes sollicités par des entreprises américaines appartenant au groupe Google qui cherchent à s'approprier ce marché avec beaucoup d'agressivité. La réponse française est en construction.

Les Chinois sont également très présents dans ce domaine de l'information génétique.

Nous voyons deux offensives très claires. D'un côté, les Chinois sur le séquençage proprement dit avec le BGI¹⁸ et d'autre part les Américains dans le domaine de l'analyse des données. Nous essayons de défendre une troisième voie à la française. Notre projet consiste à créer un logiciel d'analyse des données avec nos partenaires Cap Gemini et Integragen. C'est un marché potentiel énorme, une nécessité pour garder une certaine indépendance.

La France dispose pourtant d'un réseau de plateformes biologiques pour l'instant unique.

Pour l'instant nous gardons une petite longueur d'avance grâce à l'organisation qui a été mise en place par l'INCa. Nous avons aussi en France des sociétés privées qui font du bon travail dans le domaine du séquençage. Nous ne sommes pas démunis. Les développements technologiques et les connaissances scientifiques évoluent très rapidement et nous devons rester dans ce mouvement.

18. Le BGI (autrefois Beijing Genomics Institute) est un organisme public chinois qui a investi des montants considérables dans l'achat de centaines de séquenceurs, en faisant le plus gros centre du séquençage des génomes dans le monde. Le centre est installé à Pékin et possède une antenne européenne au Danemark.

Professeur Dominique Stoppa-Lyonnet,
responsable du service de génétique
de l'Institut Curie (Paris) et professeur à l'université
Paris-Descartes

Comment la cancérologie prend-elle en compte tous les nouveaux outils issus de la biologie moléculaire ?

La cancérologie va progressivement intégrer l'apport de la génomique tumorale qui conduit à une nouvelle nosographie, ou classification, des cancers, à une évaluation du pronostic de la maladie et à l'identification de cibles thérapeutiques. Ces caractéristiques anatomopathologiques et génomiques vont être complémentaires. Les études génomiques vont aussi permettre d'apprécier l'hétérogénéité de la tumeur et de repérer en son sein des cellules cancéreuses qui pourraient devenir des facteurs de résistance aux traitements. La cancérologie, comme bien des domaines de la recherche médicale, avance en marchant. Il est important de pouvoir sans tarder faire bénéficier les patients des nouvelles avancées tout en poursuivant les recherches visant à mieux comprendre les processus tumoraux et les entraver.

Je ne parle pas ici d'un autre volet de la recherche en cancérologie qui est celui de l'identification des personnes à haut risque de cancer. Là encore, la génétique moléculaire a un rôle majeur à jouer.

Quel impact cette approche va-t-elle avoir sur les établissements de soins ?

La spécificité des Centres de lutte contre le cancer est d'avoir réuni plusieurs spécialistes autour du patient : chirurgiens,

radiothérapeutes, oncologues et radiologues, avec une place à part mais centrale pour le pathologiste dont le diagnostic engage tous ses collègues. Il y a maintenant un nouvel intervenant qui travaille en très étroite collaboration avec le pathologiste : c'est le généticien. Ses outils sont complexes. Cette nouvelle discipline va générer de nouveaux métiers comme celui d'ingénieurs en bio-informatique. Les traitements classiques comme la chirurgie vont rester essentiels mais un autre arsenal arrive avec les thérapies ciblées. Enfin, on peut s'attendre dans certains cas à une désescalade thérapeutique, c'est-à-dire à la non-indication d'une chimiothérapie complémentaire après un traitement localisé.

Quelle est la valeur des algorithmes prédictifs qui se mettent en place ?

Les algorithmes prédictifs auxquels vous faites allusion sont ceux utilisés pour calculer le risque de cancer chez les personnes présentant une histoire familiale de cancers, en particulier de cancer du sein. Ils ne sont pas parfaits mais restent utiles dans les situations où aucun facteur génétique de risque n'a été identifié. Ils permettent de guider la prise en charge et en particulier l'indication ou non d'une surveillance mammaire par IRM et la recevabilité d'une demande de chirurgie mammaire prophylactique. Ils doivent être encore affinés et intégrés à un plus grand nombre de paramètres dont ceux associés au mode de vie et aux antécédents gynécologiques et obstétricaux.

Quel est l'impact de ces tests sur la prise en charge ?

Les tests génétiques de prédisposition souvent réalisés en première intention chez une personne ayant déjà été traitée pour un cancer permettent de comprendre dans un certain

nombre de cas son histoire familiale puis de proposer un test aux apparentés, précisément ciblé sur le facteur de risque identifié dans la famille. Les apparentés dont le résultat est négatif, c'est-à-dire favorable, n'ont pas de suivi spécifique ; en revanche, ceux dont le résultat est positif ont une prise en charge spécifique qui peut être contraignante.

L'exemple de la double ablation des seins avec reconstruction d'Angelina Jolie a beaucoup marqué le public. Cette opération était-elle justifiée ?

Les premières données de risque de cancer du sein lié à une mutation du gène *BRCA1* étaient comprises entre 80 et 90 %. Dans le *New York Times*, Angelina Jolie a déclaré qu'elle avait un risque de développer un cancer du sein de 87 %. Mais elle a pris les premières lignes des résultats donnés par la société Myriad Genetics qui réalise ces tests. Or cette société n'a pas mis tout à fait à jour ses estimations. Les premières estimations étaient issues des familles qui avaient contribué à l'identification du gène : les familles réunissant un très grand nombre de femmes atteintes de cancer du sein étaient ainsi surreprésentées. Si ces risques étaient donc exacts pour ces familles, plus on élargit les indications de test, plus le risque diminue. Ceci illustre l'existence de facteurs modificateurs qui jouent un rôle important dans l'estimation des risques. Il n'empêche que le risque de cancer du sein d'Angelina Jolie reste élevé (de l'ordre de 60 % de risque cumulé à l'âge de 70 ans) et que son choix était légitime. Aujourd'hui en France, une information sur la possibilité d'une mastectomie préventive doit être donnée à toute femme jeune porteuse d'une altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Le séquençage du génome entier va-t-il permettre d'affiner cette prédiction ?

Le séquençage du génome va permettre d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition, jusque-là non identifiés car probablement rarement impliqués dans l'apparition des cancers. Cependant, il restera indispensable de bien estimer les risques tumoraux. Ceci sera possible grâce à la contribution des apparentées, atteintes ou non. Les recherches en épidémiologie génétique seront plus que d'actualité.

Par ailleurs, l'identification des facteurs génétiques ou non qui modifient les risques de cancer du sein ou de l'ovaire chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1* ou *BRCA2* sont très importants. Ils pourraient avoir également un impact sur les risques liés aux nouveaux gènes évoqués précédemment. Ces travaux sont essentiels pour tendre vers une définition individuelle des risques tumoraux et par là, pour adapter au mieux la prise en charge. Nous sommes à deux doigts d'introduire sept variants génétiques qui modulent le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2* entre 20 et 80 %, le risque moyen à l'âge de 70 ans étant de 50 %.

Quelle peut être l'influence de l'affaire Angelina Jolie parfois présentée comme une victoire de la génétique préventive ? Cela risque-t-il de déclencher une épidémie de mastectomie chez les femmes porteuses de cette mutation ?

Le témoignage d'Angelina Jolie a suscité une émotion internationale importante. Comment une icône de la beauté a-t-elle pu accepter un geste chirurgical aussi mutilant et le révéler ? C'était précisément pour que ce test et ses enjeux

ne soient plus tabous qu'Angelina Jolie a eu le courage d'en parler. Son témoignage a facilité le dialogue, suscité des interrogations mais n'a pas déclenché une « épidémie » de mastectomie. Notons qu'en termes de demande d'information, celle-ci a augmenté puisqu'en deux mois, nous avons connu à l'Institut Curie une augmentation des demandes de consultation de génétique de 114 %.

Un patient, Daniel André

membre du Conseil d'administration
de l'association France Lymphome Espoir

Quel regard portez-vous sur le diagnostic et la prise en charge des lymphomes en France ?

Pour les hémopathies, la phase de diagnostic est souvent plus délicate que pour les cancers solides. Actuellement on connaît près de 80 types de lymphomes. De plus, on est en face d'une pathologie mutante et il y a très souvent une absence de symptômes significatifs pour les lymphomes indolents. Un retard dans la prise en charge n'est pas trop grave pour les lymphomes indolents. En revanche, chaque semaine compte pour les lymphomes agressifs. Il existe donc un problème lors de l'établissement du diagnostic. Il faut accélérer cette phase.

Comment a évolué cette situation ?

Il y a une amélioration parce que la pathologie est mieux connue. Aujourd'hui, de plus en plus de généralistes ont vu trois ou quatre cas d'hémopathies dans leur pratique. Dès qu'une expérience a été validée une fois, le généraliste se posera la bonne question pour le cas suivant.

Et en ce qui concerne les traitements ?

Comparé à ce qui se passait il y a vingt ou trente ans, les traitements sont beaucoup plus efficaces. À cette époque, les pavillons des cancéreux étaient plutôt des « mouiroirs » que des centres de soins. Ce qui est nouveau, c'est la réalité biologique. Tout le monde parle de médecine personnalisée

mais tout le monde n'a pas la même compréhension de cette définition. En fait, la médecine personnalisée consiste à faire des études immunologiques et génétiques d'un patient pour lui proposer d'emblée le meilleur choix thérapeutique. Mais les spécialistes déplorent que certains patients arrivent à une allogreffe après une troisième ou une quatrième ligne de traitement qui a échoué. Pour ces patients, il serait bon de placer cette allogreffe en première ligne. D'où l'intérêt de faire une analyse très fine du patient dès que possible.

Cette diversité biologique est-elle comprise et acceptée par les patients ?

On résume ce problème de façon extrêmement banale en disant aux membres de notre association qu'il n'existe pas deux parcours similaires. Chaque individu est un cas unique à la fois dans la présentation de la pathologie et dans la réaction aux traitements. La plupart des gens acceptent cette situation plutôt positivement.

L'excellence est-elle compatible avec la proximité des centres de soins ?

Tous les patients ne sont pas logés à la même enseigne. Un centre qui traite 700 ou 800 patients dans l'année avec tous les cas de figure est bien sûr mieux placé que les autres centres. Il faut donc établir des niveaux de compétences pour chaque centre définissant un niveau d'intervention correspondant.

Le coût des médicaments est-il un obstacle à l'accès à l'innovation ?

Si on veut aller vers des thérapies de plus en plus ciblées, on sait que cela va coûter de plus en plus cher. En tant que patient je souhaite que tous les patients aient le plus grand

nombre de chances de s'en sortir. Mais nous savons que cela pose une vraie problématique et le cancer ne touche pas que des gens aisés.

Quel est le sens du terme patient-expert selon vous ?

Le terme expert est le raccourci de l'expérience et non pas de l'expertise, sachant que l'expérience peut amener à l'expertise. Pour être expert il faut être informé et il y a une dissymétrie de l'information qui est phénoménale. Il serait bon que l'ensemble du corps médical se mette d'accord sur l'information à donner au patient. Il faut que tous les intervenants du système de soins parlent en harmonie et avec le même langage. Et cela doit forcément être une information modulable qui prenne en compte la capacité d'absorption de l'information du patient qu'on a en face de soi. Il y a aussi des patients qui ne veulent rien savoir sur leur maladie et qui souhaitent seulement être pris en charge. Ce serait une bonne idée si les médecins pouvaient acquérir une formation consacrée à l'approche psychologique des patients.

Axelle Davezac,

directrice générale de la Fondation ARC
pour la recherche sur le cancer

Sur quels critères s'opère la sélection des projets de recherche que vous décidez de financer ?

Il y a 20 ou 30 ans, l'approche principale de l'ARC consistait à expertiser tous les projets soumis par les chercheurs à une demande de financement. Aujourd'hui nous voulons aller au-delà de ce seul soutien à la recherche fondamentale : la Fondation ARC joue un rôle moteur en impulsant l'émergence d'approches ou même d'interactions nouvelles entre les disciplines, dans le but de faire éclore de nouvelles voies de recherche. Notre stratégie scientifique a donc évolué vers le soutien à des programmes thématiques, plus structurés, comme par exemple les phases précoces de recherche clinique en partenariat avec l'INCa. Nous sommes passés d'un soutien à la recherche libre à dominante fondamentale à un portefeuille de programmes et de projets plus équilibrés entre travaux fondamentaux et cliniques, permettant la transformation plus rapide des recherches en avancées thérapeutiques pour les patients.

Le patient est désormais au cœur de la recherche. Comment prenez-vous en compte cette nouvelle approche ?

La recherche s'est effectivement déplacée vers le patient mais il ne faut pas pour autant négliger la poursuite de l'acquisition des connaissances fondamentales. Les progrès naîtront d'un dialogue fécond entre ces deux pôles : de la

recherche vers le patient, mais aussi du clinicien vers le chercheur. C'est ce que l'on appelle la recherche translationnelle. La réussite et la rapidité avec laquelle nous allons réussir à transformer ces recherches en pratiques utiles pour les patients tient à cette capacité des chercheurs et des cliniciens à travailler ensemble, dans une approche pluridisciplinaire.

Comment la Fondation ARC prend-elle en compte les travaux liés à la prévention qui sont l'un des grands enjeux à résoudre ?

Il y a trois niveaux de prévention. D'abord la prévention primaire, qui vise à réduire les risques de développer la maladie. Il y a beaucoup de progrès à attendre dans ce domaine : 30 à 50 % des cas de cancer pourraient être évités. Mais les enjeux sont tout aussi importants dans la prévention secondaire et tertiaire, cette dernière consistant à éviter les rechutes et les résistances qui jouent directement sur la mortalité. Concernant le dépistage, il y a énormément de progrès à faire. Les méthodes ne sont pas encore parfaites en termes de sensibilité et de spécificité. Il faut donc continuer à travailler sur les biomarqueurs spécifiques des cancers et de leur évolution. De plus, on connaît encore mal l'impact d'un sous-diagnostic et d'un sur-diagnostic des patients. Il faudra envisager des programmes spécifiques à ces aspects de choix thérapeutiques. Les enjeux humains et financiers sont énormes.

Les patients sont souvent désorientés par la complexité de la prise en charge individualisée. Parfois ils ont l'impression d'être victimes d'un choix économique qui les prive d'un traitement innovant.

Il faut expliquer que si l'on ne traite pas un patient avec un médicament ce n'est pas pour faire une économie financière mais parce que l'on sait d'avance qu'il ne répondra pas au traitement. Cela veut dire également qu'il faut chercher le médicament adapté à chaque anomalie génétique, moléculaire ou biologique. Cette solution est peut-être une autre thérapie ciblée, une combinaison de thérapies ciblées ou l'association d'une thérapie ciblée avec une chimiothérapie ou une radiothérapie. Nous nous dirigeons vers une période de grande complexité pour les chercheurs mais aussi pour les médecins. Il nous faut, d'ici 5 à 10 ans y voir plus clair pour mettre à la disposition des médecins des outils simples pour déterminer le protocole de soins le plus adapté et le plus efficace pour chaque patient.

Quel jugement portez-vous sur la notion de patient-expert revendiquée par certaines associations de patients ?

Le patient ne pourra pas être expert de sa prise en charge médicale, alors que déjà, les médecins et les cliniciens doivent eux-mêmes faire beaucoup d'efforts pour être des experts. En revanche, les patients doivent recevoir les informations qui vont leur permettre de comprendre leur situation, d'être pleinement associés aux décisions qui les concernent, à la fois sur le plan thérapeutique et en ce qui concerne l'impact de la maladie sur leur vie quotidienne. C'est cet aspect-là que malheureusement l'oncologue n'a pas toujours le temps de transmettre à un patient pour qu'il soit sinon expert, « partenaire ».

ANNEXES

LES CHIFFRES CLÉS DU CANCER

■ L'incidence du cancer en France est estimée en 2012 à **355 000 nouveaux cas diagnostiqués**.

■ En 2012, on a compté **200 000 nouveaux cas chez les hommes** et **155 000 chez les femmes**. L'incidence la plus élevée concerne le cancer de la prostate (53 500), puis du sein (48 800), le cancer colorectal (42 200), le cancer du poumon (39 500), de la vessie (12 000) et du pancréas (11 700).

■ Le total des décès en 2012 est estimé à **148 500**, dont **85 500 chez les hommes** et **63 000 chez les femmes**. La mortalité la plus forte est mesurée pour le cancer du poumon (29 900), puis le cancer colorectal (17 700), le cancer du sein (11 900), de la prostate (8 900), de la vessie (4 800) et de l'estomac (4 400).

■ Ces données se situent dans la moyenne des pays européens.

■ Dans le monde, les cancers ont été responsables de **8,2 millions de décès en 2012**, et le total devrait atteindre

11,4 millions en 2025. Le cancer le plus meurtrier est celui du poumon avec 1,6 million de morts en 2012, devant le foie (750 000), l'estomac (720 000), le cancer colorectal (690 000) et le sein (520 000).

■ Le cancer est la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires : les cancers représentent **26,5 % du total des décès en France en 2012.**

■ Environ **8 % des patients ont accès à une étude clinique** ; 16 centres ont été labellisés par l'INCa pour les essais de phase précoce (CLIP²).

■ Le coût total du cancer pour la collectivité (traitements, conséquences sociales...) est d'environ **17 milliards d'euros par an**, soit 0,9 % du PIB français d'après une estimation faite en 2008. Ce chiffre atteint 126 milliards d'euros à l'échelle de l'Union européenne.

■ La part des médicaments représente **19,5 % des coûts totaux de prise en charge** contre 62,4 % pour le sida, 23,0 % pour le diabète et 31,9 % pour les polyarthrites rhumatoïdes.

■ Entre 1995 et 2010, les entrées en Affections de longue durée (ALD) dues aux cancers¹⁹ sont passées de 153 000 à 273 000 par an, soit une augmentation de 80 %. Pendant la même période, les décès sont passés de 143 000 à 147 000, soit une hausse de 3 %. En 2012, près de 2 millions de

19. Tumeurs malignes, affections malignes du tissu lymphatique ou hématopoïétique.

personnes sont admises en ALD pour le régime général dans le cadre de la prise en charge d'un cancer.

■ **Près de 900 molécules** sont actuellement en cours de développement dans les laboratoires pharmaceutiques.

■ **Entre 5 et 10 % des médicaments en phase de développement clinique** seront effectivement commercialisés.

■ **Entre 2004 et 2012, 38 nouvelles molécules ont été homologuées en France**, dont 16 thérapies ciblées.

Sources : Institut national du cancer (INCa), Institut de veille sanitaire (InVS), *European Journal of Cancer* (mars 2013), Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), IMS.

QUELQUES DATES CLÉS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER

1895 Premiers essais de radiothérapie sur des tumeurs.

1946 Découverte de la chimiothérapie.

1950 Première étude épidémiologique établissant un lien entre tabagisme et cancer du poumon.

1953 Découverte de la structure de la molécule d'ADN.

1971 Mise en évidence d'une stratégie anti-angiogénique pour inhiber la croissance tumorale.

1976 Découverte des oncogènes.

1982 Identification de deux facteurs de risques de cancers : la bactérie *Helicobacter pylori* pour le cancer de l'estomac et les papillomavirus humains (HPV) pour le cancer du col de l'utérus.

1983 Caractérisation des gènes suppresseurs de tumeurs.

1990 Mise en évidence du rôle des mutations du gène *BRCA1* dans l'apparition du cancer du sein.

1993 Production expérimentale d'anticorps monoclonaux contre le VEGF et mise en évidence de leur activité *in vivo*.

1997 Autorisation de mise sur le marché du rituximab (Mabthera®) aux États-Unis. Cet anticorps monoclonal est utilisé pour certains lymphomes et la polyarthrite rhumatoïde. Il sera disponible en Europe deux ans plus tard.

1998 Mise sur le marché aux États-Unis du trastuzumab (Herceptin®). Ce médicament est un anticorps monoclonal utilisé dans le cancer du sein avec mutation *HER2*.

2000 Lancement du projet « Carte d'identité de la tumeur ». Ce programme de recherche est destiné à élucider les différents processus tumoraux des principaux cancers.

2001 Mise sur le marché aux États-Unis de l'imatinib (Glivec®), autorisé en France un an plus tard. Cette thérapie ciblée est le premier inhibiteur de kinase. Il est utilisé contre la leucémie myéloïde chronique.

2003 Annonce du premier Plan cancer par le président de la République Jacques Chirac.

2003 Fin du projet Génome Humain, premier séquençage complet de l'ADN humain.

2004 Développement d'un vaccin préventif contre l'infection par les HPV.

2005 Autorisation de mise sur le marché du sorafenib dans le cancer du rein.

2013 Lancement du premier essai clinique du programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) en partenariat avec l'Institut national du cancer, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et Unicancer.

2014 Annonce du troisième Plan cancer par le président de la République François Hollande.

2014 Résultats remarquables d'essais cliniques évaluant des immunothérapies dans le cadre de certains cancers métastatiques, dont le mélanome.

2015 Utilisation d'un test immunologique, plus sensible et plus simple d'utilisation, dans le cadre du dépistage organisé du cancer colorectal.

LA STRATÉGIE SCIENTIFIQUE DE LA FONDATION ARC

La Fondation ARC a pour objet de lutter contre le cancer par la recherche. À ce titre, son rôle consiste bien évidemment à financer la recherche d'excellence. Plus fondamentalement, elle entend véritablement **faire la différence en déployant une stratégie scientifique singulière qui repose sur des convictions fortes** : nécessité de faire émerger de **nouveaux concepts et de nouveaux outils**, de **décloisonner** recherche fondamentale et appliquée, sciences « dures » et sciences sociales, de bâtir des **partenariats** réunissant les univers académiques, hospitaliers et industriels, d'améliorer les modalités de **prévention et de diagnostic précoce** et de **raccourcir les délais** entre la recherche et les solutions thérapeutiques apportées aux patients. C'est au regard de cette stratégie scientifique particulière que la Fondation ARC identifie, sélectionne et met en œuvre, en France et à l'international, les projets les plus prometteurs. Ceux qui, véritablement, permettront d'accélérer l'histoire.

Le défi ambitieux que s'est fixé la Fondation ARC est de guérir 2 cancers sur 3 d'ici une dizaine d'années. Pour y parvenir, elle a la conviction qu'il faut passer d'une prise en charge réactive - où le médecin intervient une fois les

symptômes apparus pour prescrire alors des traitements communs à tous les patients - à la nouvelle ère de la **médecine «4P»** : Préventive, Prédicative, Personnalisée et Participative. Quatre pistes qui permettront d'empêcher à un grand nombre de personnes de développer la maladie, de déceler plus tôt les tumeurs en identifiant certains facteurs de prédisposition ou de risques spécifiques, d'adapter la thérapie à chaque patient et de l'associer aux décisions qui le concernent.

La stratégie scientifique de la Fondation ARC est définie en lien étroit avec la **communauté scientifique**, partie prenante de toutes les décisions relevant de l'utilisation des fonds pour le soutien à la recherche. Chercheurs et médecins participent à plusieurs instances : le Conseil scientifique, composé de 11 membres des meilleurs laboratoires de recherche en cancérologie français, dirigé par le professeur Éric Solary, chercheur à Gustave Roussy (Villejuif), et le Comité d'orientation de la recherche présidé par Thomas Tursz, professeur émérite de cancérologie à l'université Paris-Sud. La Fondation s'appuie également sur l'expertise de plusieurs commissions nationales thématiques, auxquelles prennent part plus de 120 scientifiques français et étrangers.

Parmi les actions principales de la Fondation ARC figure le **soutien aux chercheurs** sur des projets libres, non thématiques. En 2013, 324 projets ont été soutenus pour un montant supérieur à 20 millions d'euros, qui se partagent entre les aides individuelles aux jeunes chercheurs (près de 9 millions d'euros), les **projets Fondation ARC** (6,5 millions d'euros) et 17 **programmes labellisés**, d'une plus

grande ampleur (jusqu'à 150 000 € par an pour une durée de 3 à 5 ans, pour un total dépassant 6 millions d'euros).

Au-delà de ses soutiens aux projets élaborés par les chercheurs, la Fondation ARC participe à des **financements thématiques**, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, translationnelle ou clinique. C'est notamment le cas des Programmes d'actions intégrées de recherche (PAIR) initiés par l'Institut national du cancer. En 2013, elle a ainsi soutenu 7 projets de recherche consacrés aux mélanomes, des cancers agressifs de la peau, pour un montant total de 1,4 millions d'euros.

La Fondation ARC, membre du conseil d'administration de l'Institut national du cancer, est **partenaire de nombreux organismes de recherche français et internationaux** pour le financement de **projets de transfert et d'innovation**. On peut notamment citer le soutien avec l'INCa à la mise en place d'un réseau français de 16 Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²). La Fondation ARC est également membre fondateur de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) de Strasbourg, dédié à la chirurgie mini-invasive guidée par l'image et né dans le cadre des Investissements d'avenir du Grand Emprunt. Elle a intégré en 2012 le réseau européen TRANSCAN, dédié à la recherche en prévention, et participé au financement de plusieurs projets dans ce cadre. Enfin, elle est le partenaire d'Unicancer pour des essais de médecine personnalisée dont le premier projet est l'essai clinique du programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes), réalisé en collaboration avec l'INCa. La Fondation ARC consacre 1,6 millions d'euros (soit 80 % des coûts) pour le premier essai de ce programme novateur, consacré au crizotinib.

Animée par la conviction que « le cancer, c'est la recherche qui l'aura », la Fondation ARC est déterminée et confiante quant à la capacité de la recherche à poursuivre ses avancées spectaculaires pour ouvrir de nouvelles voies scientifiques et de nouvelles pratiques thérapeutiques, au plus grand bénéfice des patients.

En bref

La stratégie scientifique de la Fondation ARC repose sur trois piliers :

- prévention et dépistage précoce ;
- médecine de précision (thérapies ciblées, immunothérapies) ;
- innovations technologiques et chirurgie de pointe.

Cette stratégie est irriguée par un soutien permanent à la recherche fondamentale, indispensable préalable aux innovations thérapeutiques.

TABLE

PRÉFACE	7
I. QUINZE ANNÉES DE PROGRÈS	9
LES BIOLOGISTES ET LES GÉNÉTICIENS ONT PERCÉ LES SECRETS DE LA CELLULE CANCÉREUSE	13
Le cancer : une maladie des gènes	13
L'incroyable labyrinthe des voies de signalisation	16
Les biomarqueurs entrent en scène	20
Comportements et environnement sur le banc des accusés	24
LES MÉDECINS ET LES CHERCHEURS ONT DÉMULTIPLIÉ LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES	27
Le long chemin qui mène de la découverte au médicament	27
L'irrésistible ascension des thérapies ciblées	31
La révolution tranquille des traitements oraux	35
Une chirurgie plus précise, moins invasive et plus rapide	37
La radiothérapie, une alliée de plus en plus précise	40
L'imagerie et la chirurgie font cause commune	42
LE CANCER EST DEvenu UN ENJEU DE SOCIÉTÉ	44
Les associations de patients se mobilisent	44
Le prix des anticancéreux, source de polémiques	46
Les Plans cancer ont changé la donne	49
QUAND LA RECHERCHE AMÉLIORE LA PRISE EN CHARGE	52
Les cancers du sein et de la prostate : deux cas exemplaires	52

II. DOUZE DÉFIS POUR L'AVENIR	57
L'ENJEU MAJEUR DE LA PRÉVENTION	61
Renforcer la prévention primaire	61
Développer le dépistage précoce et améliorer la qualité du diagnostic	63
LA CANCÉROLOGIE À L'ASSAUT DU <i>BIG DATA</i>	65
Profilier les tumeurs : vers une carte d'identité des cancers	65
Des banques de données tumorales au service de la recherche	68
Un déluge de données à interpréter	70
L'INNOVATION AU SERVICE DE TRAITEMENTS PLUS EFFICACES ET D'UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS	73
Les pouvoirs quasi magiques de l'immunothérapie	73
Des nanomédicaments furtifs et intelligents	77
La traque des cellules souches tumorales	80
Les essais précoces :	
un enjeu majeur pour les patients et les chercheurs	82
Des traitements combinés pour cerner la cellule cancéreuse	84
LES NOUVELLES FRONTIÈRES DE LA MALADIE	86
Un immense défi médical et sociétal	86
La recherche clinique française en première ligne	89

III. QUATRE ACTEURS TÉMOIGNENT 93

Professeur Éric Solary, directeur de la recherche
à Gustave Roussy (Villejuif) et président du Conseil scientifique
de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer..... 95

Professeur Dominique Stoppa-Lyonnet,
responsable du service de génétique de l'Institut Curie (Paris)
et professeur à l'université Paris-Descartes 99

Un patient, Daniel André membre du Conseil d'administration
de l'association France Lymphome Espoir 104

Axelle Davezac, directrice générale de la Fondation ARC
pour la recherche sur le cancer 107

ANNEXES 111

LES CHIFFRES CLÉS DU CANCER 113

QUELQUES DATES CLÉS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER 116

LA STRATÉGIE SCIENTIFIQUE DE LA FONDATION ARC 119

GUÉRIR
2 CANCERS SUR 3
NOUS, ON Y CROIT 3

La Fondation ARC, reconnue d'utilité publique, est la première fondation française 100% dédiée à la recherche sur le cancer. Son objectif: guérir 2 cancers sur 3 d'ici 2025.

En France et à l'international, la Fondation ARC identifie, sélectionne et met en œuvre les meilleurs projets de recherche. Son action couvre l'ensemble des champs de la cancérologie : recherche fondamentale et clinique, épidémiologie, sciences humaines et sociales. La Fondation ARC apporte au public et aux professionnels les moyens de mieux prévenir, de mieux prendre en charge et de mieux comprendre la maladie.

Grâce à la recherche, chaque année, ce sont des dizaines de milliers de vies qui sont sauvées.



1^{ère} édition : 2014
2^e édition revue et augmentée : 2015
Dépôt légal : Mars 2015

ISBN : 978-2-9547887-5-3

Rédaction : Alain Perez / Fondation ARC pour la recherche sur le cancer - **Direction éditoriale** : Xavier Brunschvicg, Directeur de la communication de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer - **Conception graphique** : tcgraphite

LES RESSOURCES DE LA FONDATION ARC
PROVIENNENT EXCLUSIVEMENT
DE LA GÉNÉROSITÉ DE SES DONATEURS
ET TESTATEURS.



- › FAITES UN DON SUR : **WWW.FONDATION-ARC.ORG**
- › ENVOYEZ UN CHÈQUE : **FONDATION ARC - BP 90003,
94803 VILLEJUIF CEDEX**
- › POUR TOUTE AUTRE INITIATIVE, CONTACTEZ-NOUS AU :
01 45 59 59 09 OU **DONATEURS@FONDATION-ARC.ORG**
- › INFORMEZ-VOUS SUR LES LEGS, DONATIONS ET ASSURANCES-VIE AU :
01 45 59 59 62

LES RÉVOLUTIONS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER

15 années de progrès, 12 défis pour l'avenir

Le cancer est une maladie complexe. Paradoxalement, plus la recherche avance et plus elle semble nous dépasser. Imaginé par la Fondation ARC, première fondation française 100% dédiée à la recherche sur le cancer, ce livre a pour but de rendre compréhensible les avancées spectaculaires réalisées ces 15 dernières années tout en décryptant les enjeux à venir et les nouvelles solutions pour prévenir, soigner et guérir.

Avec ce livre, le lecteur est invité à s'immerger dans un univers passionnant, stimulant, complexe et parfois même déroutant. L'enjeu est de mobiliser le plus grand nombre autour de la recherche et de l'objectif de la Fondation ARC : guérir 2 cancers sur 3 d'ici une dizaine d'années.

Alain Perez

Co-auteur de l'ouvrage aux côtés de la Fondation ARC, Alain Perez est l'un des journalistes scientifiques les plus reconnus dans le domaine de la recherche sur le cancer. Ingénieur, il dirigea pendant des années la rubrique « Sciences » du quotidien *Les Échos*.

Alain Perez est aujourd'hui journaliste indépendant. Il a obtenu le prix Escoffier-Lambiotte de la communication scientifique décerné par la Fondation pour la recherche médicale en 2011.

