

CONFERENCE

Lutte contre le cancer

Les recherches du CSM

C'est en quelque sorte un message d'espoir dans la lutte contre le cancer qui a été délivré par le Centre Scientifique de Monaco lors d'une conférence organisée par l'association des amis du CSM le 17 octobre.

Le département de recherche biomédicale est l'un des trois pôles de recherche du CSM avec la biologie marine et la biologie polaire, a rappelé le professeur Patrick Rampal, président du CSM. Après avoir remercié le professeur Denis Allemand, directeur scientifique du CSM, pour cette initiative, Patrick Rampal a souligné que le CSM était un centre collaborateur de l'OMS pour la santé et le développement durable. Le département de biologie médicale comporte actuellement quatre équipes de recherche dont les compétences sont reconnues au niveau international parmi lesquelles deux travaillent sur le cancer.

Un siècle de recherches

Le docteur Gilles Pagès a ouvert cette conférence en dressant un tableau historique très complet de la recherche sur le cancer, sur le thème : « *Des balbutiements de la radiochimiothérapie à l'âge d'or des traitements personnalisés* ». Un exposé très didactique de la part de ce scientifique, directeur de recherche INSERM et directeur d'équipe au sein de l'Institut Cancer et Vieillesse de Nice



(IRCAN), président de la Société Française d'Angiogenèse, et chargé de mission au sein de l'équipe du CSM « mécanismes de résistance aux thérapies ciblées ».

Dans un premier temps, Gilles Pagès a présenté grâce à un schéma simple la définition et l'évolution du cancer. Une cellule qui va passer de son état normal à un état anormal

Fight against cancer. CSM's research

In some ways, it was a message of hope in the fight against cancer that was delivered by the Centre Scientifique de Monaco at a conference organized by the Association des Amis du CSM on 17th October.

With Marine Biology and Polar Biology, the Department of Biomedical Research is one of the CSM's three research poles, recalled Professor Patrick Rampal, the President of the CSM. After thanking Professor Denis Allemand, the CSM's Scientific Director, for this initiative, Patrick Rampal pointed out that the CSM was a WHO Collaborating Centre in the area of health and sustainable development. The Department of Biomedical Research currently has four internationally recognized research teams, two of which work on cancer.

A century of research

Doctor Gilles Pagès opened the conference with a very full historical perspective on cancer research on the topic: "*The infancy of radiotherapy and chemotherapy in the golden age of personalized treatments*". This was an extremely educational explanation by the scientist, who is Director of Research at INSERM, Team Director at the Institut Cancer et Vieillesse in Nice (IRCAN), President of the Société Française d'Angiogenèse and mission leader of the CSM's "*mechanisms of resistance to targeted therapies*" team.

Gilles Pagès first used a simple plan to present the definition and evolution of cancer, which occurs when cell changes from its normal state

to an abnormal state, and then divides and proliferates. This is hyperplasia, the localized dysplasia prior to cancer, which is followed by the invasive cancer with metastasis, against which there is little chance of winning the battle.

The first discoveries

Progress has been made over the course of a century, as the specialist demonstrated, noting that the initial discoveries were made empirically without the mechanisms of the disease being understood. The first findings date back to the time soldiers fighting in the 1914-1918 war were exposed to mustard gas: in 1942, the Americans Gilman and Goodman noticed that a reduced dose of products derived from these gases led to tumour regression. Another discovery was the role of antifolates, using derivatives from folic acid in 1937. Gilles Pagès then touched on the role of derivatives of natural products, such as the Madagascar periwinkle or yew, which cannot be used as such if for no other reason than that they are toxic. He drew attention to the work of Pierre Potier and his team at the CNRS who created this synthesis of Madagascar periwinkle and yew molecules, and enabled tried and tested treatments to be developed.

puis se diviser et proliférer, c'est l'hyperplasie, la dysplasie avant le cancer localisé *in situ* puis le cancer invasif avec métastases contre lequel le combat a alors peu de chances d'être gagné.

Les premières découvertes

Et pourtant que de progrès accomplis en un siècle comme l'a montré ce spécialiste soulignant que les premières découvertes se sont faites de façon empirique sans que les mécanismes de la maladie soient appréhendés. Premier constat à partir de l'exposition des soldats de la guerre de 14-18 au gaz moutarde : en 1942, les Américains Gilman et Goodman se sont aperçus qu'une dose réduite des produits dérivés de ces gaz permettait une régression tumorale. Autre découverte : le rôle des anti-folates avec les dérivés de l'acide folique en 1937. Gilles Pagès a ensuite abordé le rôle des dérivés de produits naturels qu'il s'agisse de la pervenche de Madagascar ou de l'if qui ne peuvent être utilisés tels quels, ne serait-ce qu'en raison de leur toxicité. Il a mis en évidence les travaux de Pierre Potier et de son équipe du CNRS qui, précisément, ont réalisé cette synthèse des molécules de pervenche de Madagascar et d'if et permis la mise au point de traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Mais la radiothérapie grâce, à l'origine, aux travaux de Marie Curie joue un rôle majeur dans la lutte contre le cancer, a souligné Gilles Pagès. Le premier appareil remonte à 1925 mais il diffusait les rayons tous azimuts avec des risques considérables pour le patient lui-même mais aussi pour ceux qui intervenaient autour de lui. Aujourd'hui la précision du rayon

est devenue extrême et les améliorations sont constantes. Quelques chiffres : 200 000 traitements par irradiation ont lieu chaque année en France et, sur 100 guérisons, 40% sont obtenues grâce à l'association de la radiothérapie avec d'autres thérapies.

Les nouvelles thérapies

Parmi les nouvelles thérapies précisément, les thérapies ciblées constituent une avancée majeure. Ainsi, une molécule permet aujourd'hui de lutter contre la leucémie myéloïde chronique pour laquelle l'espérance de vie ne dépassait guère quatre mois auparavant. Plus récemment, la nécessité de « réveiller » le système immunitaire d'où l'immunothé-

“ La nécessité de « réveiller » le système immunitaire. ”
The need to "reawaken" the immune system.

rapie a été mise en évidence. Les Drs James Allison et Tasuku Honjo, ont obtenu le prix Nobel de Médecine et Physiologie l'année dernière « pour leur découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative ». Actuellement, l'immunothérapie associée aux thérapies ciblées donne d'excellents résultats.

En quelques années, les taux de guérison sont passés de 30% à 50% grâce, souligne Gilles Pagès, aux efforts de tous : biologistes, chimistes, médecins, fondations, pharmaciens. Cela dit, rien de mieux que la prévention et, à ce stade de nos connaissances, les principales causes reconnues sont le tabac, l'alcool et l'obésité.

Les cancers pédiatriques

Après cet exposé général, Vincent Picco, chargé de recherche dans l'équipe « mécanismes de résistance aux thérapies ciblées », est intervenu sur les cancers pédiatriques du cerveau. Une maladie qui fait l'objet au CSM d'un projet dont il est le coordonnateur associé et qui est financé par la fondation Flavien. Ces cancers sont rares (moins de 4 pour 100 000) mais doivent être traités à la fois par la chimio et la radiothérapie et la chirurgie. Si la mortalité a diminué, les séquelles subsistent qu'elles soient cognitives, comportementales ou physiques, a-t-il conclu. Il a indiqué que le traitement aux rayons X est progressivement remplacé par une radiothérapie par protons dont les effets toxiques sont moindres. Ces traitements, dispensés au Centre Antoine Lacassagne de Nice, constituent une véritable avancée dans la prise en charge de ces cancers de l'enfant.

Membre de cette équipe « mécanismes de résistance aux thérapies ciblées » mais aussi de celle qui se consacre à l'hypoxie tumorale, l'ingénieur Jérôme Durivault a fait un exposé extrêmement pointu sur la technologie CRISPR*/Cas 9. Ces ciseaux génétiques permettent de couper l'ADN à un endroit précis du génome et constituent un outil de sa modification. Une technologie dont on attend beaucoup notamment en matière de thérapie génique.

Cette conférence a montré l'étendue des recherches menées au CSM en matière de lutte contre le cancer. Elle souligne également les collaborations très étroites entre le CSM et les différents partenaires de santé de la Principauté. ● Noël METTEY

* Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

But it is radiotherapy that plays a major role in the fight against cancer, thanks originally to the work of Marie Curie, Gilles Pagès emphasized. The first equipment dates back to 1925, but it spread azimuth radiation, which involved considerable risks for patients themselves, as well as for those working around them. Today, radiation is extremely precise, and improvements are being made constantly. Some numbers: 200,000 radiation treatments are carried out in France every year, and 40% of all cures are obtained thanks to an association between radiotherapy and other types of therapy.

The new treatments

Among the new treatments, targeted therapies constitute a major advance. They mean that a molecule can now combat chronic myeloid leukaemia, which previously offered a life expectancy of barely more than four months. More recently, the need to "reawaken" the immune system, hence immunotherapy, has come to the fore. Doctors James Allison and Tasuku Honjo were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine last year for "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation". Today, immunotherapy combined with targeted therapies is giving excellent results.

The cure rate has improved from 30% to 50% in just a few years, thanks, stressed Gilles Pagès, to the efforts of everybody: biologists, chemists, doctors, foundations and pharmacists. Having said this, there is nothing better than prevention, and as far as we are currently aware, the principal recognized causes are tobacco, alcohol and obesity.

Paediatric cancers

Following this general description, Vincent Picco, a research officer in the "mechanisms of resistance to targeted therapies" team, discussed paediatric brain cancers. He is the associate coordinator of a CSM project funded by the Flavien Foundation to study this disease. These cancers are rare (they affect fewer than 4 out of every 100,000 children), but they need to be treated with both chemotherapy, radiotherapy and surgery. Although the mortality rate has fallen, there are still consequences, where they be cognitive, behavioural or physical, he concluded. He noted that X-ray treatment is progressively being replaced by proton radiotherapy, which has a less toxic effect. These treatments, which are offered by the Centre Antoine Lacassagne in Nice, are a real advance in the control of these children's cancers.

Engineer Jérôme Durivault, who is a member of the "mechanisms of resistance to targeted therapies" team as well as the team dedicated to tumour hypoxia, gave an extremely insightful talk on CRISPR*/Cas 9 technology. These genetic scissors make it possible to cut the DNA at a precise location in the genome, and are a tool for modifying it. It is a technology of which much as expected, especially in the area of gene therapy. The conference demonstrated the range of the research on the fight against cancer being carried out at the CSM, and also underlined the very close collaborations between the CSM and the Principality's various healthcare partners. ●

* Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats