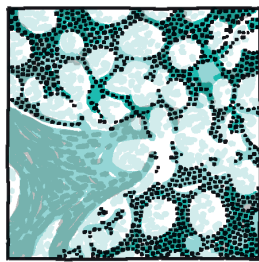
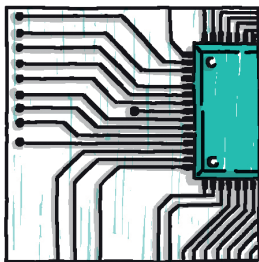
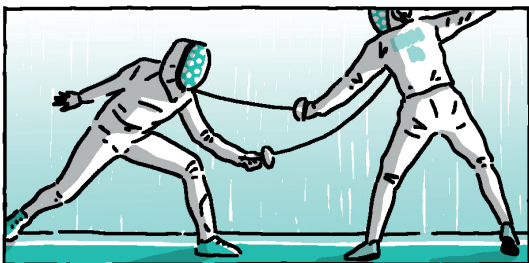


Les révolutions de la recherche sur le cancer

NOUVELLE ÉDITION



Les révolutions de la recherche sur le cancer

NOUVELLE ÉDITION

SOMMAIRE

- 4 **AVANT-PROPOS DE DOMINIQUE BAZY**,
Président de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
- 6 **PRÉFACE DU PROFESSEUR ÉRIC SOLARY**, professeur d'hématologie à la faculté de médecine Paris-Saclay, médecin chercheur, directeur de la recherche (2011-2020) à Gustave Roussy (Villejuif), administrateur et président du Conseil scientifique (2012-2022) de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.
- 13 **Défi 1**
La prévention se réinvente
- 24 **QUAND LE POLITIQUE SE MÊLE DE CANCER**
- 29 **Défi 2**
Les nouveaux outils du diagnostic précoce
- 40 **BIG DATA ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE,**
INCONTOURNABLES ALLIÉS DE LA RECHERCHE
- 45 **Défi 3**
Âge et cancer : mieux comprendre une relation ambiguë
- 58 **PUBLIC, PRIVÉ : DES PONTS À CONSOLIDER**
- 63 **Défi 4**
Des traitements de plus en plus variés et ciblés
- 76 **QUAND L'ÉCONOMIE S'INVITE DANS LA RECHERCHE**
- 83 **Défi 5**
Vaincre les résistances aux traitements
- 94 **LES PATIENTS ONT LEUR PLACE DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER**
- 99 **Défi 6**
L'après-cancer, partie intégrante de la lutte contre le cancer
- 113 **ANNEXES**
- LES CHIFFRES CLÉS DU CANCER
- EXPERTS ET EXPERTES INTERROGÉS
- PRÉSENTATION DE LA FONDATION ARC

AVANT-PROPOS

de **Dominique Bazy**,

Président de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Bien que nous vivions dans un monde où le cancer reste l'une des premières causes de mortalité, les raisons d'espérer sont là et notre conviction est toujours plus affirmée : seuls les progrès de la recherche permettront de guérir le cancer.

Grâce aux dons et aux libéralités qu'elle reçoit, la Fondation ARC aide à libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en soutenant les projets les plus prometteurs et en apportant un appui stratégique, matériel et humain aux équipes de femmes et d'hommes qui se consacrent à décrypter la biologie du cancer et à découvrir de nouveaux traitements.

Cette action porte ses fruits. À la fin du siècle dernier, 30 % des cancers étaient guéris. Lorsque mon prédécesseur a préfacé la première édition de cet ouvrage, début 2014, la moitié des cancers étaient guéris ; aujourd'hui 60 % le sont. Notre objectif est d'atteindre très rapidement les deux tiers de cancers guéris, grâce notamment aux efforts faits pour soutenir la recherche sur les cancers les plus graves et à l'action que nous lançons pour améliorer la connaissance et la prise en charge des cancers dus au vieillissement.

Voilà la révolution à laquelle nous œuvrons et que ce livre se propose de vous faire partager. Il a été réalisé grâce à la consultation de dizaines d'experts que je remercie. Destiné à nous tous, l'ambition de cet ouvrage est de poser de manière simple les grands défis de la cancérologie de demain. C'est le récit de révolutions scientifique, médicale et sociétale que nous vous invitons à découvrir dans ces pages.

Bonne lecture.

Avec l'engagement de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

PRÉFACE

du **Professeur Éric Solary**

Professeur d'hématologie à la faculté de médecine Paris-Saclay, médecin chercheur, directeur de la recherche (2011-2020) à Gustave Roussy (Villejuif), administrateur et président du Conseil scientifique (2012-2022) de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

À l'image des révolutions politiques, les révolutions scientifiques et médicales entraînent des changements systémiques profonds, dans une recherche de progrès au bénéfice des patients.

La recherche en cancérologie vit aujourd'hui une de ces révolutions. Nous en faisons le récit dans cet ouvrage. L'interrogation permanente des bases biologiques de la maladie, facilitée par d'immenses progrès technologiques, modifie sa prise en charge, de la prévention au diagnostic précoce, du traitement à la qualité de vie après guérison. Ces différentes étapes sont perpétuellement repensées et améliorées.

La plus visible des révolutions est thérapeutique : les années 2000 ont vu l'arrivée des médicaments ciblés. C'est une médecine plus précise : ces médicaments ne sont proposés que si leur cible (une protéine mutée lors de la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses) est détectée dans la tumeur. L'approche nécessite de générer de nombreux médicaments différents car il y a beaucoup de cibles possibles. Des centaines de médicaments ont été fabriqués, des dizaines ont été validés et sont désormais utilisés, la famille des thérapeutiques ciblées ne cesse de grandir. Pour chacune, il faut trouver la bonne dose, le bon moment, la bonne association, c'est beaucoup de temps et de travail, chaque jour qui passe permet aux chercheurs de progresser et aux patients de recevoir un traitement plus efficace.

Dix ans après l'introduction des premiers médicaments ciblés, le traitement des cancers a connu une révolution

copernicienne : l'avènement d'une immunothérapie efficace. Le traitement du cancer ne s'attaquait plus directement aux cellules malades : il allait chercher le soutien du système immunitaire du patient. Les chercheurs avaient compris depuis longtemps que, pour se développer, les cellules cancéreuses devaient neutraliser les défenses immunitaires de l'organisme. La grande nouveauté était que l'on pouvait soudain lever ce blocage. Les résultats ont été saisissants dans certains cancers : cette immunothérapie a permis de guérir des patients chez lesquels les autres approches étaient totalement inefficaces. L'immunothérapie est aujourd'hui en plein développement, c'est une avancée considérable. Mais si elle sauve certains patients, elle est sans effet chez beaucoup d'autres. Les chercheurs se concentrent donc désormais sur les causes des succès et des échecs pour guider les médecins vers une utilisation toujours plus efficace de ces nouveaux médicaments.

10

Les thérapeutiques plus « traditionnelles », chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, restent le plus souvent les premiers traitements utilisés. Et la recherche ne s'en est pas désintéressée, loin de là. La chirurgie est maintenant assistée par des robots pour limiter les séquelles des interventions et reconstruire lorsque nécessaire ; la radiothérapie utilise des machines d'une très grande précision, la nature des rayons utilisés et leur rythme d'administration évoluent ; les nouvelles chimiothérapies sont moins lourdes d'effets secondaires et souvent administrables à domicile ; la recherche, guidée par l'analyse, chaque jour plus précise, des caractéristiques propres à chaque patient, continue à apprendre à associer ces différentes approches thérapeutiques au bon moment pour avoir la plus grande efficacité et à les combiner aux thérapeutiques ciblées et à l'immunothérapie.

Une autre révolution de la cancérologie est d'ordre épistémologique. Depuis la théorie cellulaire du cancer proposée par Virchow au milieu du XIX^e siècle, la vision prédominante était celle d'une maladie cellulaire. Les progrès de la génomique, à partir des années 1950, avaient enfoncé le clou : la vision était celle d'une cellule dans laquelle se sont accumulées des erreurs génétiques qui la rendent dysfonctionnelle et invasive. Cette vision, désormais qualifiée de réductionniste, a laissé la place à une vision holistique qui replace la cellule malade dans son environnement, que ce soit son environnement proche, dans le tissu dans lequel elle apparaît, ou son environnement plus large, en particulier celui du système immunitaire et du métabolisme.

Il faut dire que les progrès récents de la génomique sont venus remettre en cause le statut-même des mutations génétiques au sein des cellules. À partir de 2015, les chercheurs ont découvert que, dans tous nos tissus et dès la naissance, on retrouve des cellules porteuses des mutations géniques présentes dans les cellules cancéreuses. Et l'un des effets du vieillissement est d'accumuler des cellules mutées dans tous nos tissus. Dès lors, les cellules mutées ne sont pas tant des marques de cancer que des marques de vieillissement. Ces découvertes ont ouvert la porte à de nouvelles recherches afin d'établir plus précisément les liens entre cancer et vieillissement : dans de nombreux cas, ce sont les effets du vieillissement qui permettent au cancer de se développer. Avec l'allongement rapide de l'espérance de vie, voilà un sujet de recherche essentiel pour les années qui viennent : mieux gérer la qualité de notre vieillissement permettra de réduire toutes les maladies associées à l'âge, en commençant par le cancer.

Et mieux vaut prévenir que guérir. La recherche permet de mieux comprendre les étapes de la cancérisation et les fac-

teurs qui la favorisent. Ces facteurs sont intrinsèques – inscrits dans notre capital génétique et l'âge de nos tissus, avec une part de hasard – mais aussi, pour 40 % d'entre eux, extrinsèques – liés à notre mode de vie, notre exposition à des agents cancérogènes : tabac, alcool, particules fines, soleil, manque d'exercice, suralimentation...

On ne peut qu'apprécier le chemin parcouru : des décennies de recherche intensive et difficile ont généré des avancées thérapeutiques très importantes. Ce n'est pas suffisant. Nous sommes encore beaucoup trop souvent confrontés à l'échec et aux limites de notre compréhension. Nous devons redoubler nos efforts pour parvenir, dans les années qui viennent, à guérir 2 cancers sur 3 et, un jour, tous les cancers, c'est l'ambition de la Fondation ARC. Les enjeux pour demain ne manquent pas.

12

Le premier enjeu est de s'approprier une nouvelle science, la « science des données », qui découle des apports de l'intelligence artificielle. Il y a 20 ans, les examens réalisés chez un patient au moment du diagnostic d'un cancer généraient au mieux quelques dizaines de données chiffrées, aujourd'hui ce sont des téraoctets de données que l'on obtient. Encore faut-il savoir ce que l'on peut faire de ce déluge de data, comment les exploiter au mieux pour en extraire la mine de renseignements qu'elles recèlent. En accord avec l'approche holistique déjà mentionnée, ces données permettent de considérer les cellules malades, leur environnement proche ou lointain, et le patient dans son ensemble.

Dès lors, la biologie ne se suffit plus à elle-même, fini le travail en silo : les mathématiques, la (bio)informatique, la physique s'invitent à la table de la recherche en cancérologie devenue multidisciplinaire. Ce qui est d'ailleurs un intéressant retour de l'histoire puisque les débuts de la cancérologie

en France se sont faits autour de la notion de prise en charge globale du patient, idée que l'on retrouve encore aujourd'hui avec les RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire) lors desquelles les différents spécialistes suivant le patient valident ensemble le diagnostic et le schéma thérapeutique qui lui sera proposé.

Ce souci de replacer le patient au cœur du dispositif fait écho à un autre enjeu de taille pour l'avenir, celui de traduire à tous les niveaux les nouvelles connaissances acquises en progrès tangibles pour le patient : prévention, diagnostic précoce, traitement, gestion des résistances au traitement et enfin, et ce n'est pas un détail, qualité de vie après la maladie. Cet enjeu dépasse les seuls champs médical et scientifique : l'implication des patients et plus généralement des citoyens dans l'identification des défis en cancérologie est autant une nécessité qu'un défi organisationnel, qui demande un effort significatif de communication en direction de la société civile mais aussi d'écoute de celle-ci pour faire émerger ses opinions et ses attentes.

Les chercheurs doivent apprendre à informer le citoyen de leurs résultats, à écouter ses attentes et tout particulièrement celle des patients, à faire des ponts entre science et société pour que les solutions proposées, notamment en matière de prévention, soient comprises, discutées, acceptées, adaptées aux attentes. L'enjeu est de décloisonner le monde scientifique, de replacer la science au cœur de la cité, pour que le discours scientifique ne soit pas relégué au statut d'opinion comme on a pu le regretter lors de la pandémie de Covid-19.

C'est la raison d'être de ce livre : donner à voir les révolutions de la recherche en cancérologie, s'efforcer de les rendre compréhensibles et encourager chacune et chacun, à son niveau, à en être un acteur. Bonne lecture à toutes et tous.

DÉFI

La prévention se réinvente

Nos remerciements aux experts que nous avons interrogés pour la rédaction de ce chapitre :

Dr Suzette Delaloge, oncologue médicale, directrice du programme Interception de prévention personnalisée des cancers de Gustave Roussy (Villejuif).

Pr Jean Feunteun, généticien, professeur émérite à l'Université Paris-Sud et ancien directeur du laboratoire de génétique oncologique à Gustave Roussy (Villejuif).

Dr Bénédicte Jacquemin, épidémiologiste environnementale, chargée de recherche à l'Institut de Recherche en Santé Environnement Travail (Inserm).

Pr Gilbert Lenoir, professeur émérite à l'université Paris-Saclay, ancien directeur de la recherche de Gustave Roussy (Villejuif) et vice-président de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

Le chiffre est éloquent : 40 % des cancers, ou du moins des primo-cancers, seraient évitables. En limitant l'exposition à certains facteurs bien identifiés, il serait, autrement dit, possible de réduire le risque d'apparition de la maladie avec ses éventuelles séquelles et récidives.

Mais mieux prévenir suppose d'importants efforts tant individuels que collectifs dans un contexte souvent adverse. « *Nous sommes dans une situation schizophrénique : il est dangereux d'être sédentaire, de fumer, de boire, de manger certaines choses mais la société impose des modes de vie très statiques, et la pression est permanente pour consommer certains types de produits* », explique Suzette Delalogue, oncologue médicale et directrice du programme de prévention personnalisée Interception à Gustave Roussy (Villejuif).

Le domaine de la prévention pourrait bien, cependant, changer radicalement ces prochaines années : la recherche s'intéresse en effet de plus en plus à cet « avant-cancer » et développe de nouveaux outils permettant d'initier des stratégies de prévention plus individualisées et, espère-t-on, plus efficaces.

Trois familles de risques évitables

Comportements, infections, environnement : telles sont les trois principales familles de risques susceptibles de contribuer à l'émergence d'un cancer et considérées comme évitables par une politique de prévention appropriée.

Dans la première catégorie entrent, naturellement, le tabac et l'alcool, dont la consommation est fortement associée à l'apparition de cancers : du poumon, notamment et pas uniquement pour le premier, et de tumeurs très diverses – du cancer colorectal à celui du sein, sans oublier le foie – pour le second. À lui seul, le tabac est la cause de près de 20 % des cancers !

Le rôle de l'alimentation apparaît aussi de plus en plus clairement au fil des recherches. La consommation de viande rouge, de charcuterie, de produits ultra-transformés, gras et sucrés augmente sen-

siblement le risque d'apparition de certaines tumeurs. À l'inverse, celle de fruits et légumes, de céréales complètes et de légumineuses contribue à le diminuer.

Enfin, l'exposition au soleil, la sédentarité et le manque d'activité physique sont également associés à des risques accrus de cancers.

Certaines infections peuvent aussi favoriser l'émergence de tumeurs. En Europe, environ 7 % des cancers auraient pour origine une infection virale, bactérienne ou parasitaire, note ainsi le Centre Léon Bérard, à Lyon. Parmi les principaux virus : le virus des hépatites B et C et le VIH mais aussi les papillomavirus humains qui jouent un rôle important, notamment, dans le déclenchement des cancers du col de l'utérus, et de plus en plus, de cancers de la tête et du cou (ORL).

Quant aux risques environnementaux, ils sont multiples : certaines professions sont exposées à des produits reconnus cancérogènes. C'est le cas, par exemple, des travailleurs agricoles antillais exposés au chlordécone, des professions, en principe protégées, maniant des radiations ionisantes (radiologues, employés des centrales nucléaires) ou encore des travailleurs de l'amiante. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a ainsi classé comme cancérogènes ou potentiellement cancérogènes 534 agents (chimiques, physiques ou biologiques).

La mauvaise qualité de l'air extérieur joue également un rôle de mieux en mieux identifié. « *Les particules PM 2,5 – d'un diamètre inférieur à 2,5 microns –, majoritairement émises par le trafic routier, ont ainsi été classifiées par le CIRC comme cancérogènes avérés, tout comme les particules émises par les moteurs diesel* », rappelle Bénédicte Jacquemin, épidémiologiste environnementale à l'IRSET (Institut de Recherche en Santé Environnement Travail). En France, près de 1 500 cas de cancers du poumon annuels seraient attribuables aux particules fines (soit 3,6 % des cas) et 1 700 cas de cancers du sein seraient dus à la pollution de l'air extérieur. L'air intérieur serait aussi en cause, puisque 1,5 % des décès annuels par cancer du poumon seraient imputables à sa mauvaise qualité.

Des politiques de prévention trop peu suivies

Pour chacun de ces risques, des solutions éprouvées existent. Ainsi, 5 ans sans tabac réduisent de moitié les risques associés à sa consommation ; le vaccin contre l'hépatite B est très efficace et diminue considérablement le risque de développer un cancer du foie imputable à ce virus. De la même façon, la vaccination contre les HPV (papillomavirus humains) prévient jusqu'à 90 % des infections HPV à l'origine de plusieurs types de cancers.

Mais ces outils sont insuffisamment utilisés. Malgré les campagnes de sensibilisation aux risques du tabac et l'augmentation progressive de son prix, en 2020, 31,8 % des 18-75 ans déclaraient encore fumer et un quart avouaient fumer quotidiennement. Quant à l'alcool, communiquer sur les risques associés à de faibles rations reste en France politiquement très délicat. Même si la consommation a été divisée par deux depuis les années 1960, 23,6 % des personnes de 18-75 ans dépassaient les repères de consommation en 2017, selon Santé Publique France.

Les campagnes sur la nutrition sont, elles, contrariées par la constante augmentation des « innovations » de l'industrie agro-alimentaire et des modes de vie imposant bien souvent l'achat de produits déjà transformés.

Les résultats en matière d'activité physique ne sont pas plus satisfaisants : en 2014-2016, selon l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), seulement 71 % des hommes, 53 % des femmes, et, chez les enfants, la moitié des garçons et un tiers des filles, atteignaient les recommandations de l'OMS en matière d'activité physique. Pire : ces résultats se sont dégradés depuis la précédente enquête, en 2006.

Enfin, si la vaccination contre l'hépatite B a été rendue, en 2018, obligatoire chez les nourrissons, tel n'est pas le cas de celle contre les papillomavirus humains. Or le taux de vaccination complète n'atteint encore que 37,4 % chez les jeunes filles en dépit de l'innocuité du vaccin et de son efficacité démontrée dans les pays anglo-saxons (depuis 2021, la vaccination HPV a été ouverte en France aux garçons de 11 à 14 ans).

Quant aux risques environnementaux, un suivi des expositions

en milieu professionnel est, désormais, exigé de la part des employeurs. En revanche, les politiques de lutte contre la pollution de l'air extérieur patinent. « *Certes, les politiques qui visent à diminuer la pollution atmosphérique fonctionnent car on observe que les concentrations de polluants ont beaucoup baissé sur les dernières décennies. Cependant, on sait maintenant que la pollution produit des effets importants sur la santé et ce même à faibles concentrations* », explique Bénédicte Jacquemin. « *L'idéal serait de limiter drastiquement le nombre de véhicules particuliers circulant dans les zones denses et de donner des alternatives en termes de transport public.* » Mais la mesure est politiquement délicate et, en petite couronne parisienne par exemple, la mise en place d'une zone à faibles émissions ne s'est pas accompagnée des contrôles nécessaires. La France a du reste été condamnée par la Cour de Justice Européenne pour non-respect des valeurs limites en dioxyde d'azote (NO₂), puis en particules PM 10 (d'un diamètre inférieur à 10 microns).

20

Les trois niveaux de prévention

La prévention primaire consiste à agir sur les facteurs de risques d'apparition d'un cancer. La prévention secondaire vise à détecter à une étape précoce l'apparition de la maladie et la prendre en charge le plus tôt possible. La prévention tertiaire entend minimiser les séquelles des traitements et les risques de récurrence.

Vers une prévention individualisée

Comment améliorer la prévention ? Repérer les personnes les plus à risque permettrait de les sensibiliser aux gestes et pratiques susceptibles de réduire le risque de cancer et de leur proposer un suivi individualisé. Pour ce faire, les chercheurs disposent de plus en plus d'outils. La génétique, tout d'abord. On le sait, les caractéristiques génétiques de chaque individu jouent un rôle important dans la survenue de tumeurs malignes. Mieux cerner l'hérédité de chacun constitue donc un premier pas.

De nombreux développements sont également en cours pour éva-

luer, par de simples prélèvements sanguins, les risques d'apparition de tumeurs. Mieux identifier les lésions pré-cancéreuses, ou connaître mieux le microbiote intestinal des individus – autrement dit l'ensemble des micro-organismes qui y vivent –, semblent également être des voies prometteuses.

L'exposome constitue aussi une notion particulièrement intéressante. Le concept a été inventé aux États-Unis par le docteur Christopher Wild, en 2005. Il s'agissait de créer un outil méthodologique permettant d'évaluer l'exposition de chacun à des facteurs extérieurs dont l'absorption par l'organisme peut provoquer des altérations fonctionnelles diverses et notamment, des cancers.

« Cette notion englobe les principaux facteurs environnementaux : qualité de l'air, alimentation, exposition au soleil, tabac, environnements spécifiques professionnels, etc. », explique Jean Feunteun, professeur émérite à l'Université Paris-Saclay, qui poursuit : *« mais lorsqu'on parle d'exposition, on doit prendre en compte le terrain c'est-à-dire les caractéristiques individuelles des sujets exposés. Les dangers des UV sont ainsi très variables selon le type de peau. De la même façon, l'exposition à des polluants dans la petite enfance, voire in utero, peut provoquer des effets plus importants que si elle intervient à l'âge adulte ».*

Le chemin est encore long pour concevoir un indice synthétique de toutes les expositions auxquelles un individu est soumis. Mais rien n'empêche, déjà, de se livrer à des estimations partielles et assez simples : le nombre de paquets de cigarettes fumés dans la vie, un questionnaire simple sur l'alimentation ou l'activité physique, l'étude du lieu de vie – et partant, de l'exposition aux polluants de l'air –, peuvent constituer, pour un médecin, des éléments lui permettant d'évaluer un potentiel surrisque de son patient. Encore convient-il de synthétiser toutes ces informations pour les rendre opérationnelles.

Telle est la mission du programme Interception que **Suzette Delaloge** (➤ grand témoin) a mis au point à Gustave Roussy (Villejuif).

« Il nous faut passer à une prévention 2.0 »

Dr Suzette Delaloge,
oncologue médicale
et directrice du programme
de prévention personnalisée
Interception à Gustave
Roussy (Villejuif)

Vous avez mis au point à Gustave Roussy le programme Interception. De quoi s'agit-il ?

22

Le constat de départ est que nous sommes toujours dans une version 1.0 de la prévention des cancers : c'est une prévention subie, parfois culpabilisante – par exemple pour le tabac – et identique pour tout le monde. Elle est en outre fractionnée : le médecin qui voit une patiente pour une mammographie ne lui dira rien sur sa consommation de tabac ou son éventuel surpoids, qui constituent pourtant des facteurs avérés de surrisque. Résultat : les politiques de prévention ne sont pas assez efficaces et l'adhésion de la population est en baisse. Il est temps de passer à une version 2.0.

En quoi consiste-t-elle ?

L'idée est de repérer les personnes qui sont en risque élevé pour les 5 ans à venir : il est plus facile de mobiliser les individus pour un objectif à court terme qu'à 10 ou 20 ans. Nous proposons aux médecins traitants de remplir un questionnaire en ligne assez simple avec leurs patientes et patients : il prend en compte, par exemple, la consommation de tabac, les expositions diverses, la densité mammaire, etc. Les personnes présentant un surrisque significatif peuvent alors nous être directement adressées. Nous les invitons à une journée « interception » organisée sur le site de

Gustave Roussy (Villejuif). Elles participent à des consultations individuelles mais aussi à des ateliers en petits groupes où des coachs leur expliquent comment adapter leur alimentation et leur activité physique. C'est très participatif, ludique et jamais culpabilisant. Ensuite, nous proposons des parcours de suivi et de dépistage personnalisés, qui se font au maximum en médecine de ville, avec toutefois la possibilité de nous joindre rapidement à la moindre inquiétude. Nous avons également mis en place un outil digital qui se veut agile et permet aux personnes d'organiser leur suivi ou de contacter directement un professionnel en cas d'inquiétude.

Quel est le succès de l'opération ?

Les quelque 1300 personnes que nous avons reçues depuis janvier 2021 semblent extrêmement satisfaites de l'accueil et du suivi que nous leur avons proposé. En outre, cet outil permet de repérer plus tôt les éventuelles tumeurs et donc d'intervenir à un stade précoce. Notre objectif est de réduire de 30 % au moins l'incidence des cancers avancés. Nous avons pu mettre en place des mesures de diminution des risques chez la plupart des personnes, et un suivi personnalisé efficace, avec des premiers résultats très encourageants d'adhésion des personnes.

Les professionnels de ville ont un rôle majeur à jouer dans ce nouveau parcours de santé, entre autres pour garantir une équité d'accès.

Quelles sont les perspectives de développement ?

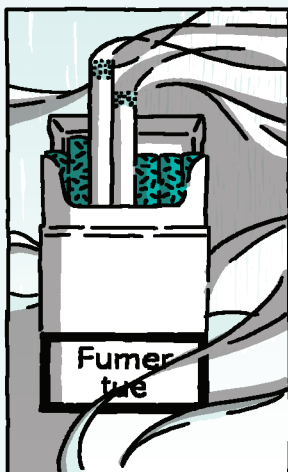
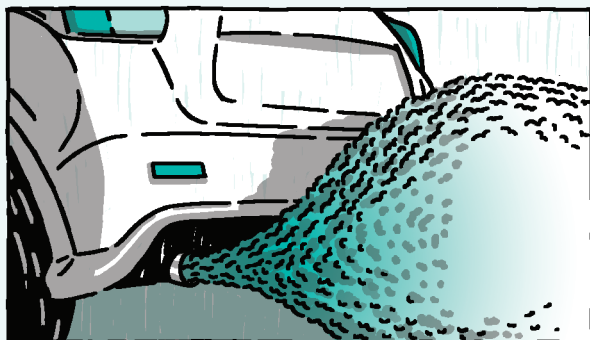
Nous avons commencé par recevoir les personnes présentant un risque élevé de développer des cancers du sein, des voies ORL, du côlon, du poumon, ou ayant été exposées à des substances toxiques pendant l'enfance. Nous allons bientôt inclure le cancer du pancréas et les hémopathies. Géographiquement, le programme devrait, dès 2023, être opérationnel à Rennes, Lyon et Bordeaux.

LA PRÉVENTION SE RÉINVENTE

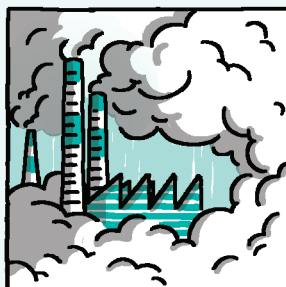
Aujourd'hui



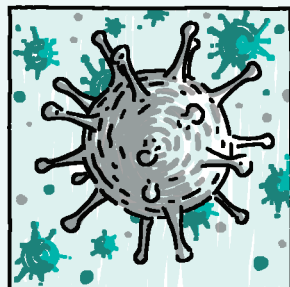
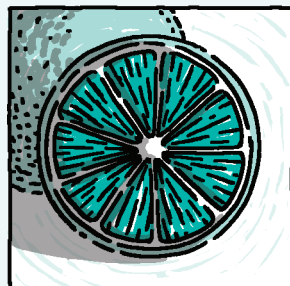
40% des cancers
sont évitables



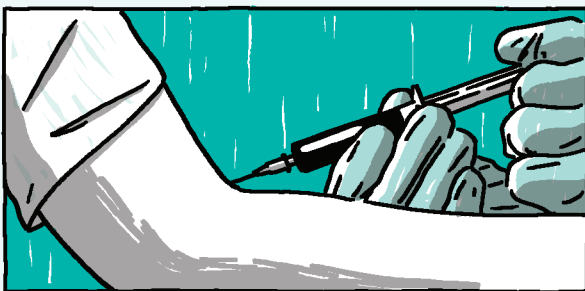
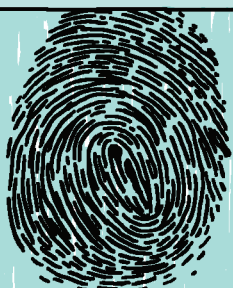
3 familles de facteurs
de risque, le tabac toujours
en tête



Une politique publique
de prévention encore
perfectible

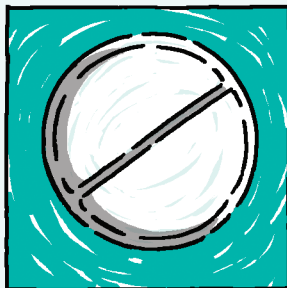
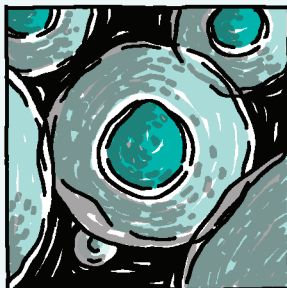


Questions pour la recherche

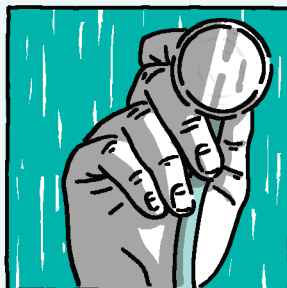
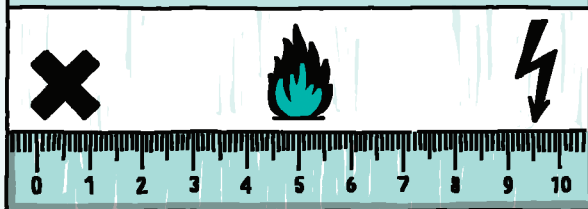


Comment personnaliser la prévention?

Comment établir un profil de risque individuel?



Comment mesurer son « exposome »
(exposition à des facteurs toxiques)?



Quand le politique se mêle de cancer

Paradoxalement, le cancer n'est apparu qu'assez tardivement dans le viseur des politiques publiques. « *Les premières initiatives structurées de lutte contre la maladie sont le fait d'initiatives privées* », explique Éric Solary, médecin-chercheur à Gustave Roussy (Villejuif) et administrateur de la Fondation ARC. En 1918 est ainsi créée la Ligue franco-anglo-américaine contre le cancer, par Justin Godart, qui avait été sous-secrétaire d'État à la santé entre 1915 et 1918. Reconnue d'utilité publique en 1920, elle devient Ligue française contre le cancer en 1927 et mène tout à la fois des actions d'aide aux malades, de prévention mais aussi de soutien à la recherche et de lobbying auprès des décideurs politiques.

Quelques années plus tard, c'est à un médecin, et non à un politique, qu'il revient de créer le premier centre anti-cancéreux français : le centre anti-cancéreux de la banlieue parisienne, fondé par Gustave Roussy à Villejuif (Val-de-Marne).

Il faudra attendre les ordonnances de 1945 pour que la puissance publique prenne sa première décision structurante : la création des Centres de lutte contre le cancer. Une vingtaine d'établissements de santé, privés mais à but non lucratif, et de caractère hospitalo-universitaire, sont chargés de traiter exclusivement les cancers, de manière pluridisciplinaire, avec des missions de prévention, de soin, de recherche et d'enseignement. « *La plupart existaient déjà, mais se voient ainsi reconnus, labellisés, et financés* », explique Gilbert Lenoir, professeur émérite à l'Université Paris-Saclay, vice-président de la Fondation ARC et, notamment, ancien directeur de la recherche de Gustave Roussy. En 1962 est créée l'Association pour la recherche sur le cancer, qui deviendra plus tard la Fondation ARC et dont l'objet est de lutter contre le cancer par la recherche.

Il faudra attendre 2003 pour que se mette en place une poli-

tique étatique structurée de lutte contre le cancer : Jacques Chirac, alors Président de la République, lance le premier Plan cancer. Il vise à mobiliser les acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, de l'organisation des soins, de la recherche, de l'accompagnement du patient et de ses proches et de l'après-cancer. C'est lui, notamment, qui généralise le dépistage organisé du cancer du sein, et expérimente celui du cancer colorectal. Des critères définissant le standard minimum de qualité dans la prise en charge sont établis, les établissements de santé devant satisfaire à ces critères pour être autorisés à traiter des malades atteints de cancer. Sept cancéropôles sont mis en place pour animer la recherche sur le cancer en régions. Et il crée en 2005 l'Institut national du cancer, une agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer et de piloter les Plans.


Deux autres Plans cancer ont succédé jusqu'à ce que soit annoncée, en 2021, toujours par le Président de la République, la Stratégie décennale de lutte contre le cancer. Elle est construite autour de quatre axes : améliorer la prévention, limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous.

La même année, l'Europe lance de son côté le premier Plan européen pour vaincre le cancer. Il s'articule autour de quatre domaines d'action clés (la prévention, la détection précoce, le diagnostic et le traitement, la qualité de vie des patients et des personnes ayant été traitées) et comprend dix initiatives phares – dont la création d'une plateforme destinée à la recherche sur le cancer. Il bénéficie d'un montant total de 4 milliards d'euros et s'est fixé un objectif chiffré : réduire de 3 millions le nombre de décès par cancer entre 2021 et 2030.

« Le cancer est une maladie modèle »

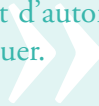
Pr Gilbert Lenoir, professeur émérite à l'université Paris-Saclay, ancien directeur de la recherche de Gustave Roussy (Villejuif) et vice-président de la Fondation ARC.

28



Le cancer est une maladie fréquente, pour laquelle se développent énormément d'innovations nécessitant un pilotage précis des investissements. Cela représente un défi important pour les pouvoirs publics. Mais le cancer est aussi une maladie modèle : si on arrive à bien le prendre en charge, cela signifie que le système de santé du pays s'améliore. Les Plans cancer successifs ont joué un rôle important sur plusieurs aspects : tout d'abord, ils ont favorisé une vision globale du cancer, avec notamment, une meilleure prise en compte des attentes des patients et des proches. Il n'est plus désormais tabou de parler du cancer. Les plans ont aussi permis d'intégrer cette maladie dans une vision sociale et sociétale, et pas seulement médicale. Les Plans cancer ont également contribué à améliorer l'offre de soins : par exemple, en matière chirurgicale, les chirurgiens doivent avoir une grande expérience et opérer dans des établissements ayant une large pratique de ces actes. Enfin, l'on a fait en sorte de fonctionner sur le mode d'un réseau qui irrigue de connaissances et de bonnes pratiques tous ses membres. Cette politique est loin d'être généralisée en Europe.

En Allemagne, par exemple, la spécialité de cancérologie n'existe pas : le médecin est spécialiste d'un organe, l'approche pluridisciplinaire est donc un peu plus limitée. La philosophie des Plans cancer français a largement inspiré le Plan cancer mis au point par l'Union Européenne en 2021. L'Europe n'a normalement pas de compétence en matière de santé, mais la pandémie de Covid-19 a contribué à changer les mentalités : on s'est aperçu que, pour certains aspects du moins, la prise en charge de la maladie dépassait les frontières et que l'Europe manquait cruellement d'autonomie en matière de santé. Cet effort est donc à saluer.



2

DÉFI

Les nouveaux outils du diagnostic précoce

Nos remerciements aux experts que nous avons interrogés pour la rédaction de ce chapitre :

Dr Catherine Alix-Panabières, enseignante-chercheuse, cheffe d'équipe de recherche en cancérologie au CHU de Montpellier, directrice du laboratoire Cellules Circulantes Rares Humaines (LCCRH).

Dr Geneviève Almouzni, directrice honoraire du centre de recherche de l'Institut Curie (Paris), directrice de recherche classe exceptionnelle au CNRS, spécialiste de l'épigénétique.

Dr Philippe-Jean Bousquet, médecin de santé publique, spécialiste d'épidémiologie - biostatistique, directeur de l'Observation, des Sciences des données et de l'Évaluation à l'Institut national du cancer.

Détecter, à partir d'un simple test sanguin, jusqu'à 50 types de cancers chez des personnes apparemment saines : la démarche semblait impossible il y a encore peu de temps. Elle pourrait se généraliser d'ici à quelques années, si l'on en croit les résultats prometteurs d'une grande étude, baptisée Pathfinder, présentée lors du récent congrès organisé par l'ESMO, la Société européenne d'oncologie médicale, en septembre 2022 à Paris.

Le sujet du diagnostic précoce fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. Et pour cause : plus un cancer – ou une rechute de cancer – sera diagnostiqué tôt, meilleures seront les chances de le traiter avec succès et avec des séquelles moindres. C'est ce que l'on appelle la prévention secondaire.

33

Tel est du reste le principe du dépistage systématique offert dans notre pays à la population générale : cancer du col de l'utérus chez les femmes dès 25 ans et, pour tous les plus de 50 ans, cancer du sein chez la femme et cancer colorectal chez l'homme et chez la femme.

Mais ces programmes de dépistage, qui sont une formidable opportunité de diagnostic précoce, ne sont pas assez suivis. Le taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus n'atteignait que 58,2 % (en 2017-2019), seulement 45,6 % pour le sein (2019-2020) et 28,9 % pour le cancer colorectal (2019-2020) !

Car le dépistage suscite, assez naturellement, une certaine crainte : celle de devoir faire face à l'annonce d'une possible tumeur cancéreuse. Il se retrouve également confronté au manque d'adhésion des populations (réticence à réaliser le test, notamment dans le cas du cancer colorectal) et plus généralement aux difficultés actuelles d'accès aux soins dans certains territoires (manque de spécialistes, de médecins traitants...). Pourtant le dépistage est utile ! Ainsi,

selon le Centre international de recherche sur le cancer en 2015, des études de cohortes réalisées dans plusieurs pays occidentaux montrent que « *les femmes ayant participé à un dépistage par mammographie présentaient une réduction du risque de décès par cancer du sein estimée à 40 %* ».

L'intérêt du dépistage du cancer colorectal ne fait pas non plus débat : il est sans aucun danger et n'entraîne quasiment aucun risque de surdiagnostic. Les tests utilisés depuis 2015 « *permettraient de réduire la mortalité par cancer colorectal de 13 à 52 % selon les études, et de diminuer son incidence de 22 %* », notait ainsi la Revue du Praticien en octobre 2018¹. Il en va de même pour le cancer du col de l'utérus : « *6 études longitudinales totalisant 1,4 million de femmes montrent une réduction de 44 % à 60 % du risque de cancer invasif du col* », notait ainsi la Haute Autorité de Santé dans un avis².

Accélérer et élargir le dépistage

34

Comment, donc, améliorer la participation aux dépistages ? Rappeler leurs droits aux personnes concernées, éventuellement par SMS, mettre au point – comme cela est désormais le cas pour le cancer colorectal – des tests moins invasifs sont autant de voies explorées. La création de centres de diagnostic rapide est également une piste suivie, par exemple, par Gustave Roussy (Villejuif). Depuis 2004, ce dernier propose un diagnostic en un jour d'éventuelles tumeurs mammaires. La démarche a été étendue aux nodules thyroïdiens et l'Institut a promis de la développer pour un nombre croissant de cancers où le diagnostic pourrait être réalisé en moins de deux semaines : cette rapidité permet de lever rapidement les doutes mais aussi d'enclencher au plus tôt les soins nécessaires.

¹ « Dépistage organisé du cancer colorectal : un bilan décevant qu'il faut améliorer ». Bernard Denis, Philippe Perrin, Isabelle Gendre. Publié le 20 octobre 2018.

² Avis de la HAS de juin 2013, « Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) ».

Par ailleurs, de nouveaux cancers et, tout particulièrement celui du poumon, pourraient être bientôt inclus dans le dispositif de dépistage national. La Haute Autorité de Santé a ainsi, début 2022, demandé à ce qu'un essai soit mené sur les personnes les plus exposées au tabac. Ce dépistage se ferait par tomodensitométrie à faible dose, autrement dit un examen radiologique en trois dimensions avec de faibles niveaux de rayonnement.

Individualiser le dépistage

D'autres voies sont en développement. La première est la personnalisation du dépistage en fonction des risques spécifiques à chaque individu : cela permettrait d'impliquer sensiblement plus les patients et, sans doute, d'augmenter l'efficacité des programmes. Tel est l'objet du programme international MyPeBS (My Personal Breast Screening) financé par l'Union Européenne, coordonné par Suzette Delaloge, de Gustave Roussy (Villejuif), et promu par Unicancer (Fédération des Centres de lutte contre le cancer). Il vise à comparer, pour le cancer du sein, l'efficacité d'une stratégie de dépistage personnalisée en fonction du risque individuel au dépistage standard. Déjà 35 000 femmes se sont portées volontaires en Belgique, Espagne, France, Israël, Italie et Royaume-Uni, l'objectif étant d'atteindre le chiffre de 56 000. Pour chacune, un score de risque polygénique, incluant 313 éléments génétiques ayant démontré leur importance dans le cancer du sein, sera calculé et s'ajoutera aux antécédents familiaux et à d'autres caractéristiques personnelles comme la densité mammaire ou le mode de vie, et permettra de proposer un suivi adapté au risque de cancer du sein ainsi évalué chez chaque femme.

Des tests sanguins prometteurs

Le deuxième grand axe de recherche est la mise au point de tests non invasifs permettant de détecter la présence de cellules cancéreuses, ou de possibles métastases, avant l'apparition de tout signe clinique. Certes, la méthode est déjà utilisée de longue date dans certains cancers : tel est notamment le cas pour le cancer de la prostate, où l'on suit l'évolution du taux de PSA (antigène spéci-

fique de la prostate) dans le sang. Cet indicateur n'est cependant pas totalement fiable. Et d'autres méthodes sont en cours de développement. Au CHU de Montpellier, le Dr Catherine Alix-Panabières a ainsi inventé, en 2010, avec son collègue Klaus Pantel du Centre médical universitaire de Hambourg, le terme et le concept de « biopsie liquide » : « à l'origine, il s'agit d'un prélèvement de sang, non invasif, qui permet d'accéder à des informations sur les éventuelles cellules tumorales circulantes », explique-t-elle. Les cellules tumorales circulantes, ou CTC, sont des cellules provenant de la tumeur cancéreuse. Plus agressives que les autres, elles se décrochent progressivement de celle-ci et atteignent, en circulant dans le sang, d'autres organes. Repérer leur existence mais aussi leur quantité permet de détecter de façon précoce d'éventuelles métastases.

Petit à petit, le champ de la biopsie liquide s'est progressivement élargi au-delà de ces CTC : « il est également possible d'avoir accès à l'ADN tumoral circulant », poursuit Catherine Alix-Panabières, « Il s'agit de l'ADN de cellules tumorales mortes. Cela présente, notamment, l'intérêt de pouvoir analyser les mutations de la tumeur et de choisir en conséquence un traitement ciblé ». C'est la technologie utilisée par l'étude Pathfinder présentée à l'ESMO. Mais on peut également repérer dans le sang la présence des vésicules extra-cellulaires, qui permettent aux cellules cancéreuses de communiquer, et bien d'autres informations encore. Au point qu'aujourd'hui, la définition de la biopsie liquide « englobe toutes les informations que l'on peut repérer dans les fluides humains, qu'il s'agisse de la salive, de l'urine, du liquide céphalo-rachidien, de la moelle osseuse, etc. », conclut Catherine Alix-Panabières.

36

Calculer des scores de risques

Mais attention, prévient-elle : pour avoir une bonne compréhension de la façon dont se comportent des tumeurs dans un corps, « il faut combiner les informations données par plusieurs de ces biomarqueurs circulants. Et cela peut varier selon le type de tumeurs et le stade d'évolution de la maladie. Il est également primordial de connaître le statut immunitaire du patient. » Cette connaissance fine

permettra d'évaluer, grâce à des algorithmes, des scores de risques et de trouver le traitement le plus adapté à chaque situation particulière. Cet aspect innovant est en cours d'étude au sein de son laboratoire.

Pour l'instant, l'usage des biopsies liquides n'en est qu'à ses débuts : le cancer du poumon est l'une des rares indications où il est d'ores et déjà validé. Pour les autres tumeurs, il n'a fait l'objet, pour l'heure, que d'études cliniques. « *Nous avons notamment étudié, avec l'Institut Curie et d'autres centres nationaux, comment adapter le traitement du cancer du sein en fonction du nombre de cellules tumorales circulantes détectées* », explique Catherine Alix-Panabières. Nul doute cependant que les tests sanguins deviendront, dans quelques années, une routine, et incluront un nombre toujours croissant de biomarqueurs circulants.

À l'Institut Curie, **Geneviève Almouzni** (➤ **grand témoin**) se propose d'aller encore plus loin en matière de détection : intervenir avant même que la tumeur n'apparaisse. C'est l'objet du programme de recherche international Lifetime, qu'elle co-préside.

« Nous pourrions bientôt intervenir avant que ne se développent des formes symptomatiques des tumeurs »

Dr Geneviève Almouzni, responsable de l'équipe de la dynamique de la chromatine à l'Institut Curie et co-présidente du programme Lifetime

Qu'est-ce-que Lifetime ?

Lifetime est une initiative de recherche portée par un consortium de chercheurs travaillant dans 53 institutions de 18 pays européens, et associant une soixantaine d'entreprises. Elle a été lancée dans le cadre d'une action européenne dans le but d'établir une feuille de route pour définir des actions futures. L'idée force développée est de comprendre quand des anomalies surviennent dans une cellule pour être en mesure d'intervenir aussi tôt que possible. Dans beaucoup de pathologies, les symptômes sont observés à un moment où la maladie est déjà bien avancée. Les nouvelles technologies permettent d'envisager que l'on détecte beaucoup plus tôt les développements anormaux pour tenter d'empêcher que ne surviennent des formes symptomatiques.

Comment cela serait-il possible ?

On peut envisager que des analyses systématiques de sang ou d'urine donnent des indications sur les défauts engagés. De la même façon que l'on contrôle régulièrement son taux de cholestérol, l'on pourrait, à l'avenir, suivre de manière régulière, tout au long de la vie, de nouveaux marqueurs. Dans un avenir un peu plus lointain, on peut même envisager que chacun contrôle ses propres paramètres lui-même, de la même façon que l'on réalise aujourd'hui des auto-tests Covid-19. En cas d'anomalie, l'on interviendrait alors directement sur la cellule concernée, soit pour la reprogrammer, soit pour l'éliminer.

De quoi dépend le succès de cette initiative visant à développer le programme de recherche ?

Il nécessite la collaboration entre de très nombreux acteurs : des biologistes, des mathématiciens, des spécialistes de l'intelligence artificielle, d'autres maîtrisant les modèles dérivés de patients, des chercheurs en imagerie médicale, et des sociétés privées. Nous devons en outre mener une réflexion sur l'éthique qui doit accompagner ce type de changement dans la manière de lutter contre la maladie : comment, par exemple, assurer l'égalité de traitement entre les personnes qui souhaitent connaître leur risque de développer une tumeur et ceux qui ne le souhaitent pas ? La feuille de route définit donc un programme extrêmement ambitieux qui va nécessiter des moyens.

Lifetime ne concerne pas seulement la lutte contre le cancer. Comment expliquez-vous son champ d'applications ?

Nous avons déjà pu identifier comment certaines cellules changent de trajectoire et de mécanisme. Et dans certains cas, nous avons constaté que certains mécanismes semblent être communs à différentes maladies. Par exemple, si certains mécanismes moléculaires sont dérégulés sur une cellule, selon le contexte, cela peut donner lieu à un cancer ou à une maladie neuro-dégénérative. Mener ce travail de recherche de manière décloisonnée représente donc une approche extrêmement enrichissante.

39

Où en sont les recherches ?

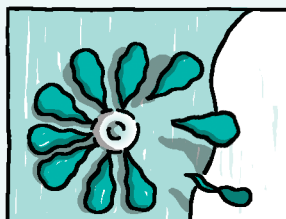
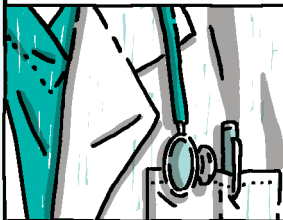
L'ambition de ce programme avec les soutiens nécessaires s'échelonne sur une dizaine d'années car nous avons plusieurs défis à relever. Il s'agit, notamment, de comprendre les types cellulaires et leur état mais il est également primordial de former nos chercheurs pour qu'ils puissent interagir avec des collègues de différents horizons afin de faire aboutir les recherches. La mise en place d'un écosystème fédéré permettant les échanges de données constitue également un défi important.

LES NOUVEAUX OUTILS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE

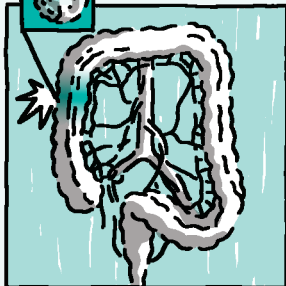
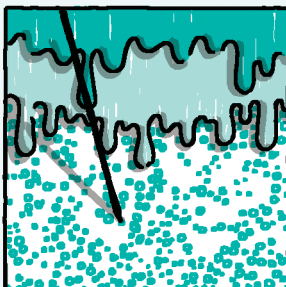
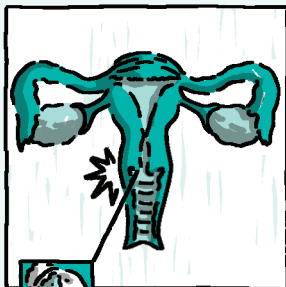
Aujourd'hui



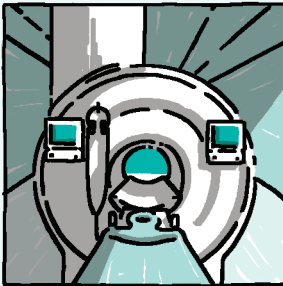
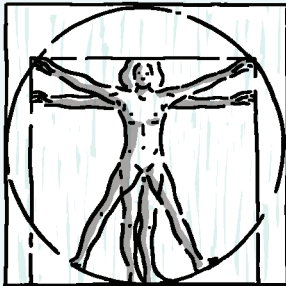
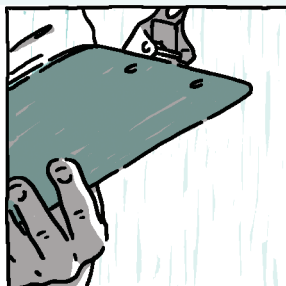
Diagnostic précoce,
plus de guérisons,
moins de séquelles



Une politique publique
de dépistage pas
assez suivie



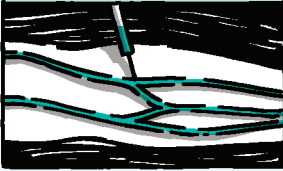
La mise en place
du « diagnostic en un jour »



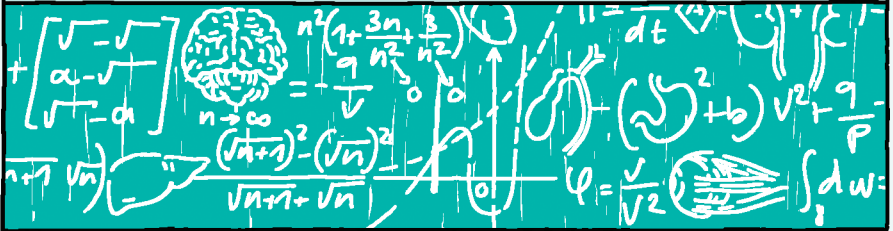
Questions pour la recherche



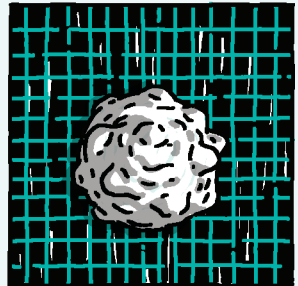
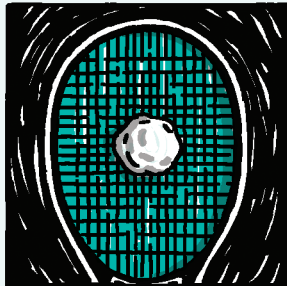
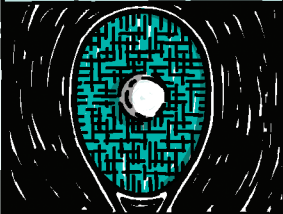
Quels nouveaux outils
pour le dépistage?
(biopsie liquide)



Comment personnaliser le dépistage?



Sera-t-il possible
d'«intercepter» les cancers?



Big data et intelligence artificielle, incontournables alliés de la recherche

42

Informaticiens et mathématiciens occupent désormais une place de choix dans la recherche en cancérologie. Et pour cause : qu'il s'agisse du dépistage, du diagnostic, des traitements, et même de l'après-traitement, l'intelligence artificielle occupe une place croissante. Ainsi, remarquait dans une récente publication de la Fondation ARC¹ le Professeur Éric Deutsch, chef du département de radiothérapie de Gustave Roussy (Villejuif), des résultats d'études ont montré l'aide précieuse que pouvait apporter un logiciel doté d'intelligence artificielle (IA) pour assister les dermatologues dans le diagnostic des mélanomes à partir d'images de grains de beauté.

Catherine Alix-Panabières le constate elle-aussi : les nouvelles technologies vont aider les chercheurs à mieux savoir quels biomarqueurs et quels indicateurs témoignant du statut immunitaire du patient surveiller. Et, comment, à partir de ces données, mieux calculer un « score de risque » individualisé. Mais pour générer ces conclusions, il faudra analyser des quantités massives de données en utilisant les nouveaux outils de la science des données.

L'intelligence artificielle a également son rôle à jouer dans le choix des meilleurs traitements à administrer : d'un côté, les nouvelles technologies – tel le séquençage génétique – permettent de mieux connaître l'extrême diversité des tumeurs, mais aussi du micro-environnement tumoral et du système immunitaire. De l'autre, se développent de nouveaux traite-

¹ 100% Recherche, mai 2021. « Intelligence artificielle, une place grandissante en oncologie »

ments prometteurs. Mais ces derniers, à l'image de l'immunothérapie, sont souvent de plus en plus ciblés et leur efficacité est restreinte à certains patients. Il faudra donc s'appuyer sur l'analyse de données massives pour identifier les paramètres qui guideront le choix thérapeutique aussi précisément que possible.

Entrepôts de données

Il est donc indispensable de collecter des données fiables, et standardisées, tant sur les malades (antécédents, comorbidités, etc.) que sur les molécules, actes chirurgicaux ou types de radiothérapie qui leur sont administrés : cela permet de mieux évaluer l'efficacité des différents types de parcours de traitements en fonction des pathologies. Pour compiler toutes ces données, l'intelligence artificielle est une aide précieuse. « Elle permet par exemple, explique Philippe-Jean Bousquet, directeur de l'Observation, des Sciences des données et de l'Évaluation à l'Institut national du cancer, de constituer des « clusters », autrement dit, des groupes de patients partageant des caractéristiques communes ». Il devient alors plus facile de déterminer dans quelles situations un traitement donné a le plus de chance d'être efficace.

Toutefois, aussi remarquables soient ces premiers résultats, l'intelligence artificielle n'a rien de magique. Sans un très important travail en amont permettant la collecte de données fiables et harmonisées, elle est totalement impuissante. Ainsi, « pour qu'une IA reconnaisse un mélanome parmi des grains de beauté, des dermatologues ont dû fournir au logiciel un nombre incalculable d'images très diverses et précisément annotées (peaux blanches, noires, grains de beauté de toutes tailles et formes, position de la lésion cancéreuse éventuelle...) », détaille le Professeur Éric Deutsch. D'où l'intérêt du concept, en plein développement, des « entrepôts de données », qu'explique Philippe-Jean Bousquet.

« Il est essentiel de rendre les données interopérables »

Dr Philippe-Jean Bousquet,
directeur de l'Observation,
des Sciences des données
et de l'Évaluation à l'Institut
national du cancer

44

En général, les chercheurs collectent des données pour une étude, mais ne se soucient pas suffisamment, ensuite, de les consigner, de les rendre interopérables et de les mettre à disposition de tiers. Or la valeur de la donnée va largement au-delà de la valeur de l'étude. Elle peut être très utile à un autre acteur ayant un objectif tout autre. D'où l'intérêt de consigner toutes les données dans des entrepôts, où elles sont accessibles à toute la communauté de recherche. À l'INCa, nous en avons constitué un, la plate-forme de données en cancérologie de l'INCa. D'ores et déjà, cette base contient toutes les données relatives au cancer du Système national de données de santé (SNDS), géré par l'Assurance Maladie. Il s'agit notamment des informations concernant la consommation de soins des quelque 10 millions de personnes ayant été atteintes d'un cancer depuis 2010. Cela représente l'équivalent de 1 000 fichiers Excel, comportant chacun 4 500 colonnes différentes et 30 milliards de lignes !

À ces informations s'ajoutent, petit à petit, celles de la bonne vingtaine de registres des cancers existants en France. Ceux-ci recueillent les informations sur tous les cancers apparais-

sant dans une zone géographique précise. Cela permet de faire l'analyse détaillée des parcours de soins en fonction des différents types de cancers.

Nous travaillons aussi sur la standardisation des documents médicaux concernant les patients atteints d'un cancer, le fameux "DCC" (dossier communicant de cancérologie). En effet, le parcours de soin de chaque patient implique en général le passage dans de multiples structures, ce qui ne simplifie pas la tâche. D'où l'importance de mettre en cohérence tous les entrepôts de données mis en place, notamment par les hôpitaux, et d'en constituer de nouveaux. Tel est le défi qu'entend relever le "Health Data Hub" ou Plateforme des données de santé (PDS), créée au niveau national en novembre 2019 pour faciliter le partage des données de santé.

La démarche prendra du temps. Il faut non seulement convaincre les chercheurs publics, mais aussi le secteur privé. C'est pourquoi nous sommes fiers d'être arrivés, dans ce domaine, à une première réalisation : en 2021 a été constituée la FIAC, Filière intelligence artificielle et cancer, dotée d'un budget de 16 millions d'euros pour 5 ans. Ce partenariat public-privé regroupe les autorités sanitaires, représentées par l'Institut national de cancer et le Health Data Hub, et 10 membres de l'industrie de santé : Amgen, AstraZeneca, Janssen-Cilag, MSD France, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche Diagnostics France, l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) et France Biotech, désormais rejoints par BMS - Bristol Myers Squibb. Avec un objectif : comprendre les besoins en données et en recherche de chacun des partenaires, et verser les données collectées dans la Plateforme de données en cancérologie de l'INCa.



DÉFI

3

**Âge et cancer :
mieux comprendre
une relation
ambiguë**

Nos remerciements aux experts que nous avons interrogés pour la rédaction de ce chapitre :

Patricia Blanc, fondatrice de l'Association Imagine for Margo et porte-parole du Collectif GRAVIR.

Dr Franck Bourdeaut, pédiatre oncologue à l'Institut Curie (Paris), chef d'équipe au laboratoire RTOP (Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique).

Rose Fromont, présidente de l'Association Philanthropique de Parents d'Enfants atteints de Leucémie ou autres cancers (APPEL) et membre du Collectif GRAVIR.

48

Dr Denis Lacombe, chercheur clinicien, directeur général de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC).

Pr Éric Solary, professeur d'hématologie à la faculté de médecine Paris-Saclay, médecin chercheur, directeur de la recherche (2011-2020) à Gustave Roussy (Villejuif), administrateur et président du Conseil scientifique (2012-2022) de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

Pr Pierre Soubeyran, oncologue médical et directeur de la recherche de l'Institut Bergonié (Bordeaux), Professeur des Universités-Praticien Hospitalier à l'Université de Bordeaux.

Pr Éric Vivier, docteur en sciences, professeur d'immunologie à Aix-Marseille et praticien hospitalier à l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille, directeur scientifique d'Innate Pharma et coordinateur du cluster Marseille Immunopôle.

Le cancer est une maladie du vieillissement, entend-on souvent dire. Et de fait, « l'âge moyen du diagnostic se situe entre 60 et 70 ans », explique Éric Solary, médecin-chercheur à Gustave Roussy (Villejuif) et administrateur de la Fondation ARC.

Rien d'étonnant, donc, que le nombre de cas déclarés augmente à mesure que progresse la proportion de personnes âgées dans la population. « *La pyramide mondiale des âges commence à ressembler à un champignon atomique : le nombre de personnes de plus de 85 ans va être multiplié par trois d'ici 2040 dans le monde !* », résume Pierre Soubeyran, oncogériatre et directeur de la recherche de l'Institut Bergonié à Bordeaux.

Mais ce constat ne reflète qu'une partie de la réalité. En témoignent les cancers pédiatriques, qui, s'ils restent – et heureusement – marginaux (environ 1 % des cancers), ne sont pas pour autant rarissimes. Certaines tumeurs semblent par ailleurs être plus fréquentes dans des catégories d'âge très spécifiques : il en va ainsi des cancers du sein dits « triple négatifs », qui touchent plus fréquemment les femmes de moins de 40 ans.

Autrement dit : la maladie paraît prendre des allures différentes selon l'âge. Pourquoi ? Quelles en sont les conséquences au niveau de la stratégie de détection, mais aussi des thérapies mises en œuvre ? Mieux comprendre les mécanismes de l'âge comporte aussi des conséquences concrètes pour la recherche et les industries de la santé : il devient indispensable de mener des essais cliniques dédiés, englobant des patients très jeunes ou, au contraire, âgés.

Pédiatrie : des cancers très spécifiques

Cet impératif est tout particulièrement indiqué en matière de cancers pédiatriques. « *Les tumeurs qui touchent de jeunes enfants sont souvent très spécifiques : elles se développent à partir de tissus en cours de maturation qui comportent encore des cellules immatures d'origine embryonnaire* », explique Franck Bourdeaut, pédiatre oncologue à l'Institut Curie. La moitié des tumeurs pédiatriques concerne des leucémies, une part importante touche le cerveau et les sarcomes sont également surreprésentés. « *Mais sur les 2 000 nouveaux cas de cancers d'enfants recensés en France chaque année, on dénombre une centaine de maladies différentes. Chacun de ces cancers est donc une maladie rare* », insiste le médecin.

Et de poursuivre : « *une autre caractéristique des cancers pédiatriques est qu'ils comportent généralement un nombre de modifications génétiques peu élevé* ». À l'inverse, un mélanome malin de l'adulte implique de très nombreuses modifications induites par le cumul de séances d'exposition au soleil pendant des années provoquant, à chaque fois, une petite modification génétique de l'épiderme.

50

La troisième spécificité des cancers pédiatriques tient, naturellement, à l'âge des enfants : « *Ces cancers apparaissent dans un organisme en développement. La capacité de cet organisme à tolérer les médicaments est différente de celle de l'adulte et il faut porter une attention extrême aux éventuels effets toxiques qui affecteraient le développement normal de cet organisme* », résume l'oncologue.

Ces particularités ont des conséquences concrètes. Au niveau de la prévention et du dépistage, tout d'abord. « *Les enfants ne boivent pas d'alcool, ne fument pas et ne se sont pas encore beaucoup exposés au soleil. La part de risque évitable est donc faible voire nulle. Quant au diagnostic précoce, il nécessite de mieux comprendre pourquoi les plus jeunes développent des tumeurs, et d'identifier notamment les anomalies génétiques constitutives qui prédisposent au développement de ces tumeurs pour permettre leur détection, la mise en place d'une surveillance et un diagnostic précoce du cancer* », résume Patricia Blanc, présidente-fondatrice de l'association Imagine for Margo

et porte-parole du Collectif GRAVIR (un rassemblement dédié à l'oncopédiatrie co-créé par 11 organisations, dont la Fondation ARC) qui œuvre pour accélérer la recherche sur les cancers des enfants.

Une recherche encore à développer

Ces caractéristiques ont un effet direct en matière de thérapeutique. Si la recherche académique s'organise efficacement au niveau européen pour mieux comprendre les cancers de l'enfant, il est parfois difficile de mobiliser l'industrie du médicament pour des maladies qui sont rares. C'est pourquoi la réglementation, notamment européenne, tente d'inciter, voire de contraindre les industriels à développer des molécules spécifiquement dédiées aux jeunes publics.

Car de nouvelles solutions thérapeutiques sont tout à fait envisageables. « *Puisque des anomalies génétiques constitutives peuvent être le terrain d'un cancer pédiatrique, et que son développement est dû à l'acquisition de nouvelles anomalies dans des cellules de l'organisme, les cibles existent* », explique Franck Bourdeaut.

Encore s'agit-il de les répertorier. C'est dans ce but qu'a été lancée, il y a quelques années, l'étude internationale MAPPYACTS, soutenue par l'INCa, la Fondation ARC et Imagine for Margo. Elle visait à réaliser le séquençage moléculaire de tumeurs pédiatriques en rechute ou réfractaires aux traitements. Dans plus de deux cas sur trois, cela a permis de trouver une ou plusieurs anomalies génétiques susceptibles d'être ciblées par un nouveau médicament ! Ce programme est désormais clos mais la recherche de solutions thérapeutiques nouvelles se poursuit, notamment en s'appuyant sur le programme public France Médecine Génomique 2025. Une fois des anomalies identifiées par MAPPYACTS ou d'autres programmes de génotypage des tumeurs, le programme AcSé-eSMART a pour objectif d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'administration de médicaments innovants sur la base des anomalies moléculaires identifiées dans les tumeurs des enfants, des adolescents et des jeunes adultes qui sont en échec thérapeutique ou en récurrence.

Enfin, la France pilote depuis septembre 2022 le programme UNCAN.eu (UNderstand CANcer) : il entend créer une plateforme européenne regroupant l'ensemble des données destinées à mieux comprendre les cancers. Parmi ses six axes de recherche promus par cette plateforme, l'un concerne spécifiquement les cancers de l'enfant et de l'adolescent. Les recherches qui en découleront devraient permettre d'envisager assez rapidement des progrès.

Un suivi à long terme à organiser

Mais soigner un enfant ne se résume pas à lui administrer un traitement. Cela exige aussi une prise en considération de la dimension psychologique et sociale de la maladie et des soins qu'elle entraîne : le besoin d'accompagnement est immense. D'où l'intérêt des unités dédiées, comprenant des pédiatres, des coordonnateurs de soins, des éducateurs, des psychologues, des infirmiers et des infirmières spécialisés. De plus en plus souvent se créent également des services spécifiques pour les adolescents et jeunes adultes (AJA), qui peuvent avoir du mal à trouver leur place avec de très jeunes enfants ou des patients adultes. Mais cela ne suffit pas, estime Rose Fromont, présidente de l'APPEL (Association Philanthropique de Parents d'Enfants atteints de Leucémie ou autres cancers, membre du Collectif GRAVIR), basée à Lyon. « *Il est indispensable d'organiser aussi le suivi des parents et des fratries. Lorsqu'un enfant est malade, toute la famille est impactée. Et cette maladie peut provoquer des dégâts psychologiques importants notamment chez les frères et sœurs, qui peuvent se trouver oubliés pendant le traitement* ».

52

Enfin, si l'on parvient aujourd'hui à guérir 80 % des cancers de l'enfant, l'enjeu est non seulement d'arriver à traiter les cancers de mauvais pronostic mais aussi de réduire les effets secondaires et séquelles des traitements. Le monde médical et la collectivité doivent ainsi organiser le suivi à long terme des enfants et adolescents soignés pour un cancer et devenus adultes. « *Les deux tiers des enfants seront porteurs de séquelles, plus ou moins importantes* », rappelle Patricia Blanc. Leur suivi et leur prise en charge après les traitements – notamment la prise en compte du surrisque de

cancer secondaire – restent un grand défi. Et les enfants devenus adultes n'ont pas seulement besoin d'un accompagnement médical. « *On ne grandit pas de la même façon lorsque l'on a survécu à un cancer enfant. Il faut aider ces jeunes à se construire, en termes psychologiques, sociaux, éducatifs* », estime Rose Fromont. Encore s'agit-il d'imaginer des modalités de suivi adaptées : car beaucoup de jeunes sont fatigués de l'hôpital. Des études sont en cours, visant à évaluer les besoins spécifiques de ces enfants en grandissant.

Avec l'âge, le développement de pathologies multiples

Si les tumeurs pédiatriques représentent un défi pour la recherche, soigner les personnes âgées n'est pas non plus simple. « *Ces dernières se trouvent souvent dans des situations complexes, car elles cumulent fréquemment plusieurs pathologies : les deux tiers des plus de 70 ans ont au moins deux maladies simultanées, cancer inclus, et 30 à 50 % des plus de 65 ans avec cancer ont au moins une autre comorbidité (environ 30 % dans le cas des cancers du sein, environ 50 % dans les cancers du poumon)¹. Cela signifie que ces malades prennent des médicaments qui sont eux-mêmes générateurs de complications, voire d'hospitalisations* », explique Pierre Soubeyran.

Peuvent aussi apparaître des syndromes liés à l'âge, comme la baisse de la mobilité, le déficit nutritionnel, la dépendance, des troubles cognitifs, etc. « *Parce que ce sont des situations complexes qui posent des problèmes d'interprétation, les patients les plus âgés sont rarement inclus dans les essais cliniques. Les laboratoires cherchent à avoir une population d'étude homogène pour extrapoler les résultats* », remarque le chercheur. En conséquence, « *c'est en étudiant la réponse des patients jeunes que l'on détermine le traitement à administrer aux plus âgés !* »

¹ Sources : pour le premier chiffre, Epidemiology of multimorbidity and implications for healthcare, research, and medical education: a cross-sectional study, Karen Barnett and alii. www.thelancet.com Vol 380 July 7, 2012 ; Pour le second : Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2010, Featuring Prevalence of Comorbidity and Impact on Survival Among Persons With Lung, Colorectal, Breast, or Prostate Cancer. Brenda K. Edwards and alii. Cancer May 1, 2014. American Cancer Society.

La gériatrie, un outil pour l'oncologue

Pour autant, la recherche n'a pas dit son dernier mot. Les oncologues utilisent ainsi de plus en plus fréquemment des outils développés par les gériatres. Nutrition, vie quotidienne, troubles cognitifs, activités motrices, troubles dépressifs : ces derniers ont mis au point des batteries de tests qui leur permettent d'évaluer l'état de leurs patients. « *Or, on a montré que la plupart de ces outils avaient une certaine valeur prédictive sur l'évolution du cancer chez les personnes concernées* », poursuit Pierre Soubeyran. Ainsi, un mauvais état nutritionnel et une grande difficulté à se lever et à marcher constituent des facteurs de risque aussi élevés pour une personne âgée que l'état métastatique de la tumeur.

Pour qu'un traitement produise un effet favorable, agir sur ces facteurs de risque est donc primordial. C'est pourquoi des recherches sont en cours pour étudier l'intérêt d'interventions gériatriques, par exemple un suivi nutritionnel ou une kinésithérapie, en amont, ou parallèlement aux traitements anticancéreux.

54

De plus en plus s'impose la nécessité d'une prise en charge globale des patients âgés : puisqu'ils souffrent souvent de plusieurs pathologies, il est en effet crucial de considérer leur santé avec une approche large dans laquelle on intègre le traitement de leur cancer. Plusieurs projets émergent dans ce sens pour mesurer l'intérêt d'une telle prise en charge sur la qualité de vie et la santé des patients âgés. Dans ces études, les patients sont suivis par des équipes pluridisciplinaires et l'on y observe également l'émergence d'applications numériques dédiées aux malades, aux aidants ou aux soignants.

Âge biologique et âge civil

Tout le monde ne vieillit pas de la même façon. Des recherches en cours devraient permettre dans les 10 ans qui viennent de mesurer un âge biologique distinct de l'âge civil. Cette information permettra de guider le choix thérapeutique en indiquant la capacité de l'organisme à supporter tel ou tel traitement.

Par ailleurs, les chercheurs se penchent de plus en plus sur les spécificités des tumeurs du grand âge. Si l'on sait, depuis longtemps déjà, que les cancers du sein des femmes âgées sont plus souvent hormonodépendants que ceux des plus jeunes, l'on connaît en effet encore mal le lien entre l'âge et les caractéristiques moléculaires de la tumeur.

Enfin, le vieillissement en tant que tel est un facteur favorisant l'apparition des tumeurs. Les cellules porteuses d'altérations génétiques s'amplifient et accumulent de nouvelles altérations génétiques au cours des années. Parallèlement, la sénescence des cellules normales qui caractérise le vieillissement génère un climat inflammatoire qui favorise cette expansion des cellules mutées et la survenue de nouvelles altérations. Ce sont ces liens entre cancer et vieillissement qu'investigue, notamment, le Pr **Éric Solary** (>grand témoin).

« Il faut mieux comprendre les mécanismes du vieillissement »

Pr Éric Solary, médecin-chercheur à Gustave Roussy (Villejuif) et administrateur de la Fondation ARC.

Vous vous intéressez tout particulièrement à la problématique de l'âge dans le cancer. Pourquoi est-il important pour la recherche de se pencher sur les malades du cancer âgés ?

56

Le risque de cancer croît avec l'âge : quand le risque d'être diagnostiqué est d'environ 2 % avant 40 ans, ce pourcentage passe à 50 % à 80 ans. Or si le cancer est, du moins en partie, une maladie du vieillissement, comprendre les causes de cette relation, mais aussi agir sur le vieillissement, pourrait contribuer à réduire le risque de cancer, à mieux adapter les thérapies, et à diminuer le risque lié aux comorbidités associées.

Peut-on agir sur le vieillissement ?

Les progrès réalisés au cours des dernières décennies dans la compréhension des mécanismes du vieillissement permettent d'espérer que l'on pourra bientôt ralentir certains de ses effets délétères. Indépendamment du cancer, des essais thérapeutiques sont en cours pour explorer cette possibilité. Réduire les effets du vieillissement, c'est réduire à la fois les risques de cancer et de nombreuses autres maladies chroniques liées à l'âge.

Une des questions explorées est : peut-on intercepter un cancer en émergence en éliminant certaines cellules sénescents ? Au terme

d'un certain nombre de divisions, les cellules entrent en sénescence : elles cessent de se diviser et de remplir leurs fonctions. Chez les sujets jeunes, le système immunitaire élimine ces cellules sénescents, laissant la place à de nouvelles cellules. En vieillissant, le système immunitaire est moins efficace et les cellules sénescents s'accumulent dans les tissus. Or, ces cellules sénescents fabriquent et sécrètent des protéines inflammatoires. Et l'on sait désormais que l'inflammation est propice au développement des cellules mutées à l'origine des cancers. D'où l'idée d'utiliser des médicaments « sénolytiques », c'est-à-dire permettant l'élimination des cellules sénescents. Un peu comme on défragmente un disque dur, cela permettrait de restaurer l'homéostasie (l'équilibre) du tissu et de limiter le développement de cellules mutées. Des médicaments sénolytiques sont utilisés depuis quelques années pour compléter les effets de certaines chimiothérapies en éliminant les cellules rendues sénescents par le traitement. Reste à savoir si ces médicaments seront utiles pour prévenir le développement de cancers liés au vieillissement.

57

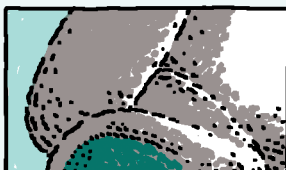
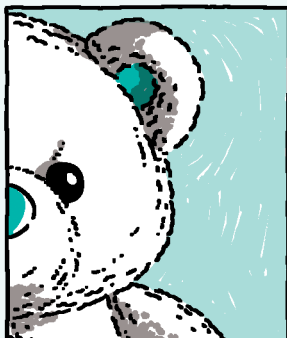
Vous travaillez également sur la notion d'âge biologique. Pourquoi ?

Il est important de cibler les thérapies en fonction de l'âge biologique du patient, qui n'est pas forcément identique à son âge civil. Pour ce faire, les médecins oncologues s'inspirent de plus en plus du travail des gériatres : le bilan gériatrique qui fait le bilan des effets de l'âge sur la santé, est une aide à la décision thérapeutique. Mais pour être plus précis et plus reproductible, nous travaillons sur l'âge biologique évalué à partir de l'analyse du sang et des cellules sanguines : des modifications des protéines et de l'ADN s'accumulent plus ou moins rapidement dans nos cellules avec l'âge en fonction de notre génétique et de notre mode de vie. Ces modifications renseignent sur notre âge biologique. Connaître cet âge biologique serait utile pour guider le choix thérapeutique. Ce sont des recherches auxquelles la Fondation ARC s'intéresse tout particulièrement.

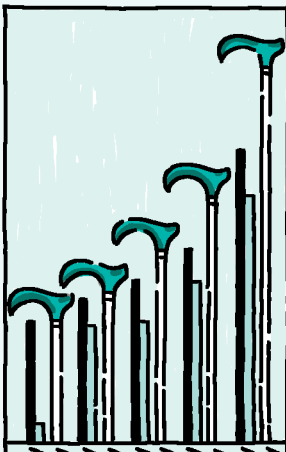
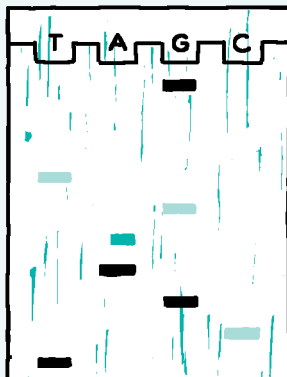
ÂGE ET CANCER : UNE RELATION AMBIGUË

Aujourd'hui

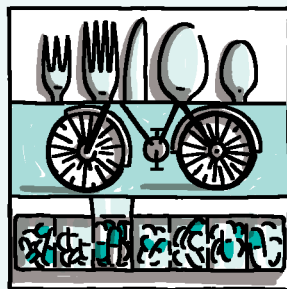
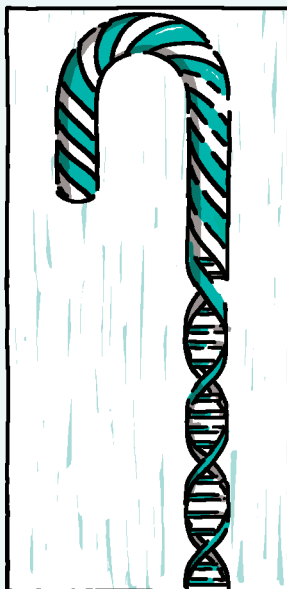
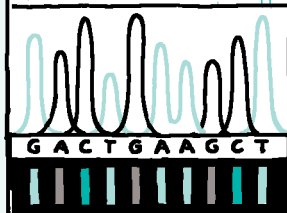
Le cancer, une maladie qui diffère avec l'âge



Cancers de l'enfant, des spécificités mieux comprises



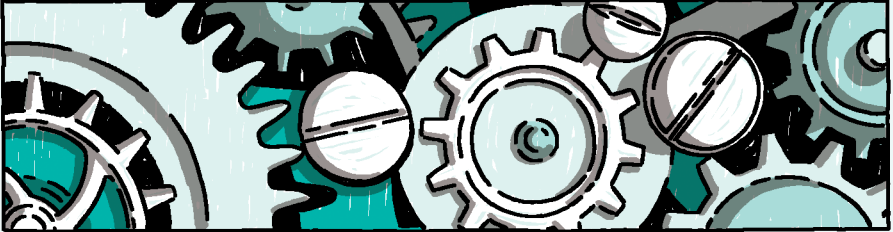
Le cancer, une des maladies chroniques associées au vieillissement



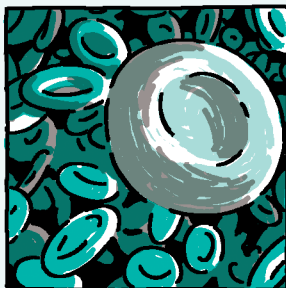
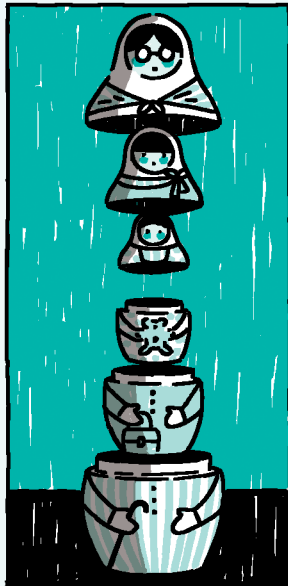
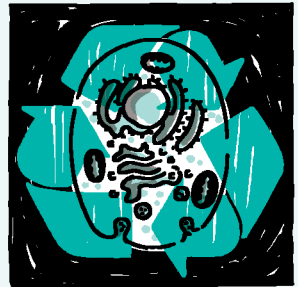
Questions pour la recherche



Comment adapter l'usage des médicaments à l'âge du patient?



Comment prévenir les effets du vieillissement pour diminuer le risque de cancer?



Pourrons-nous mesurer l'âge biologique ?



Public, privé : des ponts à consolider

60

Impossible d'espérer accélérer la recherche sur le cancer sans que le secteur public – médecins, chercheurs – ne collabore avec le secteur privé, pourvoyeur de matériel et de médicaments. « *Nous avons besoin de l'industrie !* », assure ainsi Denis Lacombe, directeur général de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC). Mais, reconnaît-il, les relations ne sont pas forcément naturelles et il s'agit de les organiser. Ainsi en va-t-il parfois de l'organisation d'essais cliniques concernant de nouvelles molécules : à ce stade, seul le fabricant peut donner accès aux chercheurs. « *À l'EORTC, nous menons à tout instant environ 40 essais cliniques ouverts à l'entrée des patients et avons une capacité de recrutement d'environ 3 000 nouveaux patients par an à travers nos centres participants* », explique le dirigeant de cette organisation internationale sans but lucratif. « *Mais nous ne réalisons d'essais que lorsque les laboratoires acceptent que nous en publions les résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs. La plupart des entreprises acceptent de jouer le jeu. Celles qui refusent de collaborer sont souvent des petites sociétés de biotechnologies qui ont tout misé sur un produit et ont peur du résultat* », poursuit Denis Lacombe.

Mais l'industrie a également de plus en plus besoin des travaux de la recherche indépendante pour que ses molécules soient utilisées. Car beaucoup des nouvelles thérapies médicamenteuses relèvent de la médecine de précision, ce qui signifie qu'elles ne sont testées, avant d'être mises sur le marché,

que sur de toutes petites populations de patients dont les tumeurs présentent des caractéristiques communes. Le travail restant à effectuer est immense ! « *Une fois une nouvelle molécule disponible, il faut ensuite savoir comment l'optimiser, pendant quelle durée la prescrire, avant ou après la chirurgie par exemple, en combinaison ou non avec la radiothérapie, etc. Ce sont des questions primordiales. Et ce d'autant que ces essais ont aussi souvent l'objectif de diminuer la toxicité, d'augmenter la qualité de vie sans compromettre l'efficacité* », explique Denis Lacombe qui conclut : « *si le développement de médicaments est de la responsabilité de l'industrie, la définition des stratégies thérapeutiques est du ressort du secteur indépendant* ». C'est pourquoi l'EORTC a créé, avec l'Agence européenne du médicament (EMA) début 2022 le Cancer Medicines Forum (CMF) : il va notamment traiter ces questions d'optimisation des traitements. « *Nous disposons désormais d'une multitude d'armes thérapeutiques, reste à savoir comment les utiliser au mieux !* », conclut Denis Lacombe.

Le Paris Saclay Cancer Cluster veut dynamiser la création de start-up françaises

Pr Éric Vivier, Professeur des universités, praticien hospitalier à Marseille, et président du Paris Saclay Cancer Cluster.

Faire travailler, ensemble, la recherche privée et la recherche publique, et aider à la création de start-up capables de mettre à disposition des médecins et des patients de nouvelles armes thérapeutiques, tel est l'objet du Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC), créé en tout début d'année 2022 par Gustave Roussy (Villejuif), l'Inserm, Sanofi, l'Institut Polytechnique de Paris et l'Université Paris-Saclay et premier lauréat de l'appel à manifestation d'intérêt « Bioclusters », lancé en mars 2022 dans le cadre de France 2030. Éric Vivier, président de l'association mais aussi professeur à l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille et cofondateur de la société de biotechnologie Innate Pharma explique sa philosophie.

Quel est l'objectif du PSCC ?

Ce cluster a la vocation d'accompagner des projets industriels permettant de produire des médicaments, des dispositifs médicaux et des solutions de diagnostic français contre le cancer. La crise sanitaire a montré combien il était primordial de détenir en matière de santé un degré suffisant de souveraineté et nous entendons contribuer à cette réindustrialisation.

Comment sera conçu cet accompagnement ?

Les chercheurs académiques ayant une idée, voire un brevet,

sont nombreux et certains sont tentés par la création d'une entreprise. Mais, pour être passé moi-même par cette expérience, je peux assurer que la plupart ne se rendent pas compte de tout ce qu'implique la création d'une entreprise dans ce domaine. En effet, sur 100 molécules candidates au statut de médicament, seulement une ira au bout des essais cliniques. Pour inventer l'oncologie de demain, il faut rendre plus rapide et plus productive cette étape.

Comment comptez-vous procéder ?

Nous allons proposer un accompagnement et une offre scientifique complète. À titre d'exemple, grâce à la mise au point d'entrepôts de données en partenariat avec les hôpitaux, nous avons l'ambition d'optimiser les essais cliniques. Ces derniers comportent classiquement ce que nous appelons deux « bras » : d'un côté, des patients reçoivent le nouveau traitement, de l'autre, d'autres ne le reçoivent pas. Grâce à ces entrepôts, nous pourrions, dans un premier temps, nous passer du « bras » de référence, celui des patients ne recevant pas le traitement à l'étude : nous pourrions sélectionner très précisément le profil des patients recevant le traitement standard et les prendre comme référence. Dans un second temps, l'intelligence artificielle nous permet d'envisager des pré-essais cliniques « synthétiques », autrement dit sans patient réel, en modélisant la maladie et l'action des molécules. En cas de tests concluants, il faudra, bien sûr, réaliser de véritables essais cliniques avec des patients, mais ceux-ci ne seront donc réservés qu'à des molécules ayant des chances sérieuses d'être efficaces, permettant ainsi de fortement accélérer le processus.

Nous allons également aider les entrepreneurs à passer du prototype de médicament à une vraie molécule et mettre sur pied des plateformes pour le faire. Nous les accompagnerons aussi pour entrer en contact avec des fabricants de médicaments.

DÉFI

4

**Des traitements
de plus en plus
variés et ciblés**

Nos remerciements aux experts que nous avons interrogés pour la rédaction de ce chapitre :

Pr Jean-Yves Blay, médecin oncologue, chercheur et professeur en oncologie médicale à l'Université Claude Bernard Lyon 1, directeur du Centre Léon Berard (Lyon) et président d'Unicancer.

Dr Julia Bonastre, économiste de la santé, responsable de l'équipe « Études et recherche en économie de la santé », Gustave Roussy (Villejuif).

Pr Christophe Massard, oncologue médical au Centre Eugène Marquis (Rennes), médecin coordonnateur du Pôle Régional de Cancérologie de Bretagne.

C'est une bonne nouvelle : l'arsenal thérapeutique au service de la lutte contre le cancer ne cesse de s'élargir. Car aux traitements classiques – comme la chirurgie, les chimiothérapies et la radiothérapie – s'ajoutent de nouvelles approches qui révolutionnent le traitement, et parfois même le pronostic, de certaines tumeurs.

Des diagnostics affinés

« Ces progrès thérapeutiques sont guidés par des approches diagnostiques plus précises », note le professeur Jean-Yves Blay, président d'Unicancer et directeur du Centre Léon Berard à Lyon. « La caractérisation en profondeur de la maladie, au niveau moléculaire, permet de la classer de manière plus fine et de choisir le traitement le plus adapté ». Car chaque tumeur a ses spécificités. C'est pourquoi deux personnes affectées par un cancer du même organe, par exemple un cancer du sein, ne recevront pas nécessairement le même traitement. De même, certaines innovations thérapeutiques sont efficaces contre des tumeurs présentant des caractéristiques similaires, mais affectant des organes différents.

D'où l'importance du bilan initial de la maladie, celui qui est réalisé au moment du diagnostic : plus il est précis, plus la probabilité de trouver un traitement adapté est grande. C'est pourquoi l'analyse de plus en plus précise des biopsies, qu'elles soient solides ou liquides, est si précieuse.

Les données générées par le bilan initial d'un cancer, du fait de leur quantité, imposent de plus en plus souvent le recours à de nouvelles approches pour les déchiffrer. « Les technologies d'intelligence artificielle et de "machine learning" – on parle aussi de science des données – sont un facteur de progrès important. Elles permettent de classer très précisément les tumeurs et d'identifier les facteurs prédictifs de leur évolution », poursuit Jean-Yves Blay.

De nouvelles technologies pour améliorer le traitement

Les progrès sont également très importants dans le domaine thérapeutique. Et pas seulement dans la production de nouveaux médicaments. En matière de chirurgie, par exemple : si celle-ci reste, lorsqu'elle est possible, le traitement principal contre le cancer, il s'agit d'abord d'améliorer les pratiques, par exemple de centraliser les interventions dans des centres experts. « *Cela améliore de manière très significative le devenir des patients et cette centralisation doit encore progresser* », estime Jean-Yves Blay. Il s'agit aussi d'utiliser de nouvelles technologies désormais à la disposition des chirurgiens « *comme, l'utilisation de robots ou de l'imagerie en trois dimensions qui permettent d'intervenir de manière plus précise et plus complète pour retirer les tumeurs, ainsi que de réduire les séquelles* », note le professeur Christophe Massard, oncologue au centre Eugène Marquis de Rennes et spécialisé dans les essais cliniques thérapeutiques de nouvelle génération.

68

La radiologie fait également sa révolution : le radiologue ne se contente plus d'établir un diagnostic, il devient parfois un véritable thérapeute. On parle de « radiologie interventionnelle ». Guidé par l'image, le radiologue introduit une aiguille dans la tumeur, ce qui lui permet ensuite d'injecter un médicament. Cette approche est moins invasive que la chirurgie et permet d'amener le médicament au cœur des tumeurs, pour plus d'efficacité.

La radiothérapie n'est pas en reste : « *il ne faut pas oublier qu'elle guérit un quart des cancers* », note Christophe Massard. Les progrès dans la maîtrise de l'irradiation et de ses effets secondaires permettent de délivrer des doses plus importantes à chaque séance et de réduire la durée totale du traitement (on parle d'hypo-fractionnement). Parallèlement, de nouvelles techniques d'irradiation se développent, avec des ions carbone ou des protons.

Vers des médicaments « sur mesure »

Néanmoins, les innovations les plus nombreuses se font dans le domaine du médicament. Apparues il y a une vingtaine d'années, les thérapies dites « ciblées » se multiplient. Elles visent à bloquer des protéines identifiées comme des acteurs indispensables au développement de la tumeur. On compte désormais une bonne cinquantaine de thérapies ciblées, mais les médicaments-candidats en cours d'évaluation sont pléthore.

« Elles ont fait la preuve de leur efficacité lorsqu'elles sont bien utilisées », assure Jean-Yves Blay. D'où l'importance d'un diagnostic initial aussi précis que possible et d'une bonne compréhension des mécanismes à l'œuvre dans le développement et la progression de la tumeur. C'est le rôle des chercheurs d'identifier sans cesse de nouvelles « cibles », de mettre au point des médicaments susceptibles de les bloquer, puis de comprendre dans quelles conditions ces médicaments sont efficaces. Alors seulement, le médecin pourra proposer le bon médicament au bon moment. Et éviter de donner ce médicament quand il ne peut pas avoir d'effets. Il faut ensuite apprendre à l'associer à d'autres médicaments pour le rendre encore plus efficace. Ce qui permet d'élargir pas à pas le nombre de malades susceptibles d'en bénéficier. D'où le terme de « médecine de précision », autrement dit une médecine de plus en plus personnalisée.

Les médecins commencent aussi à utiliser des avatars de la tumeur des patients. En d'autres termes, ils reconstituent la tumeur en laboratoire (que ce soit sous la forme d'organoïde ou en utilisant la technique de « tumeur sur puce ») et testent différentes molécules sur cet avatar pour choisir la mieux adaptée. Au point que l'on envisage de fabriquer, à l'aide d'imprimantes 3D, des médicaments quasiment « sur mesure ». Et pour ce faire, l'intelligence artificielle devrait, une fois encore, jouer un rôle important en guidant la synthèse de ces molécules.

La révolution de l'immunothérapie

Apparue un peu plus tard, l'immunothérapie a, elle aussi, « *conquis la quasi-totalité de la cancérologie* », poursuit le président d'Unicancer. Son principe ? Elle stimule les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses sans s'attaquer directement aux cellules malades : la chirurgie les enlève, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées les détruisent. L'immunothérapie, quant à elle, encourage le système immunitaire à reconnaître puis à éliminer les cellules malades.

L'un des moyens les plus utilisés est d'inhiber ce que l'on appelle des « points de contrôle ». Ces « *checkpoints* » sont une des méthodes utilisées par les cellules cancéreuses pour bloquer l'action des cellules immunitaires contre elles. L'inhibition de ces points de contrôle permet ainsi de rétablir la capacité du système immunitaire à éliminer les cellules malades.

Les « inhibiteurs de points contrôle » sont désormais largement utilisés dans le traitement de nombreuses tumeurs. L'immunothérapie a notamment révolutionné le traitement de certains mélanomes et de certains cancers du poumon, du rein ou de la vessie, ou encore de certains lymphomes.

70

Mais ces médicaments ne sont pas toujours efficaces. Comprendre pourquoi ils ne fonctionnent pas chez tous les patients est un enjeu de la recherche. Ainsi, depuis plusieurs années, la Fondation ARC soutient des programmes dont le but est de bien identifier en amont les patients qui vont répondre à ces thérapeutiques. Encore une fois, il s'agit de chercher un traitement précis et personnalisé.

Des travaux ont révélé par exemple que la composition du microbiote intestinal – l'ensemble des micro-organismes vivant dans notre tube digestif – joue un rôle déterminant dans la réponse des patients à l'immunothérapie. Or la nature de ces micro-organismes change lorsque l'on prend des antibiotiques. Il a donc fallu apprendre à ne pas associer n'importe comment les antibiotiques et les inhibiteurs de points de contrôle.

Une autre immunothérapie qui est une innovation majeure utilise les cellules CAR-T. Il s'agit de prélever les cellules immunitaires (lymphocytes T) du patient, de les modifier en laboratoire, puis de les réinjecter au patient. Les modifications subies par ces cellules leur permettent de reconnaître et de détruire les cellules tumorales. À l'heure actuelle, ces « *CAR-T cells* » sont utilisées avec beaucoup d'efficacité pour traiter certaines leucémies ou certains lymphomes, des cancers du sang. L'enjeu pour les chercheurs est de générer des cellules CAR-T efficaces dans les tumeurs d'autres organes.

Il existe d'autres formes d'immunothérapie. Par exemple les anticorps monoclonaux : les chercheurs ont appris à fabriquer, en laboratoire, des anticorps qui reconnaissent avec une grande précision certaines cellules cancéreuses. Et qui les détruisent ou permettent aux cellules du système immunitaire de le faire. Ces anticorps sont maintenant utilisés en routine dans le traitement de différentes tumeurs.

21

Mais la recherche ne s'est pas arrêtée là. Elle a créé des anticorps « bispécifiques ». Un anticorps, ça ressemble à la lettre « Y ». Avec un des bras du Y, ces anticorps « bispécifiques » reconnaissent les cellules cancéreuses, avec l'autre bras, ils reconnaissent une cellule du système immunitaire. En rapprochant la cellule cancéreuse de la cellule immunitaire, ils favorisent la destruction de la cellule malade.

Une autre invention associe « l'ancien » et le « nouveau » monde thérapeutique. Sous l'acronyme un peu barbare d'« *antibody drug conjugate* », se cache un concept assez simple : il s'agit d'accrocher sur un anticorps une molécule de chimiothérapie. L'anticorps devient un « moyen de transport », ou « vecteur » capable de délivrer la molécule de chimiothérapie de façon très précise dans une cellule tumorale. Ce qui augmente l'efficacité de la molécule et réduit ses effets indésirables. De tels médicaments sont déjà utilisés dans certains cancers du sein par exemple. D'autres sont en cours de développement.

Ce concept du « cheval de Troie » (*antibody drug conjugate*) s'applique aussi à la médecine nucléaire : on accroche à l'anticorps monoclonal une molécule radioactive. L'anticorps porte cette molécule radioactive jusqu'à la cellule cancéreuse. La molécule radioactive, choisie pour sa faible portée, détruit la cellule reconnue par l'anticorps sans tuer les autres cellules. « *Cette approche est déjà utilisée dans certains cancers de la prostate* », explique **Christophe Massard** (> grand témoin).

Vers des vaccins thérapeutiques

Enfin, de grands espoirs sont placés dans une autre forme d'immunothérapie, le vaccin ARN messager. Si le grand public a découvert les vaccins ARN à l'occasion de la pandémie de Covid-19, les équipes concernées, notamment celle d'Ugur Sahin, cofondateur de l'entreprise allemande BioNTech, travaillaient depuis plus d'une décennie sur des vaccins à ARN messager destinés à lutter contre les cancers.

22

Il ne s'agit pas, ici, de vaccins préventifs, mais de vaccins thérapeutiques : leur objet est d'apprendre au système immunitaire à se défendre contre un cancer installé. Le principe du vaccin ARN est maintenant bien connu : injecter un ARN qui code une protéine, c'est-à-dire qui possède « le plan de fabrication » de cette protéine. Cet ARN injecté au patient entre dans ses cellules et provoque la fabrication de la protéine qu'il code.

Quelle protéine ? Il faut une protéine anormale, fabriquée par les cellules devenues cancéreuses (mais pas par les cellules normales) pour que le système immunitaire la reconnaisse et s'arme contre la cellule tumorale. On cherche donc, dans les cellules tumorales, des protéines mutées, devenues anormales. On s'appuie pour cela sur l'analyse génétique de la tumeur à la recherche des mutations caractéristiques des cellules malades. Et l'on fabrique un ARN codant pour une de ces protéines mutées. Des essais précoces sont en cours pour évaluer des vaccins thérapeutiques dans différents cancers, dont les cancers du sein triple négatifs et les mélanomes.

« L'enjeu de l'innovation
thérapeutique est de rendre
les nouveaux traitements
accessibles à tous »

Pr Christophe Massard,
oncologue au Centre
Eugène Marquis
(Rennes).

**De très nombreux traitements se développent contre le cancer.
Comment voyez-vous la cancérologie du futur ?**

74

Parmi les très nombreuses pistes qui se développent, ce qui est intéressant, c'est qu'elles ne concernent pas seulement la phase active du cancer, sur laquelle on était naguère très focalisé, mais également l'avant et l'après-cancer : les progrès sont très importants au niveau de la détection et du diagnostic, et vont l'être aussi prochainement dans le suivi des malades guéris ou en rémission. Or tout est lié : mieux on détecte un cancer, et moins son traitement sera invasif et porteur de séquelles.

Quel est pour vous le progrès le plus spectaculaire ?

L'immunothérapie a constitué un changement très important de paradigme : on ne cible plus la cellule cancéreuse, comme on le faisait avant, mais on réveille le système immunitaire pour qu'il puisse lutter contre le cancer. Certains traitements par immunothérapie produisent des résultats très impressionnants. Il y a une dizaine d'années, les patients atteints d'un mélanome métastatique avaient une espérance de vie limitée. Aujourd'hui, certains peuvent vivre en rémission complète. De la même façon, un anticorps a permis à des malades atteints d'un certain type de cancer du rectum de

guérir totalement. Or ces cancers – qui représentent environ 5 % des cancers du rectum – étaient traités par chimiothérapie et radiothérapie au prix de toxicités et de séquelles importantes.

Nul doute que l'on va découvrir de nouvelles cibles que l'on ne connaît pas encore, ou mal. On pourra alors traiter les patients à un stade où le cancer est localisé, voire pouvoir prévenir l'apparition de métastases.

Quels sont les obstacles encore à franchir ?

Il y a encore énormément de défis à relever. L'un des enjeux est de ré-organiser le système de soins pour qu'il s'adapte aux progrès réalisés dans la détection précoce et le suivi des patients guéris, qu'il puisse accueillir et accompagner plus de personnes avant et après un cancer.

Un autre enjeu majeur est de rendre les nouveaux traitements accessibles à tous. La mise en œuvre de certaines innovations thérapeutiques est très lourde. De ce fait, ces innovations sont disponibles dans un nombre limité de centres. C'est le cas, par exemple, des cellules CAR-T qui nécessitent une expertise et de la place (les patients doivent parfois rester hospitalisés plusieurs jours en secteur spécialisé).

Ce défi de l'égalité de traitement est un aspect important des politiques de santé françaises. Il est aussi l'un des points abordés dans le plan France Médecine Génomique 2025, adopté en 2016 : ont ainsi été mises sur pied deux plateformes de séquençage génomique à très haut débit, l'une portée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, l'Institut Curie, Gustave Roussy (Villejuif), et l'Institut Imagine, et l'autre par les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Grenoble, le CHU de Saint-Étienne, le CHU de Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire. Ces plateformes ont pour fonction d'analyser de manière extensive la génétique de tumeurs en provenance du pays tout entier, et de rendre ainsi possible l'accès pour tous à des traitements ciblés.

DES TRAITEMENTS DE PLUS EN PLUS VARIÉS ET CIBLÉS

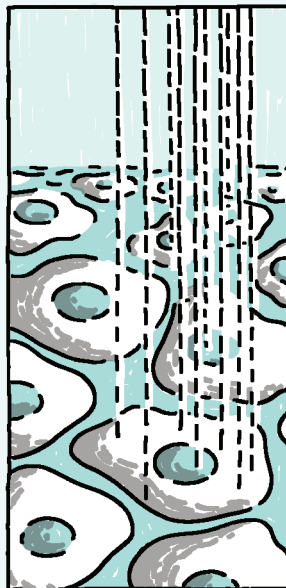
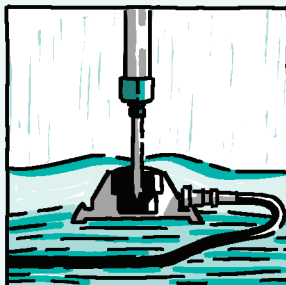
Aujourd'hui



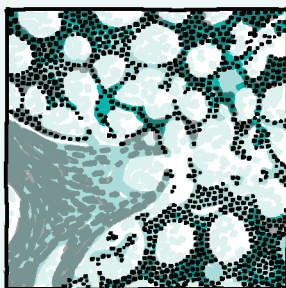
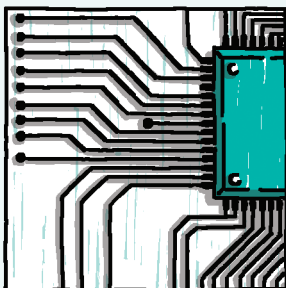
Un arsenal thérapeutique qui s'enrichit



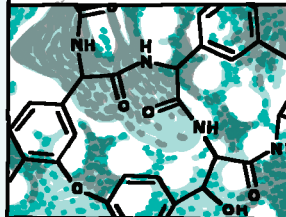
Des traitements dont on maîtrise toujours mieux l'efficacité et les effets secondaires



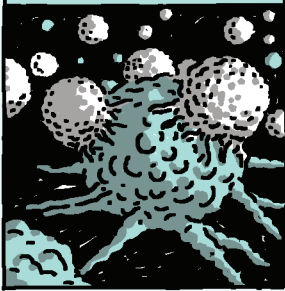
Des traitements que l'on apprend à associer pour plus d'efficacité



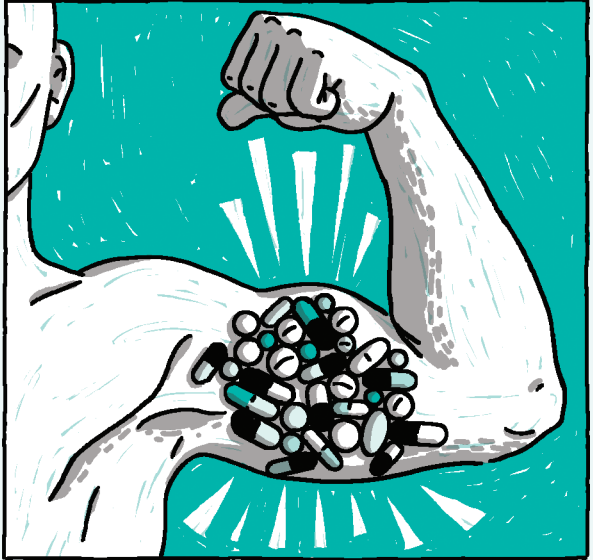
Le développement d'une médecine de précision



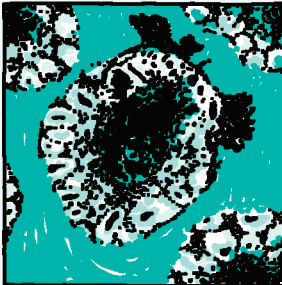
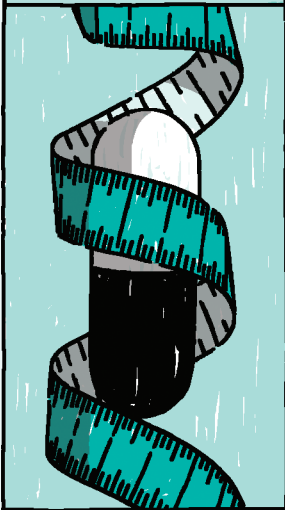
Questions pour la recherche



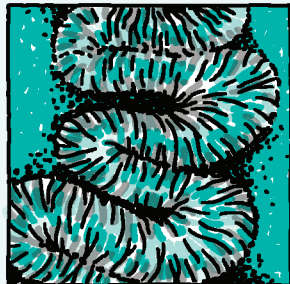
Comment utiliser les nouvelles données pour une approche thérapeutique plus globale?



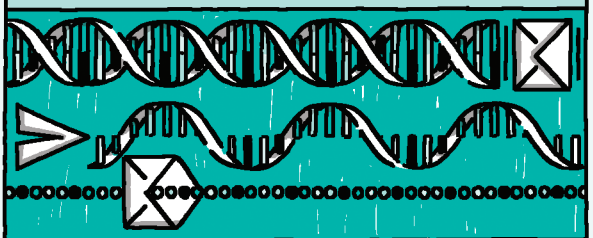
Quelles nouvelles cibles thérapeutiques?



Quels effets secondaires après le traitement?



Vers des vaccins à ARN messager?



Quand l'économie s'invite dans la recherche

Si la recherche sur le cancer réalise d'immenses progrès, les nouvelles thérapeutiques ont cependant une fâcheuse tendance à être extrêmement coûteuses. Et ce, d'autant plus qu'elles sont souvent destinées à un nombre relativement restreint de patients. Cela constitue un véritable défi pour le système de soins : comment préserver l'égalité de traitement pour tous ? Comment faire en sorte que l'on soigne mieux le cancer sans négliger les progrès dans la prise en charge des autres pathologies ?

78

Un impact financier de plus de 20 milliards d'euros

C'est pourquoi la recherche économique a toute sa place en oncologie. Dans un premier temps, il s'agit de déterminer combien « coûte » le cancer à la société française. Le calcul est difficile à faire ! Certes, l'assurance maladie décompte chaque année les dépenses par pathologie. La dernière étude, qui porte sur l'année 2020, estime ainsi à 21,2 milliards d'euros celles liées au cancer. Celui-ci constitue désormais la pathologie la plus coûteuse, devant les maladies cardio-vasculaires (17,8 milliards) et les maladies psychiatriques (16,4 milliards).

Cela représente 6 290 euros pour chacun des 3,371 millions de patients traités cette année-là. Le coût est cependant bien plus important pour les cancers en phase active (environ 12 500 euros par patient) qu'en phase suivie (à peu près 1 000 euros). Les dépenses les plus importantes concernent les cancers les plus fréquents : le cancer du sein (3,6 milliards), suivi par celui du poumon (presque 2,7 milliards d'euros), de la prostate

(1,9 milliard) et le cancer colorectal (1,8 milliard). Mais si l'on raisonne par patient, le cancer du poumon est, de loin, le plus coûteux : 16 880 euros par patient, contre 4 907 euros pour le cancer du sein. L'hospitalisation représente environ 53 % de la charge financière, les soins de ville y contribuant pour 41,4 %.

Un coût social et humain de presque 30 milliards d'euros

Ce chiffrage, cependant, ne prend en considération que les coûts pris en charge par l'assurance maladie. Certaines dépenses ne sont pas remboursées, et, surtout, tous les coûts ne sont pas pris en compte : il s'agit, par exemple, des dépenses de prévention et de recherche, des arrêts de travail des patients et de leurs proches, des pertes de production associées pour les entreprises et la collectivité ; mais aussi, en cas de décès, du coût que représentent tant pour la famille que pour la société, les années potentielles de vie perdues. Autrement dit, du coût social et humain du cancer. Une étude¹ réalisée en 2020 et portant sur des données 2017 l'évaluait à environ 28 milliards d'euros, dont 59 % étaient dus au coût des soins (qui atteignait alors 16,5 milliards d'euros) et 41 % aux autres postes. Nul doute que cette somme dépasse désormais les 30 ou 35 milliards d'euros.

Mais la recherche économique ne se contente pas de calculer le poids économique et social de la maladie. Elle joue également un rôle dans l'orientation des politiques de santé.

¹ Le coût du cancer en France : une forte hausse. Cabinet Astérés, février 2020.

« L'évaluation économique permet de comparer le rapport coût/efficacité des différents traitements, pour décider en toute connaissance de cause ».

Dr Julia Bonastre, économiste de la santé, responsable de l'équipe « Études et recherche en économie de la santé », Gustave Roussy (Villejuif)

En tant qu'économistes de la santé, nous remplissons plusieurs missions. La première est de participer à des études cliniques afin d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements. En effet, si les études cliniques permettent de tester l'intérêt de nouvelles molécules ou méthodes thérapeutiques, il faut également mettre en relation les ressources mobilisées (coûts) avec l'impact sur la santé des patients (résultats). Un indicateur de mesure de cet impact en santé est le QALY (*quality-adjusted life year*), soit, en français, l'année de vie pondérée par un coefficient qualité de vie (appelé valeur d'utilité en économie). Cette mesure traduit qu'une année de vie dans un état de santé dégradé n'est pas équivalente à une année de vie en parfaite santé. Une valeur d'utilité de 1 correspond à la parfaite santé. Dès lors que l'état de santé s'éloigne de la parfaite santé, la valeur d'utilité s'éloigne de la valeur 1 (et s'approche de zéro) et l'écart sera plus ou moins important en fonction des altérations de la qualité de vie liée à la maladie et aux traitements.

L'indicateur est imparfait et, parfois, controversé. Mais vu la charge financière croissante de certaines thérapies anti-can-

céreuses, il présente un intérêt : si le coût par QALY d'une nouvelle molécule est très élevé, cela ne veut pas dire que l'on ne va pas l'utiliser. Mais cela signifie que son prix est excessif au regard du bénéfice clinique apporté. Il faudra réaliser des économies ailleurs pour financer cette nouvelle molécule. Est-ce légitime ? C'est une question sociétale. L'évolution des dépenses publiques de santé est contrainte et votée annuellement par le Parlement. Les décideurs ont besoin d'avoir connaissance des données d'efficience des nouveaux traitements.


Par ailleurs, nous travaillons à identifier des domaines où l'on peut réaliser des économies. Par exemple, l'évaluation économique de la radiothérapie par hypo-fractionnement – qui permet de limiter le nombre de séances de radiothérapie par patient – permettra de savoir s'il s'agit d'une stratégie thérapeutique efficiente. Les programmes d'activité physique adaptés proposés à certains malades pourraient également permettre d'améliorer la qualité de vie et de limiter les rechutes et donc la consommation de soins. Les évaluations économiques permettront de répondre à ces questions. Le progrès n'est pas forcément synonyme d'une hausse inexorable des coûts médicaux.

Comprendre les mécanismes économiques des inégalités d'accès aux soins

L'économiste de la santé joue également un rôle important pour décrypter les logiques économiques produisant des inégalités d'accès aux soins. Certains mécanismes mis en place dans le système de santé peuvent avoir des effets pervers, conduisant par exemple certains hôpitaux à limiter la prescription d'examen très coûteux. Il est essentiel de les identifier et de les étudier pour guider des mesures correctives. La recherche en économie de la santé permet également de

comparer le parcours de soins d'une cohorte de patients (...) (...) atteints d'un même cancer, et de voir si celui-ci dépend, par exemple, de la taille de l'établissement qui le soigne, de la localisation géographique du patient ou d'autres facteurs.

La troisième mission de mon service est de comprendre le coût de certains cancers, ou, plus précisément, les ressources que leur consacre la collectivité. Cela implique de suivre des cohortes de patients dans la diversité de leur parcours de soins, qui passe certes par l'hôpital, mais pas seulement, la prise en charge d'un cancer n'étant pas exclusivement hospitalière. La culture médico-économique n'est pas encore largement répandue en France, mais en parler de plus en plus souvent contribue à la développer notamment auprès des cliniciens prescripteurs et des régulateurs.



5

DÉFI

**Vaincre
les résistances
aux traitements**

Nos remerciements aux experts que nous avons interrogés pour la rédaction de ce chapitre :

Dr Juan Iovanna, chef de l'équipe de recherche « Cancer pancréatique » et directeur adjoint du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM).

Valérie-Anne Moniot, patiente-partenaire diplômée de l'Université des patients-Sorbonne-Université et rattachée à l'Institut Bergonié (Bordeaux).

Pr Caroline Robert, cheffe du service de dermatologie à Gustave Roussy (Villejuif), chercheuse à l'Inserm et professeure des universités de la faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre à l'Université Paris-Saclay.

Pr Catherine Tourette-Turgis, Professeure titulaire de la chaire « Compétences et vulnérabilités » et fondatrice de l'Université des patients-Sorbonne-Université.

« *S'il n'y avait pas de résistances aux traitements, on pourrait guérir presque tous les cancers* » : Caroline Robert, dermatologue spécialiste des mélanomes à Gustave Roussy (Villejuif), résume bien le défi que représentent les phénomènes de résistance aux traitements dans la lutte contre le cancer.

La résistance est en effet la bête noire des médecins. Car certaines tumeurs continuent à déjouer les progrès de la recherche. « *Une résistance peut se traduire de deux façons : soit le traitement ne fonctionne pas dès le départ ; soit il est efficace mais des récurrences interviennent au bout de quelques temps* », explique Juan Iovanna, directeur adjoint du centre de recherche en cancérologie de Marseille. La résistance concerne tous les types de traitement : chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie. Même si ces dernières ont révolutionné le traitement des mélanomes métastatiques, qui avaient jusqu'alors un très mauvais pronostic, les échecs immédiats et les rechutes après immunothérapie sont encore très fréquents, obligeant à de nouveaux traitements, qui, eux-mêmes, peuvent se heurter à une résistance.

Vaincre la résistance au traitement est donc un domaine très important de la recherche anti-cancéreuse. Encore faut-il en comprendre les mécanismes. Le phénomène, explique **Juan Iovanna** (> **grand témoin**), provient notamment de la diversité, longtemps méconnue, des cellules qui constituent une tumeur.

(Suite page 88)

« Vaincre les résistances suppose de comprendre la diversité des cellules tumorales »

Dr Juan Iovanna, chef de l'équipe de recherche « Cancer pancréatique » et directeur adjoint du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM)

Pourquoi rencontre-t-on très souvent des phénomènes de résistance ?

Pour diverses raisons. Certaines cellules tumorales sont naturellement résistantes à la plupart des traitements. Les cancers du pancréas, par exemple, sont généralement peu sensibles aux traitements, y compris les immunothérapies. Les cellules du pancréas vivent dans un environnement très inflammatoire et très hostile, avec peu d'oxygène et d'apports nutritionnels, et développent une résistance à cet environnement qui devient une résistance aux chimiothérapies et immunothérapies quand ces cellules sont devenues cancéreuses. Nous avons bon espoir, toutefois, de trouver des immunothérapies adaptées à cette situation particulière.

En revanche, d'autres cellules cancéreuses deviennent résistantes alors qu'elles ne le sont pas initialement : la plasticité des cellules cancéreuses leur permet de s'adapter à la menace que constituent les médicaments. Par exemple, si le médicament anti-cancéreux utilise un canal de la membrane des cellules tumorales pour entrer dans ces cellules et les éliminer, certaines s'adaptent en arrêtant de fabriquer ce canal. Le médicament ne peut plus entrer, il n'a plus d'effet. Dans d'autres cas, la cellule laisse entrer le médicament mais elle développe un moyen de le rendre inefficace et elle l'élimine.

Et différentes formes de résistance peuvent co-exister dans une même tumeur du fait de la diversité des cellules qui la constituent. On imagine souvent que toutes les cellules d'une tumeur sont identiques. Ce n'est pas du tout le cas : les cellules d'une tumeur sont très diverses. Et leur diversité évolue au cours du temps, à

mesure que les cellules malignes se multiplient, et en fonction de l'endroit où elles se trouvent. Face à des cibles aussi mouvantes et diverses, les thérapeutiques peuvent avoir du mal à éliminer complètement la tumeur.

Pourquoi cette diversité ?

La tumeur est comme une maison : chaque pièce, salle-de-bains, cuisine, chambre, a une fonction. Et leur nombre augmente avec la taille de la maison. De la même façon, les cellules s'organisent de manière intelligente dans la tumeur, chacune joue un rôle, et leur diversité augmente avec la taille de la tumeur. Cela concerne aussi les tissus normaux qui sont autour de la tumeur : c'est le jardin de la maison. Il sert aux habitants même si ce n'est pas une pièce. Les tissus normaux qui l'entourent jouent un rôle dans le développement de la tumeur. En réalité, cette diversité n'est pas très surprenante : la tumeur et le tissu qui l'entoure forment un ensemble au sein duquel les interactions sont complexes. Toutefois, la recherche n'a pris conscience que récemment de la nécessité de comprendre cette complexité pour mieux traiter.

89

Mais quel est le rapport entre cette diversité des cellules et les phénomènes de résistance ?

Si toutes les cellules d'une tumeur étaient identiques, les traitements seraient soit efficaces, soit inefficaces. Heureusement, malgré la complexité des tumeurs, la combinaison de plusieurs traitements permet de plus en plus de vaincre la tumeur malgré son hétérogénéité. Mais ce n'est pas toujours le cas. Les traitements peuvent stabiliser ou réduire la taille de la tumeur qui devient parfois même indétectable. Mais, après quelques temps, elle reprend sa progression. Certaines cellules ont été éliminées, mais d'autres pas : elles ont résisté aux traitements utilisés. En pratique, cela veut dire qu'il faut prendre en considération la diversité des cellules d'une tumeur, et donc apprendre à l'analyser, à l'interpréter et à adapter la stratégie thérapeutique pour éviter de sélectionner des cellules résistantes.

À la recherche des cellules dormantes

L'hétérogénéité des cellules tumorales a des conséquences pratiques : « *on se bat contre une armée de cellules qui n'ont pas toutes les mêmes armes pour se protéger* », résume Caroline Robert. La recherche se focalise sur les cellules dites « persistantes ». Ce sont les cellules cancéreuses qui ne sont pas détruites par le traitement administré. Quand on arrête le traitement, elles se développent et entraînent une récurrence du cancer.

Dès lors, il y a deux possibilités. Première hypothèse, il s'agit de cellules qui « dorment » au moment du traitement, qui ne sont pas en train de se multiplier : on parle de cellules « quiescentes ». Elles résistent au traitement car beaucoup de traitements anticancéreux ne sont efficaces que sur les cellules « éveillées », en train de se diviser. Les cellules quiescentes qui persistent après le traitement peuvent se réveiller, se multiplier et provoquer une rechute.

90

Seconde hypothèse, les cellules qui persistent ne dorment pas mais elles sont résistantes aux médicaments par d'autres mécanismes. Elles persistent après le traitement, se multiplient, forment à nouveau une tumeur qui se retrouve constituée uniquement de cellules résistantes, il faut alors donner les mêmes médicaments à plus forte dose ou, c'est plus souvent le cas, les remplacer par des traitements qui fonctionnent différemment.

En tout état de cause, l'enjeu est de détecter les cellules persistantes après un traitement. Avec une difficulté : « *si nous arrivons à détecter des cellules résistantes en analysant un prélèvement de la tumeur réalisé juste avant ou juste après un traitement, il peut être difficile de détecter les quelques cellules qui persistent lorsque le traitement a fait disparaître la plus grande partie de la tumeur. Pourtant, ces cellules peuvent se diviser et induire une récurrence de la tumeur. D'où l'intérêt de développer des méthodes de détection de ces cellules dans le sang, on parle de "biopsie liquide"* », explique Caroline Robert.

Mais d'autres phénomènes sont également à l'œuvre.

« *Ainsi, explique Éric Solary, médecin-chercheur à Gustave Roussy (Villejuif) et administrateur de la Fondation ARC, des chercheurs anglais¹ ont récemment fait une découverte inattendue qui bouleverse notre compréhension du cancer. Nos tissus contiennent tous des cellules porteuses de mutations géniques, autrement dit, des modifications génétiques par rapport à la cellule d'origine. Ces mutations sont les mêmes que celles qui ont été identifiées dans les cellules cancéreuses et qui, jusqu'alors, étaient considérées comme la signature moléculaire d'un cancer.* » Ces cellules mutées se divisent et forment de petits clones dont le nombre et la taille augmentent avec l'âge. Les tout-premiers apparaissent dès l'embryogénèse ou dans la petite enfance, très tôt dans la vie donc ! Mais seule une petite proportion – heureusement – débouchera sur un cancer, sans que l'on sache encore pourquoi. Or le traitement d'un cancer favorise parfois la génération d'un second cancer à partir d'une de ces cellules mutées qui, sinon, n'aurait pas fait parler d'elle. « *Ces clones existent dans le sang où ils représentent une très petite fraction de nos cellules sanguines. Et il arrive que, chez des patients traités pour un cancer d'organe – par exemple pour un cancer du sein – la taille d'un de ces clones augmente pendant et après le traitement du cancer. Cela est dû au fait que les cellules mutées résistent au traitement utilisé alors que les cellules non mutées sont sensibles à ce traitement. Lorsque la croissance du clone s'emballe, il peut occuper toute la place, de nouvelles mutations apparaissent et, quelques années après le traitement du premier cancer, on observe une leucémie que l'on appelle secondaire. En d'autres termes, le traitement du premier cancer a créé des conditions favorables à l'évolution d'un clone, très petit, en leucémie.* »

Combiner les traitements

Si beaucoup de travaux restent à effectuer pour comprendre les mécanismes de résistance des cellules cancéreuses aux traitements, de nouveaux outils se développent.

¹ Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, Ellis P, Van Loo P, McLaren S, Wedge DC, Fullam A, Alexandrov LB, Tubio JM, Stebbings L, Menzies A, Widaa S, Stratton MR, Jones PH, Campbell PJ. Science. 2015 May 22;348(6237):880-6. doi: 10.1126/science.aaa6806.

Il s'agit, tout d'abord, de repérer les cellules résistantes dans la tumeur avant de commencer le traitement. On a recours ensuite à des tests réalisés en laboratoire sur les cellules résistantes pour chercher un traitement efficace. « *Il s'agit enfin de l'analyse des caractéristiques de très nombreuses tumeurs et de leur réponse aux traitements, données à partir desquelles on développe des algorithmes de résistance à telle ou telle approche thérapeutique* », indique Juan Iovanna. « *Ces algorithmes doivent aider à proposer les bons traitements au bon moment en évitant ceux qui pourraient produire d'importants effets secondaires sans avoir d'efficacité* ».

Une autre manière de contourner l'obstacle de la résistance est d'associer diverses approches thérapeutiques. « *On utilise volontiers des techniques combinées : on associe la chirurgie et/ou la radiothérapie à un ou plusieurs traitements médicamenteux, on combine immunothérapie et traitement ciblé ou chimiothérapie* », explique Caroline Robert. On utilise souvent les termes de « traitement adjuvant » et « traitement néo-adjuvant ». Un traitement adjuvant consiste, après une opération, à administrer un ou des médicaments dont le but est de « *nettoyer le reste du corps* » d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles, selon l'expression de Caroline Robert. Très utilisée dans certains cancers du sein, cette approche réduit d'environ 50 % le risque de récurrence en cas de mélanome ganglionnaire opéré. Un traitement néo-adjuvant consiste à faire de même, mais avant l'intervention chirurgicale. Non seulement cela peut dans certains cas réduire la taille de la tumeur et donc faciliter la chirurgie, mais on peut aussi, en analysant l'effet de ce traitement sur la tumeur que la chirurgie retire, anticiper sa capacité de résistance et adapter la suite du traitement aux résultats de ces analyses.

Comprendre les mécanismes de résistance pour les bloquer

L'analyse des mécanismes de résistance des cellules cancéreuses permet de trouver d'autres parades : changer le rythme d'administration d'un médicament, ou bloquer un mécanisme de résistance développé par les cellules cancéreuses sont des exemples.

« *Les cellules cancéreuses vivent dans un environnement hostile. Elles expriment donc des protéines de résistance au stress cellulaire qui sont*

aussi des protéines de résistance aux médicaments anticancéreux. L'idée est donc d'inactiver ces protéines », explique Juan Iovanna, qui poursuit : « Nous étudions ainsi un médicament qui, dans le cancer du pancréas, permettrait de bloquer ces protéines de stress dont l'expression est induite par le dialogue entre la cellule tumorale et le tissu qui l'environne ».

L'on s'est également aperçu que les cellules cancéreuses croissent non pas en consommant du glucose, comme les autres cellules, mais en oxydant des acides gras et que ce métabolisme particulier peut être une source de résistance au traitement. Une solution est d'agir sur cette dépendance aux acides gras puisque les cellules cancéreuses ne « s'alimentent » pas comme les cellules normales. Une autre raison pour laquelle les cellules cancéreuses peuvent résister aux médicaments est leur résistance à la mort cellulaire : les médicaments les poussent vers la mort sans parvenir à « finir le travail ». Des médicaments sont développés pour éliminer les cellules cancéreuses entrées en sénescence sans vraiment disparaître à la fin du traitement.

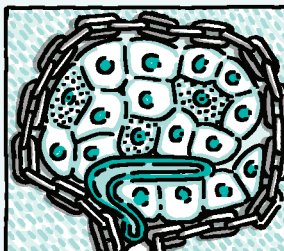
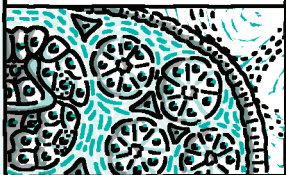
Finalement, beaucoup d'espoirs sont mis dans le développement de l'immunothérapie. *« La tumeur se cache du système immunitaire, comme une proie se cache pour échapper au prédateur. Le principe de l'immunothérapie est de "révéler" la tumeur aux cellules du système immunitaire. La cellule tumorale peut utiliser plusieurs masques, les immunothérapies actuelles n'en ciblent que quelques-uns. L'objectif est d'identifier les autres », conclut Juan Iovanna.*

Nul doute, cependant, que le travail sera de longue haleine et nécessitera, encore, de nombreuses années de recherche.

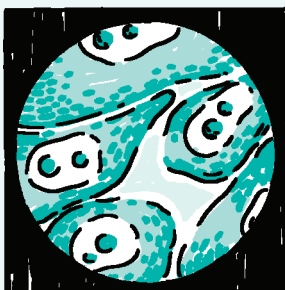
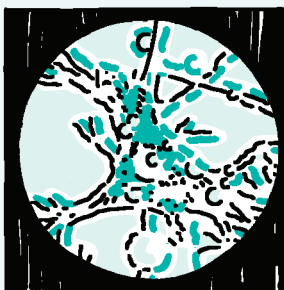
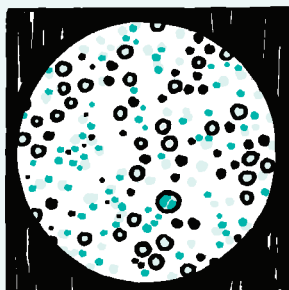
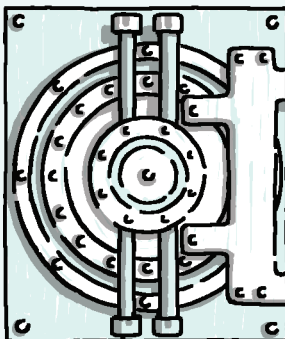
VAINCRE LES RÉSISTANCES AUX TRAITEMENTS

Aujourd'hui

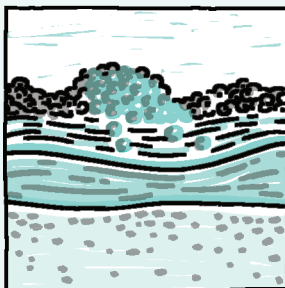
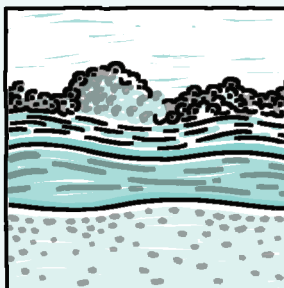
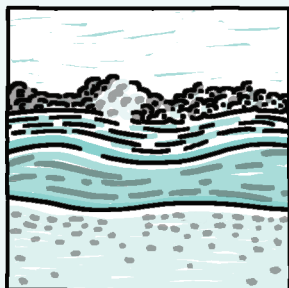
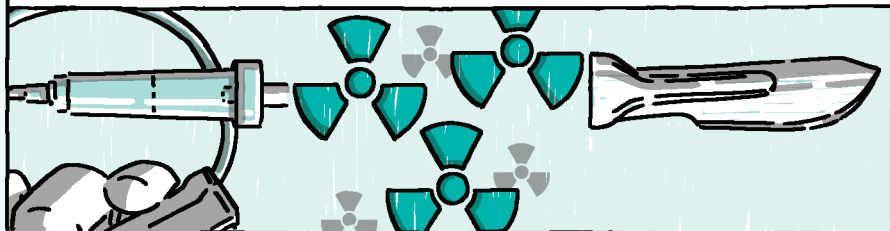
Tous les traitements anticancéreux se heurtent à des résistances



Des mécanismes de résistance identifiés

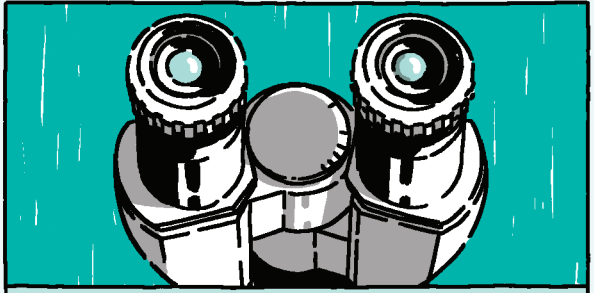


Des stratégies combinées contre la résistance aux traitements

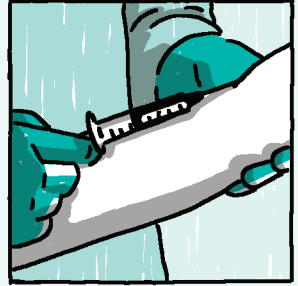
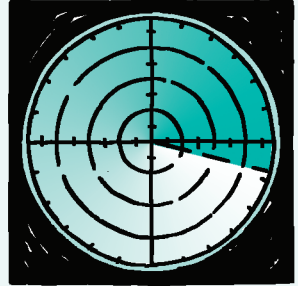
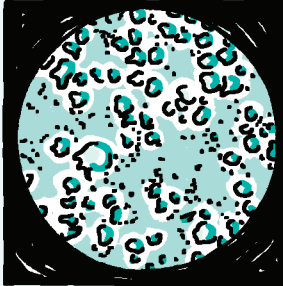
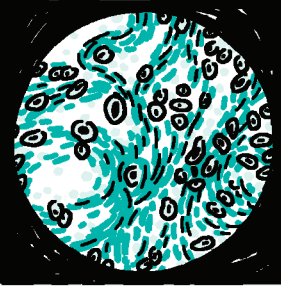


Questions pour la recherche

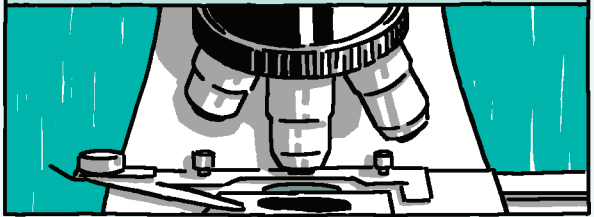
Comment prendre en compte la diversité des cellules qui composent une tumeur?



Comment bloquer les résistances identifiées?



Pourquoi certains cancers sont-ils aussi résistants à tous les traitements?



Les patients ont leur place dans la recherche sur le cancer

Les patients jouent un rôle essentiel dans les progrès de la recherche sur le cancer. Et, en premier lieu, parce que la recherche clinique dépend largement d'eux ! Il s'agissait, dans le passé, de les convaincre de l'intérêt, pour eux-mêmes et pour les futurs patients, de participer à des protocoles de recherche permettant de tester de nouveaux traitements. Aujourd'hui, les patients sont le plus souvent désireux de prendre part à la recherche clinique qui permet l'accès à de nouveaux médicaments et d'augmenter la probabilité d'efficacité du traitement. Et, de plus en plus, des patients sont présents également dans le fonctionnement des structures hospitalières et dans la conception de la recherche.

96

Tel est le cas des patients-partenaires. Valérie-Anne Moniot est l'un d'eux. Cette spécialiste de la communication, atteinte par un cancer du sein, a été formée par l'Université des patients (voir page 96) et recrutée à temps partiel, en septembre 2021, par l'Institut Bergonié à Bordeaux, dans le cadre d'une expérimentation menée par l'Agence régionale de santé (ARS) Nouvelle Aquitaine. « Celle-ci finance la moitié de mon salaire, l'institut l'autre », explique la quinquagénaire. Sa mission est multiple : il s'agit, tout d'abord, de rencontrer les patientes atteintes par un cancer du sein qui le souhaitent. Ce dialogue peut avoir lieu au moment de l'annonce, ou plus tard, au début ou en fin de traitement. « Cet échange de pair à pair, avec quelqu'un qui a vécu la même chose qu'elles, permet d'aborder des questions que l'on n'aborde pas forcément avec

le personnel de santé : celles relatives à la vie personnelle, à la sexualité, par exemple. Mais avant tout, voir en face d'elles quelqu'un de vivant, bien qu'ayant vécu la même maladie, rassure ! », explique la patiente-partenaire.

Son travail comporte un deuxième volet : *« je suis intégrée au groupe "sein" de l'Institut, avec le personnel de santé »*, explique Valérie-Anne Moniot. Elle participe donc au travail de construction des ateliers d'éducation thérapeutique, qui accompagnent le parcours patient : soutien psychologique, explication des différentes thérapies, sont autant de sujets abordés. *« Avoir le point de vue d'une patiente qui a suivi ce parcours est important, de la même façon que nous pouvons donner notre avis sur le choix des mots utilisés »*, estime cette dernière.

Mais elle le reconnaît : le rôle du patient-partenaire reste encore largement à définir. *« C'est une co-construction entre nous, l'administration, le personnel médical. Nous ne remplaçons ni le psychologue, ni le soignant et ne rentrons jamais dans l'aspect médical des traitements »*.

Le travail n'en est qu'à ses débuts : Valérie-Anne rêve que soit créé un espace dédié aux patients où elle pourrait les rencontrer *« dans une bulle de bien-être »*. Il s'agit, surtout, de développer la démarche : très peu de centres anti-cancéreux ont, de la sorte, institutionnalisé le rôle des patients.

Grande figure de l'accompagnement des malades du VIH/sida, Catherine Tourette-Turgis œuvre pour que la démarche se développe. Elle a créé en 2010 l'Université des patients, hébergée par Sorbonne Université. Son idée : former et diplômer les malades pour transformer l'expérience en expertise et en compétence. Et le cancer constitue l'un des axes privilégiés.

« Les malades ont des savoirs expérientiels qui sont nécessaires à l'amélioration de la qualité des soins »

Pr Catherine Tourette-Turgis,
fondatrice de l'Université des
patients-Sorbonne-Université.

Vous avez fondé l'Université des patients-Sorbonne-Université, et créé, notamment, un diplôme de patient partenaire en cancérologie. Pouvez-vous nous expliquer pourquoi ?

En 2016, l'Université des Patients-Sorbonne-Université a ouvert un DU (diplôme universitaire) pour former à l'oncologie des patients partenaires en rétablissement d'un cancer. Pour la première fois, ces malades étaient intégrés dans un cursus diplômant, légitimant ainsi la production de leurs savoirs expérientiels de la maladie. Ils sont près de 3,8 millions, en France, à vivre avec ou après un cancer. Grâce à l'évolution constante des thérapeutiques, il est possible de guérir d'un cancer. Pourtant la guérison n'est pas le rétablissement. En effet, le rétablissement n'est en aucun cas un résultat mais un processus dynamique qu'il est nécessaire d'anticiper dès l'annonce du diagnostic et d'accompagner en post-soins. Il s'agit en somme de penser et promouvoir une culture du rétablissement.

Que peut apporter un patient partenaire au système de soins ?

Les malades ont des savoirs expérientiels qui sont nécessaires à l'amélioration de la qualité des soins. Ils ont en effet une expertise sur comment vivre longtemps avec une maladie, ils connaissent de l'intérieur les états qu'elle provoque : le doute, la colère ; les besoins spécifiques qu'elle génère ; les repères dont on a besoin pour comprendre ce qui se passe. Ainsi,

beaucoup de services de soins en oncologie ont découvert l'intérêt de recruter et de salarier des patients-partenaires et de déployer une nouvelle offre de services fondée sur l'échange et la transmission de savoirs expérientiels de « patient à patient » et de « patient aux équipes de soin ». Certaines activités d'accompagnement, comme celles liées à l'adhésion thérapeutique, l'éthique, le consentement ou encore à la préparation aux interventions chirurgicales ou à l'accompagnement après cancer, nécessitent en effet du temps d'écoute, de partage d'expériences et une forme de guidance qui est plus efficace si elle est conduite par des personnes qui sont passées par là et qui ont été formées à la transmission de l'expérience vécue.

Où en est la reconnaissance du statut de patient partenaire dans les structures d'oncologie ?

Aujourd'hui, c'est une évidence : les patients-partenaires (formés) ont un rôle important à jouer au sein d'un service de soins en oncologie aux côtés des soignants. La professionnalisation de patients-partenaires dans le champ des nouveaux métiers de la santé est une réalité sur le territoire national mais aussi en Belgique et en Suisse. Une expérience est également en cours au Maroc. L'engouement pour le DU « Mission patient référent en rétablissement » illustre cette tendance à la professionnalisation avec des candidats ayant déjà entrepris des démarches en vue d'une embauche future. Il n'y a pas de statut ou de grille de métiers comme cela existe pour les métiers du soin ou du médico-social. Néanmoins, il y a des expérimentations touchant à la professionnalisation de patients-partenaires en oncologie comme celle qui est actuellement menée en Nouvelle Aquitaine avec le soutien de l'ARS. On peut dire que ce sont les malades et les terrains qui font avancer le débat, selon les besoins et les territoires.

6

DÉFI

**L'après-cancer,
partie intégrante
de la lutte contre
le cancer**

Nos remerciements aux expertes que nous avons interrogées pour la rédaction de ce chapitre :

Sandra Doucène, directrice générale de Cancer Contribution

Dr Ines Vaz-Luis, oncologue médicale à Gustave Roussy (Villejuif) et responsable du programme de recherche Survivorship

Naguère, il s'agissait, avant tout, de survivre au cancer. Aujourd'hui, la donne a, bien heureusement, largement changé : même si le pronostic de certains cancers reste sombre, de plus en plus de cancers sont soignés, et les malades peuvent envisager de reprendre une nouvelle vie après leur traitement.

La maladie, cependant, ne laisse pas indemne. Elle occasionne des troubles qui peuvent pénaliser aussi bien la vie sociale que professionnelle, ou pour les jeunes patients, scolaire : douleurs, fatigue chronique, troubles moteurs ou de la vision, difficultés psychologiques, troubles de la mémoire et de l'attention, troubles de la sexualité et à plus long terme menace sur la fertilité, etc.

« *Nous constatons que la qualité de vie de beaucoup de personnes est sévèrement impactée* », explique Ines Vaz-Luis, oncologue médicale à Gustave Roussy (Villejuif) et responsable du programme de recherche Survivorship. Celui-ci s'intéresse au devenir des femmes qui ont été soignées pour un cancer du sein.

Parmi les séquelles les plus fréquentes après un cancer du sein, la fatigue, parfois sévère, frappe 30 % des ex-malades, les douleurs chroniques affectent une patiente sur deux et la prise de poids une sur quatre. Ces femmes décrivent aussi des dysfonctionnements cognitifs ou sexuels et des bouffées de chaleur. Certaines personnes n'arrivent pas à suivre le traitement hormonal qui est souvent prescrit pendant quelques années après le traitement initial pour diminuer le risque de rechute : difficile parfois de prendre un traitement qui peut avoir des effets secondaires alors que l'on ne se sent plus malade. À ces conséquences de la maladie s'ajoute le regard que porte la société sur les anciens malades. Au final, a constaté l'équipe de Survivorship, 21 % des femmes actives n'avaient pas réintégré leur travail deux ans après la maladie. Une perte tant pour la société que pour les personnes concernées, victimes d'une sorte de double peine.

Un impact individuel, social et sanitaire majeur

Or l'enjeu est de taille. Au niveau individuel, bien sûr, mais également collectif : « *aujourd'hui 18 millions de cancers sont diagnostiqués chaque année dans le monde et on s'attend à ce que ce chiffre monte à 30 millions d'ici à 2040* », poursuit la chercheuse. Le nombre de personnes ayant, à un moment de leur vie, été affectées par une tumeur va, autrement dit, exploser et la qualité de vie de ces anciens malades a un impact sanitaire, social et économique majeur sur nos sociétés. À tel point que la France et la communauté européenne ont inscrit la qualité de vie après traitement dans la feuille de route de leurs plans de lutte contre le cancer pour les 10 ans qui viennent.

Une qualité de vie dégradée accroît le risque d'être exclu de la vie sociale ordinaire, de voir sa vie privée bouleversée, et de devoir recourir à de nouveaux soins, qu'ils soient physiques ou psychologiques. Voire de rechuter. « *Bien que nous menions des interventions sur certains symptômes, nous n'avions pas de stratégie globale pour appréhender les dysfonctions physiques, psychologiques et sociales consécutives au cancer. C'est justement cela que nous souhaitons réussir à faire grâce à nos recherches* », conclut Inez Vas-Luis.

Évaluer, dès le diagnostic, les éventuelles futures séquelles

Comment améliorer la situation ? À l'image du programme Survivorship, la recherche se penche désormais sur le sujet.

Il s'agit, dès le début du traitement, d'anticiper l'impact de la maladie, et de son traitement, sur la qualité de vie. L'équipe d'Inez Vas-Luis a, en la matière, mené maintes études pour cerner les conséquences de différents choix thérapeutiques en termes de séquelles et de qualité de vie. Il devient donc possible, très en amont, d'identifier les personnes à risque de séquelles importantes et de mieux les accompagner.

Il s'agit, ensuite, de construire une stratégie d'interventions afin de limiter les séquelles. « *Ainsi, explique Inez Vas-Luis, nous travaillons avec la Harvard Medical School pour aider les patients en surpoids ou obèses à perdre du poids* ». Le programme prévoit

l'intervention téléphonique très régulière d'un diététicien : toutes les semaines pendant trois mois, puis toutes les deux semaines puis tous les mois. L'impact tant sur le poids que sur la qualité de vie de cette expérience sera évalué en 2023.

L'équipe de Survivorship teste également des programmes de thérapies cognitives ou comportementales destinés à lutter contre la fatigue et l'insomnie. Particularité : ils sont dispensés de façon numérique ou par téléphone. La méditation, le yoga, l'exercice physique font également partie du panel d'outils proposés.

À Gustave Roussy (Villejuif), chaque patiente terminant son parcours de soins suite à un cancer du sein est désormais invitée à participer à une journée de transition. Y sont abordées, en groupe et lors de consultations individuelles, toutes les questions relatives aux effets secondaires des traitements, à la nutrition, aux conséquences émotionnelles et sexuelles, à l'exercice physique, etc. Un planning individuel de suivi est mis en place et chaque participante est incitée à télécharger l'application lui donnant accès aux programmes d'accompagnement développés par l'équipe de Survivorship. Si le numérique ne convient pas à toutes, des consultations physiques seront, dans la mesure du possible, organisées. « *Nous essayons de créer des structures adaptées aux réalités de chacun, des modèles de prises en charge mixtes, partagées avec le médecin traitant, l'oncologue, l'infirmière* », explique Ines Vaz-Luis.

105

Weshare, une plate-forme dédiée aux chercheurs et aux patients

L'expérience du programme Survivorship a permis la mise sur pied d'une plateforme encore plus ambitieuse : Weshare. Pilotée par Unicancer, coordonnée par Ines Vaz-Luis, elle associe trois centres de lutte contre le cancer (Gustave Roussy à Villejuif, le Centre François Baclesse à Caen et le Centre Léon Bérard à Lyon), l'École Polytechnique, la plateforme Seintinelles, et la plateforme nationale Qualité de vie et Cancer. Elle a pour but de coconstruire des programmes de recherche « *et de rassembler patients et chercheurs afin de permettre une recherche transformatrice dont l'objectif est de minimiser le fardeau médical et social du cancer* », résume la chercheuse.

L'activité physique, un soin à part entière

L'activité physique fait de plus en plus souvent partie des préconisations médicales. Et ce, avant, pendant, et après, un cancer.

Rappelons ici les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée, au moins 5 jours par semaine, en évitant de rester 2 jours consécutifs sans pratiquer. Des études ont montré que cette activité réduit substantiellement le risque de survenue de certains cancers : - 25 % pour le cancer colorectal, de -10 à -25 % pour le cancer du sein, ou encore, entre autres, -20 % pour un cancer de l'endomètre, du poumon ou de l'œsophage¹. Mais l'activité physique contribue également, pendant la maladie, à diminuer la fatigue, la douleur, les troubles anxieux, à améliorer la condition physique et la tolérance aux traitements, à augmenter la qualité de vie, l'estime de soi, l'image corporelle².

Enfin, la pratique d'une activité physique après un diagnostic de cancer du sein diminue de 24 % le risque de récurrence, et de 28 % le risque de décès par cancer. Ce dernier est réduit de 39 % après diagnostic d'un cancer colorectal³.

Souvent, cependant, l'activité physique doit être adaptée. Longtemps confidentielle, l'activité physique adaptée (APA) commence à se répandre dans les hôpitaux. Ainsi, l'Institut Curie la considère comme soin de support depuis le début des années 2010. Mais l'APA s'invite aussi désormais dans les clubs sportifs. Et cela, grâce à la création du « sport sur ordonnance » en 2017, qui permet aux médecins d'orienter les patients vers l'activité physique par le biais d'une prescription mentionnant les éventuelles limitations à apporter. Car une fois sortis de l'hôpital, il est important que

¹ Source :A_n_s_e_s, "Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review", _McTiernan et al, Med Sci Sports Exerc. 2019

² INCa, Bénéfices de l'activité physique adaptée pendant et après- cancer, des connaissances scientifiques aux repères pratiques - mars 2017

³ Ibrahim et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Med Oncol. 2011;28:753-65.

Schmid et al. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology. 2014.

les patients trouvent un club à proximité de leur domicile. Ainsi, la Fédération française d'escrime a mis au point le programme R.I.P.O.S.T.E destiné aux patientes opérées d'un cancer du sein : il interdit toute touche à d'autres endroits du corps qu'à la tête, couverte par le masque. Car il convient de protéger les parties douloureuses ou récemment opérées. À l'inverse, certains gestes, qui permettent de retrouver une mobilité des bras amoindrie par la chirurgie du sein, sont amplifiés. De son côté, le rugby adapté exclut tout placage. Des associations spécialisées se sont créées, comme Siel Bleu, la Cami sport & cancer ou encore Rosa Mouv.

« Il convient d'avoir une vision holistique de la maladie »

Sandra Doucène,
directrice générale
de Cancer Contribution

Qu'est-ce-que Cancer Contribution ?

Cancer Contribution est une association créée en 2015, à Villejuif. Son objectif est de promouvoir la démocratie en santé en cancérologie, c'est-à-dire d'animer un débat citoyen permettant de proposer des pistes d'amélioration et d'innovation à la prise en soins actuelle, d'être en quelque sorte le pôle citoyen de la recherche médicale. Nous souhaitons participer à la co-construction d'une nouvelle vision autour de la prise en charge du cancer et de ses impacts sur la société. Car il convient d'avoir une vision holistique de la maladie.

Comment procédez-vous ?

Nous ne sommes pas une association de patients et de proches habituelle, mais nous travaillons étroitement avec celles qui existent. Nous ne sommes pas non plus un comité d'experts, même si nous en comptons certains dans notre Conseil d'administration. Nous fonctionnons plutôt comme une plate-forme citoyenne d'expression⁴, des « états généraux » permanents du cancer : nous choisissons, avec les patients et leurs proches, des sujets de débats publics,

⁴ Plateforme collaborative d'idées citoyennes pour lutter contre le cancer
www.cancercontribution.fr

nous les organisons, recueillons les contributions, défendons les droits et construisons ensuite des projets qui permettent de faire avancer les pratiques médicales et de mieux intégrer la perspective des patients et de leurs proches.

Pourquoi ce besoin ?

Près de 4 millions de personnes vivent avec ou après un cancer et acquièrent une expérience précieuse face à la maladie. Plus de 1 000 associations de patients sur le territoire français œuvrent quotidiennement à l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs proches : formations sur les maladies, soutien moral, accompagnement logistique, juridique, accès aux soins de supports de proximité. Elles portent un potentiel d'innovation très important. Nous souhaitons participer à mieux intégrer ce potentiel à l'intérieur du système de santé.

Le besoin est d'autant plus important que le cancer a connu ces dernières années des évolutions très importantes : on le soigne mieux, ce qui signifie que le patient doit pouvoir mener une vie de qualité après la maladie ; mais il faut également changer le regard de la société sur les malades et les anciens malades. Mieux prendre en compte les aidants représente également un défi de taille. Comment, également, gérer le « virage ambulatoire » des soins contre le cancer ? Si les patients passent moins de temps à l'hôpital ou auprès des soignants, ils se retrouvent néanmoins un peu seuls, chez eux, face à leur prise en charge, à leurs éventuels symptômes, ce qui nécessite une forte implication des proches, une coordination ville-hôpital plus complexe et un besoin de connaissance des conduites à tenir. Cela n'est pas si simple. Toutes ces questions, et bien d'autres, méritent d'être posées publiquement, pour recevoir des avis et propositions qui pourront influencer sur la façon dont l'hôpital organise les soins ou dont la société se comporte à l'égard du cancer. Nous avons développé dix propositions d'amélioration dans le programme CancerAdom⁵.

⁵ Carnet d'idées citoyennes Construire ensemble le virage ambulatoire en cancérologie disponible sur <https://www.cancercontribution.fr/nos-actions/canceradom/>

Quelles sont les actions phares portées par Cancer Contribution ?

Nous avons lancé en 2016 une enquête sur l'optimisation de ce virage ambulatoire auprès des patients, de leurs proches, des soignants, des collectivités, pour mieux comprendre les différents aspects de la question. Nous avons ainsi pu constater que, pour le patient, la qualité de vie était un enjeu de plus en plus important, alors que la santé constituait la préoccupation première du médecin. Suite à cette enquête, nous avons fait dix propositions à destination de tous les acteurs concernés par le cancer (patients, aidants, professionnels de santé, monde associatif, citoyens, responsables politiques) et lancé 39 idées citoyennes pour améliorer les parcours de soin et mieux prendre en compte les considérations quotidiennes du patient.

Nous nous sommes aussi penchés sur la réalité du processus de décision partagée, autrement dit, l'implication du patient dans la décision sur sa santé et ses soins, prévue par la loi dite Kouchner de mars 2002. Notre étude, menée en 2021, a permis de montrer qu'elle est pratiquée pour 47 % des patients interrogés. Mais des optimisations restent à faire : ainsi, bien souvent, la décision de soins à domicile n'est pas une décision partagée.

110

En 2021-2022, nous avons créé un baromètre sur les proches aidants : en effet, 5 millions de personnes en France aident une personne vivant avec un cancer et une sur deux aimerait recevoir un soutien dans ce rôle. 45 % des personnes interrogées s'impliquent dans les soins (hygiène, aide à la prise de médicaments, surveillance et observation de l'état général, prévention des effets indésirables...). Du reste, 38 % des personnes interrogées ont un impact sur leur activité professionnelle et 8 % ont dû arrêter de travailler. Nous avons cherché à mieux les connaître et les comprendre, pour que leurs attentes soient mieux prises en considération.

Vous vous êtes également penchés sur le genre. Pourquoi ?

Effectivement, nous animons une réflexion sur la façon dont le genre contribue aux inégalités de traitements. Par exemple, les soins de support mis en place par les hôpitaux sont majoritaire-

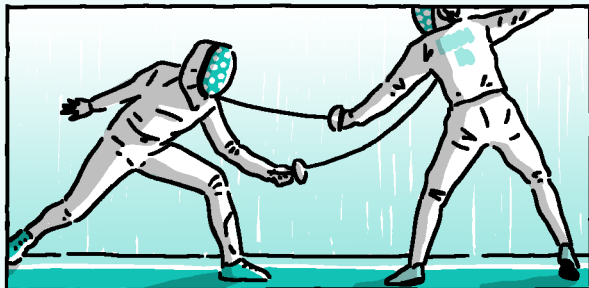
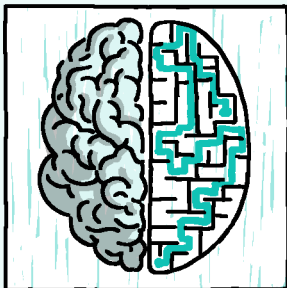
ment consommés par des femmes ! Les hommes ne se retrouvent pas dans ce processus qui constitue pourtant un outil indispensable à la qualité de vie. Pourquoi ? Comment imaginer des soins de supports adaptés à tous ? C'est une réflexion qui doit, elle aussi, être lancée.

L'APRÈS-CANCER, PARTIE INTÉGRANTE DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

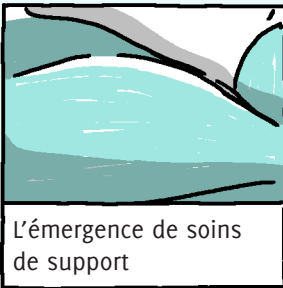
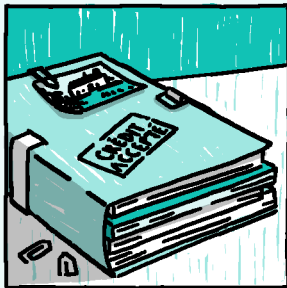
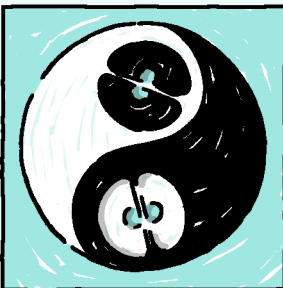
Aujourd'hui



Avec l'amélioration de la survie, l'après-cancer est de plus en plus important



L'après-cancer enfin considéré

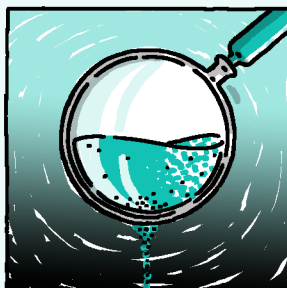


L'émergence de soins de support

Questions pour la recherche



Comment changer le regard de la société sur la maladie?



Comment anticiper les effets à long terme de la maladie et de son traitement?

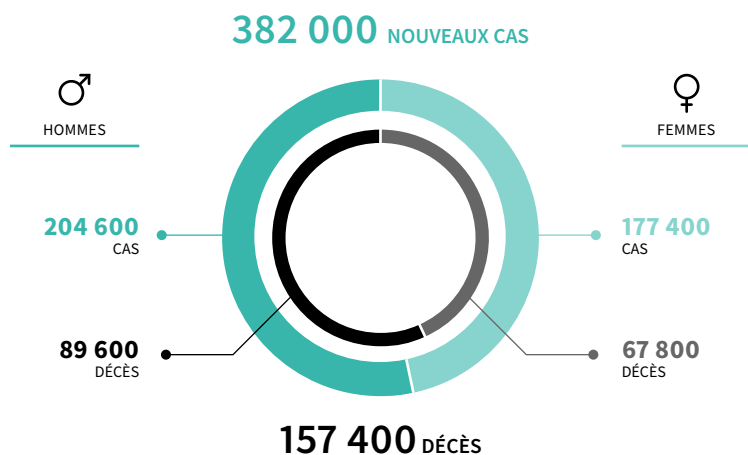
Quel rôle des patients et des citoyens dans la recherche sur le cancer?



ANNEXES

LES CHIFFRES CLÉS DU CANCER ¹

→ Combien de personnes sont touchées par un cancer tous les ans ?



116

Il existe plus de **200 types de cancers différents**
(répartis entre cancers solides, hématologiques et métastatiques).

→ Combien de personnes en vie ont ou ont eu un cancer ?



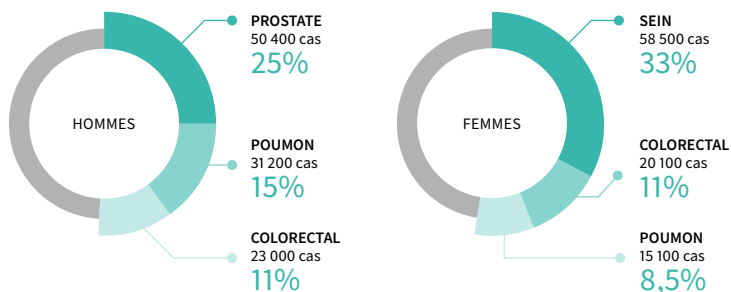
→ Quel est l'âge médian ?

	HOMMES	FEMMES
AU DIAGNOSTIC	68 ans	67 ans
AU DÉCÈS	73 ans	75 ans

(1) Sources : Panorama des cancers en France - Édition 2022. Édité par l'Institut national du cancer (INCa)
La lutte contre les cancers pédiatriques en France Enjeux, actions et perspectives, INCa, édition 2022.

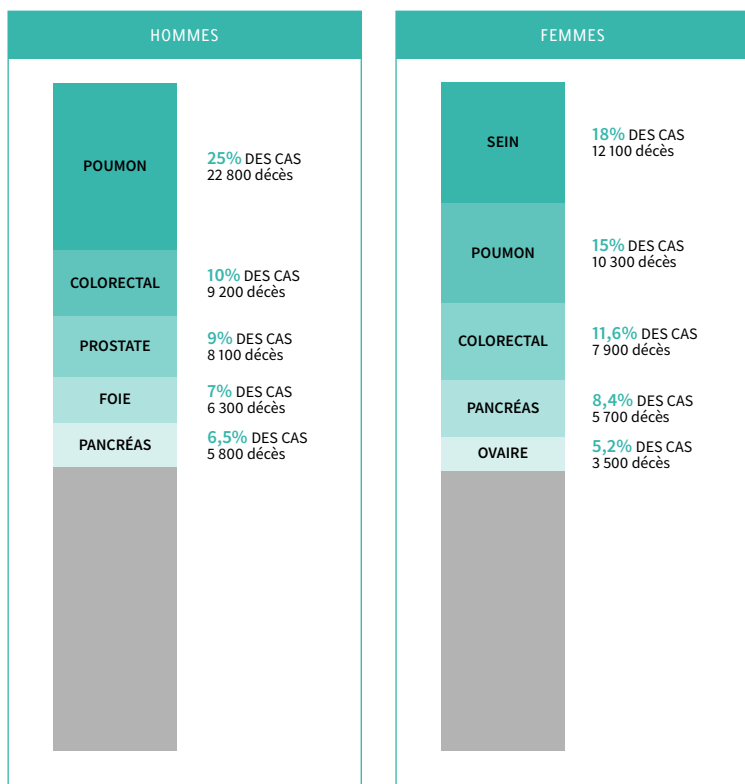
→ Quels sont les cancers les plus fréquents ?

NOMBRE DE CAS EN 2018



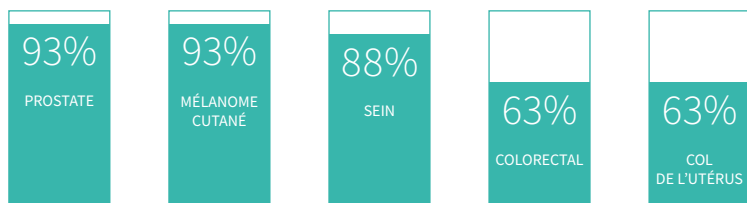
→ Quels sont les cancers les plus meurtriers ?

NOMBRE DE DÉCÈS EN 2018

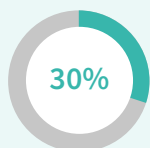


→ Quels sont les cancers dont on survit le mieux ?

SURVIE NETTE STANDARDISÉE À 5 ANS (2010 -2015)



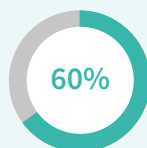
→ Quelle est l'évolution des taux de guérison, tous cancers confondus ?



Fin du XX^e siècle



Années 2010

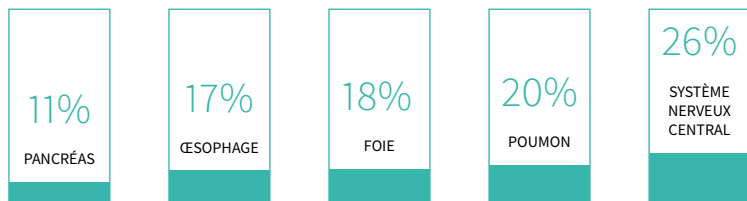


Aujourd'hui

118

→ Quels sont les cancers dont on survit le moins bien ?

SURVIE NETTE STANDARDISÉE À 5 ANS (2010 -2015)



→ Quels sont les différents traitements du cancer ?

CHIRURGIE

395 300

PERSONNES
TRAITÉES

CHIMIOTHÉRAPIE

347 400

PERSONNES
TRAITÉES

RADIOTHÉRAPIE

227 352

PERSONNES
TRAITÉES

IMMUNOTHÉRAPIE

51 918

PERSONNES
TRAITÉES

(par inhibiteurs
de points de contrôle
et cellules CAR-T)

→ Combien d'enfants et d'adolescents sont touchés par un cancer chaque année ?

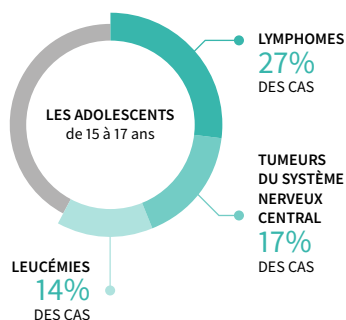
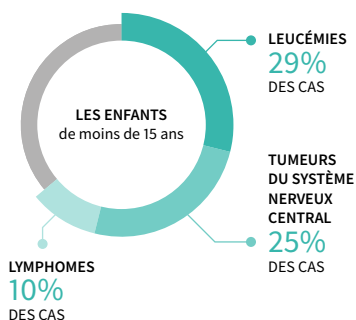
ENFANTS (0 à 15 ans)

1 750 NOUVEAUX CAS

ADOLESCENTS (15 à 17 ans)

450 NOUVEAUX CAS

→ Quels sont les cancers qui touchent le plus les jeunes ?



119

→ Quels sont les taux de survie ?

ENFANTS
de moins de 15 ans

92%

un an après le diagnostic

82%

cinq ans après le diagnostic

ADOLESCENTS
de 15 à 17 ans

94%

un an après le diagnostic

82%

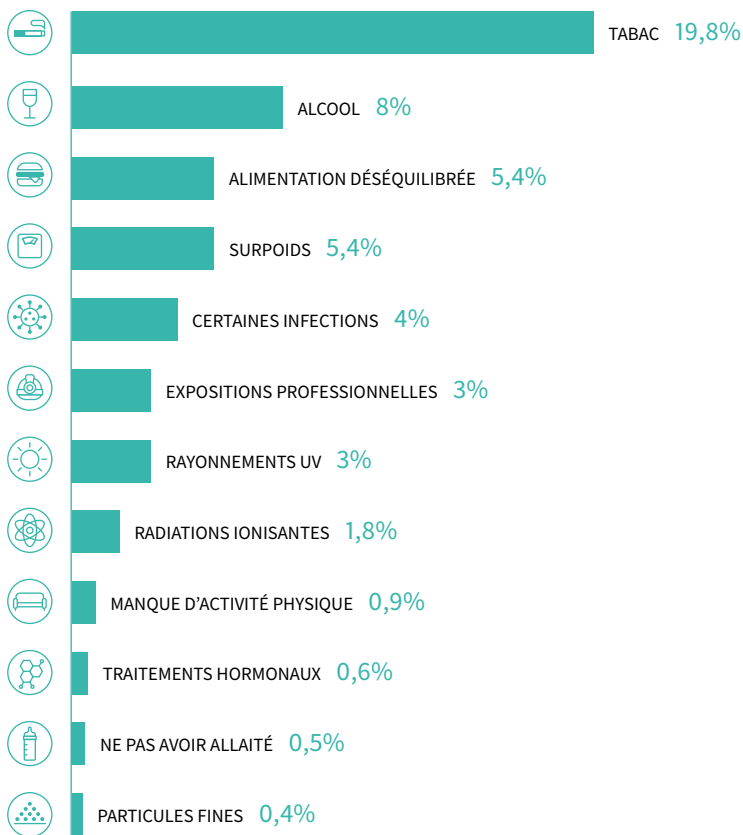
cinq ans après le diagnostic

Pour les enfants et les adolescents,
le taux de survie global à 5 ans dépasse

80%

→ Quels sont les principaux facteurs de risque de cancer ?

PROPORTION DES CANCERS LIÉS AUX PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE



120

→ Quel est le nombre de cancérigènes avérés et probables ?

534 AGENTS CHIMIQUES
PHYSIQUES ou BIOLOGIQUES

ont été classés comme cancérigènes ou potentiellement cancérigènes pour l'être humain selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

→ Quelles sont les principales recommandations pour réduire son risque de cancer ?



JE NE FUME PAS



JE LIMITE
MA CONSOMMATION
D'ALCOOL



J'ADOpte
UNE ALIMENTATION
SAINE



JE GARDE UN POIDS
DE SANTÉ ET JE BOUGE



JE ME PROTÈGE
DU SOLEIL



JE ME FAIS VACCINER
(HPV ET HEPATITE B)



JE ME FAIS DÉPISTER



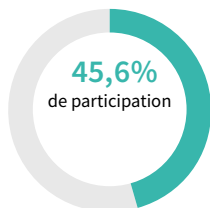
J'ALLAITE

121

→ Quels sont les taux de participation aux programmes de dépistage organisé ?

SEIN

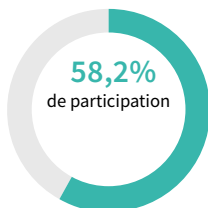
10,4 de femmes
de 50 à 74 ans
MILLIONS éligibles



soit 4 772 334
femmes dépistées (2019-2020)

COL DE L'UTÉRUS

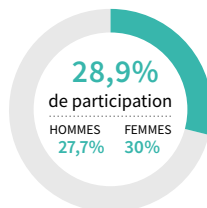
17,8 de femmes
de 25 à 65 ans
MILLIONS éligibles



soit 10 324 000
personnes (2017-2019)

COLORECTAL

20 de personnes
de 50 à 74 ans
MILLIONS éligibles



soit 5 075 943
personnes (2019-2020)

→ **Combien y a-t-il d'aidants du cancer en France ?**

5 MILLIONS
DE PERSONNES

accompagnent et aident régulièrement une personne actuellement touchée par le cancer.

→ **Combien y a-t-il d'hospitalisations par an liées au cancer ?**

7,25 MILLIONS
D'HOSPITALISATIONS

en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, hors activité de radiothérapie en secteur privé libéral en 2020.

→ **Quel est le coût du cancer ?**

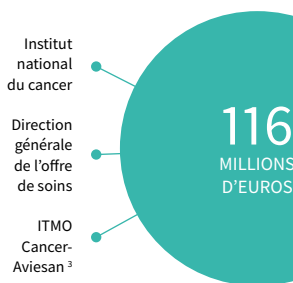
5,9 MILLIARDS
D'EUROS

ont été dépensés à l'hôpital en lien avec le diagnostic, le traitement ou le suivi des personnes atteintes de cancer en 2020.

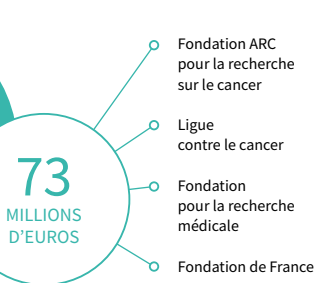
→ **Comment est financée la recherche en cancérologie ? ²**

122

Principaux financeurs institutionnels



Principaux financeurs faisant appel à la générosité du public



La générosité privée finance **39%** de la recherche en cancérologie.

Principaux opérateurs privés faisant appel à la générosité :

- Institut Curie
- Fondation Gustave Roussy
- Institut Paoli-Calmettes
- Institut Pasteur

(2) Source : France Générosités, d'après des chiffres de l'INCa, 2019.

(3) Source : L'ITMO (Institut thématique multiorganisme) Cancer d'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) a pour rôle de fédérer l'ensemble des équipes de recherche travaillant dans le domaine du cancer, quelles que soient leurs tutelles de rattachement.

Afin de réaliser cet ouvrage, nous avons mené de nombreux entretiens avec des chercheurs et spécialistes français et internationaux. Le fruit de ces entretiens a nourri notre réflexion et les propos de ces experts ont été repris et cités au fil de ces pages.

- ◆ **Dr Catherine Alix-Panabières**, enseignante-chercheuse, cheffe d'équipe de recherche en cancérologie au CHU de Montpellier, directrice du laboratoire Cellules Circulantes Rares Humaines (LCCRH).
- ◆ **Dr Geneviève Almouzni**, directrice honoraire du centre de recherches de l'Institut Curie (Paris), directrice de recherche classe exceptionnelle au CNRS, spécialiste de l'épigénétique.
- ◆ **Patricia Blanc**, fondatrice de l'Association Imagine for Margo et porte-parole du Collectif GRAVIR.
- ◆ **Pr Jean-Yves Blay**, médecin oncologue, chercheur et professeur en oncologie médicale à l'Université Claude Bernard Lyon 1, directeur du Centre Léon Berard (Lyon) et président d'Unicancer.
- ◆ **Dr Julia Bonastre**, économiste de la santé, responsable de l'équipe « Études et recherche en économie de la santé », Gustave Roussy (Villejuif).
- ◆ **Dr Franck Bourdeaut**, pédiatre oncologue à l'Institut Curie (Paris), chef d'équipe au laboratoire RTOP (Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique).
- ◆ **Dr Philippe-Jean Bousquet**, médecin de santé publique, spécialiste d'épidémiologie - biostatistique, directeur de l'Observation, des Sciences des données et de l'Évaluation à l'Institut national du cancer.
- ◆ **Dr Suzette Delaloge**, oncologue médicale, directrice du programme Interception de prévention personnalisée des cancers de Gustave Roussy (Villejuif).
- ◆ **Sandra Doucène**, directrice générale de Cancer Contribution.
- ◆ **Pr Jean Feunteun**, généticien, professeur émérite à l'Université Paris-Sud et ancien directeur du laboratoire de génétique oncologique à Gustave Roussy (Villejuif).
- ◆ **Rose Fromont**, présidente de l'Association Philanthropique de Parents d'Enfants atteints de Leucémie ou autres cancers (APPEL) et membre du Collectif GRAVIR.
- ◆ **Dr Juan Iovanna**, chef de l'équipe de recherche « Cancer pancréatique » et directeur adjoint du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM).

◆ **Dr Bénédicte Jacquemin**, épidémiologiste environnementale, chargée de recherche à l'Institut de Recherche en Santé Environnement Travail (Inserm).

◆ **Dr Denis Lacombe**, chercheur clinicien, directeur général de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC).

◆ **Pr Gilbert Lenoir**, professeur émérite à l'université Paris-Saclay, ancien directeur de la recherche de Gustave Roussy (Villejuif) et vice-président de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

◆ **Pr Christophe Massard**, oncologue médical au Centre Eugène Marquis (Rennes), médecin coordonnateur du Pôle Régional de Cancérologie de Bretagne.

◆ **Valérie-Anne Moniot**, patiente-partenaire diplômée de l'Université des patients-Sorbonne-Université et rattachée à l'Institut Bergonié (Bordeaux).

◆ **Pr Caroline Robert**, cheffe du service de dermatologie à Gustave Roussy (Villejuif), chercheuse à l'Inserm et professeure des universités de la faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre à l'Université Paris-Saclay.

◆ **Pr Éric Solary**, professeur d'hématologie à la faculté de médecine Paris-Saclay, médecin chercheur, directeur de la recherche (2011-2020) à Gustave Roussy (Villejuif), administrateur et président du Conseil scientifique (2012-2022) de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

◆ **Pr Pierre Soubeyran**, oncologue médical et directeur de la recherche de l'Institut Bergonié (Bordeaux), professeur des Universités-Praticien Hospitalier à l'Université de Bordeaux.

◆ **Pr Catherine Tourette-Turgis**, professeure titulaire de la chaire « Compétences et vulnérabilités » et fondatrice de l'Université des patients-Sorbonne-Université.

◆ **Dr Ines Vaz-Luis**, oncologue médicale à Gustave Roussy (Villejuif) et responsable du programme de recherche Survivorship.

◆ **Pr Éric Vivier**, docteur en sciences, professeur d'immunologie à Aix-Marseille et praticien hospitalier à l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille, directeur scientifique d'Innate Pharma et coordinateur du cluster Marseille Immunopôle.

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Notre conviction

seule la recherche vaincra le cancer.

Notre ambition

**libérer l'extraordinaire potentiel
de la recherche française en cancérologie.**

Notre objectif

parvenir un jour à guérir le cancer, tous les cancers.

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers ! C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Même si les défis restent nombreux, notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un élan de solidarité des donateurs aux chercheurs, pour les patientes et les patients, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : parvenir un jour à guérir le cancer, tous les cancers.

29,28
millions d'euros
consacrés au soutien
à la recherche et
à l'information du public

318
projets
de recherche
soutenus

Près de
164 000
donateurs

40,47
millions d'euros
collectés auprès du public
dont près de la moitié issue
des libéralités
(legs et assurances-vie)

127

L'agrément depuis
1999
par l'organisme de contrôle
le « Don en confiance »

Pour agir aux côtés
de la Fondation ARC :
www.fondation-arc.org

« Bien informé, On est mieux armé contre le cancer ! »

Comprendre et Agir

Pour informer pendant
la prise en charge

Sensibiliser et Prévenir

Pour sensibiliser aux
risques et à la prévention
des cancers

Mieux Vivre

Pour améliorer la qualité
de vie pendant et après
les traitements



GRANDES DÉCOUVERTES SCIENTIFIQUES

Hippocrate (-460 / -377) crée le terme de carcinome et décrit une rétention d'humeur

Claude Galien (129-201) crée le terme de sarcome et valide la théorie humorale

1757 Henri François Le Dran décrit la propagation des cancers à partir de la tumeur initiale

1775 Percival Pott décrit le premier cancer professionnel : le cancer du ramoneur

LE DÉBUT D'UNE NOUVELLE ÈRE THÉRAPEUTIQUE

1842 Crawford Long met au point l'anesthésie

1855 Rudolf Virchow publie sa théorie de la pathologie cellulaire

TRAITEMENTS

1850-1900

CHIRURGIE

ORGANISATION DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

- 1896** George Thomas Beatson découvre l'hormonodépendance de cancers du sein
- 1908** Paul Erlich et Ilya Metchnikov reçoivent le prix Nobel de médecine pour la découverte des cellules phagocytaires et du concept d'immunité
- 1911** Peyton Rous décrit un virus aviaire induisant un cancer
- 1944** Charles Brenton Huggins découvre l'hormonodépendance des cancers de prostate

- 1895** Wilhelm Röntgen découvre les rayons X
- 1898** Pierre et Marie Curie découvrent le radium

1900-1950

RADIOTHÉRAPIE

- 1918** Création par Justin Godart de la Ligue franco-anglo-américaine contre le cancer (qui deviendra la LCC en 1927)
- 1921** Création de la 1^{re} consultation de cancérologie par Gustave Roussy à l'hôpital Paul Brousse à Villejuif
- 1926** Création à Villejuif de l'Institut du Cancer, mise en place des RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire)
- 1935** Création de l'Union internationale contre le cancer (UICC)
- 1945** Création sur ordonnance par De Gaulle des 20 centres de lutte contre le cancer

- 1947 Sydney Farber met au point le méthotrexate
- 1951 George Hitchings et Gertrude Elion mettent au point la 6-mercaptopurine
- 1953 James Watson et Francis Crick décrivent la structure hélicoïdale de l'ADN
- 1954 Richard Doll établit un lien de causalité entre tabac et cancer
- 1960 Peter Nowell décrit le chromosome Philadelphie, 1^{ère} anomalie génétique détectée dans les cellules cancéreuses
- 1971 Judah Folkman révèle l'importance de l'angiogenèse des tumeurs
- 1976 Philippe Maupas met au point le 1^{er} vaccin contre l'hépatite B
- 1976 Michael Bishop et Arnold Varmus découvrent les oncogènes
- 1976 Harald zur Hausen suspecte le rôle des papillomavirus dans certains cancers

1945 1^{er} traitement d'un lymphome par un dérivé des gaz moutarde

1950-2000

CHIMIOTHÉRAPIE

- 1962 Création de l'Association pour la recherche sur le cancer (deviendra la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer en 2012)
- 1964 Création de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
- 1991 Loi Évin, relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, interdisant de fumer dans les lieux publics
- 1998 États généraux des malades du cancer créés par la Ligue contre le cancer

- 1956** Donnal Thomas réussit la 1^{re} greffe de moelle osseuse
 - 1987** Pierre Goldstein découvre une molécule des cellules immunitaires qu'il appelle CTLA4
 - 1992** Takusu Honjo découvre PD-1 puis démontre son rôle de frein sur le système immunitaire
 - 2003** Séquençage du génome humain
 - 2004** Bevacizumab, 1^{er} médicament ciblant l'angiogénèse
 - 2004** 1^{ers} essais cliniques de l'anticorps anti-CTLA4 mis au point par James Allison
 - 2004** Apparition du concept de biopsie liquide
 - 2005** Mise au point du vaccin contre les papillomavirus
 - 2007** Mise au point des cellules CAR-T
 - 2008** 1^{er} séquençage complet de l'ADN de cellules tumorales
 - 2013** Influence du microbiote sur le cancer
 - 2015** Découvertes de cellules mutées dans tous les tissus sains
 - 2017** L'intelligence artificielle au service du diagnostic des cancers
-
- 2000** Imatinib, 1^{re} thérapeutique ciblant un évènement génétique
 - 2010** Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4), 1^{re} immunothérapie inhibitrice des points contrôle

2000 - AUJOURD'HUI

MÉDECINE DE PRÉCISION

- 2002** Loi Kouchner relative aux droits des malades, à la qualité du Système de Santé et au droit à la protection de la santé
- 2003** Lancement du 1^{er} Plan cancer, création de l'Institut national du cancer
- 2006** Mise sur le marché du vaccin contre les papillomavirus
Généralisation des programmes de dépistage organisé (**2004** Cancer du sein, **2008** Cancer colorectal, **2018** Cancer du col de l'utérus)
- 2020** Vote de la loi sur le droit à l'oubli
- 2021** Stratégie décennale de lutte contre le cancer (2021-2030) en France
- 2021** Lancement du 1^{er} Plan européen de lutte contre le cancer
- 2022** 1^{ers} essais du programme français de dépistage du cancer du poumon



Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**

Achévé d'imprimer sur les presses de Vincent Imprimerie - TOURS
Dépôt légal : Février 2023

ISBN

978-2-9586503-0-8

RÉDACTION

Catherine Bernard / Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

COMITÉ ÉDITORIAL

Éric Solary, Gilbert Lenoir, François Dupré, Laurence Michelena,
Nancy Abou-Zeid, Nicolas Reymes, Emilie Boutinaud

ILLUSTRATIONS

Sarah Fouquet

INFOGRAPHIES

Alan Deleflie

CONCEPTION GRAPHIQUE

konrad

Pour la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, tout part d'une conviction : la recherche vaincra le cancer. C'est grâce aux découvertes des chercheuses et des chercheurs que nous finirons par remporter la victoire.

Sa mission au quotidien est de libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie en lui apportant un soutien stratégique matériel et humain.

Les révolutions de la recherche sur le cancer

NOUVELLE ÉDITION

« À l'image des révolutions politiques, les révolutions scientifiques et médicales entraînent des changements systémiques profonds, dans une recherche de progrès au bénéfice des patients. La recherche en cancérologie vit aujourd'hui une de ces révolutions. Nous en faisons le récit dans cet ouvrage. »

Pr Éric Solary,
Professeur d'hématologie à la faculté de médecine Paris-Saclay,
Médecin chercheur, directeur de la recherche (2011-2020)
à Gustave Roussy (Villejuif),
Administrateur et président du Conseil scientifique (2012-2022)
de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

Catherine Bernard, co-auteurice de l'ouvrage aux côtés de la Fondation ARC, est journaliste. Elle s'intéresse à l'économie et aime décrypter les sciences et les nouvelles technologies pour les rendre accessibles au grand public. Elle a notamment été correspondante en Suède de plusieurs journaux français et francophones, puis travaillée pendant près de quinze ans au sein du groupe Les Échos. Elle est actuellement rédactrice en chef adjointe du Journal du Grand Paris.