

Avant-propos

Contribuant à un organisme de recherche-développement (le GIP Arronax) qui conçoit et fabrique des produits radiopharmaceutiques destinés à l'imagerie médicale TEP (tomographie par émission de positons) et à la thérapie des cancers, nous avons ressenti le besoin et l'intérêt d'écrire une synthèse d'un avenir possible des approches oncologiques, pour faciliter le dialogue à la fois en interne et avec nos multiples partenaires venant d'horizons très divers.

D'une manière plus générale, cet ouvrage est destiné à vulgariser de manière synthétique les nouveaux concepts et les innovations scientifiques et technologiques correspondantes, afin d'éclairer la dimension cancérologique de la *médecine 4P* qui s'annonce : prédictive, préventive, personnalisée et participative. Elle ne pourra être participative que si les patients et leurs familles comprennent suffisamment les nouvelles logiques, problématiques thérapeutiques et machines qui apparaissent ou vont apparaître en la matière.

Malgré sa vocation de vulgarisation, cet ouvrage de synthèse ne peut être dénué de mots techniques incontournables qu'on pourra, si besoin, trouver développés et explicités sur des sites web hospitaliers ou sur des sites de grandes organisations dédiées à la médecine et à l'oncologie telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), le *National Cancer Institute* (NCI), la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national du cancer (INCa), l'*European Association of Nuclear Medicine* (EANM), la *Radiological Society of North America* (RSNA), l'*European Society of Radiology* (ESR), etc. Par ailleurs, nous avons pensé bon d'ajouter ici et là des liens web vers des vidéos de bonne qualité pédagogique.

D'autre part, on pourra consulter en fin d'ouvrage la liste des abréviations, bien qu'elles soient toujours explicitées dans le texte, mais, généralement, uniquement à leur première apparition.

Afin de ne pas être d'emblée découragé par les détails et les possibles difficultés des premiers chapitres, le lecteur impatient pourra aller directement au chapitre 6 et, pour une meilleure compréhension, revenir ensuite aux développements précédents.

Nous terminons par un avertissement. Nous pratiquons des éclairages et suggérons des futurs probables avec bien sûr des risques d'erreur. Enfin, nous devons attirer l'attention sur cette règle forte : nous ne prodiguons aucun conseil aux patients et n'avons aucune légitimité pour *a fortiori* suggérer des ordonnances médicales. Ceci d'autant plus que certains médicaments mentionnés au chapitre 6 peuvent être toujours en essai clinique ou encore entraîner à ce stade des effets secondaires plus ou moins contrôlables.

Introduction

Le cancer est d'abord le mot latin pour « crabe », dont les plus anciennes mentions remontent au VII^e siècle avant notre ère, avec les premières descriptions des prêtres d'Esculape (ou Asclépios), dieu gréco-romain de la médecine, faisant état de grosseurs anormales qui ne peuvent disparaître d'elles-mêmes. Avec la désignation *carcinoma*, le grec Hippocrate apporte des précisions en insistant sur la capacité du cancer à s'étendre de manière continue jusqu'à la mort du malade, avant que le romain Galien n'introduise le terme de *tumor* au II^e siècle de notre ère.

Aujourd'hui, le cancer est souvent associé à des chiffres que l'on doit distiller et interpréter avec précaution. Pour la France en 2018, l'INCa estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer (274 pour 100 000 femmes, 330 pour 100 000 hommes, âges médians respectifs de 67 et 68 ans) et le nombre de décès par cancer à 157 400 (72,2 pour 100 000 femmes, 123,8 pour 100 000 hommes, âges médians respectifs de 77 et 73 ans) [INS 19]. Tous ces chiffres en augmentation régulière font du cancer la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires.

Le nombre de personnes vivantes en 2017 en France métropolitaine ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie s'élevait à 3,8 millions, pour une population de 67 millions d'habitants.

L'Organisation mondiale de la santé indique pour 2018 : 18,1 millions de nouveaux cas de cancers dans le monde et 9,6 millions de décès par cancer. Les prévisions pour 2030 envisagent respectivement 22 et 13 millions [ORG 18].

Ces évolutions, pour préoccupantes qu'elles soient, s'expliquent cependant d'abord pour deux raisons indépendantes de l'oncologie. La population mondiale a considérablement augmenté. De 1950 à 1980 elle est passée de 2,5 à 4,5 milliards d'individus. En cette période, cette augmentation a été de 70 millions aux États-Unis, de 12 millions

en France. Ces augmentations sont évidemment corrélées avec les nombres de cancers d'aujourd'hui. Pour les nombres de cancers à venir, notons que la population mondiale a crû de 5 milliards entre 1950 et 2015.

Ensuite, les populations ont vieilli et continuent de vieillir : de 1950 à 2015, l'augmentation de l'espérance de vie est supérieure à 20 ans, plus de 27 ans dans les pays en développement, plus de 13 ans dans les pays riches. À l'exception de la région Afrique, l'espérance de vie se situe maintenant, selon les pays, entre 70 et 80 ans.

Par ailleurs, si on peut noter ici et là des progrès en matière de prévention et de détection précoce, on observe aussi dans plusieurs pays du monde une dégradation des modes de vie et de l'environnement qui commence à provoquer des réflexions et des réactions, en tout cas dans les pays riches ou en fort développement.

Pour avoir une vue réaliste des progrès thérapeutiques face au cancer, il faut regarder les chiffres de l'incidence, soit le nombre de nouveaux cas de cancer déclarés par an par 100 000 habitants. Aux États-Unis, pour la période 2011-2015, le NIH/NCI (*National Institutes of Health/National Cancer Institute*) mentionne 439 cas en moyenne avec une mortalité de 196,8 pour les hommes et 139,6 pour les femmes. Ces nombres de cas déclarés par 100 000 habitants sont en croissance mais les taux de mortalité sont en baisse notable depuis 25 à 30 ans, tant aux États-Unis qu'en France, de l'ordre de moins 1 % par an. Bien plus, ces taux de mortalité annuels décroissent plus vite depuis quelques années avec, pour les États-Unis, moins 1,8 % sur 2005-2015 pour les hommes et moins 1,4 % pour les femmes et, pour la France, moins 2 % sur 2010-2018 pour les hommes et moins 0,7 % pour les femmes, ce qui pourrait donner des diminutions de l'ordre de 35 % entre 2005 et 2025 [NAT 18].

Après cet état des lieux chiffré, il nous faut examiner succinctement le processus de développement du cancer. Au début il y a la cellule, du grec ancien *kutos* qui a donné de nombreux termes de préfixe *cyto* : cytologie, cytoplasme, cytotoxique¹.

Chez l'Homme, on compte plus de 200 types de cellules. Le nombre de cellules constituant un corps humain adulte est estimé à quelques dizaines de milliers de milliards (*trillions* en anglais). Une grande partie de ces cellules, 75 %, sont des hématies et des plaquettes qui se trouvent dans le sang. Dépourvues de noyaux, celles-ci ne se divisent pas. Les autres cellules, dont notamment les cellules souches hématopoïétiques à l'origine de toutes les cellules sanguines, peuvent se diviser et

1. Voir « La cellule », disponible à l'adresse : <https://www.youtube.com/watch?v=VDEfZh9lmi0> et « Des images inédites montrent des cellules en mouvement et en 3D », disponible à l'adresse : <https://www.youtube.com/watch?v=3wHq4CdWbZo>.

engendrer de nouvelles cellules qui remplacent les cellules vieillissantes ou mortes (apoptose) dont le corps se débarrasse chaque jour².

Jusqu'à maintenant, les cancers (près de 100 aujourd'hui) prennent principalement le nom de l'organe ou du tissu qu'ils touchent. Les plus fréquemment diagnostiqués sont les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du côlon-rectum, du foie, de la vessie, de la peau (mélanome) et du cerveau. Dans les cancers hématologiques (leucémies, lymphomes, myélomes), les cellules prolifèrent dans le sang ou envahissent les tissus hématopoïétiques (moelle osseuse) ou les organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions). On classe aussi les cancers par type de cellules d'origine. On parle alors de carcinome, de sarcome, de lymphome, de gliome, etc.

L'apparition d'un cancer est le résultat d'un ensemble d'évènements moléculaires complexes que l'on commence à bien comprendre. On peut définir six modifications biologiques qui participent à la transformation d'une cellule en cellule cancéreuse :

- capacité à se diviser ;
- échappement aux suppresseurs de croissance ;
- résistance à la mort cellulaire ;
- immortalité répllicative ;
- induction d'angiogenèse ;
- activation de facteurs d'invasion [HAN 11].

Avec l'avancement récent de la recherche au niveau moléculaire et avec les possibilités actuelles de séquençage des génomes, on a pu observer les anomalies génétiques et les changements dans l'expression des gènes à l'origine de ces modifications biologiques. Ces anomalies et mutations génétiques peuvent être dues à des non-réparations des très nombreux évènements génétiques naturels, mais aussi à la qualité et à l'hygiène de vie influencées par le tabagisme, l'alcool, les mauvaises expositions aux UV ou à l'exposition à des agents cancérigènes. Ces mutations concernent principalement les proto-oncogènes qui contrôlent positivement les divisions cellulaires mais qui peuvent devenir oncogènes (producteurs de cellules cancéreuses). La division cellulaire est en effet un processus complexe et finement réglé par une petite partie des 25 000 gènes qui se trouvent dans chaque cellule. Lorsque ce contrôle est perdu, la cellule acquiert la capacité à se diviser indéfiniment. Ces mutations concernent aussi les gènes suppresseurs de tumeurs, qui freinent la prolifération

2. Voir « Toutes les cellules de notre corps ont le même patrimoine génétique », disponible à l'adresse : <https://education.francetv.fr/matiere/sciences/seconde/video/toutes-les-cellules-de-notre-corps-ont-le-meme-patrimoine-genetique>.

cellulaire, les gènes dédiés à la réparation de l'ADN, qui empêchent les mutations de s'accumuler, et les gènes qui contrôlent la mort cellulaire dite programmée ou apoptose.

L'apoptose est un mécanisme inscrit dans les gènes qui élimine les cellules dont l'organisme doit se débarrasser, particulièrement les cellules endommagées. Lorsque ce processus est dérégulé, les cellules continuent à proliférer et à s'amonceler pour former des tumeurs malignes dites cancéreuses. Enfin, pour que les cellules cancéreuses puissent envahir les tissus environnants et finalement se disséminer en métastases en quittant leur localisation initiale par les réseaux sanguins ou lymphatiques, elles doivent tromper le système immunitaire et le bloquer. C'est le redoutable processus métastatique.

On voit ainsi globalement apparaître l'intérêt de la génomique, de l'immunologie, des analyses cytologiques et histologiques, des imageries radiologiques multiples, des bases de données massives qui en résultent et de l'intelligence artificielle pour tirer profit de données issues du patient et de son type de cancer et proposer des traitements personnalisés.

Le diagnostic et le traitement des cancers vivent depuis quelques années une forte évolution faite de plusieurs innovations qu'il paraît utile d'explicitier et d'expliquer, notamment dans le cadre d'une nouvelle médecine personnalisée et participative qui devrait grandement associer le patient. Ceci d'autant plus que ces évolutions, poussées par des recherches maintenant proliférantes, par la puissance informatique et l'intelligence artificielle, pourraient conduire plus ou moins rapidement à une révolution thérapeutique des cancers.

Voici un bref aperçu des six chapitres de cet ouvrage.

Chapitre 1 : la génomique et l'épigénétique

Rappelons brièvement quelques éléments de génétique. Chacune des dizaines de milliers de milliards de cellules du corps humain renferme 23 paires de chromosomes qui portent environ 25 000 gènes et constituent le génome de l'individu. Les chromosomes et donc les gènes sont constitués par de l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui comporte des paires de nucléotides caractérisées par des paires de bases azotées, l'adénine et la thymine (A, T), la guanine et la cytosine (G, C), disposées sur deux brins complémentaires enroulés en forme d'hélice.

La transcription des gènes en ARN messager (les transcrits ou transcriptome) permet ensuite, à travers le code génétique, leur traduction en protéines distinctes indispensables au fonctionnement des cellules de l'organisme. Pour un même gène il

peut y avoir plusieurs transcrits, d'où l'existence d'environ cent mille protéines différentes dans le corps humain (le protéome).

À l'examen du génome individuel, des anomalies génétiques peuvent être constatées : soit elles sont généralisées et constituent une maladie génétique héritée, soit elles ne concernent que certaines cellules et peuvent être à l'origine de cancers. Dans ce dernier cas, les mutations sont acquises, non transmissibles, non héritées. En cela le cancer est aussi une maladie génétique mais dite somatique.

Chapitre 2 : panorama des chimiothérapies anticancéreuses

La chimiothérapie constitue depuis 60 ans le premier médicament permettant de traiter le cancer en visant la mort des cellules cancéreuses. De très nombreux produits cytotoxiques, synthétiques ou naturels, ont été développés et mis sur le marché après passage au crible (*screening*) dans le cadre d'études *in vitro*, puis d'études précliniques effectuées sur des animaux de laboratoire, le plus souvent des souris greffées de cellules tumorales, et enfin d'essais cliniques réalisés en plusieurs étapes sur des patients. À côté d'une efficacité démontrée, la difficulté principale réside dans la faible spécificité de ces médicaments qui touchent toutes les cellules dont en particulier les cellules normales qui se divisent le plus, les cellules de la moelle osseuse qui produisent les cellules sanguines. D'autre part, des chimiorésistances apparaissent au cours du traitement. Enfin, le patient est souvent victime d'effets secondaires plus ou moins importants et immédiats, de type digestif, rénal ou neurologique et d'un affaiblissement de son système immunitaire propice aux infections.

L'objectif des sociétés pharmaceutiques est aujourd'hui de combattre ces difficultés en proposant des combinaisons de chimiothérapies et en développant des médicaments fonctionnels, empêchant par exemple la réplication de l'ADN, qui touchent ainsi en priorité les cellules à prolifération rapide. Enfin, aujourd'hui, des inhibiteurs qui bloquent plus spécifiquement la prolifération de cellules cancéreuses – on dit qu'ils sont cytostatiques – sont apparus, constituant des thérapies ciblées qu'on retrouvera au chapitre 6.

Chapitre 3 : l'immunologie et le système immunitaire

Le système immunitaire est un système complexe de défense contre les agents pathogènes. Il a aussi un rôle de surveillance tumorale qui lui permet de reconnaître une cellule cancéreuse comme étrangère et de la tuer [DUN 04]. Ce système n'est pas encore totalement élucidé, mais la connaissance a beaucoup progressé au cours des 60 dernières années grâce à des technologies diverses comme l'électrophorèse,

la microscopie, la culture cellulaire, la cytométrie en flux, la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), les anticorps monoclonaux, les techniques de séquençage, les « omiques » qui ont permis d'observer et de comprendre beaucoup des activités et interactivités cellulaires et ainsi de valider ou non des hypothèses quelquefois anciennes.

Il est aujourd'hui admis que le corps humain présente deux types d'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative [OWE 14]. Les molécules et cellules de la première préexistent dans notre organisme. Elles constituent une première ligne de défense du corps humain en détruisant les agents pathogènes par phagocytose. Le système immunitaire inné peut aussi reconnaître les cellules infectées ou anormales et les tuer.

Dans l'immunité adaptative, les cellules B et T (globules blancs du sang dits lymphocytes) procèdent à la reconnaissance de l'antigène grâce à une adaptation des récepteurs présents à leur surface. Il s'en suit des processus de différenciation et de prolifération de ces cellules, respectivement en plasmocytes et en lymphocytes T activés. Les plasmocytes sécrètent alors des anticorps qui se lient à l'agent infectieux pour initier son élimination *via* divers processus immunologiques. D'autres composants biologiques et mécanismes interviennent pour permettre aux différents lymphocytes T activés d'interagir avec les cellules infectées, pour provoquer *in fine* la mort des cellules en question.

Immunité innée et immunité adaptative coopèrent pour éliminer les intrus. Les cellules cancéreuses sont elles-mêmes reconnues comme étrangères et sont, à ce titre, combattues. C'est lorsqu'elles prennent le dessus grâce à de multiples stratégies d'évasion que le cancer progresse. La compréhension de ces diverses stratégies est à la base du développement de l'immunothérapie des cancers.

Chapitre 4 : le développement de l'immunothérapie

D'un point de vue général, l'immunothérapie consiste à aider notre système immunitaire à débarrasser notre corps des intrus. Les premiers outils furent des sérums et des vaccins.

Le développement moderne de l'immunothérapie a commencé avec ce problème inverse : comment diminuer l'activité du système immunitaire (immunosuppression) en faveur de la tolérance aux greffes d'organes.

La cyclosporine qui agit sur les lymphocytes T a constitué au début des années 1980 une avancée radicale avec une réduction considérable du taux de rejets.

Ensuite, une vingtaine d'années ont été nécessaires pour mieux comprendre le jeu entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses. Au début, le système immunitaire procède à leur élimination, puis certaines cellules résistent et subissent des modifications géniques qui les aident à échapper à la réponse antitumorale. L'immunothérapie consiste à éviter cet échappement par des actions diverses sur les interactivités cellulaires [VIV 18].

Chapitre 5 : la maturation de l'intelligence artificielle

Il est difficile aujourd'hui de ne pas avoir entendu parler d'intelligence artificielle (IA), soit à propos de robotique ou de voiture autonome, soit en raison du jeu de Go ou des reconnaissances vocale ou faciale. C'est une discipline dont le vocable est apparu en 1956 et qui a connu plusieurs crises au cours du temps avant de connaître un certain succès avec les *systèmes experts* et surtout d'exploser depuis 2012 avec la preuve d'une bonne capacité d'apprentissage, par réseaux de neurones informatiques convolutifs légèrement supérieure à celle de l'Homme dans plusieurs applications dont notamment la vision par ordinateur [MAL 19].

Ces progrès radicaux sont dus aux talents de chercheurs de domaines complémentaires tels la logique mathématique, l'informatique, l'algorithmique, les sciences cognitives ou la neurobiologie. Le carburant de cette IA est constitué par les bases de données massives (Big Data) dont l'élaboration a notamment été rendue possible par les progrès réalisés en informatique et par la puissance des machines que chaque utilisateur d'un moteur de recherche peut apprécier en constatant les quantités de résultats qu'il obtient. Au chapitre 6, nous serons spécialement intéressés par les applications médicales de l'IA et en particulier par son application au diagnostic et au suivi des cancers par imagerie (radiologies et biopsies) et analyses diverses des marqueurs biologiques et génomiques.

Chapitre 6 : l'évolution de la thérapie des cancers

Ce chapitre constitue la synthèse des possibilités actuelles de stratégies anticancer en prenant en compte les connaissances nouvelles développées dans les chapitres précédents. L'établissement de ce texte doit beaucoup à l'examen approfondi des actions récentes de recommandations et d'approbation de nouveaux médicaments par les organismes réglementaires internationaux tels que la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis et l'EMA (*European Medicines Agency*) en Europe.

L'évolution de la science biologique et médicale associée à des progrès considérables dans les technologies de l'IA et des Big Data, du séquençage génomique et

des outils d'analyses et d'imagerie biomédicale permettent de prévoir des diagnostics plus rapides et plus complets, des thérapies mieux ciblées et personnalisées, des effets secondaires moindres, des pronostics améliorés. Ceci dans le cadre d'une démarche dite théranostique qui implique une complémentarité entre diagnostics et thérapies.

Au cours du XX^e siècle, la prise en charge des cancers reposait essentiellement sur la chirurgie, la radiothérapie externe et la chimiothérapie. Au-delà des progrès de ces modes « classiques » de traitements, qui gagnent en précision et en efficacité, la toute fin du XX^e siècle voit s'y ajouter des approches nouvelles [MOR 11]. On voit apparaître des techniques et méthodologies nouvelles, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, les thérapies cellulaires et géniques, la radiothérapie interne ciblée, les vaccinothérapies, le diagnostic et le pronostic par apprentissage machine.

Grâce aux analyses multiples (anatomopathologie, génomique, biomarqueurs, imagerie multimodale), le cancer devrait de plus en plus être caractérisé par son type issu d'un phénomène cellulaire et non plus seulement par l'organe ou le tissu qu'il touche. Le nombre de patients guéris de leur cancer va continuer à augmenter, de même que le nombre de patients bénéficiant, pendant de nombreuses années, d'une bonne qualité de vie avec un cancer parfaitement contrôlé.