

96

Mars 2014

# fnrs news

LE MAGAZINE DU FONDS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - FNRS - TRIMESTRIEL N°96 • Mars 2014



## Spécial Télévie 2014

Savoir, comprendre,  
appliquer et guérir



ÉDITO

01

NEWS

02



DOSSIER

De la molécule au traitement

15 Sous le signe du hérisson...

08



PORTRAIT

Family Hope  
ou mieux informer les  
femmes atteintes d'un  
cancer du sein

18

TÉLÉVIE

20



- 22 **Cancers héréditaires : distinguer le vrai du faux**
- 24 **Les métastases, l'ennemi public n°1**
- 26 **L'HDAC5, une cible prometteuse de traitement anticancéreux !**
- 28 **ChemR23 en point de mire**
- 30 **Déjouer trois stratégies responsables de la progression tumorale**



- 32 **Progrès en immunothérapies du cancer**
- 34 **Cellules souches hématopoïétiques : la greffe et au-delà...**
- 36 **Darius RAZAVI, sous le signe de l'incertitude**

**fnrS**news

**Editeur en Chef :** Véronique Halloin  
Secrétaire générale, rue d'Egmont 5 - 1000 Bruxelles

**Rédacteur en Chef :** Christel Buelens  
christel.buelens@frs-fnrs.be

fnrS news est édité par le Fonds de la Recherche Scientifique - F.R.S.-FNRS

**Une version électronique de fnrS news est disponible sur le site [www.frs-fnrs.be](http://www.frs-fnrs.be)**

**Rédaction :** Audrey Binet, Christel Buelens, Elise Dubuisson, Carine Maillard, Pierre Dewaele, Marie-Françoise Dispa, Philippe Lambert, Alexandre Wajnberg.

**Réalisation :** [www.chriscom.eu](http://www.chriscom.eu)

**Remerciements :**

La rédaction remercie celles et ceux qui ont contribué à l'élaboration des articles et des illustrations.

La reproduction des articles publiés n'est pas autorisée, sauf accord préalable du Fonds de la Recherche Scientifique F.R.S.-FNRS et mention de leur provenance.



**fnrS**  
LA LIBERTÉ DE CHERCHER

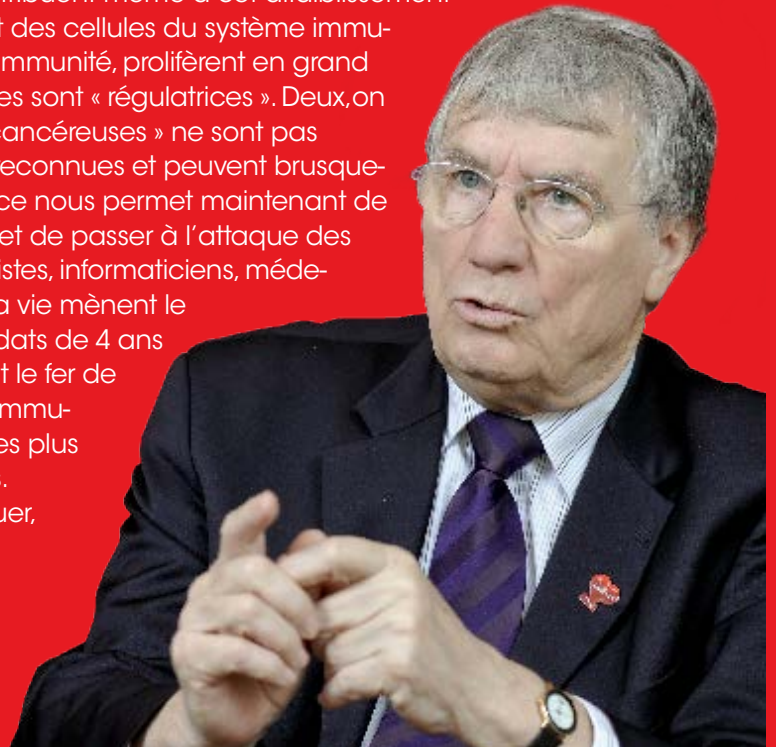
# Édito



## Appel « Télévie » à toutes et à tous,

Chaque année nous repartons en campagne pour une grande cause, qui nous tient à cœur. Les cancers nous font souffrir, nous ou ceux qui nous sont proches. Nous voulons les abattre et nous gagnons tous les jours une bataille. Pour cela il nous faut des armes modernes, bien pensées, bien au point. Il nous faut des armes qui soient des missiles parfaits, qui aillent tuer la cellule cancéreuse et qui respectent la cellule saine dont nous avons besoin parce qu'elle doit travailler pour nous. Tout le problème de la cancérologie est là. Une cellule dérape, elle mute disent les généticiens et cesse de travailler pour la personne qui l'héberge. Non seulement, elle ne travaille pas mais, en se multipliant sans arrêt, elle donne une énorme descendance, une tumeur, un cancer. Le problème majeur a été jusqu'ici : « Pourquoi notre système de défense, notre système immunitaire ne reconnaît-il pas les cellules cancéreuses comme étrangères et pourquoi ne les tue-t-il pas jusqu'à la dernière ? Pourquoi y a-t-il des récurrences, des rechutes ? » La réponse à la question commence à apparaître et elle est probablement double : un, la cellule cancéreuse se camoufle et le système immunitaire s'affaiblit. Des cellules normales contribuent même à cet affaiblissement par les molécules qu'elles répandent dans le milieu et des cellules du système immunitaire lui-même qui, normalement empêchent l'auto-immunité, prolifèrent en grand nombre et atténuent la réponse. On dit que ces cellules sont « régulatrices ». Deux, on suspecte fort aujourd'hui que des cellules « souches cancéreuses » ne sont pas tuées par les traitements appliqués, elles ne sont pas reconnues et peuvent brusquement s'éveiller et causer la rechute. Cette connaissance nous permet maintenant de commencer à comprendre vraiment ce qui se passe et de passer à l'attaque des cancers les plus agressifs. Biologistes, ingénieurs, chimistes, informaticiens, médecins, pharmaciens, tous spécialistes des sciences de la vie mènent le combat qui se gagne tous les jours. Par les 1811 mandats de 4 ans qu'il a accordés, les 1792 projets soutenus « Télévie » est le fer de lance de la recherche cancérologique dans notre communauté francophone. Il nous met au rang des nations les plus avancées. Soyez-en toutes et tous remerciés et félicités. La devise du « Télévie » est: savoir, comprendre, appliquer, guérir.

**Pr Arsène Burny**  
Président de la commission scientifique Télévie



# News



La résistance des bactéries aux antibiotiques est un inquiétant problème de santé publique. Un des mécanismes de résistance développés par ces microorganismes se base sur le

## EXPULSION PROBLÉMATIQUE

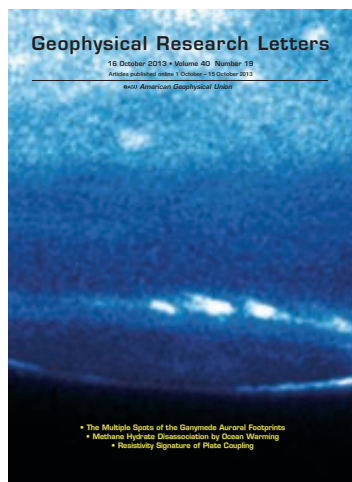
rejet des agents antibiotiques hors de la cellule via des protéines de la membrane. En dépit de l'intérêt clinique majeur, les bases moléculaires de ce « transport multidrogue » restent fort mal connues. Des chercheurs ont pu suivre, à l'échelle atomique, les mouvements de la protéine lors de son cycle de transport. Et ils ont proposé un modèle expliquant comment il peut

expulser une telle gamme de molécules toxiques.

*Nature Chem Biol - Protonation drives the conformational switch in the multidrug transporter LmrP*

Cédric Govaerts, PhD  
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS  
Structure & Fonction des Membranes Biologiques, ULB

++ [www.nature.com/nchembio/](http://www.nature.com/nchembio/)



## LUEURS AURORALES

Baignant dans les effluves volcaniques émises par la plus turbulente d'entre elles, Io, les lunes de Jupiter sont à l'origine d'étranges lueurs aurorales à proximité des lignes de champ magnétique les reliant aux pôles de Jupiter. Le Télescope Spatial Hubble vient d'apporter la preuve que l'empreinte de Ganymède était formée d'au moins 2 taches distinctes. Leur écart suggère qu'elles sont liées à des faisceaux d'électrons traversant la magnétosphère de Jupiter de part en part. De plus, cet écart semble aussi varier au gré des éruptions volcaniques sur Io.

*Geophysical research letters (40) – The multiple spots of the Ganymede auroral footprint*

Bertrand Bonfond, PhD  
Physique Atmosphérique et Planétaire, ULg

++ <http://onlinelibrary.wiley.com>

## VOIR LES VIRUS À L'ŒUVRE

En développant de nouveaux outils issus des nanotechnologies, deux équipes de chercheurs de l'Institut des sciences de la vie de l'UCL sont parvenues pour la première fois à observer les sites de nano-assemblage de virus à la surface de bactéries vivantes.

*Nature communication bacteriophages extruding from living bacteria*

Yves Dufrene, PhD  
Institute of Life Sciences, UCL

++ <http://www.nature.com/ncomms/index.html>

## PAS DE CROISSANCE SANS PERMÉABILITÉ

La croissance cellulaire est régulée en fonction des conditions environnementales par la voie de signalisation TORC1. Un nouveau rôle de TORC1 dans la modulation de la perméabilité membranaire aux nutriments en réponse à la disponibilité en source azotée vient d'être mis en évidence. L'azote, composé essentiel à de nombreux processus biologiques, se retrouve entre autres dans les acides aminés constituant les protéines, et dans les bases azotées présentes dans l'ADN. Cette nouvelle voie de signalisation de TORC1 ouvre de nouvelles perspectives quant à la compréhension de la croissance cellulaire.

*Nature Communication - The TORC1 effector kinase Npr1 fine tunes the inherent activity of the Mep2 ammonium transport protein*

Mélanie Boeckstaens, PhD  
Physiologie cellulaire, ULB

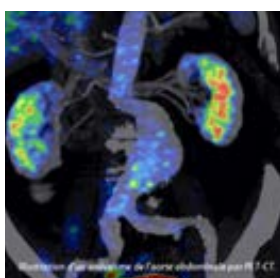


## LES BIOPESTICIDES ONT DE L'AVENIR

Trois années de travail acharné ont permis au programme européen Interreg Phytobio d'affiner les connaissances scientifiques sur les lipopeptides. Ce sont des molécules produites par la bactérie *Bacillus* naturellement présente dans le sol. L'efficacité des lipopeptides a déjà été démontrée, de là à voir poindre une production à l'échelle industrielle il n'y a qu'un pas.

Marc Ongena, PhD  
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS  
Bio-industries, ULg

++ <http://www.interreg-fwvl.eu/fr/prj/122.html>



## CHASSE À L'INSTABILITÉ

L'anévrisme (ou anévrisme) est immanquablement associé à la notion de rupture et à une issue le plus souvent fatale pour le patient. Des chercheurs de l'ULg sont sur la piste de marqueurs prédictifs de l'instabilité des anévrismes abdominaux.

*Journal of Nuclear Medicine - 18F-FDG Uptake Assessed by PET/CT in Abdominal Aortic Aneurysms Is Associated with Cellular and Molecular Alterations Prefacing Wall Deterioration and Rupture.*

Alain Colige, PhD  
Maître de Recherches F.R.S.-FNRS  
Biologie des Tissus conjonctifs, ULg

++ <http://jnm.snmjournals.org/>



## UN Puits INATTENDU

Sur base des dernières mesures disponibles, des chercheurs américains et belges ont estimé que l'océan côtier, qui aurait pu émettre jusqu'à 150 millions de tonnes de carbone par an il y a un siècle, en absorbe maintenant environ 250 millions de tonnes. Avant la période industrielle, la décomposition des plantes dans les eaux côtières et les sédiments marins conduisait probablement à un dégazage net de CO<sub>2</sub>. Les résultats suggèrent que la croissance des plantes microscopiques, stimulée par un apport massif de fertilisants d'origine agricole depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, favorise maintenant l'« uptake » de CO<sub>2</sub> atmosphérique.

*Nature - Anthropogenic perturbation of the carbon fluxes from land to ocean*

Pierre Regnier, PhD  
Océanologie, ULB

++ [www.nature.com](http://www.nature.com)

## CREW 136 : MISSION TO MARS, LE RETOUR...



Mission to Mars - UCL est un projet scientifique, mené par des étudiants de l'UCL, de simulation d'exploration de la planète Mars. Afin de reproduire au mieux les conditions martiennes, cette expérience se déroulera dans un prototype de station basé dans le désert de l'Utah aux USA. Lors de cette simulation, différentes expériences seront réalisées en rapport avec l'exploration et les vols habités vers la planète rouge. Ce projet est la continuité de celui réalisé en 2012.

++ [www.mdrs-ucl.be](http://www.mdrs-ucl.be)



## LES PLANTES TROUVENT DES ALTERNATIVES À LEUR RÉGIME

Le magnésium est indispensable pour la photosynthèse et donc l'absorption de CO<sub>2</sub>. Dans le milieu naturel, la source de magnésium pour les plantes est la roche sur laquelle le sol s'est développé. Au cours du temps, cette réserve s'épuise et la survie des végétaux pourrait se voir menacée... et, de fil en aiguille, la nôtre aussi. L'étude publiée démontre que lorsque cette réserve s'épuise, la plante s'alimente en magnésium provenant d'apports atmosphériques (eau de mer) et de la décomposition de restes végétaux.

*Geochimica et Cosmochimica Acta - Magnesium retention on the soil exchange complex controlling Mg isotope variations in soils, soil solutions and vegetation in volcanic soils, Iceland*

Sophie Opfergelt, PhD  
Collaboratrice Scientifique F.R.S-FNRS  
Earth and Life Institute, UCL

++ <http://www.sciencedirect.com>



## TRAITEMENT PRÉCOCE INDISPENSABLE

Le virus T-lymphotrope humain 1 (HTLV-1) induit une infection persistante et peut conduire après une longue période de latence à une leucémie ou un lymphome. Il y a très peu d'échantillons disponibles au début de l'infection. C'est néanmoins durant cette période que la grande majorité des cellules sont infectées. Par conséquent, nous avons abordé cette question dans un modèle animal étroitement apparenté en inoculant des vaches avec le virus de la leucémie bovine (BLV). Nous démontrons que la sélection initiale exercée par l'hôte entraîne une élimination très importante de cellules infectées et cible plus particulièrement les cellules qui portent un provirus inséré dans les régions transcrites du génome. Ces observations mettent ainsi en évidence le rôle clé du système immunitaire de l'hôte lors de l'infection primaire et indique que les traitements antiviraux seraient optimaux si administrés directement après l'infection.

*Plos Pathogens - Massive Depletion of Bovine Leukemia Virus Proviral Clones Located in Genomic Transcriptionally Active Sites during Primary Infection*

Nicolas Gillet, PhD  
Chargé de recherche F.R.S.-FNRS  
Epigénétique cellulaire et moléculaire, GIGA, ULg

## UNE COLLECTE DE DONNÉES ATYPIQUES

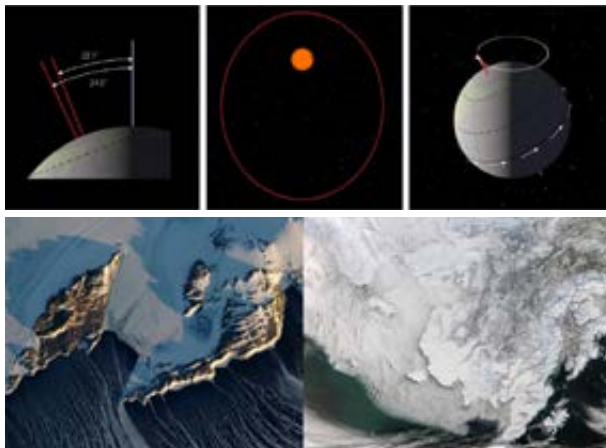


Les systèmes d'état civil des pays africains enregistrent souvent une très faible proportion des décès qui surviennent chaque année. Pour documenter les changements survenus en matière de mortalité en Afrique sub-saharienne, cet étude mobilise une source de données alternative: des informations collectées dans les ménages sur la survie des jeunes enfants et celle des frères et sœurs des personnes enquêtées. Cette étude montre que la mortalité des enfants a sensiblement baissé et convergé au cours des 30-40 dernières années, alors

que la mortalité des adultes s'est nettement accrue dans de nombreux pays d'Afrique de l'Est et d'Afrique australe, en raison de l'épidémie du VIH/sida. Même dans les pays où la prévalence du VIH/sida est restée faible, les progrès en matière de survie des adultes ont été très modestes.

*Population Studies - Divergences in trends in child and adult mortality in sub-Saharan Africa: Survey evidence on the survival of children and siblings*

Bruno Masquelier, Chargé de recherches F.R.S.- FNRS  
Centre de recherche en démographie, UCL



## UNE PERTURBATION QUI A DU POIDS

On sait que les changements climatiques, à très long terme, sont cadencés par l'évolution lente des paramètres de l'orbite de la Terre autour du Soleil, couplée aux changements de l'inclinaison de l'axe de rotation de la Terre sur son orbite. C'est ce qu'on appelle la théorie astronomique des paléoclimats. En particulier, la lente succession des âges glaciaires-interglaciaires est déterminée par ces éléments astronomiques. Est-il possible de perturber cet ordre établi ? Une perturbation infinitésimale du climat peut altérer la séquence des âges glaciaires... si elle est appliquée au bon moment. Pour atteindre cette conclusion, sept modèles différents ont été étudiés. Ils partagent tous une propriété mathématique qui rend cette possibilité théorique vraisemblable. Ainsi, si nous savons déjà que nous ne connaissons plus d'âge glaciaire avant au moins 50 000 ans, il est possible que nos ancêtres, il y a 6 000 ou 8 000 ans, avaient déjà suffisamment perturbé le climat en déforestant la Méditerranée et en installant des rizières en Chine pour nous éviter une entrée en glaciation imminente. Les travaux doivent se poursuivre pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

### Geoq - *Unpredictable ice ages?*

Michel Crucifix, PhD, Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS/ERC  
Astronomie & géophysique, UCL

++ <http://www.clim-past.net/9/2253/2013/cp-9-2253-2013.html>  
<http://www.egu.eu/newsletter/geoq/08/articles1.pdf>

## GENRE ET APPRENTISSAGE DU CHANT

Chez les oiseaux chanteurs, le chant des mâles est un signal d'accouplement transmis culturellement. Les jeunes femelles apprennent aussi, mais quand et de qui apprennent-elles? Des chercheurs ont mis en évidence que la transmission culturelle des préférences acoustiques se fait par plusieurs tuteurs et à différents moments du développement. Les effets sur le choix de partenaire et sur l'évolution des signaux acoustiques et des préférences pour ces signaux restent à découvrir.

*Animal Behaviour - Female zebra finches learn to prefer more than one song and from more than one tutor*

Marie-Jeanne Hoveck, PhD  
Chargé de recherches F.R.S.-FNRS  
Earth and Life Institute, UCL

++ <http://www.sciencedirect.com/>



## JANE GOODALL, UNE VIE CONSACRÉE AUX PRIMATES



Jane Goodall a été la première scientifique à avoir observé l'utilisation d'outils chez les chimpanzés lorsqu'elle les étudiait à Gombe en Tanzanie. Activiste infatigable, elle voyage encore aujourd'hui 300 jours par an afin d'insuffler l'espoir et donner du courage aux peuples pour entreprendre des actions en faveur de notre planète. Cette primatologue britannique de renom fête ses 80 ans cette année. En visite à Bruxelles en mai prochain, l'Institut Jane Goodall Belgique a l'honneur de convier le public à une conférence-célébration unique le 7 mai 2014 à 20h au Théâtre National.

++ [www.janegoodall.be](http://www.janegoodall.be)

## BRUSS-DUERINCKX

Des chercheurs établissent le théorème de Bruss-Duerinckx sur l'enveloppement des sociétés : ils pointent deux sociétés extrêmes (communisme et capitalisme extrêmes) qui forment une enveloppe dont aucune société, quelle que soit sa politique, ne peut s'échapper.

Thomas Bruss, PhD  
Mitia Duerinckx, Doctorant  
Mathématique, ULB



++ [http://en.wikipedia.org/wiki/Bruss-Duerinckx\\_Theorem](http://en.wikipedia.org/wiki/Bruss-Duerinckx_Theorem)

## SURVEILLANCE SPATIALE

Pour la première fois, des panaches de plusieurs polluants d'origine anthropique ont été détectés simultanément depuis l'espace, au-dessus de la Chine. Et ce grâce aux mesures du sondeur infrarouge IASI1 lancé à bord du satellite MetOp2. Ces résultats marquent une avancée majeure puisqu'ils vont permettre d'améliorer le suivi et le contrôle de la pollution locale.

*Geophysical Research Letters - First simultaneous space measurements of atmospheric pollutants in the boundary layer from IASI: a case study in the North China Plain*

Pierre-François Coheur, PhD  
Maître de Recherche F.R.S.- FNRS  
Chimie Quantique et Photophysique, ULB

++ <http://onlinelibrary.wiley.com/>



## LUTTE CONTRE LES PLAQUES

L'enzyme ITPKB surexprimé dans le cerveau de la plupart des patients atteints d'Alzheimer et plus précisément, dans le prolongement des neurones qui entourent les plaques amyloïdes. La formation de ces plaques est au centre du développement de la maladie, car elles empêchent la bonne communication entre les neurones. Chez des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer, la surexpression de la protéine ITPKB entraîne une aggravation de la maladie. Son inhibition dans des neurones de souris en culture limite la production de peptides amyloïdes responsables de la formation des plaques du même nom.

*Brain - Inositol trisphosphate 3-kinase B is increased in human Alzheimer brain and exacerbates mouse Alzheimer pathology*

Stéphane Schurmans, MD, PhD  
GIGA, ULg  
Jean-Pierre Brion, MD, PhD  
Histologie, Neuroanatomie, Neuropathologie, ULB

++ <http://brain.oxfordjournals.org>

## AGENDA

The TRICUD Final International Conference	14-16 mai	ULg, Liège	www.tricud.ulg.ac.be Sonia.Gsir@ulg.ac.be M.Martiniello@ulg.ac.be
"Workshop on Labor Mobility, the Housing Market and Labor Market Outcomes"	22-23 mai	UCL/Unamur, Louvain-La-Neuve	jean.leclercq@uclouvain.be
EUCAP 2014	6-11 avril	Den Haag (NL)	www.eucap2014.org
The 8th International Conference on Thiamine	23-26 mai	ULg, Liège	"http://www.giga.ulg.ac.be/jcms/prod_1553050/fr/thiamine-congress-2014." L.Bettendorff@ulg.ac.be
Interlabo du GERN	13 juin	Bruxelles	http://www.gern-cnrs.com jonas.campion@uclouvain.be
46 <sup>ème</sup> colloque de dynamique de l'océan	5-9 mai	ULg, Liège	http://modb.oce.ulg.ac.be/colloquium/mgregoire@ulg.ac.be
"15 <sup>th</sup> International Conference on Ground Penetrating Radar "	juin	UCL, Bruxelles	http://sites.uclouvain.be/GPR2014/
European Cetacean Society	5-10 avril	Liège	http://www.europeancetaceansociety.eu
PMIP : Past Modelling Intercomparison Project	25-30 mai	Namur	www.climate.be/pmip3 michel.crucifix@uclouvain.be
Advances in Directional Statistics	20-22 mai	ULB, Bruxelles	chrisley@ulb.ac.be
"Second International Conference on Biological and Biomimetic Adhesives"	6-9 mai	Istanbul (Turquie)	www.icbba2014.org patrick.flammang@umons.ac.be

## UNE SUPER-TERRE À LA LOUPE

Les "super-Terres" sont les exo-planètes les plus convoitées à l'heure actuelle. Leur masse peut correspondre à une grosse planète rocheuse, version "poids lourd" de la Terre, ou à une mini planète géante gazeuse, version réduite de Jupiter. Le rayon de l'une de ces super-Terres vient d'être précisément mesuré à partir d'un transit de la planète devant son étoile observé par le télescope spatial infrarouge Spitzer. Combinée à la masse, déjà connue, cette mesure révèle que cette planète est essentiellement solide comme la Terre avec une fine atmosphère qui contiendrait notamment de l'hydrogène. L'étude détaillée de cette atmosphère est en cours avec le télescope spatial Hubble.

Valérie Van Grootel, Chargé de recherches F.R.S.- FNRS  
Michaël Gillon, Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS  
Astrophysique et Géophysique, ULg



### Edmon Picard



Quiconque s'intéresse à la Belgique fin de siècle, à l'Art nouveau ou à l'histoire des idées rencontre inévitablement le nom d'Edmond Picard. Avocat et homme politique, mécène, collectionneur, écrivain et animateur de la vie culturelle, il est partout. La biographie est le seul moyen d'approcher la diversité des intérêts et le parcours complexe d'un individu.

**Edmond Picard Un bourgeois socialiste belge à la fin du dix-neuvième siècle.** Paul Arion & Cécile Vanderpelen-Diagre. Bruxelles, Musées royaux des Beaux-Arts de Belgique, 2013, 340 pages

### Tous sur les systèmes de transmission sans fils



Cette seconde édition (augmentée de 5 nouveaux chapitres) décrit de manière complète, rigoureuse et pédagogique, tout ce qu'il faut savoir sur les systèmes de transmission sans fil de future génération, notamment la future 4G et ses évolutions futures. Couvrant le domaine des réseaux sans fil depuis le canal de propagation jusqu'aux techniques de traitement de signal avancées, l'ouvrage consacre également un chapitre à l'implémentation pratique de ces techniques au sein des protocoles de communications 4G. A ce titre, l'ouvrage s'adresse tant aux chercheurs qu'aux industriels du monde des télécommunications.

**MIMO Wireless Networks (2nd Edition): Channels, Techniques and Standards for Multi-Antenna, Multi-User and Multi-Cell System** - Bruno Clerckx & Claude Oestges, Academic Press, 2013, 776 pages

### Artisans au Laos



Comment se fabrique, s'échange et se porte un textile vestimentaire au Laos ? Cette question liminaire en tête, l'auteure propose une ethnographie fine de l'une des filières. En suivant le fil et les femmes qui le mettent en forme et le manipulent, elle s'attache à restituer d'une manière aussi minutieuse que vivante les façons humaines de faire du et avec le textile ainsi que les enjeux socioéconomiques qui mobilisent ces mondes.

**Des humains et des matériaux. Ethnographie d'une filière textile au Laos** - Annabel VALLARD, 2013 Paris: Pétra (éd. Anthropologiques), 382 pages

### Pentecôtismes et migrations



Depuis une trentaine d'années, des Eglises pentecôtistes portées par des groupes en migration ou issus de ceux-ci ont fait leur apparition dans la capitale européenne. Leur implantation et leur succès grandissants vont de pair avec l'intensification des flux migratoires de ces trois dernières décennies en provenance d'Afrique sub-saharienne et d'Amérique latine. Cet ouvrage entend explorer l'enchevêtrement particulier entre l'expérience migratoire d'acteurs euro-africains et euro-latino-américains à Bruxelles et leur affiliation religieuse au(x) pentecôtisme(s) dans cette même ville.

**Cheminier avec Dieu. Cheminer avec Dieu : pentecôtismes et migrations à Bruxelles** - Maïté MASKENS, Editions de l'Université de Bruxelles, 2013, 220 pages

### Justices militaires



Institution hybride, la justice militaire a longtemps fait l'objet de jugements à l'emporte-pièce, tant chez les militaires que chez les juristes. Ce volume veut comprendre les tensions, les pratiques et les limites de la justice militaire pendant et autour des deux guerres mondiales.

**Justices militaires et Guerres mondiales (Europe, 1914-1950)/ Military Justices and World Wars (Europe, 1914-1950)** - Jean-Marc Berlière, Jonas Campion, Luigi Lacché, Xavier Rousseaux (dir.), Presses Universitaires de Louvain, collection Histoire, justice et sociétés, 2013, 423 pages

### Transgresser le genre au travail



A travers ce numéro, il s'est agi de saisir de manière systématique aussi bien les modalités sociales d'insertion, de professionnalisation, de promotion et de légitimation des hommes dans les espaces professionnels « féminins » que les manières dont ils développent une identité « masculine », pour soi et pour autrui, qui leur convienne.

**Transgresser le genre au travail : les hommes dans les domaines professionnels 'féminins'** - Marie Buscetto & Bernard Fusulier, Recherches sociologiques et anthropologiques, 2013

### Le fonctionnement de l'Union européenne



Cet ouvrage a pour ambition de fournir une analyse concise de l'Union et de ses dynamiques, en accordant une attention particulière à son fonctionnement concret. Les auteurs proposent une lecture simple et pédagogique du fonctionnement de l'Union qui, tout en faisant droit à la complexité des choses, évite de la dramatiser.

**Le fonctionnement de l'Union européenne** - Nathalie Brack & Olivier Costa. Edition de l'Université Libre de Bruxelles, 2014, 384 pages

### Namur au 18<sup>e</sup> siècle



Cet ouvrage dresse un portrait peu banal de la société namuroise du XVIIIe siècle. Basées sur des archives administratives et judiciaires, les cinq contributions qui le composent dévoilent la vie sociale de la ville à travers les conflits de ses habitants et les mécanismes de régulation qui se mettent en place ou échouent. Elles explorent aussi la réflexion sur la déviance, la justice et la prise en charge des problèmes sociaux menée au siècle des Lumières.

**Buveurs, voleuses, insensés et prisonniers à Namur au XVIIIe siècle. Déviance, justice et régulation sociale au temps des Lumières** - Sarah Auserp, Isabelle Parmentier, Xavier Rousseaux, PU Namur, Coll. Histoire, art et archéologie, 2013

### Axel Honneth



Cet ouvrage propose pour la première fois au public francophone une vue d'ensemble sur la philosophie morale, sociale et politique d'Axel Honneth, représentant de l'Ecole de Francfort. On en relie souvent le thème de la reconnaissance. Il ne représente pourtant qu'un aspect d'une œuvre qui n'a cessé d'évoluer. Plus que le thème de la reconnaissance, c'est l'idée d'une "vie éthique démocratique" qui permet de retracer au mieux cette évolution.

**Axel Honneth. Le droit de la reconnaissance** - Axel Honneth. Michalon, Coll. le bien commun, 2013, 128 pages

### Analyser les données en sciences sociales



S'adressant aux étudiants, enseignants, chercheurs, services d'études des administrations et du secteur privé, ce manuel offre une introduction à l'analyse multivariée des données en sciences sociales.

**Analyser les données en sciences sociales. De la préparation des données à l'analyse multivariée** - Godelieve Masuy-Strooban, Rafael Costa (dir.) avec les collaborations de Pierre Baudewyns, Amandine J. Masuy, Lorise Moreau, Ester Rizzi et Bruno Schoumaker. Peter Lang International Academic Publishers, 2013, 301 pages

### Goûter le monde



Le goût est, dans les cultures anciennes, placé au bas de la hiérarchie des sens. Il peine à éveiller l'attention des savants, fascinés par les merveilles de l'œil et du regard. Pourtant, à y regarder de plus près, il apparaît, de-ci de-là, sous la plume des médecins, démonologues, cuisiniers, philosophes, hommes d'Eglise, physiciens ou chimistes, au cœur de débats théoriques essentiels portant sur les rapports entre le corps et l'esprit, la Nature et la Culture, l'identité et l'altérité. Interrogeant le système des représentations culturelles du goût à l'époque moderne, cet ouvrage inscrit dès lors le goût non dans l'histoire de la seule cuisine, mais dans le cadre plus vaste d'une histoire générale du sensible.

**Goûter le monde. Une histoire culturelle du goût à l'époque moderne** - Viktoria Von Hoffmann, Peter Lang International Academic Publishers, 2013, 300 pages

**PRIX**



**PRIX UMICORE "MÉMOIRE DE MASTER" 2013**

**Vanessa Loodts**

Pour son mémoire de Master intitulé : "Dissolution reactive et convective du dioxyde de carbone dans l'eau salée : analyse de stabilité linéaire", ULB

**LOTÉRIE NATIONALE**

La Loterie Nationale finance la recherche sur le « Jeu Responsable ». Les lauréats de ce premier appel sont:

- Professeur Joël Billieux, UCL pour son travail sur l'Etude du jeu problématique et de l'impulsivité.
- Mélanie Saeremans & Xavier Noël, ULB pour leur travail sur l'Etude de la prévalence des comportements ludiques chez les adolescents et programme de sensibilisation.
- Mélanie Saeremans & Xavier Noël, ULB pour leur travail sur l'Etude des effets cliniques de l'entraînement cognitif sur la prise de décision des joueurs excessifs. Mélanie Saeremans & Xavier Noël, ULB

**PRIX LÉO ERRERA EN BIOLOGIE DE L'ACADÉMIE ROYALE**

**Yves Dufrêne**

Docteur en Sciences agronomiques et Ingénieur biologique, Directeur de recherches F.R.S.- FNRS à UCL, pour ses travaux utilisant la microscopie à force atomique pour l'étude des surfaces cellulaires.

**PRIX JACQUELINE BERNHEIM 2013**

**Céline et Laurence DEWACHTER**

Respectivement docteur sciences médicales et docteur en science biomédicale et pharmaceutique. Aspirant F.R.S.- FNRS et Chargé de recherches F.R.S.- FNRS à ULB. Récompensées pour leurs travaux : « Pathophysiologie et la pathobiologie de la défaillance ventriculaire droite ».

**YOUNG INVESTIGATOR AWARD -INTERNATIONAL BRAIN INJURY ASSOCIATION (IBIA)**

**Olivia Gosseries**

Docteur en sciences biomédicales et pharmaceutiques. Chargé de recherches F.R.S.- FNRS à ULg

**PRIX DU CENTRE D'ETUDES PRINCESSE JOSÉPHINE-CHARLOTTE 2013**

**Laurent GILLET**

Docteur en médecine vétérinaire, Docteur en sciences vétérinaires, Chargé de cours - ULg, pour son travail : "Study of the neutralisation evasion by gammaherpesviruses."

**SPA FOUNDATION PRIZE 2013**



**Lise BANKIR**

Directeur de Recherche (DR1) Emeritus, INSERM, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI, France)

**Nadine BOUBY**

Directeur de Recherche (DR2), INSERM, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI, France), pour leurs travaux : « Adverse effects of vasopressin in chronic kidney and metabolic diseases.

**SCIENTIFIC AWARDS FOUNDATION ASTRAZENECA 2013**

**SCIENTIFIC AWARD FOUNDATION ASTRAZENECA - CARDIOVASCULAR DISEASES**

**Peter SINNAEVE**

Docteur en sciences médicales - KU Leuven, récompensé pour son travail : "MicroRNA clusters in peripheral blood after acute coronary syndromes."

**SCIENTIFIC AWARD FOUNDATION ASTRAZENECA - ASTHMA & COPD**

**Hamida HAMMAD**

Docteur biologie - France, Personnel académique - UGent, récompensée pour son travail : "Contribution of antigen-presenting cells, airway epithelial cells and innate immune cells in controlling house dust mite specific T lymphocyte immunity."

**SCIENTIFIC AWARD FOUNDATION ASTRAZENECA - ONCOLOGY**

**Jean-Christophe MARINE**

PhD biochemistry - ULg, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS honoraire à ULg Deeltijds hoofddocent - KU Leuven, Récompensé pour son travail : "Identification of MDM4 as a key anticancer therapeutic target."

**SCIENTIFIC AWARD FOUNDATION ASTRAZENECA - INFECTIOLOGY**

**Françoise VAN BAMBEKE**

Docteur en sciences pharmaceutiques - UCL, Maître de recherches du F.R.S. - FNRS à UCL, récompensée pour son travail : "Bacterial and cellular factors affecting antibiotic activity towards persistent infections."





# De la molécule au traitement

La découverte d'un nouveau médicament s'apparente un peu à la découverte d'un nouveau continent, d'une terra incognita. On dit parfois : « il suffit qu'un esprit éclairé décide de trouver une terre à l'avant de son navire, pour que cette terre apparaisse sur la ligne d'horizon. » Le chercheur est semblable à ce navigateur, s'il peut espérer trouver une terre, il ne peut pas prévoir à l'avance ce qu'elle sera, ni son étendue, ni sa richesse. Trouver une nouvelle molécule permettant de traiter d'une nouvelle manière une maladie, ou mieux une maladie pour laquelle jusque-là on ne disposait d'aucun traitement, est une quête de tous les instants qui ne peut se construire que sur les bases de la recherche fondamentale.



## POURQUOI CHOISIR TEL DOMAINE DE RECHERCHE PLUTÔT QUE TELS AUTRES ?

La question est pertinente et la réponse dépend de nombreux facteurs. Certaines pathologies ont disparu, d'autres apparaissent. Nos connaissances progressent dans de nombreux domaines, mais restent encore en panne dans d'autres. On l'a dit, la recherche appliquée à la pharmacologie se base sur une recherche fondamentale plus large. Sans celle-ci, point d'applications possibles ! Partant des mêmes données à la base, il n'est donc pas étonnant de voir apparaître sur le marché quelques médicaments très semblables les uns aux autres. Il existe donc une véritable compétition pour savoir qui aura la meilleure molécule mise en premier sur le marché. Le second sur la ligne d'arrivée sera souvent qualifié de « me-too » (moi aussi, en anglais) alors qu'il n'était pas dans les intentions de la firme du second arrivé de copier le premier.

Le besoin médical est déterminé par les médecins eux-mêmes en fonction du nombre de malades qui souffrent d'une maladie particulière, mais aussi en fonction de la gravité de celle-ci. Ainsi l'hypertension, par exemple, concerne un grand nombre de personnes, mais représente un besoin médical assez modeste, car un grand nombre d'antihypertenseurs sont déjà sur le marché. A l'inverse, le SIDA concerne, chez nous, un nombre peu élevé d'individus (même s'il est en augmentation constante), mais les besoins médicaux sont grands. Dans d'autres cas, les populations concernées sont importantes et les besoins sont élevés, comme c'est le cas dans le cancer. Les maladies orphelines, par définition, rares sont le cas extrême inverse. Ceci est schématique, mais dirige en bonne partie la recherche appliquée bien que tous les cas de figure intermédiaires existent.



« L'histoire de la découverte de la pénicilline montre bien à quel point la découverte d'un produit actif et commercialisable est rarement le fait d'un seul homme. »

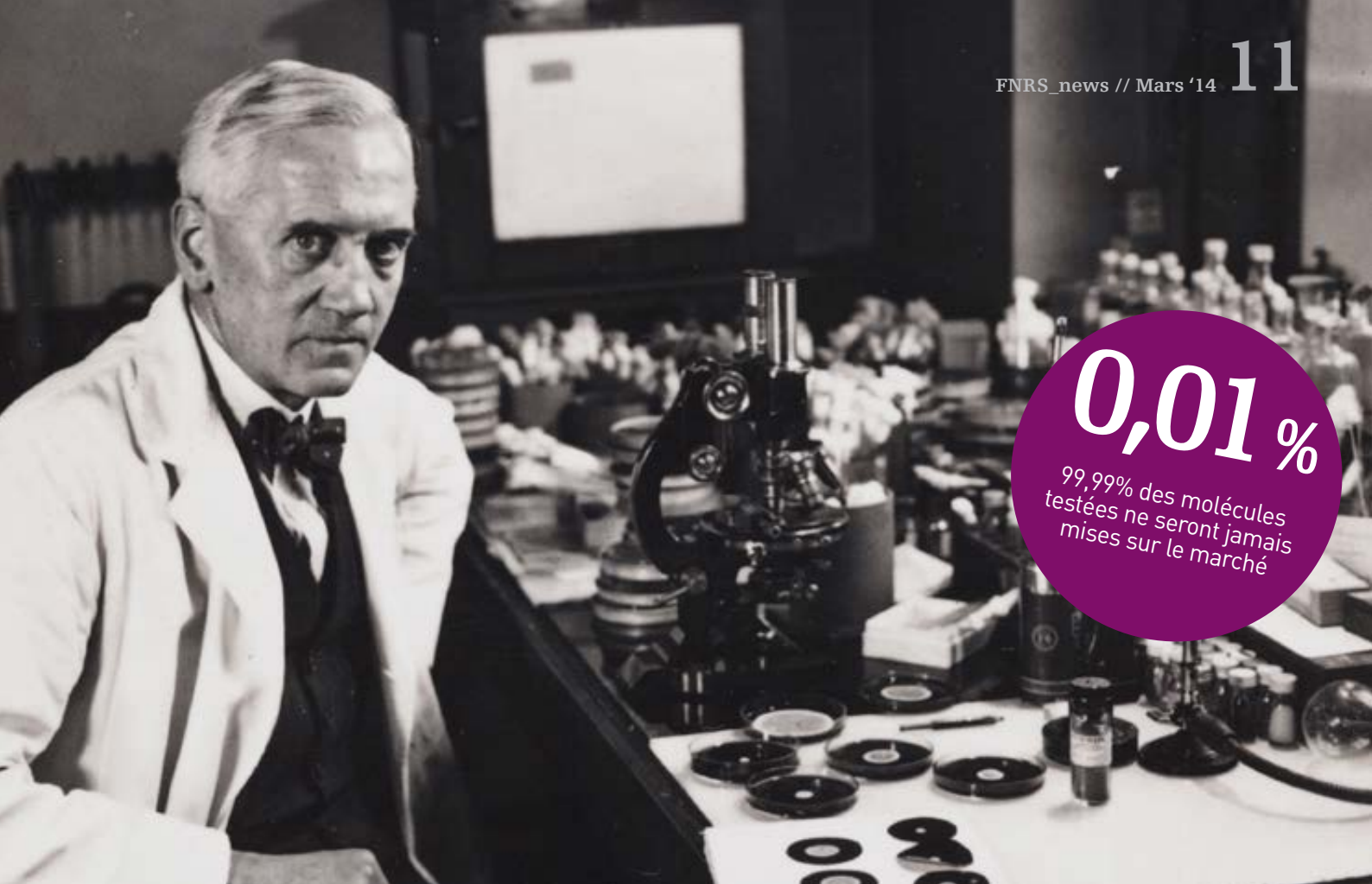
Avant de pouvoir raconter comment une molécule, et avant cela une idée devient un médicament, il est indispensable de bien définir à quoi correspond la notion de médicament à usage humain. A ce titre, la loi belge a été modifiée selon la directive européenne et définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. »

L'objectif n'est donc pas de guérir forcément une maladie, mais les médicaments peuvent donc posséder une action préventive comme des vaccins, ou encore faciliter un diagnostic comme des produits de contraste ou des collyres ; ils peuvent également agir uniquement sur les symptômes comme les antidouleurs. Cette définition est donc très large, car elle permet au législateur de protéger au mieux toute personne de la mise sur le marché de substance qui pourrait s'avérer dangereuse pour la santé. Ce qui signifie que ces substances ont été créées et testées permettant ainsi leur mise sur le marché...

### Recherche ou découverte fortuite ?

L'histoire du « médicament » remonte à des époques très lointaines et probablement à la préhistoire puisque les traces historiques qui nous sont parvenues montrent déjà une belle organisation des produits classés pour leurs effets thérapeutiques supposés ou réels ou bien par affection. Tout cela pour dire que beaucoup de substances rangées dans nos pharmacies trouvent leur origine dans la nature. La différence entre celles-ci et les médicaments modernes résident dans l'isolement d'une molécule qui constitue le principe actif du médicament à partir de centaines qui se trouvent dans la plante ou l'animal dont la substance est issue.

Tout le monde reconnaît aujourd'hui que le tournant de la pharmacopée moderne a été pris avec le développement du premier antibiotique : la pénicilline, sur laquelle nous reviendrons. C'est oublier un peu vite que l'un des premiers composés que l'on utilise encore largement aujourd'hui a été mis au point à la fin du XIXe siècle : l'aspirine. La découverte est en fait la réalisation synthétique d'une substance connue dans deux plantes, le saule blanc et la Reine des prés : l'acide acétylsalicylique, autrement dit l'aspirine. C'est en effet Félix Hoffmann qui a obtenu



0,01%

99,99% des molécules  
testées ne seront jamais  
mises sur le marché

le premier un acide acétylsalicylique pur. Avant cela, d'autres chimistes avaient tenté l'expérience, mais avait obtenu soit des substances provoquant des vomissements, soit avaient un goût trop amer que pour pouvoir être administré. Ceci illustre bien une autre notion importante dans la recherche de médicaments, celle d'effets secondaires. Si ceux-ci dépassent de loin les bénéfiques que l'on peut tirer du traitement, ce dernier doit être abandonné.

Cette notion du « être utile ou du moins ne pas nuire » que l'on attribue à Hippocrate (410 ACN) conduit encore aujourd'hui les chercheurs qu'ils travaillent dans les universités ou dans les firmes produisant les médicaments. On a souvent remis en avant le hasard permettant jadis de découvrir les propriétés extraordinaires d'une substance. Or le hasard ou la chance existe toujours bel et bien actuellement. Cependant qu'il s'agisse d'hier ou d'aujourd'hui, si le hasard intervient, il ne peut servir qu'une personne préparée à une découverte, c'est-à-dire concentrée sur un travail particulier lui permettant de détecter ce qui sort de l'ordinaire.

### Hommage à Mary

Alexandre Fleming en est la parfaite illustration. Le mythe du morceau de pain oublié sur un coin de table peut être classé sans suite et, si le hasard est intervenu, c'est

notamment en provoquant un rhume chez ce biologiste londonien qui était aussi pharmacologue. L'histoire débute dans la quarantième année du chercheur, en 1921. Alexandre Fleming travaille sur des cultures de bactéries. Un rhume provoque une contamination accidentelle de la boîte de Petri contenant les colonies bactériennes. Il constate par la suite qu'aux endroits contaminés les bactéries ne poussent plus. Intrigué, il les observe au microscope et constate qu'elles ont perdu leur paroi caractéristique et en sont mortes. Il répète l'expérience dans un environnement contrôlé sur des lames microscopiques et aboutit au même constat. Il découvre alors que les sécrétions nasales contiennent une substance : le lysozyme. Malheureusement, son pouvoir antibactérien est limité. Finalement, Fleming range cette découverte dans un tiroir de sa mémoire. Quelques années plus tard, en 1928, Fleming travaille à ce moment-là sur les staphylocoques, des bactéries dangereuses et « oublie » ses boîtes de Petri les contenant sur une table. Au retour, il constate qu'elles ont été contaminées par un champignon microscopique, *Penicillium notatum*. Ceci n'est pas vraiment le fruit du hasard, car cela arrive souvent. Ce champignon était étudié par certains de ses collègues du laboratoire voisin. Les spores de ce champignon ont donc été transportées par les déplacements d'air jusqu'au local

de Fleming. Ce dernier va plus loin que le simple constat de la contamination de ses cultures, car il observe que les champignons ont provoqué la même réaction que le lysozyme sur les bactéries. Malheureusement, faute de moyens, il s'avère incapable d'extraire le principe actif de ces champignons. Les résultats sont oubliés jusqu'en 1938. Les chercheurs Florey et Chain de l'université d'Oxford parviennent à produire assez de pénicilline après 3 ans pour traiter un patient. Malheureusement, l'état de ce dernier se détériore après l'arrêt du traitement faute de pénicilline. Quelques mois plus tard, Florey quitte l'Angleterre et découvre, avec un autre biochimiste, un autre champignon de la même famille qui peut produire 200 fois plus d'antibiotiques actifs. Ce champignon, *Penicillium chrysogenum*, s'est développé sur un morceau de melon acheté par une secrétaire, Mary Hunt. Cette découverte changera probablement le décours de la guerre qui ravage le monde à cette époque...

L'histoire de la découverte de l'aspirine comme celle de la pénicilline montre bien à quel point la découverte d'un produit actif et commercialisable est rarement le fait d'un seul homme et qu'il faut une conjonction d'événements fortuits et surtout d'observations pour permettre que cette recherche aboutisse.

### Elles étaient plus de 10.000...

Ce n'était ni plus compliqué ni plus simple hier qu'aujourd'hui pour découvrir de nouvelles molécules. Les moyens technologiques ont rendu la recherche plus facile en un certain sens, mais les exigences et les attentes sont plus importantes encore. Aujourd'hui, on estime qu'il faut 10 à 13 ans pour développer une nouvelle molécule avant sa mise sur le marché et qu'une dizaine de milliers d'entre elles auront été testées avant d'en sélectionner une seule, soit 0,01%, autrement dit, 99,99 auront fait l'objet d'une recherche qui n'aura pas abouti.

A l'origine, la recherche fondamentale constitue la base de tout. Comme l'expliquait Fred de Sauvage (voir « Sous le signe du hérisson »), il faut préserver la recherche académique fondamentale dans les universités. L'industrie est performante quand il s'agit d'utiliser cette recherche dans un processus, mais elle est généralement moins efficace que les universités pour réaliser les recherches de base. Aujourd'hui, les progrès de la biologie moléculaire permettent de cibler précisément les voies métaboliques qui entrent en jeu dans l'un ou l'autre processus pathologique. Le défi des chercheurs est donc double : découvrir cette voie métabolique et découvrir le moyen de

« Toute substance chimique peut être destinée à devenir un médicament. »

la neutraliser et, si possible, de manière très spécifique. Dans la plupart des cas, ce sont des protéines et des enzymes qui représentent les bonnes cibles. Un des mécanismes de résistance à la pénicilline et à d'autres membres de la même famille des bêta-lactamines est la production par la bactérie d'une enzyme appelée bêta-lactamase. Les chercheurs ont donc dû créer une molécule capable d'inhiber l'action de cette enzyme pour rendre son efficacité l'antibiotique de départ. Cette molécule s'appelle l'acide clavulanique isolée à partir d'une autre bactérie *Streptomyces clavuligerus*.

Les chercheurs vont alors identifier un ou plusieurs points d'attaque et tenter de savoir si ce point particulier peut faire l'objet d'une inhibition ou d'une activation avec pour objectif la destruction de la cible s'il s'agit d'un virus, d'une bactérie, d'une cellule cancéreuse ou de tout autre corpuscule indésirable... A l'inverse, on peut chercher aussi à promouvoir son expansion et sa différenciation s'il s'agit d'une cellule souche destinée à réparer un tissu lésé. Cette promotion peut aussi permettre aux cellules qui composent notre immunité d'être plus efficace à nous

défendre. Plus subtils encore, certains médicaments permettent de démasquer les tumeurs qui resteraient sinon invisibles pour notre système immunitaire. Bref, les cibles ne manquent pas et les voies de recherche sont très nombreuses !

### De la modélisation au modèle

Pour arriver à leurs fins, les chercheurs d'aujourd'hui disposent de nombreux outils leur permettant d'éviter d'avancer par coup d'essai erreur, bien que la méthode devienne inévitable à un moment ou à un autre... Toute substance chimique peut être destinée à devenir un médicament. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique dispose de banques de données rassemblant des millions de substances. Certaines de celles-ci ont été analysées à partir de composés naturels. C'est pourquoi certaines expéditions scientifiques se rendent au fond des forêts tropicales ou sur la canopée pour découvrir de nouvelles substances à synthétiser. Alexandre Dumas (père) disait « Où est le poison, la nature a voulu que l'on trouvât le contrepoison: là où est la maladie, on peut trouver le remède. » Au dernier congrès américain consacré à l'hématologie, des chercheurs

ont présenté les premiers résultats d'une étude sur un composant purifié du venin d'un serpent, l'anfibatide, permettant de diminuer le risque de formation d'un caillot... Parfois, le composé ne se trouve pas tel quel dans la nature et il est nécessaire de le synthétiser de toutes pièces.

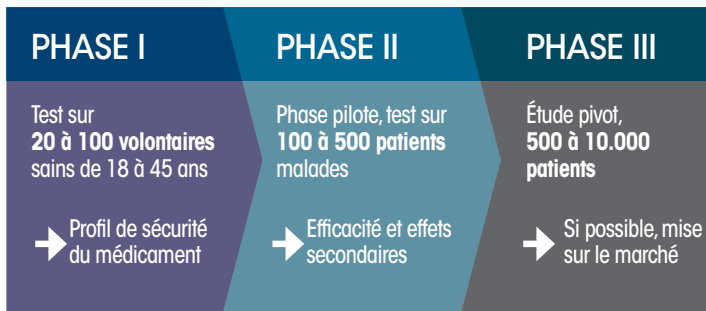
Après avoir identifié la cible et les molécules candidates, les chercheurs vont créer un modèle informatique, ce qui permet de gagner un temps considérable et donc de pouvoir chercher de multiples combinaisons. C'est ce que l'on appelle des expériences *in silico* en référence au composé majeur de nos ordinateurs. Cette étape permet une réelle optimisation de la molécule par rapport à la cible.

Elle est ensuite testée sur des cultures de cellules ou du matériel biologique, ce que l'on appelle la phase de tests *in vitro*. A ce stade, beaucoup de molécules répondant pourtant parfaitement au modèle doivent être abandonnées en raison de leur inefficacité ou de leur trop grande toxicité. Celles qui passent cette phase avec succès sont promues à un avenir plus certain, mais c'est sans compter sur une nouvelle série d'analyses.

6 ANS

La recherche clinique dure environ 6 ans et comporte 3 phases





A ce stade, la molécule qui a le plus de chances de donner de bons résultats est multipliée et peut encore être légèrement modifiée. On obtient alors une série de molécules sœurs. On compare alors les résultats obtenus par ces dernières à ceux obtenus lors du même test de la molécule mère. Ceci permet d'identifier l'effet des légères modifications sur l'activité biologique. Le cycle de synthèse-test-comparaison peut durer de longs mois avant d'obtenir le résultat escompté. Lorsque celui-ci n'est pas satisfaisant, le projet sera abandonné... Il faudra alors s'orienter vers autre chose. Heureusement, pour nous, ce n'est pas toujours le cas !

Les molécules qui auront passé ce test avec succès seront alors soigneusement analysées. En effet, il ne s'agit pas seulement de déterminer si elle pourra être active ou non, encore faut-il savoir si elle pourra être produite industriellement. Il est inutile d'effectuer des tests supplémentaires s'il s'avère impossible de fabriquer le médicament en devenir. Cette étape est cruciale, car c'est elle qui va déterminer quels excipients pourraient y être ajoutés pour obtenir la meilleure absorption possible et c'est elle aussi qui dira sous quelle forme elle pourra être administrée : ce qu'on appelle la galénique du médicament. Il existe des chercheurs spécialisés dans cette matière.

L'étape suivante à moins qu'elle puisse être réalisée sur des cultures de cellules consiste à tester la nouvelle molécule sur des animaux, car l'essayer directement sur l'humain pourrait s'avérer dangereux. La plupart de ces tests utilisent des rongeurs. Ces deniers sont également utiles, car, génétiquement modifiés, ils peuvent constituer un bon modèle de la maladie chez l'homme et ainsi servir de premier test d'efficacité de la nouvelle substance. Vu le coût de cette phase, les laboratoires limitent le plus possible le nombre d'animaux impliqués, mais elle reste obligatoire. Bien entendu, il peut encore s'écouler de longs mois, voire des années avant d'obtenir le modèle désiré...

Cette recherche préclinique est indispensable à plusieurs titres, car elle va permettre de déterminer le comportement de la molécule dans un organisme vivant et pas seulement sur un tissu isolé ou une culture cellulaire. Elle va permettre de déterminer les toxicités aiguës et chroniques comme la dose maximale tolérée, la dose létale, l'apparition de lésions importantes d'organes, les effets tératogènes, etc. Cette phase dure un an et demi environ.

### Phases I, II, III : la clinique se met en route...

La recherche clinique proprement dite comporte classiquement 3 phases et dure environ 6 ans. Ce programme de recherche est réalisé sous la tutelle de médecins spécialistes dans le domaine et appartenant à différents pays. Les autorités sanitaires comme la Food and Drug Administration (FDA) américaine ou l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sont très étroitement impliquées dans ces programmes de recherche puisque, finalement, ce seront, elles, qui délivreront le sésame permettant de mettre le médicament sur le marché. Le programme de recherches cliniques va devoir déterminer à l'avance ce que les études mises en œuvre devront mesurer précisément, comment les mesurer, chez combien de patients, quelles seront les doses administrées, etc. Il faudra aussi savoir à quelles populations on adresse la recherche et quels seront les sous-groupes choisis. Ainsi, on pourra inclure ou non des patients âgés de plus de 70 ans. Certains patients au vu des résultats obtenus lors des phases précliniques seront écartés d'emblée des phases d'études initiales. Ainsi si un médicament présente un métabolisme hépatique important, on voudra écarter tout risque d'administrer la substance à un patient qui souffrirait d'insuffisance du foie.

Au cours de la phase I, le médicament est testé sur des volontaires sains : entre 20 et 100 selon les études. Cette phase permet de déterminer le profil de sécurité du médicament, mais aussi la dose à admi-



## ETUDES CLINIQUES, MAIS DE QUOI PARLE-T-ON ?

Les études cliniques peuvent être menées de différentes manières. Celle qui est présentée comme la Rolls Royce des études cliniques est l'étude randomisée en double aveugle contre placebo ou le meilleur traitement connu. L'étude contre placebo a déjà été évoquée. Le plus important à retenir est que l'effet placebo (« je plairai », en latin) est obtenu par l'administration d'une substance réputée inerte, inactive. Habituellement, on obtient 30% de résultats positifs environ et la même proportion de résultats négatifs (effet « nocebo »). Le placebo est remplacé par un traitement actif parfois. Dans ce cas, les différences de résultats entre l'ancien traitement et le nouveau sont plus ténues qu'avec le placebo.

La randomisation permet d'obtenir une répartition au hasard des patients entre le groupe recevant le nouveau médicament et l'autre groupe. Habituellement, ces groupes sont équivalents d'un point de vue démographique. Si ce n'est pas le cas, il en est tenu compte dans l'analyse.

Enfin, l'étude est réalisée en double aveugle, ce qui signifie que ni le médecin qui traite le patient, ni le patient lui-même ne savent à quel groupe ce dernier appartient. Pour des raisons éthiques, si l'état du patient se dégrade trop, il peut demander à être traité par la molécule active s'il ne la reçoit pas déjà. Dans ce cas, il demeure dans le groupe auquel il avait été assigné. Cela signifie que les résultats seront attribués à ce groupe-là. S'il s'agit du groupe placebo et que le patient va mieux en ayant reçu le médicament actif, ces résultats positifs gonfleront ceux du groupe placebo et pas ceux de l'autre groupe.

Parfois il est très difficile de maintenir le double aveugle tant le résultat de la nouvelle molécule dépasse celui de l'ancien traitement. Or, la méthode double aveugle permet d'éviter que le patient modifie son comportement se sachant traité ou pas. Cela vaut aussi pour le personnel qui prend en charge le patient. Certaines études sont même organisées en triple aveugle. Dans ce cas, l'analyse des résultats se fait sans avoir connaissance de la nature du traitement une fois encore pour éviter les biais.

Ces études « Rolls Royce » sont très coûteuses et difficiles à mettre en œuvre. Grâce aux recherches en statistiques, certains ont mis au point de nouvelles méthodes d'analyse permettant d'inclure moins de patients afin de prouver plus rapidement l'efficacité du produit et réduire les coûts. Ce n'est malheureusement pas possible pour tous les traitements et les résultats doivent être validés par d'autres méthodes. Toutefois, cela signifie que la recherche en statistiques participe à l'évolution de la recherche clinique... Une belle preuve supplémentaire de la nécessité de la communication entre les chercheurs !

**« Il ne s'agit pas seulement de déterminer si la molécule pourra être active ou non, encore faut-il savoir si elle pourra être produite industriellement. »**

nistrer sans risque ainsi que ses marges de sécurité. Elle permettra également de connaître la rapidité avec laquelle le médicament est absorbé par l'organisme et disparaît de celui-ci. Au cours de cette phase, on ne cherche généralement pas à évaluer l'efficacité du produit. Le plus souvent, ces études sont effectuées sur des sujets sains âgés de 18 à 45 ans. Ceci est important, car même si la toxicité a été testée durant les phases précliniques, ce n'est que sur ces volontaires qu'il est réellement possible de savoir quelle est sa dangerosité réelle. Même à ce stade un médicament qui a réussi tous les tests n'a que 60% de chances environ de pouvoir arriver sur le marché un jour...

### Du pilote au pivot

En phase II du développement, dite « phase pilote », de 100 à 500 personnes sont engagées. Il s'agit toujours de patients atteints de la maladie contre laquelle est sensé agir le médicament. La proposition de participer à une étude clinique est toujours formulée par le médecin traitant au patient. Ce dernier peut évidemment décliner l'offre. Cependant, c'est rarement le cas, car pour le patient il s'agit d'un essai thérapeutique de plus lui offrant peut-être la chance d'une meilleure survie ou d'une meilleure qualité de vie après échec d'un traitement précédent. L'étude pilote permet non seulement de déterminer sur des patients l'effet du médicament, mais aussi de définir un premier schéma de dosage. Durant cette phase, les recherches concernant le profil du médicament se poursuivent également. Ainsi l'objet essentiel est de connaître l'efficacité du traitement (phase II a) et ses effets secondaires. La phase II b permet de déterminer la dose thérapeutique à plus grande échelle. Le patient,

comme dans la phase I, peut à tout moment quitter l'essai clinique et doit avant d'y participer avoir pu donner son consentement éclairé.

A la fin de la phase II, 50% des médicaments testés ont des chances d'être abandonnés soit par manque d'efficacité soit en raison d'une trop grande toxicité ou encore d'un profil de sécurité aléatoire.

La dernière phase de la recherche clinique est probablement la plus importante, car c'est elle qui pourra déterminer si le médicament peut être mis sur le marché ou pas. Il existe néanmoins des cas exceptionnels (voir « Sous le signe du hérisson ») où la molécule est tellement active que seule l'étude pilote suffit, mais pour une indication limitée. La phase III ou l'étude pivot permet de comparer le traitement soit à un placebo, soit au meilleur traitement connu. Le groupe de patients est généralement très grand de 500 à parfois 10.000 patients. Le recrutement des patients constitue d'ailleurs un des problèmes majeurs de ces études qui coûtent très cher. Ce recrutement est difficile, car le profil du patient doit correspondre dans tous les cas à un certain nombre de critères. La rigidité de ces critères est de plus en plus critiquée, car elles empêchent d'avoir des données claires sur le comportement du médicament dans la vie réelle. Dans certaines études, on hésite à administrer un produit à un patient de plus de 70 ans alors qu'il s'agit d'une population qui peut être atteinte par la maladie. A l'inverse, comment savoir si un médicament est efficace chez un enfant si on n'a pas pu le tester sur une population pédiatrique ? Cela pose parfois des problèmes rien que du point de vue du dosage puisqu'un enfant n'est pas un adulte en miniature. Cependant,



## « L'objectif d'un médicament est d'être vendu et que ceux qui ont amené à son développement puissent recevoir un retour sur investissement. »

il faut reconnaître que c'est de moins en moins le cas. Les études tentent de simuler ce qui se passe dans la vie réelle. Dans les études de phase III le plus souvent, les patients sont répartis en deux voire plusieurs groupes de traitement. L'un recevant le médicament, l'autre un placebo (voir « Etudes cliniques : de quoi parle-t-on ? »). C'est le cas le plus simple, mais il est possible d'échafauder des schémas d'études beaucoup plus complexes. Il est important de savoir qu'au final, tous les patients auront pu avoir la chance d'être traités par la molécule active. Ces études, avant de débiter, doivent être acceptées par un comité d'éthique indépendant, souvent un global pour l'étude et un pour chaque centre où se déroule l'étude. Selon les pathologies, on estime que 50 à 90% des médicaments arrivent au bout de cette phase avec succès.

### La recherche et après ?

On l'a déjà dit, l'objectif d'un médicament est d'être vendu et que ceux qui ont amené à son développement puissent recevoir un retour sur investissement. Pour cela, il faut que le médicament soit mis sur le marché. Aux USA, c'est la FDA qui donne l'autorisation ; en Europe, l'EMA puis chaque état-membre de l'Union. Reste encore la partie la plus épineuse de cette dernière phase : le prix ! En tant que producteur, la firme, et c'est normal dans une économie de marché, désire vendre au plus haut prix possible. Les autorités locales quant à elles désirent obtenir le prix le plus bas possible, par rapport à d'autres médicaments de la même classe.

Pour toute molécule, la firme décide d'un prix international qui couvre les frais divers de recherche, de dossiers, etc. L'adaptation de ce prix pays par pays dépendra de la situation particulière dans chaque état comme le pouvoir d'achat, le

coût de distribution ou le remboursement, par exemple. Ceci signifie qu'un même médicament peut coûter beaucoup plus cher en Allemagne qu'en Belgique, par exemple. Mais une trop grande disparité entre états voisins pourrait être mal perçue. Chez nous, ce n'est pas la firme seule qui décide du prix du médicament, mais une commission où sont réunis les autorités politiques, les mutuelles, les représentants des professionnels de la santé et l'industrie. Au final, c'est le ministre des Affaires économiques qui signe l'arrêt déterminant le prix d'un nouveau médicament. Précisons que si un médicament est remboursé depuis plus de 12 ans, il s'applique une réduction de prix automatique de 14% puis de 2,3% supplémentaire après 15 ans.

De l'idée du traitement d'une maladie à l'obtention d'un traitement disponible, le chemin est donc très long et très onéreux. La recherche fondamentale constitue le tout début du processus de réflexion pour la création d'un médicament. Ce processus s'initie souvent 15 ou 20 ans en amont de la recherche pharmaceutique proprement dite. Cela signifie qu'une carence de financement dans ce domaine grèvera de manière durable les découvertes futures. C'est la raison pour laquelle recherche, chercheurs et chercheuses doivent être soutenus de manière suffisante et permanente...

Pierre Dewaele



### PLUS D'INFOS

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
(<http://www.fagg-afmps.be/fr>).

# Sous le signe du hérisson...



La découverte d'une nouvelle molécule est rarement le fruit du hasard... Bien sûr, le chercheur dira souvent la chance qu'il a eue de faire cette découverte, mais il est probable qu'il n'aurait pas vu cette « chance » sans y avoir pensé avant, sans avoir imaginé toutes les possibilités liées à sa recherche. Même quand elles trouvent leur application, ces recherches sont, au départ, fondamentales. Frédéric de Sauvage travaille dans une des sociétés les plus importantes de biotechnologies, Genentech, mais il insiste pour dire que, sans recherche fondamentale, la recherche appliquée et la recherche translationnelle ne peuvent pas avancer. Voici l'histoire d'un nouveau médicament...

**« Tout repose sur la mise en évidence dans les années 90 d'une succession de réactions métaboliques que l'on appelle la voie du Hérisson. »**

La découverte du seul traitement médical connu contre le carcinome basocellulaire avancé a été réalisée par un Belge. Frédéric de Sauvage, un Louvaniste d'une cinquantaine d'années, vit et travaille à San Francisco depuis un quart de siècle. Cette découverte est l'exemple probablement le mieux choisi d'une recherche fondamentale qui se transforme en une recherche translationnelle couronnée de succès. Il s'agit aussi d'une belle illustration de l'apport de la biologie moléculaire à la création d'un médicament. En effet, tout repose sur la mise en évidence dans les années 90 d'une succession de réactions métaboliques que l'on appelle la voie du Hérisson (HH, « Hedgehog's pathway », en anglais). Ceci fait référence à l'aspect que prend l'embryon de la mouche dro-

sophile, une petite mouche très utilisée en recherche génétique, lorsque le gène codant pour cette protéine est muté. Ceci vaudra à Christiane Nusslein-Volhard, Eric Wieschious et Edward Lewis de recevoir, pour l'explication de l'embryogenèse de cette mouche, le prix Nobel de Physiologie en 1995. Seuls les deux premiers sont concernés par la mise en évidence du gène HH fin des années 70.

## **Une mutation 100% présente**

En 1995, ce gène est aussi décrit dans le développement des mammifères. « En 1996, j'ai commencé à m'intéresser à différentes voies de signalisation du développement et leur rôle dans le cancer, ce qui était assez peu connu. La voie du

la mouche drosophile, une petite mouche très utilisée en recherche génétique.



hérissos a semblé très intéressante. Nous avons cloné les différents composants au départ de la mouche. C'était donc bien une recherche totalement fondamentale que nous avons menée ici chez Genentech. Or la voie HH est étroitement associée à une autre voie métabolique appelée Wnt (prononcez Wint), très impliquée dans le cancer. Il devait donc y avoir un rapport. » Le docteur de Sauvage et son équipe ainsi que d'autres chercheurs par le monde découvrent qu'en effet, la voie HH est mutée dans une série de cancers et notamment dans le carcinome basocellulaire. La particularité est que cette mutation existe dans pratiquement 100% des cas. « Nous avons démontré l'implication de différents composants, dont Smoothened, un composant qui transmet le signal à la surface. On a introduit cette mutation dans une souris et cette souris a développé des cancers de la peau ressemblant au carcinome basocellulaire que l'on connaît chez l'homme. Cela m'a convaincu que c'était la voie majeure pour cette forme de cancer. » De là, à penser qu'il devait être possible

d'arrêter le signal aberrant transmis par ces récepteurs mutés, il n'y avait qu'un pas. Toutefois, la recherche n'est simple ni sur le plan scientifique ni sur le plan financier. « J'ai néanmoins pu convaincre Genentech de me laisser poursuivre dans cette voie. L'idée était d'utiliser de petites molécules permettant d'inhiber cette voie métabolique. Ce n'était pas facile, car à l'époque, la firme développait des médicaments biologiques et pas les médicaments qui auraient dû convenir pour mener la recherche à bien. Il a donc fallu créer le laboratoire de toute pièce. Ceci a demandé des efforts humains et financiers considérables. Cette molécule est la première petite molécule qui a été développée chez Genentech. »

#### Une longue route...

Il a fallu développer tous les modèles animaux expérimentaux et démontrer que les molécules conçues étaient efficaces. La voie du HH n'est d'ailleurs pas seulement active dans le carcinome basocellulaire, mais aussi dans le médulloblastome, un cancer qui se développe



dans le système nerveux central. « Vers 2006, nous étions prêts pour débiter les premiers essais cliniques. Habituellement, il faut chercher la meilleure dose, ce qui demande beaucoup d'adaptations. Dans ce cas-ci, nous avons atteint la dose cible du premier coup, ce qui n'est pas courant. Nous avons enrôlé dans cette étude des patients avec un cancer avancé. » Habituellement, il est peu étendu et peut être traité très simplement par chirurgie. Toutefois celle-ci n'est pas toujours envisageable. Il est alors traité par radiothérapie. Cette dernière n'est pas non plus toujours possible. Outre qu'ils peuvent être inopérables, certains, peu nombreux deviennent métastatiques. « Pour ces cas, il n'existait aucune thérapie. En effet, ce cancer métastatique ne répond pas à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. »

Les résultats de ce traitement, le vismodegib, ont été spectaculaires. Ils ont été publiés en 2009 dans la prestigieuse revue New England Journal of Medicine et ont montré sur 33 patients une régression de la tumeur chez 18 d'entre eux. Sur cette base, l'équipe de chercheurs a mené une

# 20

chimistes et 2 ans de travail nécessaires pour obtenir le médicament actif

« Le coût de la recherche est élevé, mais celui des essais cliniques l'est encore plus. Les échecs, eux aussi, doivent être intégrés dans le cout global. »



Dr Frédéric de Sauvage,  
Vice président Genentech, USA

« Tout ceci pour dire que vous n'avez jamais fini de chercher ! »



étude pilote qui a été publiée en 2012. C'est grâce aux résultats de cette dernière que la FDA américaine, l'agence des médicaments aux USA, a enclenché une phase d'enregistrement rapide, permettant de mettre rapidement le traitement à disposition des patients, dès 2012 aux USA. Il a été enregistré en Europe en 2013 et devrait être disponible en Belgique dans le courant de cette année.

### Stabiliser la molécule

Le cheminement de la découverte depuis 1996 est donc très long. « Cependant, la véritable histoire de la molécule commence plus tard. Le développement d'un médicament coûte cher, ici, aux USA, pas plus qu'ailleurs, mais pas moins non plus. Le coût de la recherche est élevé, mais celui des essais cliniques l'est encore plus. Les échecs, eux aussi, doivent être intégrés dans le coût global. Le véritable souci que nous avons rencontré était que la molécule initiale n'était pas stable après son passage par le foie. Il a fallu 20 chimistes et 2 ans de travail pour parvenir à obtenir le médicament actif aujourd'hui. » Plusieurs études montrent

d'ailleurs que sur les 50 dernières années, les firmes pharmaceutiques ne parviennent pas à mettre sur le marché plus d'un médicament par an. « La recherche est plus onéreuse et il devient de plus en plus difficile de démontrer l'avantage réel qu'apporte une molécule par rapport à une autre arrivée juste un peu plus tôt sur le marché. Ici à Genentech, nous devons la création ou l'existence d'un test diagnostique est un préalable à celle d'un nouveau médicament. Dans le cas spécifique du vismodegib, on avait démontré que 100% des patients présentaient la mutation. Développer ce médicament pour traiter le médulloblastome ou seulement 25 à 30% des tumeurs ont la mutation va nécessiter le développement d'un test diagnostique pour identifier les patients qui ont le plus de chance de bénéficier du traitement ».

Malheureusement, dans la plupart des cancers, les tumeurs deviennent peu ou prou résistantes au traitement. « Actuellement, c'est ce qui se passe pour toutes les thérapies ciblées contre le cancer. A un moment donné ou à un autre, un

mécanisme parallèle de signalisation se met en place. Pour le carcinome basocellulaire, nous avons collaboré avec les équipes cliniques pour obtenir les échantillons de tissus des patients qui avaient récidivé. Nous avons donc pu identifier les mécanismes par lesquels la tumeur développait une résistance avec des mutants ne répondant plus à la molécule. Que ce soit dans le cas de ce cancer ou d'autres, il est donc très important de connaître ces voies principales de résistance afin de pouvoir réaliser des médicaments de deuxième génération. » Dans le cas du vismodegib, le temps de réponse est long. En revanche, pour le vemurafenib, un inhibiteur d'un autre gène, le BRAF muté actif dans le mélanome, les résistances apparaissent en moins d'un an. Les chercheurs ont alors combiné plusieurs inhibiteurs entre eux. Une première combinaison vient d'ailleurs d'être approuvée. « Tout ceci pour dire que vous n'avez jamais fini de chercher ! De plus, en ayant prouvé que la molécule fonctionne chez des patients sévèrement atteints, il est indispensable de l'administrer plus précocement dans la maladie. C'est ce qui est fait

aujourd'hui avec le trastuzumab dans le cancer du sein HER2+. Grâce à cela, 50% des patientes HER2+ qui progressaient après chirurgie sont guéries de leur cancer ! »

Même après que le design moléculaire soit fait, que la molécule est stable et qu'elle a passé l'épreuve des études cliniques et de mise sur le marché, la recherche de nouveaux médicaments est un métier sur lequel il faut sans cesse remettre l'ouvrage pour notre plus grand bien.

**Pierre Dewaele**

#### Lexique :

Carcinome basocellulaire : il s'agit du cancer de la peau le plus fréquent (2 millions de cas aux USA chaque année) et dont l'incidence semble le plus croître. Cette augmentation pourrait être due en partie à une amélioration des moyens de détection.



Moins de  
**40**  
ans, c'est l'âge auquel  
sont diagnostiqués de  
nombreux cancers du  
sein en Belgique

# Family Hope ou mieux informer les femmes atteintes d'un cancer du sein

La question de la préservation de la fertilité fait aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge médicale des jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein. Pour les aider à mieux comprendre les tenants et aboutissants, des spécialistes ont mis sur pied le site internet Family Hope. Une mine d'informations précieuses !



## EDITER DES GUIDELINES

En rassemblant les universités belges autour de ce projet, les initiateurs ont une autre idée derrière la tête... Renforcer les liens entre les chercheurs et médecins afin de pouvoir intensifier les collaborations entre les équipes de recherche et, en temps voulu, éditer des guidelines communes en oncofertilité. « Actuellement, la plupart des protocoles sont expérimentaux, mais nous sommes à un tournant important puisqu'ils entreront progressivement en clinique et il faudra que ça soit plus encadré, plus uniformisé. L'idéal serait qu'un comité scientifique soit mis sur pied. »

## UN PROJET COLLABORATIF !

L'ULB a rassemblé 6 autres universités autour du projet Family Hope.

KUL, représentée par Frédéric Amant (UZ Leuven), UCL, représentée par Marie-Madeleine Dolmans (Cliniques universitaires Saint Luc), UA, représentée par Koen Clasen (Universitair Ziekenhuis Antwerpen), ULg, représentée par Joëlle Desreux (CHR La Citadelle), VUB, représentée par Michel De Vos (UZ - Brussel), UGent, représentée par Petra De Sutter (UZ Gent),

Le contenu du site a été réalisé grâce au travail de nombreux contributeurs.

En Belgique, quelques centaines de cancers du sein sont diagnostiqués chaque année chez des femmes de moins de 40 ans. Un âge auquel fonder ou agrandir une famille est un souhait majeur. Or, ces femmes sont exposées aux effets secondaires des traitements de chimiothérapie comme l'insuffisance ovarienne et la défaillance ovarienne précoce. Si les patientes sont de plus en plus conscientes de cette problématique, les résultats d'études récentes indiquent qu'elles se sentent souvent dépourvues d'informations concernant les possibilités de préserver leur fertilité avant, pendant et après leur traitement. « Même si la plupart des recherches dans ce domaine sont encore au stade expérimental, la demande de prise en charge de patientes est croissante. Parallèlement, le besoin de supports informatifs de qualité s'est fait ressentir... C'est là que l'appel à projets de Pink Ribbon sur la communication sur la préservation de la fertilité chez les

femmes atteintes de cancer du sein est tombé à point nommé et que Family Hope est né ! On connaît aujourd'hui l'importance d'une information de qualité tant dans son contenu que dans sa forme. Une bonne information est associée à un meilleur bien-être émotionnel, physique et social ainsi qu'à une meilleure adhésion aux traitements reçus », explique Isabelle Demeestere, Chercheur qualifiée FRS-FNRS au laboratoire de recherche en reproduction humaine de l'Université Libre de Bruxelles.

## Offrir une information de qualité

« Nous nous sommes rendus compte que lorsqu'un diagnostic de cancer du sein est posé, les patientes et leurs proches reçoivent beaucoup d'informations médicales en même temps : le traitement à entreprendre, l'éventuel désir d'un bébé dans le futur, les démarches administratives, etc. À un moment où elles ne sont

pas toujours forcément concentrées sur ce qu'on leur raconte. L'annonce de la maladie s'accompagnant souvent d'un choc psychologique. Il n'est donc pas rare qu'une fois sorties de nos consultations, les patientes se rendent compte qu'elles n'ont pas tout compris ou qu'elles ont encore des questions. Si on se rend disponibles pour elles, beaucoup n'osent pas nous rappeler dès qu'elles ont une question. Nous voulions donc pouvoir rendre toutes ces informations accessibles facilement. »

### Quoi de mieux que l'internet ?

Très vite l'idée d'une plateforme web s'est imposée aux initiateurs du projet. Et pour cause, un site est accessible 24h sur 24, ne limite pas la quantité de contenu et peut être actualisé régulièrement. « Nous avons commencé par contacter les universités du pays qui travaillent dans ce domaine. Nous voulions vraiment que ce site s'adresse à toutes les Belges et leurs familles. Il est donc accessible dans les trois langues nationales. Chaque université a rendu disponibles des médecins et/ou chargés de recherche pour rédiger le contenu du site », explique Isabelle Demeestere.

Le site tente de répondre à toutes les questions en lien avec la fertilité qu'une femme touchée par un cancer du sein pourrait se poser. Qu'elle soit au début de son traitement, en cours de traitement ou encore en phase de rémission. Afin de répondre au mieux aux interrogations des patientes, le site est présenté sous forme de questions et de sous questions. De cette manière, les réponses sont mieux ciblées et sont les plus précises possibles. Tous les sujets qui pourraient intéresser les patientes sont abordés : la contraception, le désir d'enfant, la libido, le cycle menstruel, etc. Et si la patiente ne trouve pas la réponse à la question qu'elle se pose, elle peut faire des suggestions à l'aide du formulaire de contact qui est proposé en fin de chaque article. Par ailleurs, les proches et la famille des patientes ne sont pas laissés de côté. Une partie du site leur est réservée, on y trouve notamment des conseils sur comment aborder la problématique de la fertilité.

### Un site également destiné aux médecins

Si l'objectif premier du projet Family Hope est d'informer les femmes et leurs familles, il n'est pas le seul. Les oncologues sont également visés par cette initiative. « Il y a une réelle prise de conscience par rapport à l'oncofertilité du côté des

oncologues. De plus en plus, ils réalisent que cette problématique doit être prise en compte pour assurer une qualité de vie future optimale à leurs patientes », s'enthousiasme Isabelle Demeestere. Des oncologues déjà pointus dans leur propre domaine et qui n'ont pas forcément toutes les informations en main pour informer leurs patientes. « La recherche évolue vite et il n'est pas simple d'être constamment au courant de la dernière avancée. Nous avons donc décidé de consacrer une partie du site aux professionnels de la santé. Par ailleurs, nous avons de très bons retours de la part des oncologues quant à la partie grand public ; celle-ci leur est très utile comme support d'information. »

### Une fourniture de contenu régulière

Le site n'en est encore qu'à ses prémices, mais les espoirs des initiateurs du projet sont grands ! « Lorsque la partie destinée aux professionnels de la santé sera en place, nous avons prévu de faire des interviews de patientes, des articles en plus sur la qualité de vie ainsi qu'une newsletter trimestrielle. Celle-ci fera notamment le point sur les nouveautés en matière de prise en charge. L'oncofertilité est un domaine en constante évolution, le site devra donc l'être également. À terme, nous désirons même ouvrir le site à d'autres cancers de la femme, et aux cancers pédiatriques », conclut Isabelle Demeestere.

Elise Dubuisson

« Le besoin de supports informatifs de qualité s'est fait ressentir. »



Dr Isabelle Demeestere, ULB



### COMMENT PRÉSERVER LA FERTILITÉ ?

Il n'existe pas de protocole miracle en oncofertilité. Chaque cas est unique et demande une réflexion personnelle entre les médecins et la patiente. L'âge de la patiente, par exemple, est déterminant : la prise en charge ne sera forcément pas la même chez une petite fille atteinte d'une leucémie que chez une trentenaire atteinte d'un cancer du sein.

Actuellement, trois options sont envisageables :

- La cryopréservation du tissu ovarien
- La vitrification des ovocytes ou embryons
- La diminution de la gonadotoxicité des traitements tout en préservant leur efficacité

« Nous avons la chance de travailler dans l'un des pays pionniers en matière de préservation de la fertilité. Les premières grossesses après une transplantation de tissu ovarien ont eu lieu en Belgique. Beaucoup de groupes de recherches se sont mis au travail très tôt dans les universités belges et les financements ont suivi rapidement. Au point qu'aujourd'hui, la Belgique est reconnue internationalement dans ce domaine. »



Isabelle Demeestere  
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS  
Reproduction humaine, ULB  
idemeest@ulb.ac.be



Derrière Family Hope se cache un noyau dur, initiateur du projet et convaincu de l'importance de la communication :

- Isabelle Demeestere, chercheur qualifié et responsable du programme de préservation de la fertilité à l'Hôpital Erasme.
- Maxime Fastrez, gynécologue, CHU St Pierre.
- Catherine Houba, gynécologue, CHU St Pierre.
- Romain Imbert, gynécologue, actuellement aux cliniques universitaires St Luc.

Plus d'infos : [www.family-hope.be](http://www.family-hope.be)

# Savoir, comprendre, appliquer et guérir



Ces quatre mots sont le credo des chercheurs financés par le Télévie et le FNRS. Les pages qui suivent illustrent quelques avancées en matière de compréhension du développement de cette maladie pernicieuse qu'est le cancer, de traitements mais aussi de prise en charge des patients tant au niveau psychologique qu'au niveau du bien être.

**21 avril**  
rallye

**26 avril**  
Soirée de clôture

[www.televie.be](http://www.televie.be)





**5 à 10%**  
seuls 5 à 10% des cancers  
sont héréditaires

# Cancers héréditaires : distinguer le vrai du faux

Bon nombre d'idées reçues circulent sur l'importance des cancers d'origine héréditaire. On en connaît en effet peu et beaucoup sur ceux-ci, et il n'est pas étonnant que le grand public y perde son latin. Voici en quelques affirmations, les précisions apportées par le Dr François Fuks, Maître de recherches et directeur du Laboratoire d'Épigénétique du Cancer (ULB) et par le Dr Anabelle Decottignies, Chercheur qualifié F.R.S. - FNRS qui codirigent le groupe de recherche « Altérations génétiques et épigénétiques du génome » à l'Institut de Duve (Faculté de Pharmacie et sciences biomédicales, UCL).



Dr Anabelle Decottignies, UCL

## La majorité des cancers ont une origine génétique.

**Anabelle Decottignies : VRAI** si l'on considère qu'ils résultent de la mutation d'un gène, qui peut être somatique (acquise) ou bien héritée via la lignée germinale. Par contre, si le terme « génétique » est pris dans le sens de mutation héréditaire uniquement (via la lignée germinale), alors, pour l'ensemble des cancers, c'est **FAUX**, puisque seuls 5 à 10% d'entre eux sont liés à des mutations héréditaires.

**François Fuks** : Il ne faut pas confondre génétique et hérédité ! La majorité des cancers ne sont pas héréditaires. Par exemple, pour ce qui concerne le cancer du sein, 5 à 10% sont d'origine héréditaire. On connaît les mutations des gènes BRCA<sup>(1)</sup> 1 et 2 qui sont impliquées dans son apparition, mais ces mutations ne sont pas toujours héritées. D'autres mutations d'autres gènes pourraient aussi être impliquées.

Par ailleurs, indépendamment du caractère héréditaire ou somatique, il faut noter qu'en marge des altérations génétiques, il faut également prendre en considération des défauts dits épigénétiques : les altérations de la cellule touchent non pas la séquence de l'ADN, mais son « habillage » (constitué de modifications chimiques telles que la méthylation de l'ADN).

## Les cancers héréditaires sont plus agressifs et plus difficiles à traiter que les autres.

**F.F. : Cela dépend du type de cancer.** Les cancers héréditaires du sein sont presque toujours triples négatifs, qui sont les plus agressifs et pour lesquels peu de traitements sont disponibles.

## On connaît tous les gènes en cause dans les cancers d'origine génétique.

**A.D. : FAUX.** Toutefois, les nouvelles technologies de séquençage à haut débit

apportent de nouvelles informations tous les jours... et de plus en plus de mutations somatiques peuvent être liées à tel ou tel cancer.

**F.F. :** Il y a plus de mutations qu'on ne le pensait il y a quelques années encore. On a identifié une centaine de gènes contribuant au cancer, mais il y en a certainement plus. Par exemple, pour le cancer du sein, on pense que des centaines de mutations peuvent en être à l'origine, certaines étant plus importantes que d'autres. Et elles ne sont pas toutes acquises. Une cartographie est en cours, grâce à des technologies de pointe (séquençage à haut débit), ce qui devrait permettre d'en savoir davantage à terme. C'est pourquoi on ne devrait plus parler du cancer, mais des cancers du sein (cette hétérogénéité étant valable pour les autres types de cancers)...

## Le dépistage génétique peut permettre d'identifier la présence d'une mutation génétique et ainsi, aider la personne concernée à agir en conséquence (changement de mode de vie, traitements préventifs...)

**A.D. : VRAI.** Si on prend le cas extrême d'Angelina Jolie (pour ne citer qu'elle, mais elle n'est pas la seule), la mastectomie est un traitement préventif en effet. On peut aussi, en cas de mutation héréditaire avérée dans une famille donnée, prévenir d'un développement éventuel de tumeur par des contrôles nettement plus réguliers. Pour les porteurs de mutations génétiques prédisposant au cancer colorectal, il est alors conseillé de réaliser des coloscopies à partir de 20 ans. Ou des IRM plus fréquentes pour dépister un cancer du sein.

Il existe aussi des traitements médicamenteux préventifs chez les personnes présentant des mutations oncogènes, mais ils semblent assez controversés, car associés à des effets non désirés assez importants.

## Si un parent du premier degré a un cancer, je cours le risque d'avoir le même cancer.

**A.D. : VRAI** si ce cancer est lié à une mutation héréditaire, **FAUX** s'il résulte d'une mutation acquise.

**F.F. :** Il faut rester vigilant, et toujours garder à l'esprit que, le plus souvent, les cas de cancers héréditaires restent une minorité. Dans un autre ordre d'idée, on pourrait ajouter que l'appartenance à une ethnie particulière peut aussi être un risque ; certaines présentent des mutations plus courantes que dans d'autres ethnies. C'est par exemple le cas des femmes juives Ashkénazes qui ont accu-

mulé des mutations au cours des générations, avec pour résultat qu'elles sont davantage porteuses de la mutation du gène BRCA1, donc à plus grand risque de cancer du sein.

## La présence d'une mutation génétique liée à un cancer m'assure que je développerai ce cancer.

**A.D. : FAUX.** Même si la probabilité peut être très élevée pour certaines mutations héréditaires, en effet, il n'y a aucune certitude que ce cancer vous touche.

**F.F. :** Prenez l'exemple de la mutation de BRCA, qui confère une susceptibilité accrue de développer un cancer du sein, certes, mais il faut que d'autres altérations se produisent, par exemple liées à l'environnement, avant de mener au cancer.

La question qui se pose est : ces gènes altérés ou mutés sont-ils importants pour tous les cancers ou spécifiques d'un seul cancer ? Par exemple, on a constaté que le gène P53, qui a un rôle suppresseur de tumeur, est muté dans près de 50% des cas de cancer ; d'autres gènes mutés ne se retrouvent pour leur part que dans un seul type de cancer précis. Ajoutons que la mutation du gène P53 n'est pas nécessairement héréditaire.

## Si je ne compte aucun cas de cancers dans ma famille, je n'ai pas besoin de me soumettre à un dépistage.

**A.D. : FAUX.** Par exemple, le dépistage du cancer du sein est toujours nécessaire... De même, un dépistage du cancer colorectal est aussi utile à partir d'un certain âge.

**F.F. :** N'oublions pas que les gènes ne sont pas altérés que par des mutations héréditaires : ils peuvent aussi l'être autrement (altération sporadique) et le risque de cancer est donc présent.

## « La thérapie génique n'est pas encore applicable dans le domaine de l'oncologie, mais des essais cliniques prometteurs sont en cours, par exemple pour traiter la leucémie. »

## « Il faut rester vigilant, et toujours garder à l'esprit que, le plus souvent, les cas de cancers héréditaires restent une minorité. »



Dr François Fuks, ULB

## L'hérédité du cancer du sein se transmet de mère en fille. Autrement dit, si la mère de mon mari est porteuse de la mutation du gène BRCA, notre fille n'est pas plus à risque qu'une autre femme.

**F.F. : FAUX.** On hérite du génome maternel et paternel. Ce dernier peut aussi être altéré par les parents du père ; il ne faut pas oublier que l'on hérite du patrimoine génétique des générations précédentes (le degré de parenté est bien sûr à prendre en considération). Par ailleurs, bien que faiblement, le cancer du sein peut aussi toucher les hommes...

**A.D. :** Les mutations BRCA1 ou 2 sont héritées de manière autosomale dominante, ce qui veut dire que, même s'ils n'héritent que d'un seul allèle muté, les enfants présentent une prédisposition accrue au développement d'un cancer. Cet allèle muté peut provenir aussi bien du père que de la mère.

## Les cancers héréditaires frappent à un âge plus jeune que les autres cancers.

**F.F. : Cela dépend d'un cancer à l'autre,** même si une apparition relativement précoce (autour de 30 ans) est souvent observée pour les cancers héréditaires. Ajoutons que des cancers non héréditaires touchent aussi des enfants. A contrario, certains cancers de la peau ayant une cause héréditaire peuvent se déclarer plus tardivement.

**A.D. :** Le cancer du sein peut faire exception. Si l'on prend tous les cas de cancers du sein, 75% se déclarent après 50 ans ; par contre, une étude américaine montre que si l'on ne prend en compte que celles qui sont porteuses d'une mutation du gène BRCA1, un pic est enregistré chez les femmes de 25 à 39 ans.

A 70 ans, pour tous les types de cancers du sein confondus, 8% des femmes ont été touchées ; si l'on ne considère que celles qui sont porteuses de la mutation du gène BRCA1, elles sont entre 44 et 78% à cet âge et 31 à 56% chez les porteuses de la mutation du gène BRCA2...

## La thérapie génique n'est pas encore applicable dans le domaine de l'oncologie.

**A.D. : VRAI** pour l'instant, mais des essais cliniques prometteurs sont en cours, par exemple pour traiter la leucémie. (2)

## Il faudrait généraliser les tests génétiques pour prévenir toutes les formes de cancers connues pour être liées à une mutation héréditaire.

**F.F. : VRAI.** Le dépistage génétique, grâce à une prise de sang, est d'ores et déjà une réalité clinique dans certains cas d'histoires familiales à risque qui laissent présager d'une prédisposition génétique. Ceci étant dit, on sait que les mutations de gènes de prédisposition connus (telles que celles de BRCA) n'expliquent qu'une partie des cancers héréditaires et il faudrait identifier les altérations supplémentaires. Il faudrait ensuite cataloguer l'ensemble des gènes impliqués. À terme, les tests génétiques combineront l'effet des différents gènes altérés pour mieux apprécier le risque tumoral pour chaque patient.

Carine Maillard

(1) BRCA est un gène suppresseur de tumeur dont le rôle est de freiner la prolifération cellulaire : s'il est muté, il ne fonctionne plus laissant la cellule cancéreuse proliférer trop vite, ce qui augmente le risque de cancer.

(2) Gene Therapy Shows Promise Against Leukemia, Other Blood Cancers, in Medline Plus : [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news/fullstory\\_143235.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news/fullstory_143235.html)



**Anabelle Decottignies**  
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS  
Insitut de Duve, UCL  
[anabelle.decottignies@uclouvain.be](mailto:anabelle.decottignies@uclouvain.be)

**Francois Fuks**  
Maitre de recherches F.R.S.-FNRS  
Epigénétique du cancer, ULB  
[ffuks@ulb.ac.be](mailto:ffuks@ulb.ac.be)

# Les métastases, l'ennemi public n°1

Pour Andrei Turtoi, réussir à venir à bout des métastases permettra de combattre la plupart des cancers. Mais pour y parvenir, il faut commencer par faire connaissance avec l'ennemi contre lequel on se bat.

Le sien : les métastases hépatiques !



## COMMENT LA THÉRAPIE CIBLÉE POUR ÊTRE EFFICACE CONTRE UNE POPULATION DE CELLULES HÉTÉROGÈNES ?

La thérapie ciblée ne vise que des cibles précises présentes uniquement dans les cellules tumorales. Et c'est là que l'hétérogénéité des cellules tumorales enraie la machine ! « Les cellules étant toutes différentes, il y aura toujours une cellule qui parviendra à échapper à la thérapie ciblée et qui finira par prendre le dessus sur les autres cellules. Avec elle, c'est le cancer qui continuera à se développer même s'il avait réussi à être contrôlé dans un premier temps. » Comment donc résoudre ce casse-tête ? En se concentrant sur la sélection darwinienne ! « Celle-ci est gouvernée par les phénotypes et pas les génotypes, ce qui est beaucoup plus encourageant ! En effet, une large hétérogénéité génétique ne se traduit pas forcément par une grande hétérogénéité phénotypique. On le voit clairement avec les protéines : l'énorme diversité des gènes existants ne se traduit en effet qu'en un nombre plus réduit de protéines. Et nos recherches confirment cette hypothèse. Dès lors, en ciblant et combinant différentes cibles représentatives de phénotypes particuliers, on serait capable d'augmenter sensiblement l'efficacité des traitements envisagés. »

Au départ des recherches d'Andrei Turtoi, Chargé de recherches F.R.S.- FNRS au Laboratoire de Recherche sur les Métastases (LRM) de l'Université de Liège dirigé par le professeur Vincenzo Castronovo, un constat : aujourd'hui, lorsqu'on diagnostique un cancer métastatique, la bataille contre cette vicieuse maladie est quasi perdue. « Il n'existe pas de thérapie efficace qui permet de venir à bout des métastases. En trouver une, permettrait donc de soigner les cancers les plus redoutables » explique le chercheur. Dans cette optique, il s'est concentré sur les métastases qui font leur nid dans le foie. Et pour cause, parmi tous les organes du corps humain, trois sont impliqués dans 75% des cancers métastatiques : le foie, les os et les poumons. « Il est essentiel de comprendre pourquoi le cancer choisit ces organes. Dans un premier temps, je me suis concentré sur les métastases hépatiques du cancer colorectal. Ce cancer affiche un taux de survie très faible une fois que les métastases ont gagné le foie,

ce qui se produit dans 70% des cas. Par ailleurs, le cancer colorectal représente avec le cancer du poumon, la moitié des décès par cancer dans le monde. »

### Dresser la carte des protéines métastatiques

Grâce à leur collaboration avec le département de chirurgie abdominale du CHU de Liège, Andrei Turtoi et ses collègues ont pu passer au crible des métastases hépatiques provenant de carcinomes colorectaux humains. « Nous avons eu recours à une technique de spectrométrie de masse particulière qui combine l'imagerie avec la dernière génération d'analyse protéomique afin d'obtenir des informations sur la quantité de protéines présentes, mais aussi sur leur localisation. Une technique qui nous a permis de littéralement visualiser les différents peptides présents dans la tumeur. »

À la clé de cette analyse, une découverte étonnante : « Nous avons observé une hétérogénéité des protéines dans les métas-

75%

Parmi tous les organes du corps humain, trois sont impliqués dans 75% des cancers métastatiques : le foie, les os et les poumons



## POURQUOI ÉTUDIER L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TUMEURS ?

Le cancer trouve son origine dans une ou un petit nombre de cellules qui, grâce à une mutation génétique, parviennent à se multiplier de manière non contrôlée. Après des années de progression de la tumeur, les cellules cancéreuses ont pu donner naissance à de nombreux descendants, qui ont eux aussi subi des mutations les aidant à se développer, à migrer d'un endroit à un autre, à donner naissance à des métastases, etc.

Mais l'hétérogénéité des cellules tumorales ne s'arrête pas là. Non seulement, les cellules filles sont différentes des cellules mères, mais en plus, une cellule mère donne naissance à plusieurs lignées de descendants, affichant des profils génétiques différents. « Ce qui signifie qu'au moment où un cancer est diagnostiqué, il est généralement constitué d'un grand nombre de mutations distribuées de manière stochastique dans des différentes cellules. Ce qui rend la lutte contre le cancer particulièrement ardue. On s'attaque en effet à un ennemi aux multiples visages. »

tases, mais celle-ci était moins importante que ce que nous avions imaginé ! En effet, contrairement au niveau génétique, l'hétérogénéité observée au niveau protéique semble organisée. Plus précisément, les protéines sont distribuées au sein des métastases en « zones », et la distribution de ces zones est fortement conservée entre les différents patients étudiés. C'était une très bonne nouvelle ! Cette découverte ouvre en effet la perspective d'une thérapie ciblée plus efficace ».

### Trouver une cible de choix !

Forts de leur découverte, les chercheurs liégeois ont poussé leurs recherches un peu plus loin afin d'identifier un ou plusieurs nouveaux antigènes tumoraux qui pourraient servir de cibles pour des anticorps spécifiques. « Pour ce faire, nous avons sélectionné 5 nouvelles cibles au sein des zones précédemment observées et avons validé leur expression dans une large cohorte de patients. Nous avons ensuite restreint notre sélection aux deux protéines qui présentaient les meilleures chances de succès. Les protéines TGFBI et LTBP2 qui sont exprimées dans différentes zones identifiées et qui présentent un profil complémentaire en vue de l'élaboration d'une thérapie combinatoire. »

Reste que pour que ces deux protéines servent de départ à l'élaboration d'une thérapie ciblée, il fallait encore prouver deux choses importantes : « Premièrement, nous devons nous assurer que l'expression de ces protéines était strictement limitée aux tumeurs et qu'elles ne se retrouvaient pas dans les tissus normaux. Nous avons donc extrait des protéines de différents tissus normaux et testé l'expres-

## LA PRÉSENCE DE MÉTASTASES DÉTERMINANTE DANS LE PRONOSTIC VITAL

Qu'il s'agisse du cancer colorectal ou d'un autre cancer, quand des métastases sont diagnostiquées, cela signifie que la tumeur a trouvé le moyen de circuler dans l'organisme et d'y disséminer ses cellules un peu partout. D'ailleurs, lorsqu'on détecte une métastase dans un organe, il ne faut pas longtemps pour qu'on en observe dans d'autres organes.

À partir de ce moment, l'arsenal thérapeutique pour combattre le cancer se réduit. « Actuellement, seule la chirurgie - et dans de rares cas la radiothérapie - permet de venir à bout de ces métastases. Cependant, l'opération n'est pas une option pour tous les malades. Dans le cas du cancer colorectal, par exemple, seulement un tiers des patients avec des métastases hépatiques sont opérables. C'est au chirurgien de décider s'il est possible d'opérer. Plusieurs facteurs interviennent dans son choix : l'anatomie du foie, l'état de santé général du patient ou la présence d'autres métastases non opérables font notamment partie de ceux-ci. »

sion de ces marqueurs. Heureusement, les deux antigènes étaient absents ou presque pas détectables dans les tissus humains. Ensuite, une fois le confinement tumoral de ces protéines confirmé, nous devons démontrer qu'elles pouvaient être atteintes par des anticorps dirigés contre elles par le biais de la circulation sanguine. Ce que nous avons fait en développant un modèle animal adéquat ainsi qu'un protocole d'injection d'anticorps fluorescents », s'enthousiasme Andrei Turtoi.

### Les prémices d'un nouvel avenir de la thérapie ciblée ?

L'étude de l'hétérogénéité des tumeurs, du moins au niveau protéique, n'en est qu'à ses débuts. Ces résultats sont les premiers dans leur genre et d'autres études sont nécessaires pour savoir s'ils sont extrapolables à d'autres types de tumeurs. « Selon les données disponibles, nous pouvons assurer que le concept d'hétérogénéité génétique vs phénotypique concerne tous les types de cancers. Ce genre d'étude pourrait amener à la révision de plusieurs théories sur l'origine et le mode de progression du cancer. C'est une sorte de premier pas vers une médecine personnalisée », conclut Andrei Turtoi.

Elise Dubuisson



Dr Andrei Turtoi, ULg



Andrei Turtoi  
Chargé de recherches F.R.S.-FNRS  
LRM, ULg  
a.turtoi@ulg.ac.be



Améliorer l'efficacité et la sélectivité des traitements contre le cancer, tel est l'un des objectifs poursuivis par Denis Mottet, chercheur au Laboratoire de Recherche sur les Métastases de l'Université Libre de Liège. Son cheval de bataille ? L'enzyme HDAC5 dont l'inhibition rend les cellules cancéreuses plus sensibles à la chimiothérapie.

## L'HDAC5, une cible prometteuse de traitement anticancéreux !



### LES HISTONES DÉACÉTYLASES : UN PEU D'HISTOIRE

- Au début des années 1980, la recherche sur le cancer a clairement été dominée par des avancées scientifiques démontrant l'origine génétique des processus tumoraux. S'en sont suivies la recherche et la découverte de nombreuses altérations génétiques incriminées dans différents cancers.
- Des découvertes plus qu'essentielles mais qui ne permettaient pas de tout expliquer. Les scientifiques ont donc continué à creuser et sont arrivés à la conclusion que l'initiation et la progression du cancer pouvaient également dépendre de modifications de l'expression des gènes ne s'accompagnant par forcément de changements des séquences nucléotidiques.
- Ces modifications dites épigénétiques de l'expression des gènes sont notamment dépendantes de l'activité des enzymes histones déacétylases. Raison pour laquelle elles sont tant convoitées en cancérologie.
- Outre leurs travaux sur l'HDAC5, les chercheurs du GIGA travaillent également sur le rôle des HDACs dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants (angiogénèse) au cours du développement tumoral.

Cela fait maintenant plus d'une dizaine d'années que l'on a constaté la surexpression de la famille des histones déacétylases – HDAC – (voir encadré) dans les cellules cancéreuses. Une surexpression qui leur vaut d'être sous le feu des microscopes de bons nombres de chercheurs en oncologie. Au nombre de 18, ces enzymes interviennent dans la structure de la chromatine. Plus précisément, elles commandent l'ouverture et la fermeture de la molécule d'ADN des cellules cancéreuses notamment, ce qui leur confère un potentiel thérapeutique important. En effet, une fois ouverte, la molécule d'ADN des tumeurs aura probablement tendance à être plus sensible aux agents thérapeutiques.

Mais avant de s'attaquer à ces enzymes, les chercheurs font face à un obstacle non négligeable : « Ces enzymes ne sont pas uniquement exprimées dans les cellules cancéreuses, on les retrouve aussi dans certaines cellules saines. Elles interviennent dans différents processus physiologiques qu'on ne peut prendre le risque de perturber. S'attaquer à la famille complète s'accompagnerait forcément d'effets secondaires importants », explique Denis Mottet, Chercheur qualifié

F.R.S.-FNRS au Laboratoire de Recherche sur les Métastases du Groupe Interdisciplinaire de Génomprotéomique Appliquée (GIGA), de l'ULg. Pas question pour autant d'abandonner l'idée ! Le chercheur décide donc d'être plus sélectif et de se concentrer sur l'un des membres de la famille ayant un rôle majeur dans les cancers : l'enzyme HDAC5.

### Pourquoi l'enzyme HDAC5 spécifiquement ?

En inhibant sélectivement et in vitro les différentes histones déacétylases, Denis Mottet a constaté que l'inhibition de l'HDAC5 engendrait une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses ainsi que leur mort. Signe qu'elles étaient vraiment intéressantes ! Restait à mieux comprendre leur fonctionnement.

### Localiser HDAC5...

Pour mieux comprendre son fonctionnement, le chercheur a commencé par localiser l'enzyme. Certaines localisations étant plus intéressantes que d'autres d'un point de vue thérapeutique... Ainsi, sachant que les HDACs interviennent dans la structure de la chromatine, le chercheur et ses collègues ont espéré que l'enzyme



Dr Denis Mottet, ULg



## LES TÉLOMÈRES ET LA DURÉE DE VIE D'UNE CELLULE

Les télomères - cette répétition de 5 nucléotides - qui constituent l'extrémité de chaque chromosome préservent l'intégrité de l'ADN. Toutefois, cette protection n'est pas infinie : lors de chaque division cellulaire, les télomères rétrécissent. Une fois trop petits, l'intégrité de l'ADN de la cellule est mise en péril, la cellule cesse irréversiblement de se multiplier et entre en sénescence.

### Les cas des cellules cancéreuses

Reste que ce principe de raccourcissement des télomères n'est pas valable pour les cellules cancéreuses. Celles-ci parviennent à maintenir constante la taille de leurs télomères et donc à rester... immortelles. C'est bien là que réside le défi des chercheurs en oncologie : enrayer cette immortalité !

HDAC5 pouvait intervenir au niveau des télomères des chromosomes. Pourquoi cette région précise des chromosomes ? Simplement parce que la stabilité de ces télomères est déterminante dans la prolifération et l'espérance de vie d'une cellule (voir encadré).

Afin de vérifier cette hypothèse, Denis Mottet s'est aidé de l'immunofluorescence et de l'hybridation in situ en fluorescence pour localiser l'enzyme HDAC5. « En pratique, nous avons d'une part utilisé des anticorps fluorescents ciblant l'HDAC5 et d'autre part une sonde, également fluorescente, reconnaissant les télomères. Les deux couleurs utilisées se sont parfaitement superposées. Preuve que dans les cellules cancéreuses, l'enzyme HDAC5 se situe au niveau des télomères. »

### ... et l'inhiber !

Fort de cette constatation, le chercheur est passé à une partie cruciale de ses travaux : inhiber l'enzyme HDAC5 dans

des cellules cancéreuses pour déterminer leur rôle précis et leur intérêt en oncologie. « Nous avons eu recours à une technique d'interférence qui nous a permis de constater que l'inhibition sélective de l'enzyme HDAC5 induit un raccourcissement significatif des télomères des cellules cancéreuses aux télomères longs. Des résultats qui nous laissent penser que l'enzyme HDAC5 fait partie de la machinerie enzymatique permettant aux télomères des cellules cancéreuses de rester intacts après la division cellulaire et donc à celles-ci d'être immortelles. »

### Deux traitements valent mieux qu'un !

Si le potentiel thérapeutique d'inhibiteurs de l'HDAC5 est clair, Denis Mottet a décidé de ne pas s'en contenter : « De plus en plus, en oncologie, on travaille à l'aide de traitements combinés qui permettent d'améliorer l'effet thérapeutique des deux médicaments par rapport à leur utilisation

simple. Nous avons donc décidé de combiner les inhibiteurs de l'HDAC5 à des médicaments qui s'attaquent à la molécule d'ADN et qui ont déjà fait leurs preuves en chimiothérapie ».

Et les résultats ne se sont pas fait attendre ! En présence d'agents chimiothérapeutiques, les cellules cancéreuses inhibées en HDAC5 sont tuées plus massivement que les cellules cancéreuses non-inhibées. « En réduisant la longueur des télomères des cellules cancéreuses à l'aide d'inhibiteurs de l'enzyme HDAC5, ces mêmes cellules se sont révélées beaucoup plus sensibles aux agents de chimiothérapie que les cellules cancéreuses « classiques ». Je suis convaincu que nos travaux peuvent contribuer au développement d'une nouvelle thérapie combinée contre le cancer », conclut Denis Mottet.

Elise Dubuisson



## PLUS D'INFOS

L'article sur ces travaux a été publié dans la revue FASEB : « A new role for histone deacetylase 5 in the maintenance of long telomeres », Clara Lopes Novo, Catherine Polese, Nicolas Matheus, Anabelle Decottignies, Arturo Londono-Vallejo, Vincent Castronovo, and Denis Mottet. FASEB J, September 2013, doi:10.1096/fj.12-224204.



**Denis Mottet**  
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS  
LRM, ULg  
[dmottet@ulg.ac.be](mailto:dmottet@ulg.ac.be)

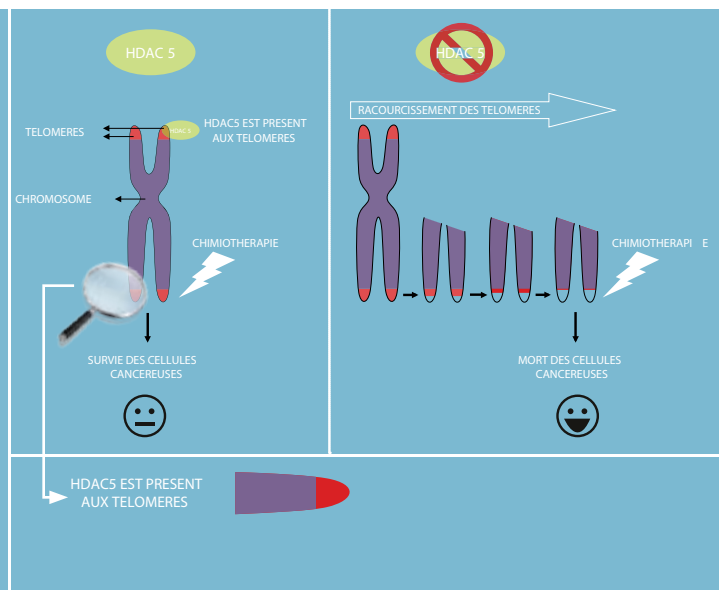


Denis Mottet, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS et ses collègues en sont actuellement au stade des recherches in vitro. Impossible donc de préciser le type de cancer qui pourrait être ciblé par ces travaux. Cependant, l'efficacité des inhibiteurs de HDAC5 n'étant vérifiée que pour les cellules cancéreuses aux télomères longs, on peut imaginer que si un traitement voit le jour, il sera proposé aux patients présentant des tumeurs aux télomères relativement longs.

Cette particularité est facilement identifiable et permet de proposer un traitement plus personnalisé, direction vers laquelle la médecine tend à s'orienter.

## UN DÉVELOPPEMENT PHARMACOLOGIQUE ARDU

Avant que ces travaux ne puissent faire partie d'essais cliniques, il faut réussir à développer une molécule pharmacologique spécifique de l'enzyme HDAC5. « Toutes les enzymes de cette famille se ressemblent beaucoup, il s'agit donc d'une tâche très complexe. Pour ce faire, nous nous sommes entourés de différents groupes de chercheurs, des chimistes et des pharmaciens, notamment. » Affaire à suivre donc !





# ChemR23 en point de mire

L'identification récente (2011) du récepteur ChemR23 et de son ligand, une petite protéine baptisée chémérine, pourrait ouvrir une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement des cancers. Du moins s'il se confirme que ce « couple » contribue à réguler les mécanismes de la progression tumorale.

Chez les mammifères, la plupart des récepteurs cellulaires siègent à la surface de la cellule. Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) constituent de loin la plus grande famille de ces récepteurs membranaires. Pour l'heure, on en a recensé environ 750 chez l'homme, dont la moitié sont impliqués dans les fonctions sensorielles - olfaction, goût, etc. - et l'autre, dans des fonctions aussi diverses et essentielles que le rythme cardiaque, la régulation des glandes endocrines, les défenses immunitaires, la pression sanguine, les sensations de faim et de satiété, les émotions ou encore le contrôle des mouvements.

## Récepteurs orphelins

Par nature, la cellule reçoit une multitude de signaux. Ceux-ci sont reconnus par un nombre équivalent de récepteurs, dont chacun est voué à la reconnaissance d'un (rarement plusieurs) type de signal spécifique. Au moment où un ligand (signal extracellulaire) se lie à son récepteur, une cascade d'événements intracellulaires est initiée, entraînant une modification des



« Par nature, la cellule reçoit une multitude de signaux. Ceux-ci sont reconnus par un nombre équivalent de récepteurs. »

propriétés de la cellule concernée. Parmi les récepteurs assurant le transfert d'informations du milieu extracellulaire vers la cellule intracellulaire, les récepteurs aux protéines G doivent leur nom à leur couplage, lors de leur activation, à une catégorie particulière de protéines, les protéines G, qui leur serviront de courroies de transmission, de messagères, pour modifier les fonctions cellulaires.

L'équipe du professeur Marc (ULB), directeur de l'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM), s'intéresse depuis la fin des années 1980 à l'identification de nouveaux RCPGs, domaine dans lequel elle a rempli un rôle de pionnier. À l'époque, on ne connaissait en effet la structure que de cinq ou six de ces récepteurs. Quant aux autres, on ignorait tant la nature des ligands qui les activent que les fonctions cellulaires qu'ils contrôlent. Aussi furent-ils qualifiés d'« orphelins ». Aujourd'hui, le tableau de chasse des chercheurs bruxellois est bien fourni : ils peuvent s'enorgueillir de l'identification d'une petite vingtaine de RCPGs.

## Un couple à suivre

Les découvertes relatives à ces récepteurs offrent un énorme potentiel pour le développement de nouveaux tests diagnostiques et de nouveaux médicaments. « Trente-cinq à 40% des molécules utilisées actuellement en médecine humaine ciblent des RCPGs », indique encore le directeur de l'IRIBHM.

Depuis quelques années, le groupe du professeur Parmentier focalise ses travaux sur deux cibles dans la sphère des récepteurs orphelins : le cerveau et le cancer. Concentrons-nous sur ce dernier. L'identification des molécules messagères (ligands) qui modifient le comportement des leucocytes (globules blancs) et la mise en évidence des récepteurs que ces molécules activent pourraient déboucher sur des voies thérapeutiques inédites en oncologie.

La relation entre cancer et inflammation est bien établie. Ainsi, différentes maladies inflammatoires sont connues pour prédisposer au développement de tumeurs malignes. C'est le cas des colites ou des



Pr Marc Parmentier, ULB



### Souris génétiquement modifiées

Un argument fort est que la chémérine est exprimée dans plusieurs types de cancers humains, tandis que ChemR23 l'est dans certaines classes de cellules dendritiques connues pour infiltrer les tumeurs. D'autre part, des souris knock-out invalidées pour le récepteur ChemR23 développent spontanément des tumeurs cutanées après 10 à 15 mois. Ces dernières éclosent dans des régions soumises à des traumatismes. Dans le cou notamment, cible de morsures lorsque les rongeurs se battent. Elles apparaissent donc dans un contexte de traumatisme et d'inflammation chronique accentuée par l'inactivation du récepteur ChemR23.

Il ne s'agit cependant que d'un constat, d'une observation. Les chercheurs de l'IRIBHM ignorent les causes profondes de ces tumeurs spontanées dont le développement est par ailleurs très lent. Afin d'élucider cette question, ils utilisent actuellement des modèles de tumorigénèse cutanée en interface avec l'équipe du professeur Cédric Blanpain, chercheur qualifié du FNRS et investigateur du WELBIO. Ces modèles ont l'avantage d'être mieux contrôlés et de développement plus rapide que les tumeurs spontanées.

« Nous recourons entre autres à des modèles génétiques où l'expression d'oncogènes RAS mutés est induite dans les kératinocytes de la peau et initie, dans un délai relativement court, des tumeurs bénignes dégénérant vite vers la malignité, indique le professeur Parmentier. Nous allons étudier ces modèles de tumorigénèse cutanée chez des souris génétiquement modifiées pour les éléments du système "chémérine - ChemR23". »

L'objectif poursuivi est double. D'une part, évaluer si en l'absence du récepteur ChemR23, les tumeurs induites par l'activation d'un oncogène RAS muté se développent plus rapidement. D'autre part, en miroir, déterminer si la surexpression de la chémérine, le ligand de ce récepteur, dans les kératinocytes retardera le développement tumoral. Autrement dit, la question est : dans quelle mesure peut-on moduler soit le développement initial d'une

hépatites chroniques, par exemple. Le professeur Parmentier et son équipe s'intéressent aux chimiokines et autres agents chimioattractants pour les leucocytes. Au cours des dernières années, ils ont identifié un récepteur, ChemR23 (Chemoattractant Receptor 23)<sup>(1)</sup>, et son ligand, la chémérine, dont le rôle en cancérologie ne semble plus faire de doute.

« Présente en quantité assez importante dans la circulation sanguine, la chémérine est une petite protéine qui se lie à ChemR23 et attire les populations de leucocytes qui présentent ce récepteur à leur surface, explique Marc Parmentier. Nous avons montré dans certaines pathologies, telles les infections virales pulmonaires, que le système "chémérine - ChemR23" remplit un rôle anti-inflammatoire. Nous avons également mis en évidence l'existence d'autres arguments supportant plus précisément l'idée que ce système serait impliqué dans certains cancers au niveau de la régulation des réponses immunes et plus spécialement au niveau des relations complexes qui s'établissent entre tumeurs en développement et système immunitaire. »

tumeur, soit la progression tumorale par l'inactivation du récepteur ChemR23 ou par la surexpression de son ligand.

### Perspectives thérapeutiques

Toujours en collaboration avec Cédric Blanpain, le groupe de Marc Parmentier se propose d'employer la technique des microarrays (« microarrays »), afin d'identifier les gènes exprimés de façon différentielle dans les cellules normales et dans les cellules cancéreuses aux différents stades de l'évolution tumorale. « Parmi ces gènes, certains codent pour des molécules chimioattractantes (des chimiokines) qui recrutent des neutrophiles ou des macrophages et qui contribuent à l'entretien de réponses inflammatoires, aidant, dans certains cas, les cellules tumorales à se développer et à proliférer », rapporte le directeur de l'IRIBHM.

Les modèles génétiques de tumorigénèse cutanée permettent de décortiquer les phénomènes dans leur séquence temporelle, par exemple en provoquant l'expression d'une chimiokine avant l'induction de la tumorigénèse ou à différents stades

de la progression tumorale. De la sorte, on peut déterminer lors de quelles étapes la molécule contribue le plus à la cancérisation. « La corrélation entre les modèles animaux et les modèles humains est raisonnablement bonne dans nombre de ces systèmes », précise encore Marc Parmentier.

De façon générale, les récepteurs couplés aux protéines G se révèlent très propices à la conception de molécules qui interfèrent avec leur fonction. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique a développé des molécules ciblant des récepteurs de chimiokines. Certains systèmes « chimiokine - récepteur » ont un caractère protumoral. Dans le cadre de thérapies anticancéreuses, le but serait de bloquer le récepteur. Au contraire, d'autres systèmes, dont « chémérine - ChemR23 », ont une action antitumorale. Il s'agirait alors de les « doper ».

**Philippe Lambert**

<sup>(1)</sup> Benjamin Bondue, Valérie Wittamer, Marc Parmentier, Chemerin and its receptors in leucocyte trafficking, inflammation and metabolism, Cytokine & Growth Factor Reviews 22 (2011) 331-338. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.11.004.

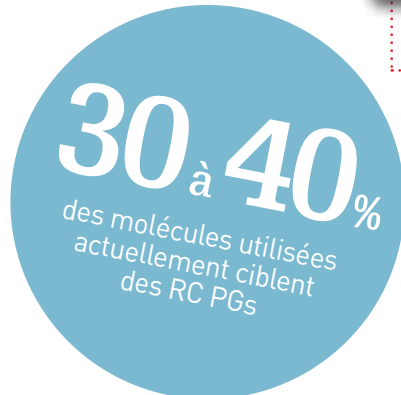


### UN TRAVAIL D'IDENTIFICATION

Parmi les molécules développées par l'industrie pharmaceutique pour cibler les récepteurs de chimiokines, certaines sont en phase d'expérimentation clinique. Selon Marc Parmentier, la principale difficulté qu'elles doivent surmonter pour devenir de « vrais » médicaments réside dans l'identification précise de leurs cibles, c'est-à-dire des pathologies où les récepteurs concernés sont fortement impliqués. En effet, le plus souvent, plusieurs récepteurs de chimiokines interviennent à des degrés divers dans les maladies inflammatoires. « Pour chaque pathologie, et donc pour chaque type de cancer, le défi est d'identifier les récepteurs dominants par rapport aux autres et d'en faire des cibles thérapeutiques privilégiées », souligne encore le professeur Parmentier.



**Marc Parmentier**  
Maître de recherches honoraire  
F.R.S.-FNRS  
IRIBHM, ULB  
mparment@ulb.ac.be





Dr Pierre Sonveaux, UCL

# Déjouer trois stratégies responsables de la progression tumorale

Les changements métaboliques, l'angiogénèse et les métastases sont trois stratégies adoptées par les cellules tumorales pour passer à l'attaque. Le Professeur Pierre Sonveaux dirige une équipe qui étudie les relations entre ces trois stratégies. Ces chercheurs et leurs collègues sont sur la piste d'une molécule prometteuse pour les enrayer.

Notre organisme entreprend des milliards de divisions cellulaires chaque jour. Selon les estimations, près de 20 millions de cellules se divisent en deux cellules filles chaque seconde ! Ce processus essentiel au cours du développement embryonnaire est également vital chez l'adulte afin de remplacer les cellules qui meurent. Le mécanisme de division cellulaire est très complexe et hautement régulé par de nombreuses protéines. Toutefois, il arrive qu'il présente des failles et mène à une division anarchique des cellules. On parle alors de cellules tumorales. « Nous développons tous régulièrement des tumeurs microscopiques mais la plupart, heureusement, régressent de manière spontanée », explique Pierre Sonveaux, Chercheur qualifié du F.R.S.-FNRS et Professeur associé de Pharmacologie à l'Université catholique de Louvain (UCL). Détenteur d'une bourse ERC Starting Grant depuis 2009, Pierre Sonveaux étudie les relations entre trois adaptations principales qui permettent aux tumeurs de devenir agressives. « Il existe trois types d'adaptation qui apportent de nouvelles fonctions aux cellules tumorales et permettent aux tumeurs d'entrer en phase de croissance exponentielle : le

switch glycolytique, le switch angiogénique et le switch métastatique », précise le Professeur. « Les tumeurs se forment généralement autour d'un vaisseau sanguin. Les cellules qui sont à proximité de ce vaisseau prolifèrent grâce à l'apport direct de nutriments et d'oxygène dans cette région. Mais au fil des divisions cellulaires, les cellules tumorales colonisent des zones de plus en plus loin du vaisseau sanguin nourricier. Dans un environnement appauvri en oxygène et en glucose, faute d'adaptation, elles meurent », explique Pierre Sonveaux. C'est ce manque en oxygène appelé hypoxie qui est responsable de la sélection des cellules tumorales qui vont permettre à la tumeur d'entrer en phase de croissance exponentielle.

## Quand la tumeur se mue en cancer agressif

Comment une cellule échappe-t-elle à l'équilibre dynamique d'une tumeur microscopique et bénigne et entreprend-elle d'envahir son hôte ? Trois possibilités : soit elle acquiert la capacité de produire de l'énergie indépendamment de l'oxygène. « C'est ce qu'on appelle le switch glycolytique », explique Pierre Sonveaux. Soit elle

parvient à stimuler l'angiogénèse pour permettre d'alimenter les cellules tumorales en oxygène et en nutriments. « On parle alors de switch angiogénique », reprend le chercheur. Enfin, une cellule peut également enclencher le processus de migration cellulaire ou « switch métastatique ». Pour aider à comprendre ces trois adaptations, le scientifique fait la comparaison avec une personne perdue dans le désert. « Cette personne pourrait survivre si, suite à des changements métaboliques, elle devient capable de manger du sable. Ce sont des changements métaboliques que l'on observe dans le cas du switch glycolytique. Ou alors si cette personne possède un téléphone satellite, elle pourrait appeler afin qu'on lui apporte des vivres. C'est ce qui se passe en cas de switch angiogénique de la cellule puisqu'elle s'arrange, en stimulant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, pour se fournir en oxygène et nutriments. Enfin, troisième possibilité : la personne dans le désert pourrait tenter de trouver un oasis. C'est précisément l'objectif d'une cellule tumorale qui entame un processus métastatique », indique Pierre Sonveaux.

Au gré des recherches menées au sein de son laboratoire à l'Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques (IREC) de l'UCL, le scientifique et ses collègues ont réussi à démontrer qu'il existe une symbiose métabolique entre les différents types de cellules tumorales <sup>(1)</sup>. « Le lactate, déchet produit par les cellules tumorales hypoxiques, est recyclé par les cellules tumorales oxygénées comme nourriture de substitution », explique le chercheur. Les cellules oxygénées préférant le lactate au glucose, ce dernier est dès lors plus disponible pour les cellules tumorales hypoxiques.

## Le lactate, un facteur clef pour le développement de la tumeur

L'hypothèse de Pierre Sonveaux et son équipe est que l'adaptation métabolique des cellules tumorales favorise les switches angiogénique et métastatique. Pour ce qui est de l'influence du switch glycolytique sur l'angiogénèse, les chercheurs ont révélé dans deux études publiées dans la revue PLoS ONE <sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup> que le lactate active le facteur de transcription HIF-1, lui-même stimulateur de l'angiogénèse.





avons identifié que le transporteur qui permet au lactate d'entrer dans les cellules tumorales est MCT1 (transporteur du mono-carboxylate de type 1). Il est indispensable à l'échange de lactate puisque lorsqu'on bloque ce transporteur on empêche la symbiose entre les différentes populations de cellules tumorales », explique Pierre Sonveaux.

### Empêcher le transport du lactate

Poursuivant leurs investigations, les chercheurs de l'IREC ont démontré que ce même transporteur, MCT1, est chargé de faire entrer le lactate dans les cellules endothéliales qui composent les vaisseaux sanguins. Etape grâce à laquelle l'angiogenèse peut être stimulée. « Nous avons également constaté que l'inhibition de MCT1 empêche l'entrée du lactate dans ces cellules et bloque l'angiogenèse », reprend le scientifique. Enfin, les dérivés réactifs de l'oxygène produits par les mitochondries des cellules tumorales stimulent l'expression et l'activité de MCT1. « Nous avons observé que quand on bloque MCT1, on bloque la migration cellulaire », poursuit Pierre Sonveaux. En utilisant une seule molécule inhibitrice du transporteur MCT1, il est donc possible d'avoir à la fois une action antimétabolique, une action antiangiogénique et une

action antimigratoire sans additionner d'effets secondaires. « Sans MCT1, les trois stratégies des cellules tumorales pour faire entrer la tumeur en phase de croissance exponentielle sont inefficaces ! », résume le Professeur.

Aujourd'hui, une collaboration entre les équipes des Professeurs Pierre Sonveaux (IREC) Olivier Feron (IREC) et Olivier Riant (IMCN) de l'UCL ainsi qu'avec des partenaires privés, a permis d'identifier et développer une nouvelle classe d'inhibiteurs de MCT1<sup>(5)</sup>. « Ces inhibiteurs sont beaucoup plus sélectifs et efficaces que ceux qui existaient jusqu'ici. Ils sont maintenant en phase de test préclinique », précise Pierre Sonveaux. Ces recherches sont une illustration concrète d'une bonne idée qui a pu être testée, grâce notamment au soutien du Télévie et du F.R.S.-FNRS, et qui aboutit à un concept thérapeutique en cours de validation.

En 2013, les travaux de Pierre Sonveaux ont été récompensés à trois reprises, d'une part par l'Académie Royale de Médecine de Belgique qui a attribué au chercheur les prix Albert Pierre-Jean Dustin et Cornélis-Lebègue et, d'autre part, par les autorités de l'UCL qui lui ont remis en décembre dernier le prix Jean-Oscar Maes.

Audrey Binet

(1) Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabbani ZN, De Saedeleer CJ, Kennedy KM, Diepart C, Jordan BF, Kelley MJ, Gallez B, Wahl MW, Feron O, Dewhirst MW. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J. Clin. Invest.* 2008;118(12):3930-3942.

(2) Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, Végran F, Verrax J, Kennedy KM, Moon EJ, Dhup S, Danhier P, Frérart F, Gallez B, Ribeiro A, Michiels C, Dewhirst MW, Feron O. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *Plos ONE*. 2012;7(3):e33418.

(3) De Saedeleer CJ, Copetti T, Porporato PE, Verrax J, Feron O, Sonveaux P. Lactate activates HIF-1 in oxidative but not in Warburg-phenotype tumor cells. *Plos ONE* 2012;7(10):e46571.

(4) De Saedeleer CJ, Porporato PE, Copetti T, Pérez-Escuredo J, Payen VL, Brisson L, Feron O, Sonveaux P. Glucose deprivation increases monocarboxylate transporter 1 (MCT1) expression and MCT1-dependent tumor cell migration. *Oncogene* 2013; doi:10.1038/nc.2013.454.

(5) Draoui D, Schicke O, Fernandes A, Drozak X, Nabra F, Dumont A, Douxfils J, Hermans E, Dogné JM, Corbau, R, Marchand A, Chalfin P, Sonveaux P, Feron O, Riant O. Synthesis and pharmacological evaluation of carboxycoumarins as a new antitumor treatment targeting lactate transport in cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(22):7107-7117.

Du côté de la migration cellulaire, les chercheurs ont découvert un signal provenant des mitochondries des cellules tumorales qui pourrait favoriser les métastases (4). « Lorsqu'une cellule tumorale opte pour une production d'énergie via la glycolyse plutôt que via la respiration, ses mitochondries sont altérées et fonctionnent moins bien. Ces organites sont responsables de diverses fonctions au sein de la cellule, notamment d'envoyer des signaux qui influencent le comportement de celle-ci », précise le Professeur. « Le signal que nous avons mis au jour est véhiculé par des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et incite la cellule à migrer lorsque ses mitochondries ne fonctionnent pas de manière optimale ».

À la tête d'une équipe de recherche translationnelle, Pierre Sonveaux a ensuite tenté de comprendre en quoi ces découvertes pourraient être utiles dans le traitement de patients atteints de cancer. Pour le volet concernant les caractéristiques métaboliques propres au cancer, les chercheurs se sont rendus compte que pour qu'il y ait une coopération métabolique entre les cellules tumorales, il faut que le lactate puisse être échangé entre ces cellules. « Or, nous

**« Ces recherches sont une illustration concrète d'une bonne idée qui a pu être testée, grâce notamment au soutien du Télévie et du F.R.S.-FNRS, et qui aboutit à un concept thérapeutique en cours de validation. »**



**Pierre Sonveaux**  
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS  
Pharmacothérapie, UCL  
[pierre.sonveaux@uclouvain.be](mailto:pierre.sonveaux@uclouvain.be)

# Progrès en immuno-thérapies du cancer

L'Institut de Duve (ex ICP) a développé une tradition d'excellence dans ses recherches fondamentales et appliquées. Pierre Coulie, professeur d'immunologie, y poursuit ses travaux centrés sur immunité et cancer. Les recherches menées ici sur les cancers du sein et les mélanomes, soutenues par le FNRS, visent à comprendre le système normal, mais aussi ses blocages, pour pouvoir le stimuler dans ce qu'on peut appeler sa vigilance anti-cancers.



## UN PARADOXE

Bien que les lymphocytes anti-tumoraux soient présents chez les malades, et qu'in vitro ils soient opérationnels contre les cellules cancéreuses, ... la tumeur du malade se développe. Pourquoi ces lymphocytes actifs au labo ne le sont pas chez le patient? On a découvert que l'intérieur d'une tumeur est un mauvais environnement pour les lymphocytes T. S'y trouve à l'œuvre une immuno-suppression. En explorant ses causes, on devrait pouvoir prendre des contre-mesures. Il s'agirait de bloquer ces mécanismes mal connus au moyen de médicaments anti-immunosuppresseurs. Ces derniers seraient alors combinés avec les immunothérapies actuelles pour en augmenter l'efficacité.

Petite réflexion heuristique à ce propos. Le système immunitaire démarre son action très tôt dans le cursus d'un cancer. Il est encore plus efficace que ce qu'on pensait, actif sans doute en permanence. Donc si une tumeur apparaît, détectable en clinique, c'est qu'il a déjà échoué! Autrement dit, peut-être que tous les cancers détectables (les autres ont été naturellement éliminés) ont pu se développer justement parce qu'ils ont réussi à anesthésier le système immunitaire. D'où l'intérêt de cette approche anti-immunosuppressive.

L'immunothérapie vise à stimuler le système immunitaire dans son activité antitumorale. Ces recherches interviennent à des niveaux très fins. Pour les comprendre, il faut faire un peu d'histoire de cette discipline qui n'est devenue possible qu'après les découvertes faites ici et auxquelles Pierre Coulie et d'autres ont contribué avec succès. Au départ, Thierry Boon, le précédent directeur de l'Institut, avait fait de façon fortuite des observations étonnantes sur des souris : certaines tumeurs paraissaient être spontanément rejetées par le système immunitaire, en particulier par des globules blancs appelés lymphocytes T. Était-il possible que le système immunitaire humain fasse de même? Et ces expériences permettraient-elles de prouver l'existence et démontrer les mécanismes d'une immunosurveillance du cancer, proposée au début du XX<sup>e</sup> siècle, mais jamais démontrée?

C'était une étape importante, explique Pierre Coulie, car par définition, le système immunitaire, éduqué à reconnaître le non-soi pour l'éliminer, ne « reconnaît » pas le soi! (Autrement, cela conduit à des maladies auto-immunes.) Comment donc des cellules du soi devenues cancéreuses (elles sont toujours « du soi » malgré leur minime modification) pourraient-elles être éliminées par des lymphocytes?!

Les acteurs de cette élimination ont effectivement été découverts, ce sont les lymphocytes T cytolytiques.

Ensuite, si activité immunitaire il y avait, quelles pouvaient en être les cibles, c'est-à-dire les antigènes tumoraux potentiels? Il fallait donc les identifier. Vaste programme! « Vous êtes des rêveurs, c'est impossible! etc. » Mais ils ont été eux aussi découverts! Les cellules cancéreuses présentent des modifications



Pr Pierre Coulie, UCL

reconnaisables par le système, et tout un pan de recherches s'est ouvert : quels sont les antigènes associés aux cellules cancéreuses, comment apparaissent-ils. Pourrait-on stimuler le système immunitaire à les reconnaître pour éliminer les cellules cancéreuses qui les exhibent?

Les années 85-95 virent les succès s'accumuler. Un catalogue de telles cibles, des antigènes spécifiques des cellules cancéreuses et qui offrent des « prises » au système immunitaire, a été constitué. Il devenait pensable de stimuler ce dernier contre différents cancers, avec peu d'effets secondaires puisque cette sti-

mulation, étant d'emblée spécifique des tumeurs visées, elle épargnait les cellules normales. Ce champ d'investigations cliniques chez les humains est devenu très prolifique depuis les années 90.

### Trois approches cliniques

En immunothérapie du cancer, trois approches sont à considérer. D'abord, la plus légère : l'immunisation-vaccination qui consiste à injecter des antigènes tumoraux pour stimuler la réaction immunitaire. C'est une approche classique de vaccination thérapeutique (non préventive). Elle est efficace chez une petite proportion de patients.



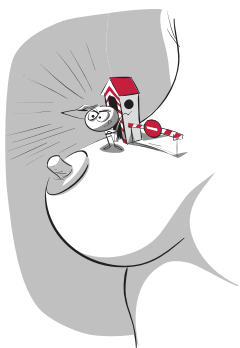
## LES RECHERCHES ACTUELLES

Les questions sont nombreuses, les réponses arrivent plus lentement, c'est logique, il s'agit de recherches fondamentales. Bref survol.

- Comment fonctionnent les vaccins antitumoraux (vaccins « thérapeutiques », non-préventifs) quand ils sont efficaces chez les malades? Des essais sont en cours pour des vaccins anti-mélanomes et contre le cancer du poumon. Un groupe se focalise sur cette problématique, dirigé par Nicolas van Baren.
- Les cancers du sein sont fréquents. On ne sait pas grand-chose sur l'efficacité du système immunitaire dans ce cas. En particulier, existe-t-il beaucoup d'antigènes tumoraux pour ces cancers? Cette question est étudiée sur des tumeurs humaines et vise à identifier de tels antigènes tumoraux, ainsi que l'existence (supposée) de lymphocytes T actifs contre ces tumeurs. Cette recherche fondamentale est subventionnée par le FNRS, de même que la suivante.
- L'immuno-suppression dans le mélanome. Il existe une sorte de facteur de croissance dans les cellules du mélanome, produit en grande quantité et dont la fonction physiologique est inconnue. De quelle façon cette production de facteur de croissance s'articule-t-elle avec l'immuno-suppression qui rend les lymphocytes T peu actifs au sein de la tumeur?
- Il existe des lymphocytes T dits « régulateurs », qui ont une activité immuno-suppressive et qui sont présents dans les tumeurs ; ils sont étudiés par un groupe dirigé par Sophie Lucas, chercheur qualifié du FNRS.



## GÉNÉTIQUE ET CANCER DU SEIN



En fait, les antigènes du cancer du sein sont recherchés par une approche génétique, car beaucoup résultent de mutations de l'ADN. Il faut savoir que les mutations étant a priori aléatoires, elles peuvent se trouver dans n'importe quel gène. Notre organisme surveille donc en permanence l'intégrité du génome (c'est une découverte de Thierry Boon) ! Certaines mutations provoquent des maladies, dont les cancers, d'autres produisent des antigènes. Dès lors qu'il s'agit de trouver des antigènes particuliers — qui sont des protéines, des peptides mutés —, la question

de leur origine génétique s'impose. Quels sont les gènes impliqués, comment sont-ils régulés, comment ces protéines-antigènes se retrouvent exposées à la surface cellulaire? Ce sont des questions valables pour le cancer du sein comme pour les mélanomes.

Depuis que le séquençage complet du génome humain a été réalisé (y compris celui de cellules cancéreuses), on a une idée précise du nombre de mutations existant dans une cellule cancéreuse. De l'ordre de 30 à 200. Il s'agit dès lors de les détecter directement dans l'ADN des cellules tumorales — c'est la partie génétique.

Vient ensuite la partie immunologique : récupérer les lymphocytes T présents dans la tumeur pour examiner lesquels réagissent contre les peptides mutés. On les sélectionne par l'expérience : puisqu'il existe une centaine de lymphocytes de types différents qu'il faut mettre en présence d'une cinquantaine de mutations différentes, cela fait 5000 tests à effectuer.

Les pistes suivies sont nombreuses, les recherches de plus en plus pointues et difficiles à mener. Mais les immunothérapies des cancers offrent tant de perspectives encourageantes que la revue américaine Science vient d'écrire ce domaine comme principale avancée scientifique en 2013.



Pr Pierre Coulie et son équipe



**Pierre Coulie**  
Chercheur qualifié honoraire  
F.R.S.-FNRS - Génétique  
cellulaire, UCL  
[pierre.coulie@uclouvain.be](mailto:pierre.coulie@uclouvain.be)

La seconde est l'amplification des propres lymphocytes T anti-tumoraux du malade. On les prélève, ils sont multipliés au laboratoire, et réinjectés ensuite. C'est une façon de booster les défenses du malade. La technique est plus lourde, mais les résultats sont intéressants [v. l'encadré].

Enfin, dernière approche, la mise au point de médicaments immuno-stimulants. On a découvert il y a quinze ans que les lymphocytes T possèdent des dispositifs inhibiteurs de leur action (disons : des « freins »). Ceci se comprend dans la mesure où leur activité doit être modulée selon les circonstances. On peut penser que lorsqu'une tumeur se développe, les lymphocytes T anti-cancer ne sont pas assez efficaces parce que leurs freins sont trop actifs. D'où l'idée de les inhiber au moyen de molécules construites dans

ce but, des anticorps immuno-stimulants. Chez certains cancéreux, ça marche, avec rémission complète! Mais il y a des effets secondaires de type auto-immuns puisque les freins de tous les lymphocytes sont « desserrés », et pas seulement ceux des lymphocytes anti-tumoraux.

Les recherches portent actuellement sur le développement de nouveaux anticorps « anti-freins », à la fois plus efficaces et ayant moins d'effets secondaires auto-immunitaires, et les progrès sont rapides.

Par ailleurs, pour éviter les prescriptions inutiles, coûteuses et qui ont tout de même une certaine toxicité, des recherches sont faites sur la prédictibilité du traitement : y a-t-il des « marqueurs de réussite »? Peut-on identifier quels malades seront susceptibles d'y bien répondre?

Alexandre Wajnberg

# Cellules souches hématoïétiques : la greffe et au-delà...

Le terme « greffe de moelle » appartient au passé et on préfère parler aujourd'hui de greffes de cellules souches hématoïétiques, c'est-à-dire de cellules donnant naissance aux cellules sanguines. En effet, la moelle osseuse qui est très riche en cellules de ce type n'est plus actuellement la seule source à laquelle recourent les médecins, tant s'en faut. Cependant, cela n'exclut pas non plus qu'il reste des problèmes notamment en ce qui concerne la disponibilité et la compatibilité des donneurs avec la personne qui a besoin de cette greffe... Rencontre avec le Dr Frédéric Baron, Maître de recherches F.R.S.-FNRS, hématologue au CHU Liège.

Aujourd'hui, grâce aux progrès techniques et pharmaceutiques, il est possible de pratiquer une greffe de cellules souches hématoïétiques chez des patients même âgés de 70-75 ans. « Il y a encore quelques années, nous étions limités à greffer des patients plus jeunes, de 50-55 ans », explique le Dr Frédéric Baron du service d'Hématologie de l'université de Liège. « La raison principale tenait à la toxicité des fortes doses de médicaments de chimiothérapie ou d'irradiation corporelle totale (le « conditionnement ») utilisés dans la préparation à la greffe. Nous disposons aujourd'hui de produits qui permettent de réduire significativement l'intensité du régime de conditionnement à la greffe pour une même efficacité contre le rejet du greffon. C'est important, car l'âge médian des diagnostics avoisine les 70 ans dans les leucémies myéloïdes aigües, les syndromes myélodysplasiques, la leucémie lymphoïde chronique, notamment. »

## Pas assez dispo !

La question pour toutes les greffes demeure la disponibilité des tissus. « Avant nous devions disposer de cellules provenant d'un donneur HLA identique familial, le plus souvent un frère ou une sœur, ce qui ne représente que 30% de chances de trouver une personne compatible dans la fratrie. Le registre des donneurs compatibles non-familiaux s'est considérablement enrichi ces dernières années. Nous disposons d'une base de données mondiale d'environ 23 millions de personnes, principalement aux USA et en Europe. » En Belgique, l'initiation du registre a été d'ailleurs soutenue par le Télévie. La base de données mondiale comporte également les données de 600.000 dons de sang de cordon, dont 20.000 en Belgique. Rappelons que la banque de sang de cordon belge a également reçu le soutien du Télévie. « La limitation que nous rencontrons avec ce sang de cordon tenait essentiel-

# 400

La Belgique compte environ 400 greffes haploïdétiques par an



Dr Frederic Baron, ULg

## « Grâce à la greffe haploidentique, il est désormais possible de greffer des patients possédant seulement la moitié des gènes de compatibilité tissulaire identique avec le donneur. »

lement au poids du patient. Vu le relativement petit nombre de cellules souches présent dans une unité de sang de cordon, nous ne pouvions parfois pas greffer des personnes adultes. Aujourd'hui, nous pouvons réaliser la transplantation de deux poches de sang de cordon chez un même patient, ce qui permet de greffer un plus grand nombre de cellules hématopoïétiques. Malgré tout, le nombre reste parfois trop restreint. C'est pourquoi des recherches très prometteuses permettront peut-être bientôt que ces cellules soient multipliées au laboratoire, grâce à un procédé d'expansion, afin que la prise de greffe soit plus rapide. »

### Se servir d'un demi !

On l'a dit, le nombre de donneurs reste une limitation à la greffe. C'est pourquoi des chercheurs ont mis au point une nouvelle technique que l'on appelle « greffe haploidentique ». Grâce à elle, il est désormais possible de greffer des patients possédant seulement la moitié des gènes de compatibilité tissulaire identique avec le donneur. « Jusqu'il y a 4 ou 5 ans, ces greffes étaient très compliquées parce qu'on était obligé d'enlever tous les lymphocytes T de la greffe afin d'éviter de causer la maladie du greffon contre l'hôte (rejet des tissus du receveur par les cellules de la greffe), mais on exposait aussi le patient à toutes sortes d'infections. Aujourd'hui, nous disposons de deux traitements plus simples à mettre en œuvre. On peut traiter les patients après la greffe par des médicaments spécifiques, soit le cyclophosphamide, soit la rapamycine. » Même si cela paraît « simple », ces traitements ne sont entrepris que dans des centres très spécialisés. L'intérêt est que, virtuellement, il devrait être possible de trouver un donneur pour tout le monde. Le souci lié à la limitation des donneurs serait donc résolu. « Toutefois, il reste toujours plus intéressant de trouver des donneurs parfaitement compatibles afin de limiter le plus possible les effets secondaires liés à la greffe. »

### Prévenir la maladie du greffon et les rechutes...

En effet, pour salvatrice qu'elle soit, la transplantation se greève toujours d'une mortalité non négligeable. Ainsi pour la

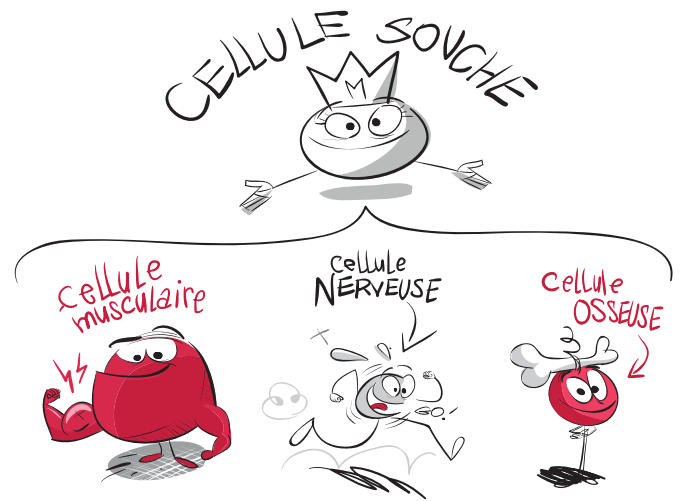
greffe de cellules souches hématopoïétiques, la mortalité spécifique atteint 20 à 30 % en 5 ans. « La principale responsable est la réaction dite du greffon contre l'hôte ou GVH. Celle-ci peut-être aigüe ou chronique. Dans le premier cas, elle survient dans les 3 premiers mois et se signe par une réaction inflammatoire avec des éruptions cutanées, de la diarrhée, et/ou une jaunisse. Dans le second cas, la GVH apparaît après 3 mois et ressemble plus à une maladie de type auto-immunitaire comme une sclérodémie au niveau de la peau, une sécheresse oculaire ou buccale, ou plus rarement une atteinte des bronches, du foie, etc. » Souvent, cette atteinte chronique concerne plusieurs organes. La recherche fondamentale s'attèle depuis longtemps à résoudre ce problème de maladie du greffon contre l'hôte. « L'une des réponses tiendrait notamment dans la thérapie cellulaire avec des cellules souches mésenchymateuses, une recherche menée aussi chez nous par le Pr Yves Beguin, qui dirige le service d'hémo-oncologie du CHU de Liège. Une autre recherche concerne l'utilisation de lymphocytes T régulateurs qui contrôlent la réaction immunitaire. » Les infections constituent une autre cause de mortalité, car leur survenue est liée d'une part à l'immunosuppression induite pour pouvoir pratiquer la greffe et, d'autre part, au fait qu'il faille du temps pour que le système immunitaire soit à nouveau protecteur. « Enfin la GVH, par elle-même, diminue l'activité du système immunitaire. » Les patients peuvent retrouver une vie à peu près normale 6 mois à 1 an après la greffe lorsqu'ils ne souffrent pas de maladie du greffon contre l'hôte chronique. Cependant, ils restent plus fragiles et doivent pouvoir bénéficier d'une revaccination complète, qui n'est pas remboursée par l'INAMI et qui reste donc à leur charge... Tout cela fait que la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas une intervention anodine.

La Belgique compte environ 400 greffes de ce type par an. Cette greffe ne peut pas être proposée partout et seuls les centres spécialisés sont habilités à la pratiquer. « De plus, on ne greffe généralement que les patients en bon état général. Actuellement, le traitement est adapté pour

chaque patient en fonction de son état général, mais aussi en fonction de ce qu'il désire puisque la période postgreffe peut réduire la qualité de vie de manière très importante, notamment en cas de maladie du greffon. Certains patients plus âgés choisissent dès lors de ne pas être transplantés. »

### Penser au donneur aussi...

L'autre question concerne le risque de rechute et la prédiction de l'efficacité de tel ou tel traitement. Ces tests passent aujourd'hui par la biologie moléculaire et l'analyse du génome. Par exemple dans le cas des leucémies myéloïdes aigües, la mutation dite « translocation (8 ;21) » constitue un bon pronostic. « L'indication de la greffe dans la leucémie myéloïde aigüe repose réellement sur la signature chromosomique et moléculaire de la leucémie. Les patients (8 ;21), on ne les greffe pas en général en première rémission complète. En revanche, des patients avec d'autres anomalies génétiques, de mauvais pronostic, sont de bons candidats à l'allogreffe », poursuit le spécialiste liégeois. Enfin, certaines ethnies ont plus de chances d'être greffées que d'autres. « Nous avons plus de donneurs caucasiens dans la base de données que de donneurs africains ou asiatiques. De plus, si nous transplantons jusqu'à très tard dans la vie du patient, nous limiterons la collecte de cellules souches à 55 ans pour les donneurs non apparentés. » Ceci s'explique par le fait que le risque n'est pas nul non plus pour le donneur. « Ainsi prélève-t-on plus souvent aujourd'hui des cellules souches à partir du sang du donneur, ce qui est plus simple. Toutefois, cela exige aussi que nous leur demandions de prendre des facteurs de croissance, ce qui



occasionne des douleurs osseuses. Par ailleurs, on assiste aussi à une augmentation du volume de la rate. Il existe aussi un risque lié à l'utilisation du cathéter, même s'il reste minime. Enfin, même si elles sont moins fréquentes, l'intervention pour la collecte d'un greffon de moelle n'est pas sans risques puisqu'elle nécessite une anesthésie générale. Les donneurs sont également suivis à long terme. »

Le développement et la recherche en transplantation de cellules souches hématopoïétiques établissent des ponts avec d'autres domaines. Ainsi, les greffes haploidentiques dont il est question plus haut ont été étudiées pour des transplantations d'organes solides comme le rein. « Certains travaux montrent aujourd'hui qu'il est possible d'obtenir de meilleurs résultats en effectuant une greffe de cellules souches haploidentiques en même temps que la greffe de rein provenant du même donneur. Cette technique permettrait de réduire, voire même d'éviter, la prise de médicaments immunosuppresseurs à long terme. »

Le Dr Frédéric Baron insiste pour rappeler l'importance du financement de la recherche fondamentale afin de pouvoir réaliser une recherche clinique de qualité. « Il est nécessaire d'avoir un équilibre entre les deux, mais rappelons-nous que certaines propriétés de médicaments ont été découvertes par hasard. » La chance sourit aux esprits éveillés, disait Albert Einstein...

Pierre Dewaele



**Frédéric Baron**  
Maître de recherches F.R.S.-FNRS  
Hématologie et transplantation  
médullaire, ULg  
F.Baron@ulg.ac.be

# Sous le signe de l'incertitude

A l'Institut Bordet, l'équipe du Professeur Darius Razavi rapproche patients et soignants dans un authentique partenariat.



## stress

Nous mesurons les variables de réactivité biologique de nos patientes à ce stress

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques réalisés dans les sciences biomédicales au cours des dernières décennies, la communication autour du cancer reste difficile. « Le cancer touche les patients, mais aussi leurs proches, dans leur identité psychologique, sociale et physique, rappelle le Professeur Darius Razavi, chef de clinique de psycho-oncologie et des soins supportifs à l'Institut Bordet, à Bruxelles. D'où l'importance de la relation entre patients et médecins et, plus largement, entre les patients et leur famille, d'une part, et l'équipe soignante, d'autre part. Longtemps, les uns et les autres ont cru que cette relation n'était pas perfectible. Mais, vers le milieu des années 2000, des recherches impliquant, par le biais des trois grandes universités, l'ensemble de la communauté médicale de Belgique francophone ont prouvé que des améliorations étaient possibles, d'abord et avant tout dans l'annonce du diagnostic. »

### Jeux de rôles

Souvent, en effet, la nécessité d'apprendre la mauvaise nouvelle à son patient suscitait chez le médecin un malaise que son interlocuteur percevait et qui avait sur lui un impact négatif. « Par suite de cette communication, certains patients développaient, parfois à long terme, une détresse importante, qui pesait évidemment sur leur façon d'affronter la maladie, souligne Darius Razavi. Nous avons donc élaboré un modèle de formation, basé sur des sessions de 30 heures par petits groupes de cinq à six médecins et destiné à leur apporter, grâce à des jeux de rôles, de nouvelles compétences communicationnelles. Chacun répète et répète encore, jusqu'à ce qu'il réussisse à mieux utiliser son empathie dans son contexte professionnel, sans avoir peur de se laisser déborder par ses émotions, à un moment où ce sont les émotions du patient qui doivent avoir la priorité... »



Pr Darius Razavi, ULB

### Paradoxe médical

Résultat : des patients moins désespérés et des médecins plus satisfaits. « En se rapprochant de son patient, le médecin ressent un plus grand confort, psychologique et même physiologique, précise le Professeur Razavi. Et notre groupe de recherche, soutenu par le FNRS-Télévie, a pu démontrer que cet effort d'empathie de la part des médecins est associé à un bénéfice pour les patients, chez qui une meilleure compréhension de la maladie entraîne une meilleure adhésion aux recommandations en matière de traitement... » Mais la notion d'incertitude, de plus en plus présente en médecine, a obligé les chercheurs à ouvrir un nouveau chantier. « Autrefois, le médecin pouvait avoir l'illusion de tout contrôler, souligne Darius Razavi. Mais – et c'est un des grands paradoxes de la médecine – plus les connaissances progressent, plus l'incertitude devient évidente. »

### Des années d'incertitude

Pour Darius Razavi, aucun doute : « La médecine de demain sera sous-tendue par la notion d'incertitude. Un patient n'est pas l'autre, et le succès d'un traitement, le devenir d'une pathologie, l'adhésion à une ligne thérapeutique ne sont que partiellement planifiables et anticipables. En collaboration avec l'UCL, nous étudions donc désormais le partage de la notion d'incertitude entre médecin et patient ». Si l'incertitude est intrinsèque à l'expérience humaine de la maladie, en effet, elle prend une importance croissante. « Et elle s'est installée dans la durée, remarque le Professeur Razavi. De nos jours, certains patients vivent dans l'incertitude pendant des années. Et les informations, souvent contradictoires, qui leur arrivent à jet continu par l'intermédiaire des médias ne font qu'ajouter à leur désarroi! Quant aux médecins, ils ont du mal à aider leurs patients face à une incertitude qui leur pose également problème. »

### Une meilleure prise en charge

L'incertitude n'est pourtant pas une notion exclusivement négative. Elle peut même conduire à une meilleure prise en charge, en rappelant aux médecins que les patients ne sont pas réductibles à leurs maladies, et qu'ils doivent être placés au centre du processus de soins. Mais le médecin doit d'abord accepter que l'incertitude, si elle peut être diminuée, reste néanmoins incontournable, qu'il est possible de la gérer, mais pas de la supprimer, et qu'il doit donc en tenir compte dans sa pratique. « C'est pourquoi nous avons construit un dispositif expérimental reproduisant une situation d'incertitude, à laquelle de nombreux médecins ont

accepté de s'exposer, explique Darius Razavi. Nous allons sur le terrain, avec une patiente simulée, chargée de rencontrer le médecin dans son univers et de le confronter à un scénario calqué sur ce qui se passe en clinique. C'est très difficile et très impressionnant... Mais les résultats de cette étude nous permettront de proposer à l'ensemble des médecins des stratégies de communication adaptées au travail dans un contexte d'incertitude.»

### Face au cancer du sein

Parallèlement, l'équipe étudie la gestion de l'incertitude par les patients, dans le cadre particulier de la rémission et de la peur de la récurrence. « Il y a de plus en plus de situations médicales où la maladie ne s'exprime plus mais pourrait se réexprimer d'un moment à l'autre, remarque Darius Razavi. Le patient en est informé par son médecin, qui ne lui parle pas de 'guérison' et le prive ainsi, bien malgré lui, de la sécurité à laquelle il aspire. Pour approfondir cette problématique, nous nous sommes arrêtés au cas du cancer du sein, et toutes nos patientes qui en sont atteintes ont été invitées à participer au projet. Nous examinons avec elles leurs inquiétudes dans cette situation d'incertitude, et nous mesurons leurs variables de réactivité biologique à ce stress, ainsi que leurs capacités psychologiques à réduire l'incertitude par leurs propres ressources, afin de retrouver un certain confort de vie. » Pour aider les patientes à mieux utiliser ces ressources et à en mobiliser d'autres, l'équipe du Professeur Razavi a opté pour 'une approche personnalisée en groupe', les interventions psychologiques anti-incertitude étant d'autant plus efficaces que les patientes en bénéficient à plusieurs.

« L'être humain est programmé pour partager les expériences, et le bénéfice de l'expérience de l'autre est immédiatement intériorisé. »

### Quand le patient devient partie prenante

« Il a été démontré qu'entre des personnes vivant des expériences similaires, l'empathie et les échanges de ressources atteignent un niveau exceptionnel. L'être humain est programmé pour partager les expériences, et le bénéfice de l'expérience de l'autre est immédiatement intériorisé. Les premiers résultats sont d'ailleurs extrêmement encourageants : dans un contexte d'incertitude, il est possible de n'être ni diminué ni replié sur soi. » Reste ensuite à créer, entre médecins et patients, un échange axé sur cette notion d'incertitude. « Le modèle que nous avons mis au point suppose que l'incertitude soit nommée et reconnue de part et d'autre et que la discussion qui s'ensuit aboutisse à une collaboration dans la prise de décision, patient et médecin devenant de véritables partenaires. » Autrement dit, le traitement doit désormais se décider à deux, le patient n'hésitant plus à dire sa préférence, ni le médecin à l'accepter. « Le patient devient partie prenante... insiste Darius Razavi. C'est un concept extrêmement fort, qui va prendre de plus en plus d'importance dans nos sociétés. »

### La vie continue

Le patient est-il donc prêt à accepter le risque de se tromper ? « Si le patient est bien informé, il ne risque pas davantage de se tromper que le médecin, tranche

le Professeur Razavi. Dans un contexte d'incertitude, le médecin peut ne pas savoir mieux que le patient ce qui convient à celui-ci. Et, si le patient doit faire confiance à son médecin, il peut aussi se faire confiance à lui-même, et orienter son choix en fonction de ses propres désirs, de sa façon de vivre, de ce qu'il est prêt et pas prêt à accepter dans un traitement... » Il faut évidemment que les équipes soient formées dans le même sens, afin qu'à l'instar du médecin, tous leurs membres acceptent de renforcer le patient dans ce rôle de décideur. « Autrefois, pour échapper à l'incertitude, l'être humain avait le choix entre deux réactions extrêmes: la fuite et l'attaque, rappelle Darius Razavi. Aujourd'hui, dans un contexte médical où les incertitudes s'expriment toujours plus ouvertement et de façon répétitive, ces deux mécanismes sont devenus inopérants. Il ne nous reste d'autre solution que d'accepter cette incertitude, de nous en accommoder, et d'y adapter nos processus de communication et de soins afin que, malgré elle, la vie puisse continuer. »

Marie-Françoise Dispa



**Darius Razavi**  
Psychosomatique & Psy-  
Oncologie, ULB  
dravazi@ulb.ac.be



# Faites un don pour la vie

210-0079615-30

IBAN : BE15 2100 0796 1530 - BIC : GEBABEBB  
communication « Soutien au Télévie »

21 avril 2014  
Rallye

26 avril 2014  
Soirée de clôture



[www.televie.be](http://www.televie.be)