

De nouvelles armes contre de vieux crabes

Le cancer, du Grec *karkinos* qui signifie crabe, tel le crustacé, pince inopinément, sans prévenir et une fois accroché, s'agrippe sans lâcher prise. Comme le mentionnait Hippocrate, il a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds.

Nous savons maintenant que le cancer est une maladie causée par la croissance incontrôlée d'une seule cellule. Cette croissance résulte de mutations — des changements dans l'ADN qui vont spécifiquement affecter des gènes, des gènes qui incitent à une prolifération cellulaire illimitée. La division cellulaire qui nous permet en tant qu'organisme vivant de grandir, s'adapter, se réparer, permet au cancer de grandir, s'adapter, prospérer — de vivre aux dépens de notre organisme.

Le secret pour combattre la bête marine est donc de trouver des moyens de prévenir ces mutations dans les cellules susceptibles d'en acquérir, ou d'éliminer les cellules accueillant ces mutations sans compromettre la survie et la prolifération des cellules normales.

La chasse aux crabes

Dans les années 1890, si la tumeur était confinée à un organe permettant son extraction par **chirurgie**, le cancer avait une chance d'être guéri. Cependant, les pattes d'un crabe présentent l'étrange propriété de repousser même une fois coupées. Les premières masses tumorales dans le sein sont traitées par des chirurgies peu, ou pas assez invasives. La masse est extraite suivant ses contours, laissant quelques irréductibles cellules cancéreuses finissant par reprendre le contrôle du territoire avoisinant. Les chirurgiens décident alors d'aller « gratter » et extraire les ganglions proches jusqu'à parfois extraire quelques côtes, muscles et nerfs de l'épaule, certaines femmes perdant

la mobilité de leur bras, avant de réaliser que les cellules cancéreuses pouvaient se détacher de la tumeur d'origine pour migrer vers d'autres organes^{1,2,3}.

Ainsi cette série de chirurgies aura permis d'apprécier les notions encore inconnues de grade de la maladie et métastases. Les petits crabes sont faciles à trouver et à attraper, mais les plus grands se cachent dans le sable, hors de danger et hors d'atteinte.

Avec la découverte, dans les années 1900, des rayons X qui ciblent l'ADN, les cellules qui prolifèrent le plus rapidement dans l'organisme peuvent être préférentiellement tuées sans avoir recours au scalpel, la **radiothérapie** fait son apparition^{4,5}. Avec toujours plus de précision, la coquille extérieure de la tumeur, telle la carapace du crustacé, est pénétrée en profondeur pour permettre de tuer les cellules cancéreuses.

La cure contre le cancer inclut à l'époque seulement deux principes — l'enlèvement et la destruction du tissu malade.

Sa progression est bizarre, il marche de travers, avance, recule, accélère, ralentit, s'arrête, repart.

La complexité de ce monstre marin pousse Sidney Farber, futur père de la chimiothérapie à chercher une alternative thérapeutique plus efficace. L'idée de **chimiothérapie** anticancéreuse fait surface, un agent chimique qui peut guérir le cancer.

Dans les années 1950, il découvre donc un agent chimique anticancéreux puissant et commence à rêver d'un remède universel contre le cancer. L'acide folique, crucial pour la construction de l'ADN et donc vital pour la division cellulaire, l'a inspiré à en concevoir un antagoniste, une molécule qui mime la molécule naturelle bloquant son action, comme une fausse clé bloquant la serrure. Le cancer, aussi agressif soit-il, pouvait être traité avec un médicament, un produit chimique⁶.

Encore une fois, la difficulté étant de trouver un poison sélectif, un couteau assez tranchant pour tuer le cancer, mais assez sélectif pour épargner le patient.

Sa progression est bizarre, il marche de travers, avance, recule, accélère, ralentit, s'arrête, repart.

La pêche au casier

Une longue ère de chimiothérapie débute — antifolate, cyclophosphamide, cytarabine... Une pluie de couteaux tranchants s'abat sur la bête marine finissant par endommager son environnement.

La découverte des premières molécules dans les années 1950 provient d'observations fortuites, de découvertes accidentelles de poisons capables d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. Mais pour la conception d'un médicament idéal contre le cancer, il faut raisonner à l'envers, il faut nous même *s'arrêter, reculer*, identifier une cible moléculaire spécifique dans la cellule cancéreuse et *repartir, accélérer*, produire un agent chimique qui attaque cette cible. La compréhension de la biologie fondamentale croissante permet de nos jours de cibler plus spécifiquement les gènes qui incitent à la division cellulaire et à la prolifération des cellules cancéreuses (oncogènes) ainsi que les gènes impliqués dans sa régulation (suppresseurs de tumeurs). Imatinib, sorafenib, dasatinib — le couteau s'aiguise, gagne en agilité.

Il se faufile, il se camoufle...

La caractéristique la plus sournoise de la créature des fonds marins reste qu'elle se fond à merveille dans son environnement naturel. La cellule cancéreuse est si proche de la cellule normale qu'elle s'intègre parfaitement dans l'environnement de l'organisme vivant, l'envahit sans être menacée.

L'avant-gardiste William B. Coley, chirurgien et chercheur dans les années 1900, bien avant les premières chimiothérapies anticancéreuses, décide de s'attaquer à cette créature par une approche tout autre. Plutôt que d'utiliser un agent chimique pour attaquer la cellule en division, il décide d'utiliser un agent infectieux, une toxine de bactérie pour stimuler les défenses immunitaires propres du patient qui s'attaqueraient aux cellules infectées et les détruiraient⁷. L'**immunothérapie** est née, ingénieuse, prometteuse, mais mal reçue par la communauté scientifique de l'époque. Ce n'est que dans les années 2000 qu'elle refait surface.

Aux armes !

Nous savons maintenant que le cancer n'est pas uniquement une maladie des gènes, mais une maladie de l'organisme, de l'environnement de la tumeur et du système immunitaire. Le crabe se camoufle, les cellules cancéreuses ont une capacité à s'évader, déjouer le système immunitaire.

Une nouvelle armée, potentiellement capable de détruire les cellules cancéreuses, résiderait en nous : notre propre système de défense, les cellules du système immunitaire. Les stratégies actuelles pour utiliser cette armée de cellules contre la créature consistent à l'éduquer ou l'activer. « Si le système immunitaire ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme, il va falloir (...) lui apprendre à la reconnaître comme dangereuse. Si la réponse est là, il s'agira alors de la stimuler, pour lui donner une dimension qui soit à la hauteur de son adversaire » déclare Vassili Soumelis, médecin et immunologiste de l'institut Curie, France⁸.

« Lui apprendre à reconnaître (la tumeur) comme dangereuse »

Chaque cellule de l'organisme est soumise à une surveillance quasi militaire par les cellules du système immunitaire. Les caractéristiques spécifiques de chaque cellule ou antigènes sont générées par la cellule puis présentées et analysées par le système immunitaire. Celui-ci va les reconnaître comme du soi.

Le secret pour combattre notre créature des fonds marins est donc de manipuler le système immunitaire, permettre une reconnaissance spécifique des cellules tumorales grâce à l'identification de leurs caractéristiques propres et faire en sorte que ceux-ci soient reconnus comme étrangers. Pour cela, il faut aller chercher dans les profondeurs de la cellule tumorale et y dénicher ses caractéristiques, les antigènes tumoraux spécifiques⁹...

C'est ainsi, main dans la pince, que nous abordons un nouveau chapitre de thérapie pour tenter de venir à bout de ce monstre des mers et océans.

« La thérapie parfaite n'a pas encore été développée. La plupart d'entre nous pensent qu'elle n'impliquera pas une thérapie cytotoxique, c'est pour cela que nous encourageons des types de recherches de base dirigées vers une compréhension plus fondamentale de la biologie des tumeurs. Mais... Nous devons faire du mieux que nous pouvons avec ce que nous avons pour le moment, » selon Bruce Chabner, médecin oncologue américain dans une lettre adressée à Rose Kushner, journaliste américaine qui a dédié sa vie à la lutte contre le cancer du sein dans la deuxième moitié du XXe siècle.

Références:

¹A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: And a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the John Hopkins Hospital. *Annals of surgery* 28 : 557-76.

²On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. Charles H. Moore. *Medico-chirurgical transactions* 245 (1867) 277.

³The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer. Siddhartha Mukherjee (2010).

⁴Priority in therapeutic use of X-Rays. Emil H. Grubbe. *Radiology* 21 (1933) 156-162.

⁵Radiation oncology : A century of achievements. Jacques Bernier. *Nature* 4 (2004) 737-47.

⁶« Sidney Farber (1903-1973) », *Journal of Pediatrics* (1996).

⁷Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of Erysipelas, with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 105 (1893) 487–511.

⁸L'immunothérapie, une nouvelle arme contre le cancer. Corinne Drault. *Le journal de l'institut Curie* 98 (2014).

⁹Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. Coulie, PG *Nature Reviews Cancer* 14 (2014) 135-46.