

FOCUS

LE CANCER

LE CANCER

La lutte contre le cancer représente un grand engagement national dont le CNRS ne saurait être absent. La multiplicité de ses compétences scientifiques est un atout dans le combat à mener contre ce mal aux multiples facettes. Le CNRS entend se mobiliser dans cette lutte, avec ses partenaires publics et privés dans le cadre de l'action nationale du Plan cancer.

Identifier et mobiliser nos forces dans ce domaine constitue, tant pour aujourd'hui que pour la médecine de demain, une priorité de notre action dans le domaine du vivant. Ce « CNRS focus », sans prétendre à l'exhaustivité, a pour ambition de présenter la contribution pluridisciplinaire et prospective des recherches menées au CNRS contre ce fléau de société.



Bernard Larrouturou
Directeur général du CNRS

Décembre 2003



FOCUS

LE CANCER

Enrichir la connaissance au service d'une lutte efficace contre le cancer	6
Comprendre les mécanismes de la cancérisation	8
Améliorer le diagnostic	14
Imaginer les thérapies de demain	18
Valoriser les recherches	28
Interroger la complexité humaine et sociale du cancer	32
Répondre aux enjeux du cancer par la recherche	34
Quelques indicateurs	35



CNRS
CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Présent dans la réalité quotidienne de la lutte contre le cancer, puisqu'on lui doit nombre d'avancées majeures du diagnostic et des traitements, le CNRS se situe également de plain-pied dans l'avenir. Un de ses rôles majeurs est de préparer, notamment en lui donnant de solides bases conceptuelles, la médecine de demain.

Maladie intime de la vie, le cancer représente un challenge majeur de la connaissance, un défi à notre intelligence, en même temps qu'il est une urgence thérapeutique. Il est un fléau qui impose l'humilité, puisque malgré les thérapies combinées qui ont permis de réels progrès dans la prise en charge et le traitement, il progresse au rythme de l'accroissement de notre longévité.

Le cancer devra et pourra être mis en échec dès lors que la connaissance biologique sera capable de guider directement les soins. De l'engagement des traitements à leur combinaison, la médecine dialoguera avec la biologie pour élever encore le rapport bénéfice-risque. Ainsi, il deviendra possible de déterminer précocement la probabilité de l'acquisition – par une tumeur maligne – d'une résistance au traitement (phénomène encore trop fréquent) et, en conséquence, de modifier ce traitement pour contourner ou contrôler les mécanismes de la résistance. Dès à présent, les anticorps monoclonaux, destinés à la modulation sélective de l'activité d'une protéine cible active de la tumeur, ont commencé à faire la preuve de leur efficacité thérapeutique additive.

La biodiversité, challenge majeur de la cancérologie

Le besoin de connaissance s'applique tout d'abord, dans le cadre d'une prévention, au risque cancéreux. Il est certain que nous ne sommes pas égaux devant la maladie cancéreuse et que l'hérédité comporte ses composantes complexes de diversité qui font, par exemple, que certains grands fumeurs ne vivront jamais la dévastation qu'est le cancer du poumon tandis que la majorité d'entre nous prend ce risque considérable à chaque bouffée de cigarette. Ce qui est vrai pour le risque l'est également pour les traitements, car ils ne sont que rarement adaptés à la personne. Le décodage du génome humain, et plus généralement les progrès de la génétique, nous permettent de relever le réel défi des nouveaux traitements anticancéreux, celui de la réponse à la diversité, avec l'espoir de réussir l'adaptation personnalisée. Ceci rend essentiel, pour le futur, l'accès au patrimoine génétique de l'individu. Il nous faut donc poursuivre l'étude du génome humain au-delà de la première séquence aujourd'hui obtenue, vers une vision globale et claire de la biodiversité génétique.

L'approche systémique du vivant, arme contre la complexité du cancer

L'avènement de nouveaux traitements implique également une exploration plus approfondie de la biologie tumorale (depuis les modifications du cycle cellulaire jusqu'aux déterminants d'agressivité), intégrant jusqu'au niveau le plus élevé de connaissance les très nombreuses informations que nous délivrent aujourd'hui les technologies d'analyse à grande échelle. La recherche d'indicateurs (marqueurs) tumoraux significatifs est encore aujourd'hui entravée par le fait qu'en cancérologie, et plus généralement en biologie, la réduction de la complexité à quelques biomarqueurs isolés laisse peu de chances à la cohérence entre les statistiques de population et les réalités individuelles.

Nous devons donc améliorer et rationaliser l'identification et l'utilisation bioclinique de ces marqueurs. Cet objectif requiert toute notre ambition scientifique car il est nécessaire d'affronter dès aujourd'hui les grandes questions de la biologie dite « systémique » de demain : en nous livrant progressivement quelques clés de la complexité du vivant, celle-ci nous fournira également les outils d'appréciation de ces biomarqueurs et de leur adaptabilité à un individu et à une tumeur. Il s'agira pour cela, notamment, de représenter le plus fidèlement possible le fonctionnement dynamique des réseaux de milliers d'interactions entre protéines qui, au sein de chaque cellule, organisent le ballet du vivant.

La « médecine moléculaire », utilisation en routine clinique des connaissances fondamentales et des outils dérivés de la biologie et de la génétique moléculaires, répondra de mieux en mieux au défi de la diversité, en abordant la connaissance de la complexité, et apportera son lot important de progrès dus à la rationalisation des ciblage thérapeutiques et à la combinaison des traitements.

L'interdisciplinarité au service d'un combat global

Les enjeux de la prise en charge thérapeutique des cancers ne se situent pas uniquement en biologie. Des progrès essentiels sont attendus de la physique et de l'instrumentation, de l'informatique et des mathématiques, de la chirurgie, de la chimie et des sciences analytiques. Nous disposons et disposerons dans le futur de nouvelles méthodes utilisant des rayonnements plus efficaces et focalisés jusqu'au niveau microscopique pour améliorer considérablement le ciblage thérapeutique ou diagnostique, d'une robotisation de haute précision et de télé-intervention pour la chirurgie des plus petites tumeurs, de nouvelles substances chimiques mieux adaptées à la destruction ou à la modulation tumorale, de méthodes analytiques puissantes et ultra spécifiques pour le suivi des médicaments... Ces nouvelles approches seront mises en œuvre et guidées par un arsenal informatique qui, déjà aujourd'hui, s'appuie sur le traitement et la modélisation mathématiques pour permettre la représentation en trois dimensions, l'analyse des grands ensembles de gènes, la représentation d'une dynamique tumorale... À tous ces niveaux, de la physique des particules au médicament du futur, l'ouverture et l'approfondissement des échanges entre le monde académique et les industries partenaires (petites ou grandes sociétés de haute technologie) sont une absolue nécessité pour convertir efficacement connaissance et découverte en innovation et développement médical.

Toute la science, toutes les sciences et techniques doivent être mises au service du combat contre le cancer. Si l'on considère à présent l'Homme malade, au centre de nos missions, cette condition du progrès est plus encore impérieuse. L'Homme malade ne peut se réduire, jamais, à sa complexion génétique et physiologique. De même, nos engagements dans la lutte contre le cancer ont des composantes humaines et sociales tout à fait déterminantes : culture et partage, éducation, socialisation du malade, éthique biotechnologique et médicale, économie de la santé sont autant de domaines d'activité scientifique dans lesquels notre effort doit s'amplifier et être coordonné avec les champs institutionnels et associatifs.

Contexte et problématique

Il est impossible de réduire le cancer à un ensemble de dérèglements moléculaires et cellulaires, puisqu'il s'agit d'une pathologie de l'individu, un désordre systémique. Néanmoins, pour autant qu'on puisse en juger, le cancer commence lorsqu'une modification du patrimoine héréditaire d'une première cellule l'engage dans une voie qui la conduit à un développement incontrôlé. L'observation des altérations présentes dans les cellules cancéreuses, ainsi que l'élucidation des facteurs génétiques de prédisposition à nombre de cancers, nous ont appris les lieux d'étapes clés dans l'oncogenèse. Notre relative incapacité présente à appréhender la complexité du vivant a conduit à certains concepts parfois « réducteurs », comme ceux d'oncogène ou d'oncosuppresseur. L'oncogenèse est un processus dynamique et complexe de passage du normal au cancéreux qui déborde largement ce que recouvre l'appellation traditionnelle « oncogène ». Toute connaissance acquise sur le fonctionnement de la cellule normale, de l'organe normal ou de l'individu normal, participe donc à la compréhension du cancer et fournit les outils de notre combat.

En 1948, Darlington disait que le cancer se place au niveau de ce qui pourrait être le point de rencontre, mais qui est en fait un terrain vague entre l'infection, l'hérédité et le développement. Alors que la quête d'altérations génétiques caractéristiques des cellules cancéreuses devenait un thème central de la recherche sur le cancer, il est peu à peu devenu clair qu'il s'agissait bien, de fait, d'un point de rencontre dans lequel l'environnement a pris une place croissante. Pourtant, ce point de rencontre ressemble encore aujourd'hui à une grande boîte noire, que le CNRS contribue à éclairer.

Notre patrimoine génétique est continuellement la cible d'altérations de la machinerie cellulaire, d'agressions par de nombreux produits chimiques (présents dans le tabac, par exemple) ou encore par l'environnement, comme le rayonnement solaire ultraviolet dont l'intensité est amplifiée par la destruction de la couche d'ozone stratosphérique (le fameux « trou de la couche d'ozone »). Dans la plupart des cas, ces agressions sont contenues par des mécanismes de réparation et de surveillance. La surveillance s'exerce au niveau des points de contrôle du cycle cellulaire, celui-là même qui dicte à la cellule de se diviser, d'arrêter sa croissance ou de mourir.

Dérèglements du cycle cellulaire

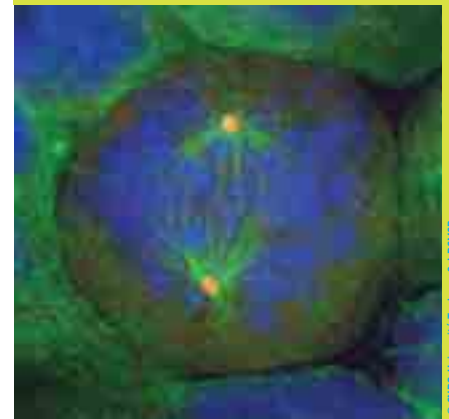
Des travaux pionniers menés il y a une vingtaine d'années par des généticiens des levures et par des biochimistes travaillant sur les œufs d'amphibiens ou d'invertébrés marins, est né un nouveau domaine de recherche : l'étude du contrôle du cycle cellulaire. Mieux en comprendre les rouages et identifier les bases moléculaires de leurs perturbations pathologiques sont des enjeux majeurs pour la recherche fondamentale menée dans les laboratoires du CNRS. Des dysfonctionnements du cycle cellulaire sont présents dans de nombreux cancers, permettant aux chercheurs d'imaginer aujourd'hui de nouvelles approches thérapeutiques en pharmacologie antitumorale, ciblant les altérations de la division cellulaire.

La mitose, une étape cruciale du processus de cancérisation

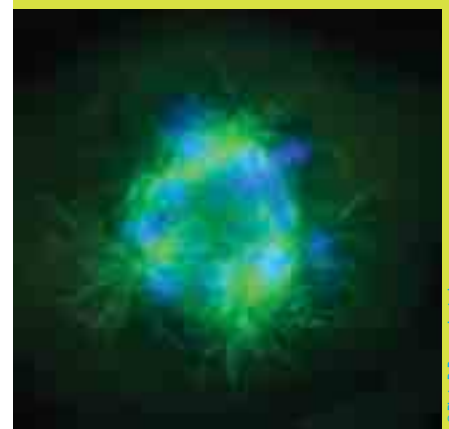
De nombreuses équipes du CNRS progressent dans la connaissance intime des propriétés et de la régulation des protéines qui contrôlent les étapes successives conduisant une cellule à se diviser en deux cellules filles au cours d'un processus appelé mitose. Des recherches multidisciplinaires, qui bénéficient des progrès de la génomique, de l'imagerie cellulaire et de la physique, et reposent sur des systèmes modèles aussi variés que l'étoile de mer, la levure ou la mouche du vinaigre, ont ouvert la voie à l'identification des mécanismes moléculaires qui contrôlent la division des cellules. Ces mécanismes mettent en jeu des enzymes, les kinases cycline-dépendantes (CDK), qui ont la propriété de phosphoryler et ainsi d'activer leurs cibles, des protéines de structure ou de régulation. Les CDK sont elles-mêmes régulées par des réactions de phosphorylation et de déphosphorylation ou par l'association avec des partenaires inhibiteurs. Ces mécanismes sont centraux dans la prise en compte par la cellule de l'ensemble des signaux extra- et intracellulaires qui assurent la parfaite réalisation de la division et son adéquation au fonctionnement harmonieux de l'organisme. L'étude des phosphatases de la famille CDC25 qui activent les kinases CDK pour déclencher l'entrée en mitose fait l'objet de travaux du CNRS. Comprendre la fonction de ces phosphatases, leur régulation, mais aussi leurs dysfonctionnements dans les tumeurs, devrait permettre le développement de nouveaux traitements anticancéreux.

L'apoptose, la mort qui est nécessaire à notre survie

La mort cellulaire programmée (apoptose) participe à l'homéostasie cellulaire, ainsi qu'à l'élimination des cellules dont le génome est endommagé. L'altération de gènes clés de l'apoptose (par exemple P53, Bcl-2/Bax) confère aux cellules tumorales un avantage de survie intrinsèque et de résistance aux traitements anticancéreux. Les manifestations morphologiques de l'apoptose sont en partie dues à l'activation de protéases spécifiques, les caspases, aboutissement de deux voies apoptotiques majeures. L'une d'elles est l'objet des travaux d'une équipe CNRS-Institut Gustave Roussy. Cette voie, qui passe par la perméabilisation des membranes mitochondriales, semble sceller le sort de la cellule. Elle entraîne la libération d'activateurs de caspases et d'effecteurs létaux indépendants des caspases et induit une perturbation métabolique majeure. Différentes étapes de la cancérogenèse (ou consécutives à la chimiothérapie) sont associées à la dérégulation de l'apoptose. La compréhension de ce phénomène fournira de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques pour, par exemple, déclencher l'apoptose par une chimiothérapie interférant avec des protéines de la membrane mitochondriale.

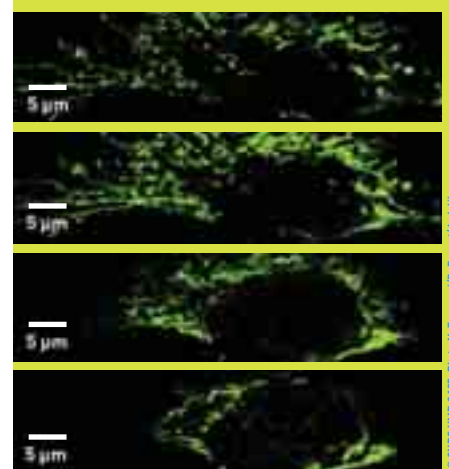


© CNRS-Université Toulouse 3, LBCHP.



© Photo: P. Perucca-Landreau.

En haut, cellule en mitose : des régulateurs importants de la division cellulaire sont localisés aux deux pôles (en rouge) du fuseau mitotique (en vert), une structure dynamique et précisément régulée qui assure la répartition équitable des chromosomes (en bleu) dans les deux cellules issues de la mitose. En bas, anomalies du fuseau mitotique dans un liposarcome bien différencié (mitose multipolaire).

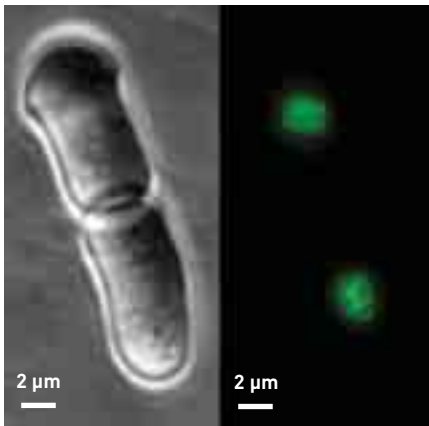


© CNRS UMR 8125, Photo: N. Zinzami/D. Piretti/A. Jail.

Marquage mitochondrial d'une cellule humaine vue en microscopie confocale : les mitochondries sont organisées en réseau. La régulation des altérations de la structure et de la fonction des mitochondries joue un rôle critique dans le contrôle de l'apoptose.

Structure et dynamique du matériel génétique

Le cancer est, en première analyse, une maladie du matériel génétique et de son expression. Chacune de nos cellules possède l'ensemble des informations nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Ces informations sont « écrites » sur l'ADN dans un code génétique composé d'environ 3 milliards de cryptogrammes. Elles doivent pouvoir être consultées et exploitées à tout moment, ce qui nécessite une très grande dynamique et une très grande plasticité de la chromatine au sein de laquelle l'ADN est compacté. La moindre erreur dans cet agencement sophistiqué peut entraîner une désorganisation du génome, des modifications dans l'expression des gènes et, à terme, des dysfonctionnements de la cellule.



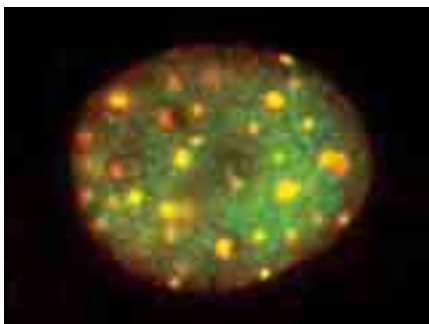
À gauche : micro-photographie de la levure *S. pombe* pendant la duplication de l'ADN. À droite : noyaux des cellules de gauche, dans lesquels les usines de réplication sont visibles en vert et une région précise de l'ADN en rouge (grâce à des protéines rendues fluorescentes). On peut ainsi suivre la dynamique spatio-temporelle de la réplication de l'ADN.

Relation entre la structure de l'ADN et son métabolisme

Au cours de la vie cellulaire, l'ADN doit être copié fidèlement et transmis correctement aux cellules filles. Si une lésion de sa structure se produit, elle doit être promptement réparée pour ne pas compromettre l'expression et la transmission de notre capital génétique. L'évolution a donc sélectionné des mécanismes très performants pour permettre la duplication efficace et contrôlée de l'ADN. Une équipe CNRS-Institut Curie étudie les mécanismes de duplication du matériel génétique, les facteurs qui la régulent ainsi que la coordination de cette réplication avec l'activité cellulaire globale. Les chercheurs s'intéressent particulièrement à l'organisation en trois dimensions, dans le noyau cellulaire, des « usines » au sein desquelles l'ADN est dupliqué et éventuellement réparé. Ces usines sont mises en évidence grâce à une protéine de la réplication de l'ADN, rendue fluorescente. Par cette technique, l'équipe réalise des films qui permettent de suivre la dynamique de la réplication de l'ADN et d'identifier les gènes qui contrôlent ce phénomène. Les résultats obtenus dans des cellules de la levure modèle *Schizosaccharomyces pombe* indiquent que ces usines sont présentes seulement pendant la phase de réplication de l'ADN, qu'elles sont en nombre réduit, qu'elles sont mises en place de façon ordonnée et qu'elles sont mobiles à l'intérieur des noyaux. Ces structures nucléaires sont autant de cibles potentielles qui ouvrent des perspectives originales de diagnostic et de thérapie anticancéreuse.

Dynamique de la chromatine

Dans le noyau, l'ADN est organisé au sein de la chromatine dont l'unité de base est le nucléosome (assemblage 3D d'ADN autour de protéines, les histones). Ce « conditionnement » de notre génome véhicule des informations de nature épigénétique qui s'ajoutent à celles codées par l'ADN, définissant un « épigénome » caractéristique de chaque type de cellule. Les recherches d'un autre laboratoire CNRS-Institut Curie visent à comprendre comment ces paramètres épigénétiques sont mis en place, hérités, contrôlés, modifiés. L'équipe a identifié des facteurs importants dans les modifications post-traductionnelles des histones (acétylation, méthylation...) ainsi que dans l'assemblage de la chromatine et le maintien de son intégrité (facteurs CAF-1, HIRA et ASF-1). Certains de ces facteurs d'assemblage apparaissent comme des marqueurs de prolifération cellulaire très pertinents. La régulation de ces paramètres, au cours du cycle cellulaire et en réponse aux stress génotoxiques, prouve leur importance dans l'organisation nucléaire, au sein de domaines fonctionnels tels que l'hétérochromatine. Des applications au diagnostic médical en cancérologie ainsi qu'à l'évaluation des risques génotoxicologiques sont actuellement développées. Les travaux sur l'organisation 3D du noyau et la dynamique de la chromatine permettront de comprendre les dysfonctionnements qui sont la marque de syndromes d'instabilité génétique prédisposant au cancer.



Noyau d'une cellule de souris marquée par des anticorps reconnaissant les régions centromériques de la chromatine importantes pour la division cellulaire. En rouge : les histones H3 méthylées sur la lysine 9. En vert : la protéine HP1 (*Heterochromatin Protein 1*).

Nouvelles méthodes d'investigation aux niveaux moléculaire et cellulaire

Maladie de l'individu, le cancer implique un ensemble complexe de dysfonctionnements moléculaires et cellulaires dont l'identification et la compréhension exigent des progrès technologiques constants vers plus de spécificité et de sensibilité. Ceux-ci sont totalement dépendants de la capacité à exploiter l'ensemble des outils mathématiques, physiques, chimiques, dans le champ du vivant. L'interdisciplinarité, force du CNRS, ouvre la voie à l'étude de molécules uniques isolées, grâce à la mise en jeu des nouveaux outils d'observation du vivant.

Fonctionnement de la topoisomérase, une enzyme qui relaxe l'ADN

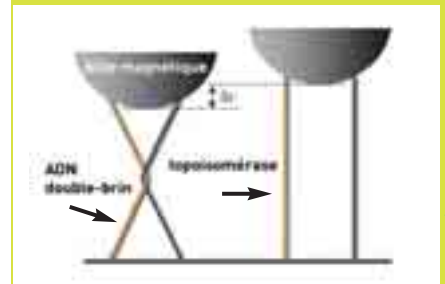
Les topoisomérases sont des enzymes essentielles pour désenchevêtrer l'ADN et permettre aux chromosomes de se répartir au moment de la division cellulaire. En les inhibant, on bloque la division cellulaire. Leurs inhibiteurs sont ainsi exploités en chimiothérapie anticancéreuse. Pour mieux comprendre leur mécanisme d'action, des chercheurs d'un laboratoire CNRS-ENS-Universités Paris 6 et 7 ont mis au point une technique originale de micro-manipulation de molécules d'ADN, qui leur permet d'observer en temps réel l'action de ces enzymes sur molécule isolée. Leur technique consiste à ancrer une ou deux molécules d'ADN sur une microbille magnétique et à la faire tourner à l'aide de petits aimants. La topoisomérase, en démêlant les molécules sous tension, va faire remonter la bille. Cette technique, très simple en apparence, a permis de montrer que les topoisomérases des organismes supérieurs ont des propriétés biochimiques qui les différencient des enzymes bactériennes.

Comprendre la motilité cellulaire pour contrôler les métastases

Les cellules métastatiques se déplacent anormalement rapidement, elles sont très motiles. L'une des protéines les plus impliquées dans ce mouvement est l'actine, un polymère semi-flexible dynamique qui s'ancre à la membrane plasmique pour la déformer et tirer la cellule vers l'avant. Un système biomimétique de ce mouvement a été réalisé : des objets microscopiques qui bougent à des vitesses de quelques microns par minute dans des extraits cellulaires. Non seulement ce système expérimental permet de comprendre la physique du mouvement mais il a également donné lieu au dépôt de deux brevets pour la mise en évidence de drogues anti-métastatiques. L'objectif est de tester l'effet de ces drogues sur le système biomimétique. Par le même mécanisme biochimique, elles agiront sur la motilité cellulaire et pourront endiguer les métastases.

Détection par microscopie spectro-confocale

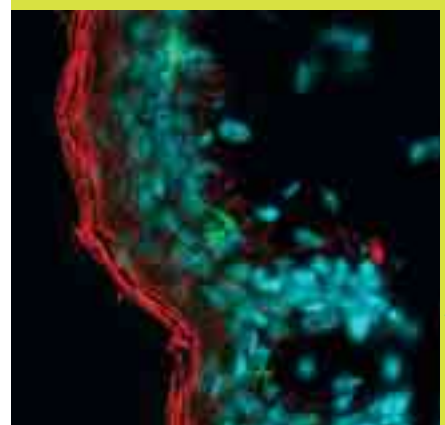
Les équipes d'un laboratoire CNRS-Institut Curie travaillent, en coopération étroite avec la section médicale de l'Institut, à l'identification des gènes dont l'expression est modifiée dans les tumeurs (puces à ADN), au développement de modèles animaux d'étude de la progression tumorale, à la mise au point de nouvelles méthodes de ciblage intracellulaire de molécules anticancéreuses et à celle de nouveaux outils thérapeutiques comme les anticorps recombinants. Un intérêt tout particulier est porté au domaine de l'imagerie, dans lequel le laboratoire a beaucoup investi afin de mieux comprendre la dynamique des structures subcellulaires dans les cellules normales et cancéreuses. La microscopie spectro-confocale et le traitement des images obtenues par de nouveaux algorithmes permettent des progrès significatifs dans la détection de cellules cancéreuses au sein d'un tissu.



En faisant tourner d'un tour une bille attachée à deux molécules, on les fait se croiser. La topoisomérase relâche cette configuration et provoque une remontée de la bille.



Bille déformable (5 microns) en mouvement par assemblage de l'actine une fois placée dans des extraits de cellules.



Cellules dendritiques de Langerhans (marquées en vert par un anticorps spécifique) dans une biopsie de peau.

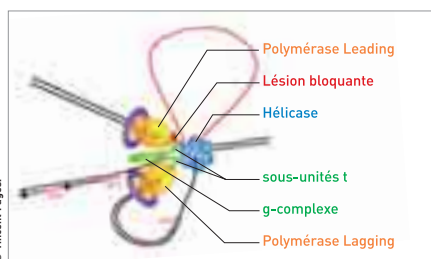
Cibles majeures des altérations de la cellule cancéreuse : l'ADN

Les éclairages sur la structure et l'expression de la chromatine et de l'ADN nous révèlent progressivement comment fonctionne une cellule normale et quels sont les lieux d'altérations potentielles pouvant conduire à sa « cancérisation ». Qu'en est-il lorsqu'une altération s'est produite ?



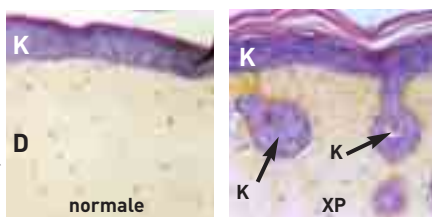
© CNRS-Université Bordeaux 1. Photo Philippe Moretto.

Vue d'ensemble de l'étage d'irradiation.



© Vincent Pagès.

Structure de la fourche de réplication de la bactérie *Escherichia coli*.
Lorsque l'ADN polymérase rencontre une lésion bloquante, une accumulation d'ADN simple-brin (boucle rouge) se produit, provoquant l'expression d'ADN polymérases translésionnelles qui vont poursuivre la synthèse de l'ADN en répliquant à travers la lésion.



© CNRS. Photos T. Magaldi, A. Sarasin, F. Bernard.

La peau reconstruite *in vitro* à partir des cellules d'un patient atteint de *xeroderma pigmentosum* (XP) révèle la tendance des kératinocytes (K) à envahir le derme (D), rappelant les étapes précoces du développement tumoral.

Évaluation du risque lié à l'exposition à de faibles doses d'irradiation

Comprendre les mécanismes de réponse d'une cellule lorsqu'elle est exposée à un rayonnement ionisant à très faible dose (gaz radioactif, radon par exemple) reste un enjeu majeur en radiobiologie. Les faibles doses sont très difficiles à reproduire en laboratoire par des méthodes classiques d'irradiation de lignées cellulaires. C'est en effet au niveau ultime d'une cellule individuelle touchée par un seul ion qu'il faut s'attaquer. Une équipe CNRS-Université Bordeaux 1 utilise un microfaisceau qui permet une irradiation ciblée, cellule par cellule et ion par ion, de constituants critiques tels que le noyau cellulaire. Cette méthode permet de s'affranchir des fluctuations de dose dues aux impacts multiples, de l'incertitude sur les cibles intracellulaires touchées (noyau ou cytoplasme), ou des effets indirects induits par les impacts sur les cibles voisines. Ces recherches permettent d'aborder l'étude du risque lié à l'exposition chronique aux rayonnements naturels ou aux expositions professionnelles, des mécanismes de signalisation intercellulaire et subcellulaire qui interviennent dans l'oncogenèse et enfin d'envisager la thérapie anticancéreuse par particules chargées (protonthérapie, hadronthérapie...).

Mécanismes de réplication d'un génome endommagé

Les altérations de l'ADN sont normalement soumises à des mécanismes de réparation pour éviter qu'elles ne soient définitivement inscrites et ne deviennent des mutations génétiques. Cependant, il arrive que la réplication survienne avant que tous les dommages n'aient été réparés et ce mécanisme est à l'origine de l'apparition des cellules cancéreuses. Des chercheurs du CNRS ont pu observer, en temps réel, la réplication d'un ADN endommagé et ont ainsi mis en évidence l'intervention, au niveau de l'altération, d'enzymes (ADN polymérases spécialisées) qui assistent celles de la réplication. Ces ADN polymérases dites « translésionnelles » débloquent le processus de réplication qui avait été stoppé par la lésion de l'ADN, prenant ainsi le pas sur le mécanisme de réparation de l'ADN. Ces enzymes représentent donc potentiellement de nouvelles cibles pharmacologiques.

Maladies de la réparation de l'ADN et cancers cutanés

Pour étudier la genèse des cancers de la peau induits par les ultraviolets solaires, les chercheurs utilisent comme modèles les maladies de la réparation de l'ADN. En effet, certains malades atteints de *xeroderma pigmentosum* sont hypersensibles aux ultraviolets, du fait d'un défaut de la réparation de leur ADN, et développent plusieurs dizaines de tumeurs cutanées très précocement. Pour comprendre et éventuellement traiter ces cancers cutanés, la peau a été reconstruite *in vitro* à partir de cellules (kératinocytes et fibroblastes) isolées de ces malades. L'analyse des anomalies de croissance et de différenciation de ces peaux *in vitro* et de leur complémentarité par les gènes normaux de la réparation contribuera à la compréhension de la genèse de ces tumeurs, y compris chez les individus non atteints de *xeroderma pigmentosum*.

Cibles majeures des altérations de la cellule cancéreuse : les protéines

Le décryptage du génome humain a établi tout récemment une carte riche d'environ 30 000 gènes, qui ouvre des perspectives nouvelles pour l'identification des dysfonctionnements conduisant à des maladies génétiques graves comme le cancer et, donc, pour le développement de nouvelles thérapies. La fonction de certains gènes est encore inconnue ou méconnue. Les gènes codent pour des protéines, notamment des enzymes dont l'activité catalytique assure les multiples tâches du métabolisme cellulaire. Ces protéines sont donc au premier chef responsables du bon fonctionnement de la cellule.

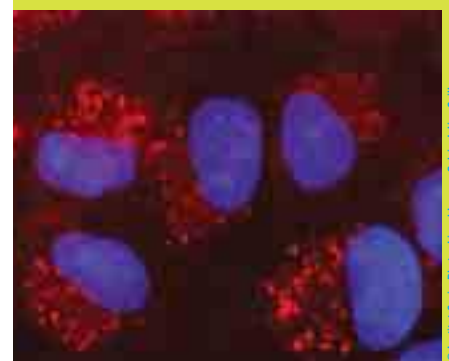
La protéine Akt, à l'origine du développement de métastases

Tant que les cellules cancéreuses restent groupées, la tumeur est considérée comme localisée et par là même maîtrisable grâce à des traitements locaux. L'acquisition par ces cellules d'une capacité à se déplacer et à envahir d'autres tissus est à l'origine du développement de métastases, qui rendent plus difficile le traitement du cancer. Les chercheurs ont mis en évidence le rôle d'une protéine dans la migration de cellules épithéliales cancéreuses au sein de l'organisme. Cette protéine, Akt, impliquée dans de nombreux processus cellulaires vitaux, est continuellement activée dans de nombreux cancers, dont ceux des ovaires, du pancréas, du sein et de la thyroïde.

L'équipe a montré que l'activation d'Akt en continu (mode anormal), et non en alternatif (mode normal), entraîne une modification de l'expression des protéines d'ancrage et leur relocalisation à l'intérieur des cellules. Ces protéines, situées d'ordinaire au niveau de la membrane cellulaire, assurent la cohésion des tissus. Or, si elles reçoivent l'ordre de se placer à l'intérieur des cellules, les « amarres » sont rompues. D'où une perte d'adhésion entre cellules et une augmentation de la vitesse de déplacement des cellules, phénomènes effectivement observés par les chercheurs. Ceux-ci ont pu ainsi conclure que l'activation anormale d'Akt en continu confère aux cellules la mobilité nécessaire pour aller envahir d'autres tissus. Cette découverte offre de nouvelles perspectives thérapeutiques puisqu'en agissant sur la protéine Akt, la formation des métastases pourrait être enrayerée.

Les récepteurs de l'acide rétinoïque contre le cancer

Parmi les drogues anticancéreuses, l'acide rétinoïque et ses dérivés synthétiques constituent un groupe, les rétinoïdes, extrêmement prometteur non seulement pour la guérison mais aussi pour la prévention des cancers. En effet, au niveau cellulaire, les rétinoïdes se lient à des récepteurs nucléaires (RAR et RXR) et en modulent l'activité, induisant ou inhibant la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire programmée (apoptose). Comprendre les mécanismes d'action des rétinoïdes sur leurs récepteurs est donc essentiel pour cibler davantage les traitements. Des chercheurs d'un laboratoire CNRS-Université Strasbourg 1-Inserm viennent de faire un grand pas en avant dans l'élucidation de la hiérarchie qui existe entre les différents récepteurs des rétinoïdes, en expliquant le mécanisme de subordination du récepteur RXR au récepteur RAR. La finalité de ces travaux est d'obtenir des rétinoïdes (dont l'activité anticancéreuse a déjà été établie par plusieurs essais cliniques et modèles expérimentaux) ayant une grande spécificité d'action tout en limitant les effets secondaires souvent associés à la chimiothérapie.



En haut, les protéines d'ancrage des cellules (en rouge) sont situées au niveau des membranes, à la jonction entre les cellules. En bas, la protéine Akt est activée en continu dans les cellules. Les protéines d'ancrage sont dispersées à l'intérieur des cellules dans le cytoplasme et ces dernières ne sont plus jointes entre elles. Les cellules peuvent alors quitter leur tissu d'origine.



Structure tridimensionnelle de l'hétérodimère formé par les domaines de liaison aux rétinoïdes des récepteurs RXR (à gauche) et RAR (à droite).

© Institut Curie, Photos Lionel Lantier - Sygma, Julien Grillo

© CNRS-Inserm

Contexte et problématique

Depuis l'auscultation du patient jusqu'aux analyses de prélèvements, en passant par les techniques physiques d'investigation, le diagnostic d'une pathologie est la réunion de résultats dont on souhaite à la fois l'expression rapide et la plus grande précision possible. Ceci impose de nouvelles approches qui sont le fruit de travaux des laboratoires, comme cela se pratique au CNRS, travaux fondamentaux qui se retrouvent rapidement placés au service du patient.

Le diagnostic commence donc à l'échelle cellulaire, voire moléculaire, puisque la dégénérescence cellulaire consécutive au phénomène d'apoptose peut être suivie par des méthodes physico-chimiques. L'optique apporte de nouvelles voies d'application en diagnostic, donc naturellement pour celui du cancer. L'interaction de la lumière avec les molécules des tissus provoque des phénomènes de fluorescence de substances qui apparaissent précocement lors de l'évolution tumorale. La spectrométrie, l'imagerie spectroscopique, permettent d'obtenir des informations sur la dynamique intra- et extracellulaire lors de l'évolution de la cellule et représente un domaine en friche dont les futurs produits pourront être transférés directement du laboratoire au chevet du patient.

En imagerie, l'attribution récente du Nobel de Médecine met en avant la technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Mais connaît-on toute la richesse que cette approche peut apporter par ses capacités spectroscopiques qui font intervenir bon nombre des noyaux atomiques dont nous sommes constitués ? Or nous sommes désormais en mesure de réaliser des examens chez l'homme et de porter des diagnostics de la plus grande précision sur l'évolution des tumeurs, comme le montre un exemple proposé ci-après. Dans de multiples approches analytiques connues ou dans nombre de techniques déjà éprouvées, se révèlent aussi des possibilités de diagnostic applicables au problème du cancer : actions spécifiques d'anticorps, marqueurs de l'état cellulaire, agents de contraste révolutionnaires de tissus et d'organes, et multiplication des champs d'application par des adaptations spectaculaires de moyens d'investigation déjà existants.

Diagnostic moléculaire

Dans le cadre d'une pathologie protéiforme telle que le cancer, la connaissance intime de l'ennemi à combattre est un atout décisif pour améliorer le diagnostic de la maladie. Afin d'affiner le diagnostic et l'évaluation pronostique, il est donc indispensable d'accroître notre batterie de marqueurs et de tests moléculaires.

La protéomique, outil de cartographie des tumeurs

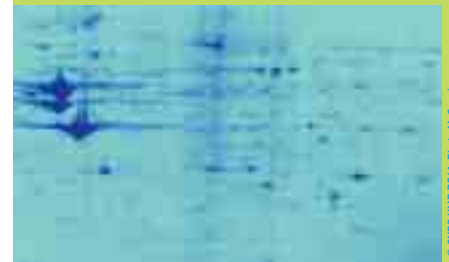
La protéomique permet l'analyse exhaustive de l'ensemble des protéines de la cellule (protéome), et donc le repérage de celles dont l'expression est modifiée au cours de l'oncogenèse. Ces protéines sont identifiées par des techniques physico-chimiques comme la spectrométrie de masse. Les chercheurs d'un laboratoire CNRS-Université Nancy 1 utilisent la technique de la protéomique différentielle pour comparer le protéome du chondrocyte, cellule du cartilage articulaire, et celui du chondrosarcome, cellule cancéreuse dérivée. Les protéines des deux échantillons (sain et malade) sont marquées par des molécules fluorescentes de couleurs différentes. L'analyse d'images à haute résolution permet de déceler les protéines dont le taux est modifié au cours de la transformation cancéreuse. La généralisation de cette approche amènera, par une véritable cartographie des tumeurs, à la découverte de nouveaux marqueurs d'évolution et de progression tumorales.

Des marqueurs tumoraux identifiés par les puces à ADN

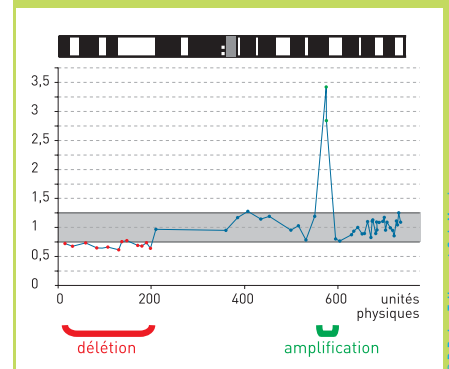
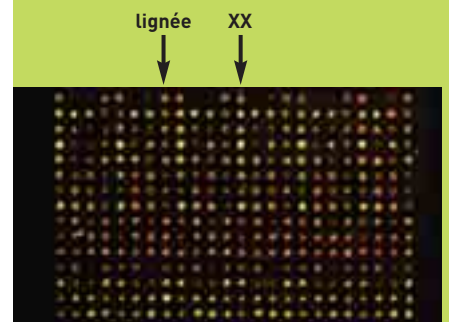
Dans les cellules tumorales, de nombreux réarrangements chromosomiques se produisent, associés à des pertes et des gains de segments de ces chromosomes. Les conséquences pour les cellules qui sont le siège de ces altérations est l'inactivation de gènes contenus dans les segments perdus ou la sur-expression des gènes des régions amplifiées. Les nouvelles méthodes de cartographie haute résolution fondées sur les puces à ADN (CGH-array) permettent de répertorier ces pertes ou gains d'ADN puis d'établir des corrélations avec le type tumoral, le stade ou l'évolution de la maladie. Ainsi une équipe d'un laboratoire CNRS-Université Strasbourg 1-Inserm tente d'identifier dans des cancers des voies aérodigestives supérieures et du poumon les régions du chromosome 3 amplifiées de façon récurrente (ainsi que les gènes cibles) et de développer sur la base de cette technologie des puces dédiées qui pourraient faciliter l'évaluation du pronostic et les choix thérapeutiques.

Une métalloprotéase au service de l'évaluation pronostique

Une autre équipe de ce laboratoire strasbourgeois a mis au point au début des années 1990, en collaboration avec la société CIS bio international, un test de détection d'un peptide, le kit Elsa-pS2, qui permet d'estimer la réponse potentielle d'une tumeur à une hormonothérapie. L'équipe étudie aujourd'hui une métalloprotéase matricielle, la ST3, surexprimée dans plus de 90 % des carcinomes mammaires invasifs et dont les taux observés dans les tumeurs primitives sont corrélés à leur agressivité. Dans ces carcinomes, la ST3 est spécifiquement présente dans les fibroblastes du stroma tumoral (le tissu qui entoure la tumeur) et non dans les cellules cancéreuses elles-mêmes. La ST3 exerce un effet paracrine (local) au cours de la progression tumorale. Cette molécule sera donc utilisée comme marqueur biologique afin d'améliorer le diagnostic et l'évaluation pronostique. Des inhibiteurs synthétiques de la ST3 pourraient permettre de contrôler l'évolution du processus tumoral. C'est sur cet aspect thérapeutique que les recherches se concentrent actuellement.



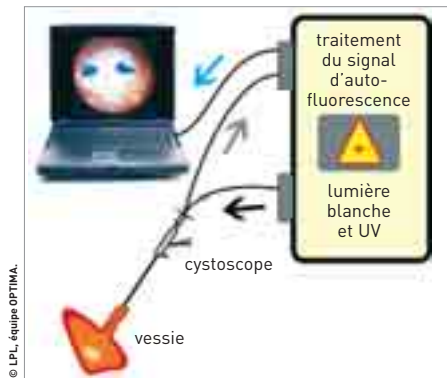
Analyse du protéome du chondrocyte : séparation des protéines (taches bleues) par électrophorèse bi-dimensionnelle.



Détection d'une amplification et d'une délétion dans une lignée issue d'un cancer des voies aérodigestives supérieures par CGH array. En haut, image de la puce à ADN du chromosome 3. En bas, profil le long du chromosome 3 (ratio CGH).

Diagnostic cellulaire et tissulaire

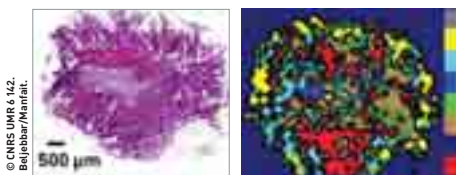
La recherche de nouvelles méthodes de diagnostic et de pronostic précoce applicables aux cancers est une préoccupation actuelle majeure. Sur le plan clinique, il est nécessaire de disposer de marqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie. Aujourd'hui, grâce à l'émergence de nouvelles approches dans le domaine de la biophotonique et des biotechnologies, des chercheurs ont développé des méthodes innovantes d'investigations cellulaires et tissulaires et créé de nouveaux outils de diagnostic et pronostic.



Localisation en fausses couleurs de zones cancéreuses, dont l'autofluorescence est caractéristique, sur l'image classiquement observée par le médecin.

Utilisation diagnostique de l'autofluorescence

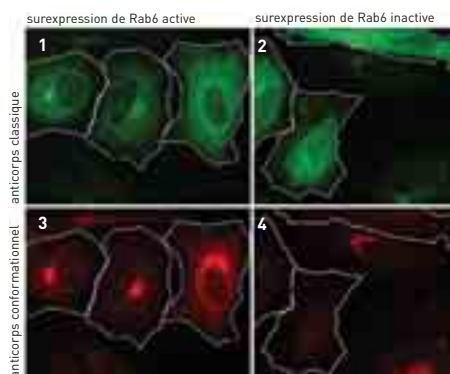
L'autofluorescence des tissus biologiques tire avantage de la finesse d'analyse et du caractère non invasif de la lumière. Avec une excitation en proche UV, seules les premières couches des tissus sont observées. Des physiiciens d'un laboratoire CNRS-Université Paris 13 ont mis à profit cette technique pour la détection endoscopique de tumeurs de la vessie : une sonde multifibre, fabriquée au laboratoire, permet d'exciter la paroi vésicale avec un faisceau lumineux et de capter en retour l'autofluorescence d'un composant, le tryptophane, et d'un métabolite de la respiration cellulaire, le nicotinamide adénine dinucléotide. Une première étude clinique sur de toutes petites zones a validé le choix de cette méthode : elle fournit un excellent mode de détection précoce des carcinomes de l'épithélium de la vessie, non observables par les techniques classiques d'endoscopie. À très court terme, une seconde étude clinique est envisagée afin de valider la détection automatique des régions tumorales, cette fois par imagerie d'autofluorescence.



Tissu tumoral (colon).
À gauche, image conventionnelle.
À droite, image spectrale (les différentes couleurs sont associées à des paramètres moléculaires fonctionnels).

Microspectroscopies optiques, cancers et marqueurs prédictifs

La biophotonique bénéficie d'importants progrès technologiques permettant ainsi le développement instrumental de la microspectro-imagerie fonctionnelle cellulaire et tissulaire. Sur la base des spectroscopies optiques (Raman et/ou infrarouge), non-invasives et très informatives au niveau moléculaire, un laboratoire CNRS-Université de Reims Champagne-Ardenne a développé de nouvelles approches dans le diagnostic et le pronostic précoce en pathologie tumorale. Les résultats obtenus sont très prometteurs avec, à court terme, des applications dans la définition de marqueurs prédictifs pour la mise en place de protocoles de traitement personnalisés et l'aide à l'acte chirurgical lors de la résection de tumeurs (micro-imagerie interventionnelle).



En vert, la protéine Rab6 détectée par l'anticorps classique de lapin.
En rouge la protéine Rab6 détectée par l'anticorps de synthèse « conformationnel ». On voit bien sur la photo 4 l'intérêt de l'anticorps conformationnel, qui ne reconnaît pas la forme inactive de la protéine, pourtant surexprimée dans les cellules de la colonne de droite.

Des anticorps « intelligents » à des fins diagnostiques

Les anticorps, protéines produites par le système immunitaire, ont la capacité de reconnaître spécifiquement des protéines antigéniques. Cette capacité est souvent exploitée pour identifier des cellules anormales dans l'organisme en se fondant sur la surabondance ou l'absence de certaines protéines dans ces cellules. Cependant, un grand nombre de protéines régulent leur activité en modifiant leur forme et certains dysfonctionnements pathologiques sont dus à la présence de quantités normales de protéines organisées sous une forme particulière.

Les chercheurs d'un laboratoire CNRS-Institut Curie ont produit des anticorps synthétiques comportant des propriétés cruciales : ils sont sélectionnés *in vitro* en quelques jours et sont sensibles à la forme de la protéine reconnue. Ils pourraient permettre de détecter des protéines organisées sous une forme pathologique particulière, comme c'est le cas dans certains cancers, et ainsi constituer la base d'une approche diagnostique innovante.

Amélioration des techniques d'IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilise la résonance magnétique des protons des molécules d'eau présentes dans l'organisme pour représenter, avec une précision anatomique, différentes zones du corps. La spectrométrie par résonance magnétique (SRM) fait intervenir le proton mais aussi d'autres noyaux, par exemple le phosphore présent dans les métabolites énergétiques. Les deux approches sont donc très voisines et de plus en plus souvent combinées sur les nouvelles installations.

La SRM pour mieux diagnostiquer les tumeurs cérébrales

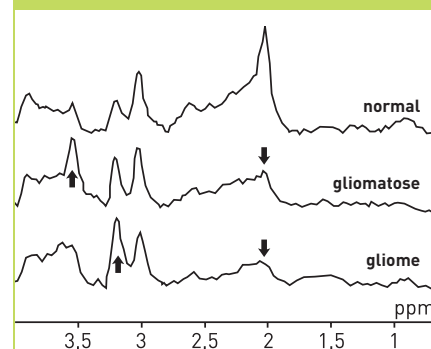
La spectrométrie par résonance magnétique (SRM) est une technique non invasive qui révèle le contenu chimique et fonctionnel d'un tissu vivant. Elle peut être réalisée au cours d'un examen d'IRM conventionnel, et permet d'établir un profil métabolique du tissu étudié, par exemple le cerveau. Dans le cas des tumeurs cérébrales, les spectres mesurés sont souvent la signature du type et du degré d'avancement de la tumeur. Les gliomes, tumeurs cérébrales les plus fréquentes, constituent un groupe hétérogène de tumeurs de gravité variable, la survie du patient allant de 1 à 15 ans. Ainsi, la gliomatose cérébrale, tumeur au pronostic particulièrement défavorable, ne pouvait être diagnostiquée du vivant du patient car ni l'IRM conventionnelle ni même la biopsie cérébrale ne permettent de la différencier des autres gliomes. Grâce à la SRM, des chercheurs d'un laboratoire CNRS-Université Aix-Marseille 2 sont parvenus à porter un diagnostic objectif de gliomatose, et à adapter en conséquence la stratégie thérapeutique.

L'hélium pour l'imagerie IRM du poumon

Le diagnostic des tumeurs pulmonaires fait actuellement appel à des techniques d'imagerie médicale : radiographie pulmonaire, scanner X et tomographie par émission de positons (TEP), nécessitant des rayonnements ionisants ou des molécules radioactives. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui fournit habituellement des images de la répartition des molécules d'eau dans le corps humain, a été appliquée récemment par des chercheurs d'un laboratoire CNRS-Université Lyon 1 à deux gaz non radioactifs : l'hélium-3 et le xénon-129. L'IRM de ces gaz permet d'obtenir des images des voies aériennes et des vaisseaux sanguins dans le poumon. Ces nouvelles méthodes d'imagerie sont déjà appliquées chez l'homme pour le diagnostic de l'emphysème pulmonaire. À plus long terme, l'IRM de l'hélium-3 et du xénon-129, gaz sans danger pour la santé, pourrait être utilisée pour la détection des tumeurs pulmonaires.

Produits de contraste du futur pour l'IRM

Les nanoparticules magnétiques, en créant localement un champ magnétique aléatoire, modifient les temps de relaxation des protons environnants et créent donc un contraste là où elles se concentrent. Ces édifices sont capables de franchir les barrières biologiques de l'organisme, de s'insérer dans les tissus et d'interagir de manière prédéterminée avec les cellules. Des recherches effectuées au CNRS et à l'Université Paris 6 visent à les utiliser comme « traceurs intelligents » : la stratégie consiste à adresser des vésicules lipidiques (liposomes) contenant des nanoparticules magnétiques vers des cellules cibles en leur couplant un ligand spécifiquement reconnu par des récepteurs membranaires de ces cellules. Cette technique innovante permet de détecter *in vivo* par IRM l'expression génique anormale due à la présence d'un cancer.



Spectres de SRM cérébrale pour le diagnostic entre différents types de tumeurs. La SRM permet de réaliser une biopsie virtuelle en tous points du cerveau et d'obtenir des signaux caractérisant la présence de métabolites cérébraux. Les signaux constituant le spectre sont analysés à l'aide d'un logiciel développé par un laboratoire CNRS-Université Lyon 1. Le spectre supérieur est celui d'un sujet normal. Les spectres de la gliomatose et du gliome de bas grade présentent des profils différents caractéristiques de ces deux pathologies.

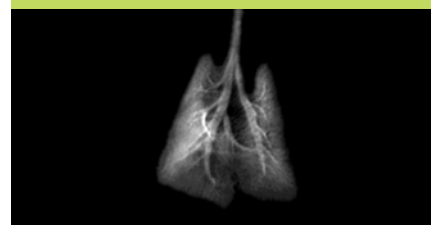
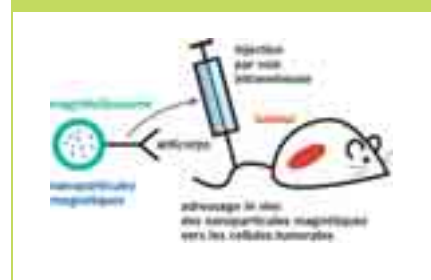


Image IRM hélium de la ventilation pulmonaire chez un rongeur. L'image permet de visualiser les voies aériennes et la distribution du gaz dans les alvéoles pulmonaires.



Les nanoparticules magnétiques, en générant un contraste là où elles sont accumulées, constituent grâce à un ciblage biologique approprié une approche diagnostique prometteuse en IRM.

Contexte et problématique

L'arsenal des méthodes thérapeutiques utilisées dans le traitement des cancers relève pour l'essentiel de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Chimistes et physiciens sont naturellement présents en amont de ces méthodes.

Plus de la moitié des médicaments mis au point en chimiothérapie anticancéreuse dérivent de substances naturelles, qu'il s'agisse de substances naturelles proprement dites, de dérivés de ces substances par modification du squelette initial de la molécule ou de molécules synthétisées en s'inspirant de modèles naturels. Un tiers environ correspond à des substances conçues et synthétisées indépendamment de tout modèle naturel. Le CNRS a obtenu dans ce domaine de beaux succès cette dernière décennie. C'est le cas du docétaxel (Taxotère®) et de la vinorelbine (Navelbine®). D'autres sont espérés. Ces succès confirment la nécessité de poursuivre le développement d'une recherche en chimie fine de synthèse au plus haut niveau et l'importance de son immersion dans des programmes interdisciplinaires où les points de vue des biologistes et des chimistes s'enrichissent mutuellement.

Deux tendances nouvelles se dégagent dans la recherche de molécules douées d'activité antitumorale. L'une vise à augmenter tant le nombre de molécules à tester que le spectre des domaines d'application pour lesquels des propriétés thérapeutiques sont recherchées. Ces criblages à moyen ou haut débit, rendus possibles par les ruptures technologiques récentes, sont désormais intégrés dans la démarche des laboratoires du CNRS, souvent en partenariat avec des laboratoires privés. Leur extension s'accompagne notamment d'une meilleure mise en valeur du patrimoine public, avec la mise en place d'une chimiothèque nationale qui pourrait être étendue à une ciblothèque. La seconde évolution vise à étendre la recherche de molécules anticancéreuses au domaine des macromolécules du monde vivant (protéines en particulier). Le CNRS participe à cette évolution, elle aussi prometteuse.

Enfin, depuis Marie Curie et la découverte de l'importance des rayonnements ionisants dans le traitement des cancers, la France a intégré l'importance d'une liaison permanente entre la physique et la chimie nucléaires et le développement de la radiothérapie.

La recherche au service de la chirurgie

La chirurgie assistée par ordinateur a connu un développement très rapide au cours des vingt dernières années. L'enjeu central consiste à utiliser toute la puissance de l'information pré-opératoire (imagerie anatomique et fonctionnelle des grands instruments type scanners, IRM...), en la combinant à l'imagerie per-opératoire (ultra-sons, imagerie X...) montrant la position réelle du patient et de l'outil. Le guidage devient ainsi plus sûr, le geste du chirurgien plus précis et plus rapide et l'opération moins invasive.

Une gamma caméra miniature pour l'imagerie per-opératoire

L'efficacité du traitement chirurgical du cancer impose une localisation précise et une ablation complète des lésions tumorales. Dans ce contexte, l'introduction en bloc opératoire de systèmes miniaturisés de scintigraphie, méthode de détection nucléaire associée au marquage radioactif des tumeurs, revêt un intérêt majeur pour guider le geste du chirurgien et s'assurer ainsi de la qualité de l'exérèse des tissus cancéreux. Pour renforcer l'efficacité de cette méthode d'assistance par radioguidage, un laboratoire CNRS-Université Paris 11 a mis au point et développé une gamma caméra miniaturisée haute résolution, baptisée POCI (Per-operative compact imager), capable de localiser en temps réel et au contact de la plaie opératoire les régions pathogènes recherchées.

Suivi de la revascularisation d'un implant facial

La destruction d'une tumeur cancéreuse par chirurgie s'accompagne malheureusement d'une mutilation définitive. La greffe de lambeaux de tissus limite cette conséquence, particulièrement pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures. La prise de la greffe reste une préoccupation constante et cette survie est éminemment liée à la qualité de la revascularisation du tissu transplanté : existence d'un flux artériel d'apport et d'un flux veineux de drainage. Le personnel soignant ne disposait jusqu'à présent que d'une méthode empirique (la couleur de la greffe) pour évaluer ces flux. Une équipe d'un laboratoire CNRS-Université Paris 7 a eu l'idée d'appliquer la vélocimétrie Doppler laser, méthode simple et non traumatique, au suivi de la revascularisation d'un implant facial. La technique permet de suivre en temps réel le taux de perfusion du greffon pendant et après sa transplantation et de révéler le cas échéant une occlusion vasculaire avant qu'elle ne se manifeste cliniquement.

La stéréotaxie pour traiter le cancer de la prostate

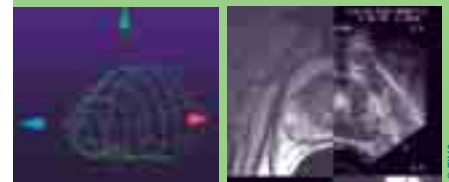
Il s'agit ici de développer des méthodes stéréotaxiques permettant de segmenter de manière tridimensionnelle, à partir de l'imagerie ultra-sonore, la prostate cancéreuse, afin soit de repositionner précisément un patient par rapport au système d'irradiation avant chaque séance de radiothérapie externe (pour que la dose délivrée soit conforme à la planification dosimétrique), soit de faciliter le positionnement d'implants d'iode 125 dans la prostate pour réaliser l'irradiation de la prostate *in situ* lors d'une curiethérapie. Une méthode originale fusionnant les données échographiques per-radiothérapie avec les données pré-radiothérapie (IRM ou scanner) a été développée par les chercheurs du CNRS et de l'université Joseph Fourier à Grenoble, et validée en collaboration avec le CHU de Grenoble. Objectif : une irradiation plus précise avec réduction des effets secondaires. La curiethérapie assistée par ordinateur est en cours d'évaluation. Quant au repositionnement de patient, il a fait l'objet d'une valorisation industrielle par la société Praxim en partenariat avec ZMed/Varian.



La gamma caméra miniaturisée POCI permet la localisation de lésions tumorales radio-marquées pendant l'intervention chirurgicale.



Ensemble des constituants du vélocimètre doppler laser.



À gauche : superposition automatique des données 3D IRM et échographiques en curiethérapie de la prostate.
À droite : calcul d'une image composite permettant de visualiser simultanément l'IRM (à gauche) et l'échographie (à droite) d'une zone de la prostate.

L'ingénierie chimique pour optimiser les substances naturelles

La connaissance de la structure chimique intime de substances naturelles susceptibles d'être extraites de la flore ou de la faune et la mise au point de méthodes de chimie fine pour réaliser leur synthèse artificielle constituent une préoccupation forte du CNRS. La possibilité de tester leurs propriétés antitumorales, en parallèle avec une optimisation de leur architecture au moyen d'une ingénierie chimique parfaitement maîtrisée, a conduit, en partenariat avec le secteur industriel, à des succès notables au plan thérapeutique comme au plan commercial.



© Photo D. Guénard.

Feuilles de l'if européen, *Taxus baccata*, utilisées dans la synthèse du Taxotère®.

Le Taxotère®, un médicament leader contre le cancer

Les chercheurs d'un laboratoire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, s'efforcent de trouver des substances d'origine naturelle dont la caractéristique est de se fixer à la tubuline, protéine essentielle de la division cellulaire. C'est ainsi qu'ils ont synthétisé le Taxotère® (docétaxel), à partir d'un composé naturel isolé des feuilles de l'if européen, *Taxus baccata*. Le docétaxel est un analogue du Taxol® (paclitaxel), molécule elle-même isolée des écorces de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*. La première hémisynthèse du Taxol® a ensuite été réalisée par un laboratoire CNRS-Université Joseph Fourier à Grenoble, en collaboration avec les chercheurs de Gif. Développé par la société Aventis Pharma en application directe des travaux menés dans les laboratoires de chimie du CNRS, le Taxotère® est entré dans le groupe des premiers médicaments mondiaux en termes de chiffre d'affaires.



© CNRS Photothèque. Photo L. Allorge.

Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, plante horticole.

La vinflunine, un successeur pour la Navelbine®

La pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* L.G. Don, contient des alcaloïdes utilisés en chimiothérapie des cancers. Quatre composés de cette famille sont actuellement utilisés, dont la Navelbine®, fabriquée par hémisynthèse. En collaboration avec les Laboratoires Pierre Fabre, un laboratoire CNRS lié à l'Université de Poitiers met au point un successeur potentiel de la Navelbine®, la vinflunine (Javlor®). Cette équipe de chercheurs a réussi, grâce à sa connaissance de la chimie dans les milieux extrêmes, à synthétiser cet analogue difluoré de la Navelbine® en milieux superacides. L'emploi de milieux de très forte acidité permet de réaliser des réactions nouvelles sur des positions de la molécule non réactives en milieu plus classique. Actuellement dans une phase test de son développement clinique (phase III), la vinflunine pourrait remplacer la Navelbine® avec une efficacité antitumorale encore supérieure.



© CNRS Photothèque. Photo T. Sévenet.

Ce *Sarcomelicope follicularis* récolté en Nouvelle-Calédonie appartient au genre des *Acronychia* qui ont permis l'isolement de dérivés originaux de l'acronycine.

Les dérivés de l'acronycine, de nouveaux agents anticancéreux

L'acronycine est un alcaloïde isolé dès 1948 à partir d'un petit arbre d'Australie, *Acronychia baueri*. Il possède des propriétés antitumorales sur de nombreux types de cancers mais présente des inconvénients : il est peu puissant et peu soluble dans l'eau et les solvants biocompatibles. Les chercheurs d'un laboratoire CNRS-Université Paris 5 ont donc synthétisé des composés dérivés de l'acronycine à la fois plus actifs et plus puissants. L'un d'eux, très actif *in vivo*, présente une activité remarquable sur des modèles expérimentaux de cancers du poumon, du colon et de l'ovaire et est actuellement en développement préclinique avancé par les Laboratoires Servier. Ces résultats démontrent, là encore, l'apport de l'ingénierie moléculaire pour l'amélioration des propriétés antitumorales de certaines substances présentes dans la nature.

Nouvelles chimiothérapies antitumorales

La découverte de médicaments antitumoraux doit beaucoup à l'étude de substances d'origine naturelle. Aujourd'hui, l'avancée des concepts de la chimie et la créativité des chercheurs repoussent les limites de la création de nouvelles molécules à activité thérapeutique. C'est d'un dialogue étroit entre chimistes et biologistes que vient la compréhension des effets de ces nouveaux médicaments dans des systèmes modèles.

Les composés cytotoxiques, remarquables inhibiteurs de protéines

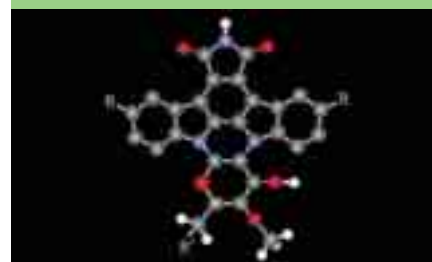
Un laboratoire CNRS-Université Clermont 2 s'intéresse à des inhibiteurs de la topoisomérase I, une enzyme qui intervient dans le déroulement de l'ADN. Cette étape est nécessaire à la réplication de l'ADN et à sa transcription en ARN. L'équipe étudie des analogues de la rébéccamycine, un métabolite bactérien inhibiteur de la topoisomérase I. Grâce à des modifications structurales, les chercheurs ont obtenu des molécules très sélectives des lignées cellulaires cancéreuses (contrairement à la rébéccamycine) et à activité antiproliférative très forte *in vitro*. Un autre laboratoire (CNRS-Université d'Orléans) s'appuie sur des modèles issus de cultures bactériennes (indolocarbazoles) ou de produits marins (hyménialdisine issue de l'éponge *Pseudaxinyssa cantharella*). Après synthèse, ces produits subissent de nombreuses modulations chimiques afin de renforcer leurs propriétés biologiques et ainsi obtenir des analogues, pour la plupart cytotoxiques et inhibiteurs enzymatiques puissants (CDK, PKC). Ces laboratoires ont d'ores et déjà développé, en partenariat avec les Laboratoires Servier, de nouveaux produits brevetés.

Des molécules anti-angiogéniques contre la croissance tumorale

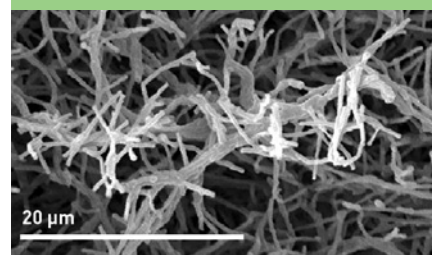
On peut agir sur la cellule tumorale en perturbant ses relations avec son environnement. En effet, pour croître, la tumeur puise l'oxygène et les nutriments nécessaires dans les nouveaux vaisseaux formés qui l'irriguent. En s'opposant à la néo-angiogenèse, induite par des facteurs de croissance libérés par la tumeur, les molécules anti-angiogéniques limitent le développement tumoral mais aussi l'essaimage des cellules tumorales (métastases). Plus d'une cinquantaine de molécules anti-angiogéniques sont décrites à l'heure actuelle. Des structures stéroïdiques, macrolactoniques mais aussi cyclopeptidiques sont synthétisées par une unité CNRS-Université Paris 11. Ces molécules manifestent *in vitro* une puissante activité inhibitrice vis-à-vis du facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF), responsable de la néo-angiogenèse. Des inhibiteurs fluorés des métalloprotéases de la matrice, qui concourent à la même activité, sont aussi étudiés.

Acide rétinoïque et arsenic, une synergie efficace contre la leucémie

La leucémie aiguë promyélocytaire est provoquée par la formation d'une protéine anormale à la suite d'une cassure chromosomique. Cette protéine anormale bloque les programmes de mort et de différenciation de la cellule. Une hormone dérivée de la vitamine A, l'acide rétinoïque, ainsi que l'arsenic, sont capables l'une et l'autre de restaurer la différenciation cellulaire et d'induire des rémissions. Un laboratoire du CNRS a montré que les deux composés ciblent directement la protéine leucémogène et induisent sa dégradation. Les chercheurs ont identifié les voies biochimiques ainsi que les déterminants moléculaires impliqués dans ce processus de dégradation. Dans un modèle animal de la leucémie, ils ont montré que les monothérapies par arsenic ou acide rétinoïque prolongent la survie mais ne conduisent jamais à la guérison, alors que l'association des deux traitements éradique la leucémie, démontrant l'action synergique des deux composés.

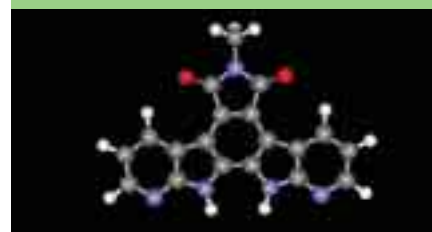


Schema: M. Prudhomme.



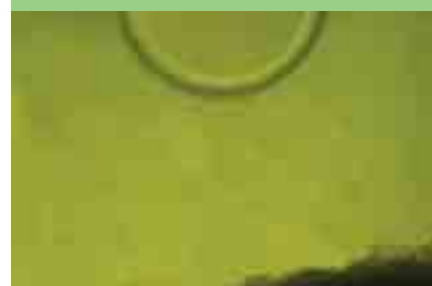
© CNRS-Université Clermont 2. Photo: M. Prudhomme.

Exemple d'inhibiteurs de la topoisomérase I (image du haut) obtenus à partir de la rébéccamycine, un métabolite secondaire de la bactérie *Saccharothrix aerocolonigenes* (photo du bas).



Schema: S. Roulier.

Structure d'indolocarbazole.



© Université de Montréal. Photo P. Héggen.

En haut, formation de nouveaux capillaires à partir d'anneaux d'artères de rat mis en culture en l'absence d'une molécule anti-angiogénique. En bas, inhibition de nouveaux capillaires, en présence d'une molécule anti-angiogénique [2-méthoxyestradiol].

La chimio- et la biodiversité au service de la pharmacologie

Peu représentée dans les pharmacopées traditionnelles européennes, la thérapeutique anticancéreuse est aujourd'hui très demandeuse de nouvelles molécules sélectives et efficaces. La nature, la flore en particulier, est bien sûr le premier réservoir de ces molécules. À charge pour la recherche de les identifier, de les purifier et d'en élucider la structure et le mécanisme d'action. Il est de notre responsabilité collective de les cataloguer et de les conserver au sein de chimiothèques. Celles-ci constituent un fonds dans lequel les chercheurs viendront puiser chaque fois qu'une connaissance nouvelle permettra de prédire une cible biologique.



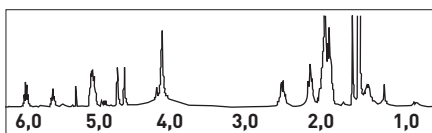
Récolte au sommet du Mont Humboldt, en Nouvelle-Calédonie.



Prise de notes au Mont Mandjélia pendant la récolte.



Appareillage de chromatographie CLHP pour le fractionnement automatisé des extraits bruts de plantes.



Spectre de RMN du proton d'une molécule extraite d'une plante de Nouvelle-Calédonie.

De la plante au candidat-médicament

Le milieu naturel est une source privilégiée de molécules bio-actives. Des plantes sont récoltées, surtout dans les pays tropicaux, où la biodiversité est la plus importante et la moins connue. Si certaines sont choisies en raison de leur appartenance à une pharmacopée traditionnelle ou à une famille de plantes riches en alcaloïdes, la plupart sont récoltées systématiquement plutôt que choisies *a priori*. Elles sont soumises à un échantillonnage de toutes les parties : feuilles, écorces, fruits... Dans le même temps, des herbiers sont préparés pour être examinés par des botanistes en vue d'une détermination systématique, étape essentielle avant toute étude chimique. Les extraits bruts des différentes parties de la plante sont des mélanges complexes et riches en substances polaires. Pour pouvoir les utiliser dans un crible biologique, il faut les fractionner soit par solvants de polarité croissante, soit par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) automatisée. Les fractions purifiées sont alors placées en plaques multipuits pour être soumises à criblage d'activité sur cibles enzymatiques ou récepteurs membranaires, dans le cadre de partenariats entre laboratoires publics (CNRS en particulier) et privés. Chaque crible biologique, notamment ceux, nombreux, dont le but est d'identifier des substances anticancéreuses, permettra éventuellement de trouver des fractions actives, dont la purification sera poursuivie jusqu'à l'obtention d'une molécule active unique. Toutes les fractions et molécules qui ne répondent pas positivement dans le premier crible choisi sont néanmoins conservées et alimentent les chimiothèques. La mise en évidence de l'activité d'une molécule naturelle entraîne des études chimiques (élucidation structurale, étude des relations structure-activité, synthèse/hémisynthèse), de même que la recherche du mécanisme d'action biologique et des études toxicologiques et cliniques. Le passage au développement industriel peut permettre ensuite d'aboutir à la mise au point du médicament.

Une chimiothèque nationale à la disposition des chercheurs

Soucieux de valoriser le formidable potentiel de molécules synthétisées ou isolées de la nature par ses laboratoires depuis des décennies, le CNRS a mis en place et pilote depuis 2003 une « chimiothèque », collection et base de données où sont stockées et classées à l'heure actuelle plus de 20 000 molécules. Cette chimiothèque est régulièrement alimentée par les laboratoires. À terme, elle sera également alimentée par des campagnes de prospection et de collecte sur les cinq continents. La chimiothèque est un effort national d'organisation et de rationalisation du patrimoine chimique. Elle fédère le CNRS, une vingtaine d'universités françaises et d'autres organismes de recherche. Cette collection de molécules, mise à la disposition de la communauté scientifique, est une formidable ressource pour le criblage à moyen et haut débit, méthode qui a déjà permis à plusieurs reprises d'isoler des substances cytotoxiques susceptibles de conduire à des agents anticancéreux.

Criblages : du virtuel au réel

Le développement de méthodes de criblage dites à moyen ou haut débit permet d'envisager l'analyse d'un grand nombre de molécules naturelles ou chimiquement modifiées, pour peu qu'un crible biologique puisse être défini. Pour réussir ce pari sur l'avenir, le CNRS joue la collaboration entre biologistes, physico-chimistes, modélisateurs, chimistes et pharmacologues, tous animés du même désir de participer à la création d'un médicament.

Identification de cibles et mise au point de tests biologiques

La division cellulaire est un mécanisme extrêmement complexe régulé par un grand nombre de facteurs intracellulaires intervenant transitoirement et selon une séquence précise. Plusieurs régulateurs du cycle cellulaire, d'importances différentes, sont impliqués dans la formation des cancers et il est difficile de savoir lequel sera prépondérant dans la cancérogenèse. Plusieurs laboratoires du CNRS s'intéressent à des protéines surexprimées ou mutées dans différents cancers afin de les valider comme cibles, c'est-à-dire de montrer qu'elles ont un rôle essentiel dans la transformation tumorale et que leur inhibition pharmacologique pourrait constituer la base d'une action thérapeutique. Une équipe CNRS-Université Paris 5 a ainsi sélectionné et validé comme cible Grb2, une protéine de la signalisation cellulaire. D'autres équipes du CNRS travaillent sur une famille de protéines cibles, les kinases.

Criblage à moyen ou haut débit

Lorsqu'une cible est validée, les scientifiques mettent au point un test de criblage : protocole expérimental automatisé, fiable, reproductible, facile à mettre en œuvre. Un très grand nombre de molécules chimiques, d'origine naturelle ou synthétique, sont « passées » sur l'automate de criblage (un outil de recherche capable d'effectuer jusqu'à 10 000 essais biologiques par jour !) afin de mesurer leur éventuelle activité biologique. C'est là que l'existence d'une chimiothèque au CNRS prend tout son intérêt. Lorsqu'une « touche » est trouvée, la molécule est criblée à nouveau, à bas débit, afin d'analyser son spectre d'activité biologique. Les chercheurs entreprennent alors d'optimiser la série, par exemple par hémisynthèse, et d'effectuer des tests sur animaux, avec un partenaire industriel de préférence. Parmi les inhibiteurs identifiés et caractérisés récemment par les laboratoires du CNRS, certains ont atteint le stade d'évaluation pré-clinique et clinique, comme la roscovitine, inhibitrice de kinases, à l'heure actuelle testée contre les cancers du poumon et du sein (phase II).

Criblage *in silico*

La connaissance de la structure tridimensionnelle de macromolécules cibles potentielles d'agents anticancéreux (protéines, acides nucléiques) ouvre le champ d'un réel criblage *in silico*. Celui-ci consiste à prédire les molécules les plus complémentaires du site actif de la cible, susceptibles de l'activer ou de l'inhiber. Toute molécule chimique de structure connue (issue de chimiothèques réelles ou virtuelles) peut être soumise à ce crible informatique. Les débits couramment obtenus, de l'ordre de 50 000 molécules testées par jour, permettent de classer rapidement plusieurs centaines de milliers de molécules. Les candidats les plus prometteurs sont retenus pour une étude expérimentale qui seule permettra de valider l'action anticancéreuse de cette substance. Une équipe d'un laboratoire CNRS-Université Strasbourg 1 se consacre exclusivement à cette technique de « criblage virtuel ».



© UPS 2.682. Photo S. Schmitt.

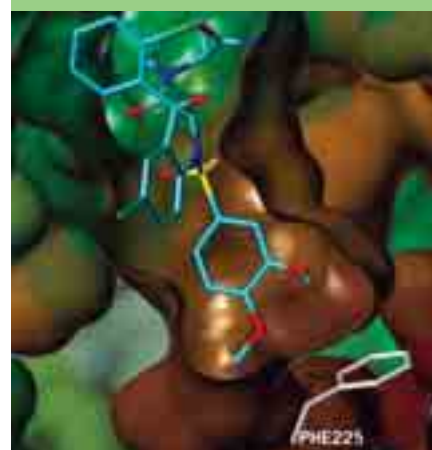


© UPS 2.682. Photo S. Schmitt.



© UPS 2.682. Photo S. Schmitt.

Plate-forme de criblage à haut débit.
En haut : robot de criblage.
Au milieu : microplaques de criblage.
En bas : robot de comptage radioactif.



© CNRS-Université Strasbourg 1.

Médicament potentiel dans son récepteur :
modèle *in silico*.

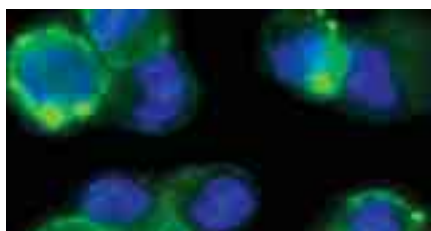
Des stratégies innovantes de vectorisation...

Des stratégies faisant appel à l'ingénierie chimique, physico-chimique ou génétique permettent d'envisager un guidage du médicament vers sa cible. L'activité thérapeutique d'une molécule active dépend de sa capacité à franchir les barrières biologiques séparant le site d'administration du site d'action. La chimie supramoléculaire apporte les bases pour créer de nouveaux objets macromoléculaires complexes englobant la substance active (systèmes particuliers ou assemblages de type Légo®), qui seront susceptibles d'assurer efficacement ce guidage et, le moment venu, la libération de la molécule active sur son site d'action.



© UMR CNRS 8412, Photos C. Vaahner, E. Fatah et P. Couvreur.

Aspect morphologique en microscopie électronique de nanocapsules (a, b) et de nanosphères (c) de polyalkylcyanoacrylate. Le cliché c est obtenu après cryofracture.



© CNRS-Inserm-Université Joseph Fourier, Photos J.-M. Coll.

En haut : à 4 °C, le composé adhère aux parois cellulaires (couronnes vertes) et conduit à des amas cellulaires. En bas : à 37 °C, après adhésion, il pénètre dans les cellules, démontrant un mécanisme de transport actif.



© UMR 8121.

La combinaison d'Adk3 (gène qui code pour l'angiostatine) et du docétaxel inhibe la croissance tumorale et l'angiogénèse. À gauche : une souris greffée avec une tumeur prostatique. À droite : après 31 jours de traitement, la tumeur a fortement régressé.

Nanotechnologies et vectorisation des médicaments

Les chercheurs s'appliquent à mettre au point des systèmes particuliers submicroniques (nanoparticules, liposomes) pour transporter les médicaments jusqu'à leur cible. Après administration intravasculaire, ces vecteurs sont « opsonisés », c'est-à-dire recouverts de protéines, et reconnus par les macrophages du foie et de la rate. Cette distribution particulière devrait permettre, entre autres, de cibler les métastases hépatiques. La spécificité de ce ciblage donne également les moyens de contourner les problèmes liés à la toxicité de certains anticancéreux. Ainsi, lorsque la doxorubicine est transportée par des nanoparticules biodégradables à base de polyalkylcyanoacrylate, la toxicité cardiaque de cet anticancéreux est fortement diminuée en raison d'une concentration hépatique accrue. Les chercheurs développent également des systèmes nanoparticulaires « furtifs » qui, à l'inverse des précédents, sont capables de séjourner plus longtemps dans la circulation en évitant la reconnaissance par le foie et la rate.

Un Lego® moléculaire pour les médicaments du futur

Les chercheurs d'un laboratoire CNRS-Université Joseph Fourier à Grenoble développent de nouvelles « molécules-guides » contre le cancer, conçues sur le principe du Lego®. Sur des châssis moléculaires cyclopeptidiques, les chimistes greffent des biomolécules qui ont des fonctions de reconnaissance (ciblage) et des fonctions effectrices (diagnostique et/ou thérapeutique), sans manipulation de réactif chimique et en condition physiologique. La grande modularité de ce système permet une fabrication « sur mesure », en adaptant, selon l'application désirée, le module de guidage et le module effecteur. Ainsi, le ciblage de l'endothélium néovasculaire (via les intégrines $\alpha_V\beta_3$) permet la détection des tumeurs néovascularisées puis leur destruction. Ces systèmes sont non seulement capables de cibler sélectivement les cellules exprimant un récepteur, mais franchissent également les barrières biologiques par un mécanisme d'endocytose actif. Ils représenteraient ainsi le premier système synthétique capable d'agir d'une façon analogue aux protéines.

Ciblage de l'angiostatine pour asphyxier les tumeurs

Une nouvelle approche thérapeutique des cancers, l'anti-angiogénèse, consiste non plus à détruire obligatoirement les tumeurs elles-mêmes mais à bloquer leur développement en empêchant la croissance des vaisseaux sanguins qui les nourrissent. Des chercheurs d'un laboratoire CNRS-Institut Gustave Roussy-Université Paris 11 ont montré que le transfert du gène codant pour l'angiostatine, un fragment du plasminogène, exerce une activité antitumorale importante en inhibant la croissance des vaisseaux sanguins intratumoraux. Une étude a ainsi été menée chez la souris grâce à la thérapie génique en utilisant un vecteur adénoviral pour produire ce facteur dans la tumeur, ce qui permet de fabriquer la « protéine médicament » directement sur place et en continu. De plus, l'activité antitumorale du facteur améliore l'efficacité des traitements plus conventionnels comme la radiothérapie ou la chimiothérapie.

... pour cibler les tumeurs

Afin d'être efficace, la recherche de nouvelles stratégies de traitement anticancéreux doit être interdisciplinaire. Parallèlement aux approches chimiques et biologiques, les chercheurs explorent des procédés relevant davantage de la physique. Ainsi en est-il de l'utilisation d'impulsions électriques qui, en induisant temporairement des pores dans la membrane cellulaire, vont favoriser la pénétration des médicaments. C'est également le cas de nanoparticules magnétiques guidées vers la tumeur et que l'on va faire tourner par action d'un champ magnétique afin d'élever la température de la zone à détruire.

L'électrochimiothérapie

Lorsque des cellules sont exposées à de très courtes impulsions électriques ayant une intensité suffisante, leur membrane subit des changements de structure réversibles, responsables d'une élévation de la perméabilité membranaire. Ce phénomène, appelé électroperméabilisation, permet à des molécules telles que certains médicaments ou acides nucléiques, qui ne peuvent pas habituellement traverser la membrane cellulaire, de pénétrer à l'intérieur des cellules: c'est le concept d'électrochimiothérapie (ECT). Un laboratoire CNRS-Institut Gustave Roussy-Université Paris 11, coordinateur du projet européen ESOPE, va traiter des patients affectés de nodules cutanés et sous-cutanés consécutifs à des cancers du sein, de la peau ou ORL. Le traitement consistera en l'administration de chimiothérapie intraveineuse ou intratumorale (selon le type des nodules à traiter), suivie de l'application d'impulsions électriques, à l'aide d'électrodes appropriées, sur les nodules qui seront traités. L'efficacité et la tolérance de cette technique ont déjà été démontrées chez l'animal et chez l'homme dans le traitement des métastases cutanées et sous-cutanées. L'amélioration de ce type de traitement local est plus que jamais d'actualité car, plus le contrôle local des tumeurs à un stade précoce est précis, plus les complications ultérieures sont retardées.

L'hyperthermie magnétique, une voie prometteuse

Un liquide magnétique, ou ferrofluide, est une suspension colloïdale de grains magnétiques nanométriques dans un liquide porteur. L'utilisation d'un champ magnétique alternatif permet, sous certaines conditions, de convertir l'énergie magnétique en chaleur. Chaque nanoparticule magnétique est donc une nanosource de chaleur potentielle. Des laboratoires du CNRS et de l'Université Paris 6 utilisent ces propriétés pour cibler les tumeurs cancéreuses et relarguer de manière contrôlée et locale des substances médicamenteuses. Ces équipes encapsulent dans des vésicules lipidiques (des « liposomes ») un principe actif et des nanoparticules magnétiques. Ces magnétoliposomes sont attirés dans la tumeur par des aimants extérieurs. Les chercheurs étudient la possibilité qu'échauffés sous l'effet du champ magnétique, les magnétoliposomes y libèrent le principe actif. Les recherches s'engagent aussi sur une nouvelle voie très prometteuse, ouverte par des expériences japonaises récentes sur la souris. Ces expériences ont montré qu'après injection de nanoparticules magnétiques dans une tumeur et exposition à un champ magnétique radiofréquence, la taille de cette tumeur régressait alors que la taille d'une tumeur identique implantée sur un animal témoin augmentait d'un facteur 8 sur quelques dizaines de jours. D'autres expériences suggèrent une activation du système de défense immunitaire contre les cellules tumorales, consécutive à l'exposition au champ magnétique et qui pourrait conduire à la destruction des métastases.



© CNRS-Institut Gustave Roussy-Université Paris 11. Photos Nassim Morsli et Lluís M. Mir.



© CNRS-Institut Gustave Roussy-Université Paris 11. Photos Nassim Morsli et Lluís M. Mir.

En haut, aspect des métastases avant traitement.

En bas, aspect des mêmes métastases, 7 jours après le traitement.

La régression tumorale est évidente.

On distingue les points correspondant aux positions d'insertion des électrodes (aiguilles) lors du traitement.

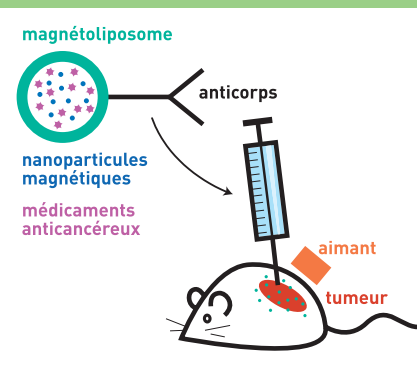
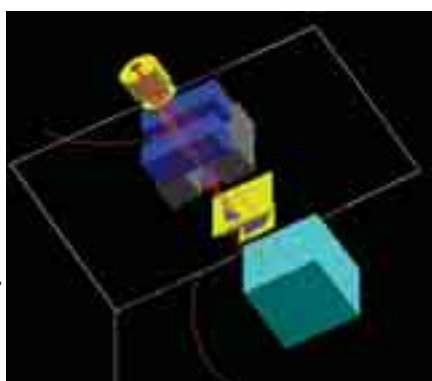


Schéma H. Luford.

Les magnétoliposomes sont attirés dans la tumeur par des aimants. Les chercheurs tentent ensuite de les détruire grâce à la chaleur engendrée par le champ magnétique, libérant ainsi de manière locale et contrôlée les substances antitumorales.

La recherche au service de la radiothérapie

Les traitements du cancer par radiothérapie font appel à des outils et à des méthodes qui sont familiers aux chercheurs et aux ingénieurs en physique nucléaire et en physique des particules. C'est le cas pour le contrôle précis des trajectoires des faisceaux d'électrons ou d'ions, indispensable dans les expériences de physique comme lors du traitement d'un patient. C'est également le cas de la mesure du rayonnement qui permet un contrôle encore plus précis de la dose distribuée. L'utilisation de projectiles nouveaux (ions carbone, par exemple), bien maîtrisés par les constructeurs d'accélérateurs, pourrait améliorer significativement le traitement de certaines tumeurs.



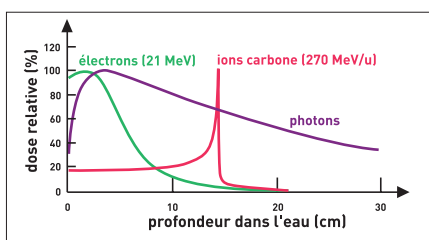
Simulation d'un accélérateur d'électrons pour la radiothérapie avec le logiciel GATE.



À gauche : vue de côté du Dosimap.

À droite : le « fantôme » du Dosimap, constitué de blocs de matière plastique transparents.

La distribution de dose est proportionnelle à la lumière rouge du scintillateur (entre les blocs). Les rayons X utilisés pour le traitement génèrent de la lumière parasite par effet Cerenkov (de couleur bleutée), bruit de fond que les chercheurs savent extraire des résultats.



Comparaison des dépôts de doses pour des photons, des électrons et des ions carbone. On remarque la précision de ce dépôt en profondeur pour les ions carbone : c'est le pic de Bragg.

La modulation d'intensité, pour une meilleure précision de l'irradiation...

L'amélioration des radiothérapies anticancéreuses passe par une meilleure précision de l'irradiation pour mieux détruire les cellules cancéreuses tout en réduisant les effets secondaires liés au traitement. La radiothérapie par modulation d'intensité vise à affiner les contours de la zone très fortement irradiée pour limiter les doses délivrées aux organes proches de la tumeur. Pour cela, le patient est exposé à plusieurs faisceaux dont la direction et l'intensité sont très finement ajustées. La simulation virtuelle et la préparation d'un tel traitement requièrent aujourd'hui une demi-journée, ce qui limite le nombre de patients pouvant en bénéficier. Une équipe d'un laboratoire du CNRS étudie des stratégies pour améliorer la modélisation du dépôt de dose dans le corps et pour accélérer le calcul des traitements grâce à une nouvelle technologie de l'information, la grille informatique. À terme, celle-ci mettra à la disposition des hôpitaux des puissances illimitées de calcul pour toutes leurs applications informatiques.

... et une mesure précise de la dose délivrée

Les techniques complexes de la radiothérapie par modulation d'intensité nécessitent un contrôle rigoureux des balistiques d'irradiation au moment de la définition des voies de tir (contrôle qualité) et une mesure de dose directement sur le patient pendant l'application du traitement (mesures *in vivo*). Un dosimètre passif à fibre optique scintillante a récemment été développé dans un laboratoire CNRS-ENSICAen pour les mesures *in vivo* des doses délivrées, et sera commercialisé début 2004. Sa justesse, sa précision et sa haute résolution spatiale en font un outil de choix pour la dosimétrie sous faisceau modulé. Un second appareil, le Dosimap, est capable de caractériser en quelques minutes et en trois dimensions un faisceau de radiothérapie avec une résolution millimétrique. Une version commerciale devrait être finalisée début 2005.

Étoile, un projet novateur d'hadronthérapie

Étoile est un projet de centre médical dédié au traitement de tumeurs par faisceaux d'ions carbone produits par un synchrotron. Plus précis et biologiquement plus efficaces que les rayons X, les ions carbone se caractérisent par un dépôt de dose élevé en fin de parcours, permettant d'épargner les tissus sains en amont et en aval de la tumeur. Les résultats cliniques obtenus depuis 1994 au Japon et 1997 en Allemagne ont démontré leur efficacité pour traiter des cancers inopérables et résistants aux rayonnements conventionnels. Si sa construction est avalisée, Étoile pourra soigner 1 000 malades par an. Le CNRS, avec le CEA et l'Université Claude Bernard à Lyon pour partenaires, a apporté à la réalisation de l'avant-projet technique d'Étoile son expertise scientifique et son savoir-faire dans la construction des accélérateurs de particules. Une consolidation de ce projet, associant les centres hospitaliers et les régions de Rhône-Alpes et Basse-Normandie, est en cours.

La neutronthérapie

Une collaboration exemplaire existe entre recherche fondamentale et thérapie anticancéreuse, entre des équipes du CNRS et le Centre hospitalier régional d'Orléans. La recherche fondamentale vient ici en appui de la recherche clinique, en étudiant les effets de la capture des neutrons thermiques par l'atome de bore (B). En perspective : l'introduction d'une sorte de « mini-bombe » à l'échelle atomique dans les cellules cancéreuses.

Des faisceaux de neutrons rapides contre le cancer

La radiothérapie en traitement soit exclusif, soit associé à la chirurgie ou à la chimiothérapie, permet d'obtenir un taux élevé de contrôle de tumeurs solides. Il existe 180 centres de radiothérapie en France. Seul celui d'Orléans est habilité à utiliser des faisceaux de neutrons rapides et 2 000 patients y ont déjà été traités.

Ces rayonnements particuliers présentent un intérêt clinique pour certaines tumeurs résistantes aux photons, rayons X et rayons gamma. À ce jour, les résultats les plus déterminants concernent des tumeurs du massif facial (en particulier des glandes salivaires), les sarcomes osseux et des tissus mous de bas grade ainsi que les cancers de la prostate localement évolués. En revanche, la vulnérabilité du système nerveux central ne permettra le traitement des glioblastomes, tumeurs cérébrales au pronostic particulièrement défavorable, que s'il est possible de générer un effet différentiel au niveau cellulaire, c'est-à-dire de délivrer sélectivement aux cellules tumorales un supplément significatif de dose. C'est à cet objectif que tente de répondre la potentialisation par capture de neutrons par le bore.

En perspective, une réaction nucléaire intracellulaire pour délivrer un supplément de dose dans les cellules tumorales

Le principe de la potentialisation consiste à irradier le volume contenant les cellules tumorales avec des neutrons rapides, à une dose inférieure au seuil de toxicité pour le tissu sain infiltré, et à apporter un supplément de dose exclusivement dans les cellules tumorales en y provoquant une réaction nucléaire. Une fraction des neutrons rapides est ralentie dans le milieu biologique, lors des diffusions multiples par les protons de l'eau. Ces neutrons thermiques, inoffensifs pour les cellules, sont capturés par le ^{10}B , un isotope du bore. Il s'ensuit une explosion du noyau formé qui génère une particule alpha (α) et un noyau de lithium. Ces deux particules, très destructrices, ont un parcours de quelques micromètres : la taille d'un noyau ou d'une cellule. Ainsi si l'on peut cibler dans les cellules tumorales une drogue portant du ^{10}B et qu'on irradie ces cellules avec des neutrons rapides, les neutrons thermiques générés seront capturés par le bore. On délivrera alors, au sein même des cellules tumorales, le supplément de dose destiné à les détruire. C'est à l'optimisation des paramètres qui permettront d'obtenir le plus grand supplément de dose possible que se consacrent des équipes du CNRS à Orléans, en collaboration avec le Centre hospitalier régional. Ce travail, très pluridisciplinaire, implique physiciens, physico-chimistes et médecins et fait appel à différentes sources de particules (cyclotrons d'Orléans, Nice et Essen, Grand accélérateur national d'ions lourds [GANIL], Laboratoire Léon Brillouin). Les premières études fondamentales se révèlent très encourageantes.

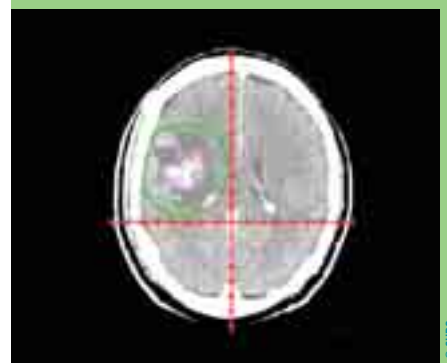


© CHRO.



© CHRO.

En haut, exemple de neutronthérapie exclusive d'un sarcome étendu du massif facial : le maillage bleu représente la distribution tridimensionnelle de dose autour du volume cible, en vert. En bas, la marge de sécurité réduite pour une protection optimale des tissus sains et critiques (œil et nerf optique droits, chiasma, système nerveux central...) est obtenue par une étude conformationnelle et des systèmes de contention individuels du patient.



© CHRO.

Glioblastome visualisé sur une coupe tomodensitométrique de l'encéphale. En permettant d'ouvrir une fenêtre thérapeutique, la potentialisation représente une alternative porteuse d'espoir pour le traitement de ces tumeurs cérébrales très résistantes aux photons.

Contexte et problématique

Le combat contre le cancer revêt, aux yeux de nos concitoyens, un caractère symbolique qui, malgré les moyens considérables qu'il réclame, dépasse les seuls intérêts économiques. Le CNRS s'engage à tout faire pour que l'innovation et les transferts de technologies soient, dans ce domaine, aussi efficaces qu'éthiques.

La lutte contre le cancer est un axe stratégique de recherche au CNRS et focalise depuis plusieurs années des ressources tant humaines que budgétaires. Près de 150 brevets ont été déposés par le CNRS, ces dix dernières années, pour des inventions dans le domaine du cancer. Ces brevets ont aidé, *via* une vingtaine de licences d'exploitation, au développement de nouveaux produits ou de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'ensemble des transferts de technologie issus des travaux du CNRS dans ce domaine depuis 1994 a rapporté plus de 130 M€ pour la recherche.

Le CNRS est engagé – dans le cadre de sa mission de valorisation et d'échange technologique – dans une démarche volontariste de transfert par et pour les entreprises. Au premier niveau, cette valorisation s'effectue par un partenariat avec les entreprises existantes, grandes ou petites, auxquelles revient la charge d'exploiter les découvertes faites dans les laboratoires du CNRS. Ainsi, parmi les nouveaux anticancéreux aujourd'hui disponibles on trouve deux molécules qui ont été synthétisées par les laboratoires du CNRS : la Navelbine[®], premier produit des Laboratoires Pierre Fabre et le Taxotère[®], deuxième produit d'Aventis Pharma. D'autres molécules devraient bientôt voir le jour.

En outre, depuis la loi de juillet 1999, plus de cent quarante entreprises ont été créées par, ou avec la collaboration de chercheurs du CNRS. Parmi elles, un certain nombre sont soit directement impliquées dans la lutte contre le cancer, soit productrices de technologies qui verront certainement des débouchés dans ce domaine. Les exemples qui suivent démontrent combien, pour notre organisme et les entreprises concernées, accélérer la valorisation de la recherche est un enjeu primordial de la lutte contre le cancer.

Le CNRS, en appui du développement d'entreprises innovantes

Le CNRS appuie, par le biais de collaborations de recherche ou de contrats de licence, le développement de jeunes entreprises dans lesquelles les découvertes réalisées par ses laboratoires trouvent un terrain privilégié d'application et de valorisation.

Vers une révolution du diagnostic médical

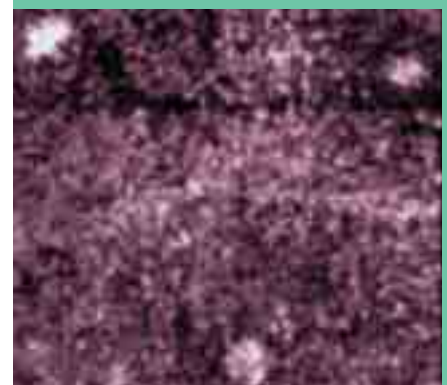
Mauna Kea Technologies (MKT) conçoit et réalise des instruments d'imagerie cellulaire *in vivo* destinés à la recherche médicale ou au diagnostic précoce de pathologies majeures telles que le cancer. Ce domaine technologique en plein essor, appelé « biophotonique », est amené selon les experts à bouleverser le domaine du diagnostic médical dans les prochaines années. Les chercheurs de Mauna Kea Technologies prévoient notamment de mettre en œuvre des instruments qui tireront parti des technologies et du savoir-faire développés pour l'astronomie. L'observation des étoiles ou des cellules recouvre en effet des problèmes physiques (faiblesse du signal, bruit de fond, perturbations optiques liées aux milieux traversés...) aux solutions techniques très similaires. La collaboration avec les astrophysiciens de l'Observatoire de Paris-Meudon et du CNRS joue un rôle très important dans le développement, en cours, de cette technologie.

Des ions lourds contre les tumeurs profondes

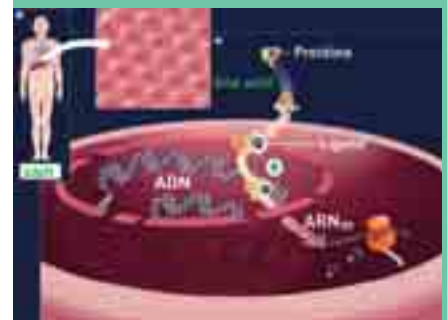
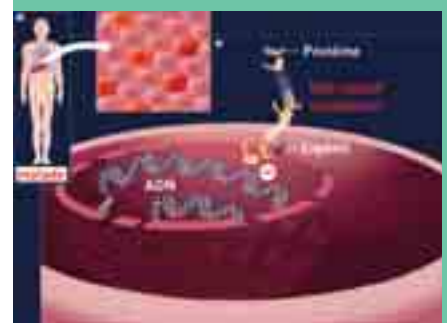
Les physiciens nucléaires d'un laboratoire CNRS-Université Joseph Fourier à Grenoble développent des sources d'ions lourds multichargés afin d'augmenter l'énergie disponible dans les accélérateurs de particules. Ces sources dites ECR (Electron Cyclotron Resonance) présentent un intérêt médical : pour pallier les effets ionisants et le manque de précision des protons, utilisés depuis une trentaine d'années dans la thérapie des tumeurs avec des résultats très positifs, des chercheurs ont, à titre expérimental, recouru, pour traiter des tumeurs profondes, à des ions lourds multichargés, plus énergétiques, et qui n'ionisent les tissus qu'en fin de parcours, là précisément où se trouve la tumeur. Les excellents résultats obtenus au cours de cette phase expérimentale – réalisée avec la source d'un synchrotron dédié à la physique fondamentale – ont convaincu la société Pantechnik de développer et de mettre au point la source SuperNanogan.

Une approche du traitement des cancers par la génétique

GenOdyssee, société européenne créée en 1999 avec le soutien de Génopole à Évry, du CNRS et de l'Inserm (tous trois actionnaires via « Génopole 1^e jour » et FIST), développe des produits ciblés sur l'immunothérapie des cancers, en conduisant une approche intégrée de la variabilité génétique. Grâce au séquençage du génome humain, les chercheurs de GenOdyssee travaillent à la découverte de variants de protéines thérapeutiques humaines qui renforceraient la résistance naturelle à ces maladies. GenOdyssee a ainsi découvert et caractérisé des variants naturels de l'interferon alpha humain, qui montrent une plus forte efficacité sur l'inhibition de la croissance de tumeurs humaines et une plus faible toxicité que les interférons alpha 2a et 2b du marché. Les premières indications montrent que ces candidats interférons apporteraient une amélioration des traitements actuels du mélanome et du cancer du rein. Les essais cliniques sont prévus pour 2004 et seront étendus, en cas de succès, à d'autres cancers « immunogéniques » comme le cancer du sein.



Ces deux photos montrent l'architecture tissulaire d'un col utérin humain sain (en haut) et d'un col dysplasique (en bas). La technologie innovante développée par Mauna Kea Technologies permet ainsi d'obtenir, de façon non invasive, des images microscopiques des tissus biologiques, ouvrant la voie de la biopsie optique.



En haut, effet physiopathologique sur un organe cible d'une mutation génétique qui provoque un changement de forme d'une hormone humaine. En bas, effet opposé provoqué par une autre mutation génétique qui rétablit la forme normale de la même hormone.

© 2003, Mauna Kea Technologies.

© GenOdyssee.

© GenOdyssee.

Des sociétés issues du CNRS impliquées dans le développement...

Particulièrement soucieux de la mise en application rapide, au service des patients, des découvertes fondamentales réalisées dans les laboratoires, plusieurs chercheurs du CNRS sont à l'origine, par leurs travaux, de la création et de l'accompagnement d'entreprises développant de nouvelles stratégies thérapeutiques.



© Collectis 2003.

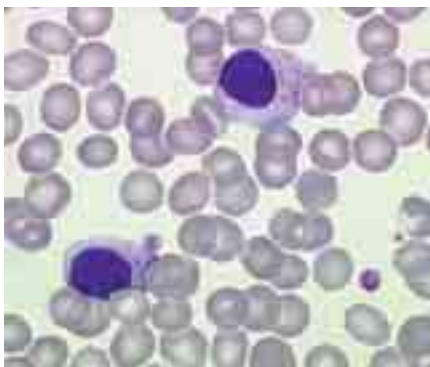
Modèles moléculaires de méganucléases développées par Collectis.

Les progrès de la génomique dans la lutte contre le cancer

Collectis, fondée en décembre 1999 sur la base de brevets communs au CNRS et à l'Institut Pasteur, est une entreprise de biotechnologies spécialisée dans la réécriture des génomes « à façon ». Elle développe des technologies innovantes et uniques fondées sur l'utilisation d'enzymes particulières, les méganucléases. Ces enzymes sont capables de couper l'ADN de façon très spécifique à l'intérieur même de la cellule vivante. Collectis a développé un système de recombinaison *via* les méganucléases (Meganuclease Recombination System ou MRS), qui rend possible la reprogrammation *in vivo* du génome de tous les organismes vivants, de la bactérie à l'homme. L'avenir de cette nouvelle technologie est prometteur et concerne de nombreux domaines comme la recherche pharmacologique, les biotechnologies industrielles et l'agriculture. Avec les progrès de la génomique et le décodage complet de nombreux génomes dont le génome humain, le facteur limitant dans l'utilisation de ces connaissances est l'identification de la fonction des gènes. La technique développée par Collectis permet d'éliminer spécifiquement un gène et de comprendre ainsi sa fonction. Dans le domaine du cancer, on peut ainsi envisager d'identifier des gènes de susceptibilité à certains cancers ou des gènes anticancéreux. À plus long terme, les gènes impliqués dans le cancer pourraient être modifiés ou éliminés afin d'améliorer la capacité de lutte des cellules contre le développement d'un cancer.

Stimuler la réponse immunitaire au cancer

Innate Pharma est une société biopharmaceutique fondée en 1999 par quatre scientifiques européens (dont deux du CNRS) et deux managers de la biotechnologie. Innate Pharma développe des produits d'immunothérapie anti-tumorale. Cette stratégie thérapeutique consiste à stimuler le système immunitaire afin de déclencher et/ou d'amplifier une réponse anti-tumorale. Innate Pharma met en œuvre une stratégie d'immunothérapie originale ciblant les populations lymphocytaires non conventionnelles (cellules NK, lymphocytes T gamma delta et lymphocytes NKT), dont l'action se situe à la frontière de l'immunité adaptative et de l'immunité innée (*innate immunity*). Au cours des années 1990, un certain nombre d'avancées scientifiques, auxquelles les chercheurs fondateurs de la société Innate Pharma ont contribué de façon significative, ont permis d'évoluer d'une description cellulaire vers une compréhension moléculaire de ces populations lymphocytaires, ouvrant la voie à des interventions pharmacologiques ciblées. Innate Pharma a actuellement trois produits en développement : une petite molécule injectable activant très spécifiquement les lymphocytes T gamma9-delta2 (Phosphostim™), un procédé de thérapie cellulaire *ex vivo* utilisant ce même composé (Innacell™) et un anticorps destiné au traitement d'une indication orphanine de cancérologie (Kiromab™). Deux de ces produits sont aujourd'hui en essais cliniques de phase I en cancérologie (Innacell™ et Phosphostim™). Par ailleurs, Innate Pharma dispose d'éléments de propriété intellectuelle sur une seconde génération de composés immunomodulateurs ciblant les cellules NK. Un de ces produits a fait l'objet d'un partenariat industriel avec Novo Nordisk, un laboratoire pharmaceutique danois leader mondial dans le diabète et les protéines thérapeutiques.



DR.

Cellules de lymphocytes NK.

... de nouvelles approches thérapeutiques

Ces entreprises exploitent la propriété intellectuelle de la recherche publique et deviennent des partenaires majeurs des laboratoires, au travers de nouvelles collaborations de recherche qui sont source d'enrichissement mutuel.

Un micro-laboratoire pour contrôler la dégradation des protéines

Les processus de dégradation des protéines jouent un rôle fondamental dans la vie cellulaire : leurs dysfonctionnements peuvent aboutir à l'accumulation indésirable de protéines dans les tissus et ce phénomène est à l'origine de maladies génétiques et de nombreuses pathologies : cancers, maladies neuro-dégénératives ou syndromes inflammatoires chroniques. De ces observations est née la société Cytomics Systems, dont plusieurs membres fondateurs sont chercheurs au CNRS. Sa mission première est de découvrir et de développer des molécules qui, en contrôlant la dégradation des protéines, pourront constituer de futurs médicaments. Cette recherche de candidats-médicaments s'appuie sur un concept innovant développé par Cytomics Systems, le Yeast Micro-Lab. Cette technologie combine l'emploi de cellules de levure génétiquement modifiées, véritables « micro-laboratoires » où sont reconstitués les mécanismes de dégradation de protéines humaines, avec les techniques les plus sensibles de mesure de fluorescence. Intégré à une chaîne robotisée, le Yeast Micro-Lab peut être employé comme système de criblage à haut débit. Les premiers programmes de recherche et développement de Cytomics Systems ouvrent donc la voie à la découverte de nouvelles molécules très spécifiques ciblant les infections fongiques, les maladies inflammatoires et certains types de cancers. Après des débuts prometteurs au sein de l'incubateur d'entreprises IFSI, cette société a conclu au premier trimestre 2003 un tour de financement qui lui a permis de recruter une dizaine de salariés et d'installer un nouveau laboratoire sur le campus CNRS de Gif-sur-Yvette.

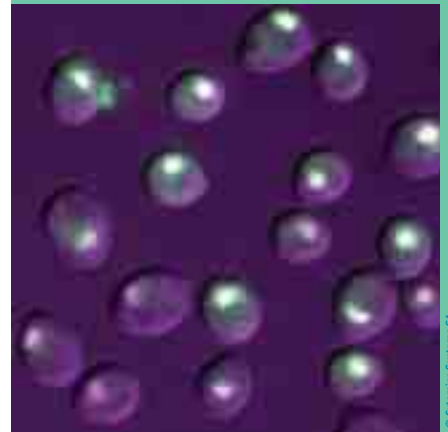
Les interactions protéiques comme cibles thérapeutiques

Des chercheurs du CNRS, de l'Institut Pasteur et de l'Institut Curie ont travaillé de concert à la mise au point d'une approche technologique originale, qu'ils ont valorisée par la création d'Hybrigenics. Cette société de biotechnologies, spécialisée dans la protéomique fonctionnelle, utilise la technique du double-hybride à grande échelle pour identifier les interactions protéine-protéine et définir les réseaux protéiques fonctionnels dans différents types cellulaires et situations physiologiques. La connaissance de ces réseaux protéiques permet de caractériser des cibles thérapeutiques potentielles et de tester la capacité de produits chimiques à inhiber ou activer certaines interactions entre des protéines spécifiques.

Hybrigenics a développé des plates-formes automatisées de criblage intégrant des expérimentations biologiques et des données *in silico*, issues de la bioinformatique. Cette automatisation a permis d'identifier et de cartographier un grand nombre d'interactions entre protéines. Ces cartes sont précieuses pour clarifier les processus d'oncogenèse mais aussi pour identifier, sélectionner et valider des cibles thérapeutiques et les ligands correspondants.

La stratégie d'Hybrigenics est d'utiliser ces plates-formes à l'échelle industrielle pour impulser des programmes d'identification de biomarqueurs et de développement des molécules chimiques à visée thérapeutique isolées lors du criblage.

Dans le cadre de ces programmes, Hybrigenics travaille en étroite collaboration avec le CNRS, l'Inserm, les universités françaises et étrangères et avec l'industrie biotechnologique et pharmaceutique.



© Cytomics Systems SA.

Cellules de levures : des micro-laboratoires pour reconstituer les processus de dégradation des protéines humaines.



© Hybrigenics.

Pour appliquer sa technologie de cartographie d'interactions protéiques (PIM®), Hybrigenics utilise plusieurs systèmes automatisés de gestion de plaques à 384 puits et de séquenceurs à ADN à haute performance.

Contexte et problématique

Les rapports entre science biomédicale, santé et société connaissent une transformation importante. L'allongement de la durée de vie, la technicisation, l'efficacité accrue de la médecine et ses coûts croissants en sont d'évidentes manifestations. La société est confrontée à de nouvelles interrogations sur la prévention de la santé des populations et sur la prise en charge des maladies et de leurs conséquences. Le cancer, tant du fait de sa prévalence et de l'extraordinaire effort de recherche pour tenter de le contrôler, que par son statut symbolique de maladie moderne, est emblématique de nos espoirs et de nos peurs face aux progrès scientifiques. De plus, il nous confronte à la maladie, dans ses rapports à nos vies quotidiennes personnelles et sociales, à la douleur et à la mort. Il constitue ainsi pour les sciences humaines et sociales un objet de recherche exemplaire appelant leurs disciplines (sociologie, anthropologie, histoire, droit, économie) à un effort théorique spécifique et au développement d'une capacité d'analyse interdisciplinaire. La complexité du cancer dans l'intégralité de ses dimensions biologiques, humaines et sociales renforce la nécessité d'articuler sciences de la vie et sciences humaines et sociales.

Les pages précédentes montrent les avancées des connaissances visant à améliorer le diagnostic et imaginer les thérapies de demain. On peut y lire, sous-jacents à ces avancées, les changements du travail scientifique (plus coopératif et pluridisciplinaire, mêlant recherche et industrie), ceux de l'exercice de la médecine (maîtrise et perfectionnement de nouveaux concepts et outils éloignés de la clinique traditionnelle), ainsi que les transformations des façons mêmes d'être malade (malade potentiel *via* la médecine prédictive, malade chronique alternant phases contrôlées du cancer et récidives). Les sciences humaines et sociales ont pour objectif d'apporter une compréhension de ces situations en tentant de rendre notre monde – celui dans lequel nous vivons et que nous participons à construire – plus intelligible. Elles sont là, non seulement pour apporter un éclairage sur la dimension humaine et culturelle de la maladie, mais aussi pour produire des connaissances sur les activités déployées pour faire face au cancer.

Sciences humaines et sociales et cancer

Le cancer constitue pour les sciences humaines et sociales un objet pluridisciplinaire. Les distinctions pertinentes s'expriment en termes d'échelles d'analyse et d'approches. Quatre axes de questionnement organisent les recherches en cours, pour certaines développées dans le cadre du programme « Sciences bio-médicales, santé et société » (CNRS-Inserm-MiRe).

Cancer et système de santé

Les recherches menées au CNRS au niveau macrosocial se positionnent autour de la constitution, des transformations et de l'organisation de politiques locales et nationales du cancer et de leurs différents développements, du dépistage à la mise à disposition des innovations. Sont abordés les problèmes d'allocation et de distribution des ressources, d'inégalité d'accès aux soins, de choix économiques et politiques, ainsi que le développement de nouvelles modalités de régulation et de normes économiques, professionnelles, juridiques et éthiques, et les outils et institutions liés à leur gestion.

Cancer, prises en charge et pratiques de soin

Les évolutions des trajectoires de cancer (dépistage, traitement aigu, phases entre innovations et soins palliatifs) entraînent des transformations profondes du travail des équipes soignantes, des malades et de leurs proches. Les questions de recherche auxquelles le CNRS participe portent ici sur la restructuration des prises en charge (réseaux de proximité et de continuité des soins); sur l'apparition de nouveaux acteurs à l'hôpital et au cœur de ces dispositifs (médecins généralistes, infirmières libérales et bénévoles); sur l'évaluation des pratiques thérapeutiques; sur la prise de décisions difficiles, leur partage éventuel et les problèmes éthiques qui les accompagnent; et plus récemment sur les transformations de la notion de « risque cancéreux » (stratégies préventives et thérapeutiques inédites).

Cancer, recherches et innovations

Autour des pratiques d'expérimentation et des savoirs médicaux sont étudiés les essais thérapeutiques et leurs transformations ainsi que les problèmes posés par la modélisation de la maladie y compris génétique. Les interrogations liées à l'industrie, la production et l'appropriation des connaissances sont abordées au CNRS en examinant les systèmes de recherche (relation privé/public, réseaux, *open science*), et les questions des brevets et de la valorisation des connaissances. Enfin, on assiste à un renouvellement des questionnements autour de l'innovation et des nouveaux usages des médicaments.

Cancer et malades

Les questions ici se déploient de l'individuel au politique. Autour des analyses des modalités variées d'expérience de la maladie sont examinés les problèmes de maintien et de transformation des identités personnelles et collectives (genre), du « vivre avec », de l'auto-support, des rapports à l'information. Plus globalement, la question des malades acteurs du système de santé est étudiée à travers l'émergence et l'organisation d'associations et de « collectifs » de malades, de leurs rôles et des conséquences de leurs actions, tant au plan sociétal (droits des malades, démocratie sanitaire...) que sur l'expérience individuelle de la maladie.



Répondre aux enjeux du cancer par la recherche

Devant un fléau qui tue plus de 150 000 personnes par an en France, l'État a lancé un « Plan national d'action contre le cancer ». Si la recherche n'en est qu'une des composantes, elle y est clairement mentionnée comme « l'espoir pour les malades du cancer... ».

Cet espoir s'ancre, bien sûr, dans la connaissance intime – et donc fondamentale – de tous les mécanismes moléculaires et cellulaires cibles de l'oncogenèse qui, seule, nous donnera les bases conceptuelles objectives de thérapies ciblées et personnalisées. Il s'appuie également sur notre capacité à révolutionner en permanence les techniques d'investigation et de soin grâce à une indispensable interdisciplinarité. L'un des grands enjeux de la lutte contre le cancer est la prévention qui, elle aussi, va nécessiter une formidable synergie de compétences scientifiques, de techniques, pédagogiques et institutionnelles, pour parvenir à la réduction effective des substrats de comportement et d'environnement du risque cancéreux.

Au cœur d'un plan d'action finalisé (diminuer de 20 % la mortalité par cancer en France d'ici cinq ans), l'objectif attendu de la recherche est le transfert le plus rapide possible de la connaissance vers les applications thérapeutiques au bénéfice direct des patients. La recherche clinique et thérapeutique n'est pas intrinsèquement la vocation du CNRS. Pourtant, « l'Homme malade », qui se situe au cœur de la recherche biomédicale, n'est pas éloigné de ses préoccupations. Car, en amont de son approche proprement clinique, dite « au lit du malade », une recherche préventive et thérapeutique, protéiforme et d'approche multidisciplinaire est la « marque de fabrique » du CNRS. Avec ses huit départements scientifiques, notre organisme est le seul établissement en France qui peut se prévaloir de la diversité de compétences nécessaire aux avancées futures de la recherche clinique en cancérologie. Il est donc un interlocuteur, et surtout un partenaire privilégié, des acteurs directs de santé publique. Ce faisant, le CNRS prouve qu'au-delà de son implication dans la médecine « d'après-demain », il est très présent dans les combats de la médecine d'aujourd'hui, au premier rang desquels se trouve le combat dirigé contre ce fléau médical et social qu'est le cancer.

Réduire l'incidence et la mortalité des cancers constitue, par la dimension des défis de connaissance, d'innovation et d'organisation sociale posés, une forme d'évolution nécessaire de notre relation au monde et à l'autre.

Quelques indicateurs :

- Plus de la moitié des équipes de recherche labellisées par la Ligue nationale contre le cancer sont des équipes associées au CNRS.
- Plus de 10 % des publications en cancérologie en France sont issues du CNRS.
- 14 auteurs affiliés au CNRS sont présents parmi les 10 % d'auteurs les plus cités dans les articles de cancérologie (base ISI : Essential Sciences Indicators).
- 15 dossiers ou inventions ont engendré 19 licences d'exploitation qui ont généré plus de 170 M€ de redevances depuis 1994.
- 96 équipes, au sein de 69 unités de recherche du département des sciences de la vie du CNRS, déclarent se rattacher thématiquement à l'oncologie. Le budget consolidé représente 50 M€.
- 25 laboratoires rattachés au département des sciences chimiques mènent des recherches sur cette thématique.
- Près de 90 % des redevances perçues par le CNRS proviennent de la Navelbine® et du Taxotère®, médicaments anticancéreux majeurs.

Cette plaquette est éditée par la Délégation à l'information scientifique et technique (Dist) du CNRS.

Comité de pilotage : André Briguët, Patrick Gaudray, Marcel Lieuvin, Paul Vigny
Conception et coordination : Stéphanie Lecocq / stephanie.lecocq@cnrs-dir.fr
Coordination de ce tirage : Anne-Solweig Gremillet

Recherche iconographique : Marie Auffray / Catherine Louvel

Conception graphique : Laura Slawig

Adaptation graphique de ce tirage : Sarah Landel

Impression : Caractère

Février 2005

Remerciements à Cyrille Le Déaut et Émilie Simonneau
pour leur travail rédactionnel

FOCUS

www.cnrs.fr



CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
3, RUE MICHEL-ANGE 75794 PARIS CEDEX 16 • TÉL. 01 44 96 40 00 • TÉLÉCOPIE 01 44 96 53 90