



L'ÉCHO DES SOURIS

Avancées dans la recherche sur la leucémie

«J'avais de moins en moins d'énergie et je n'avais plus d'appétit. Comme mes parents ont constaté que j'étais aussi très pâle, nous avons consulté [...] un médecin pour faire une prise de sang», écrit Vera, douze ans, sur le site de l'association munichoise pour les enfants atteints de cancer «Initiative krebskranker Kinder München e. V.»¹ L'examen sanguin permet alors d'établir que Vera est atteinte de leucémie. Elle décide de faire confiance à ses médecins et de ne pas se laisser abattre. Aujourd'hui, après un traitement de sept mois et demi, il ne lui reste plus que deux injections. «Je suis en forme», assure Vera. Elle s'en est sortie.

Dans les pays occidentaux, la leucémie est le type de cancer le plus répandu chez les enfants – en Suisse, près de 60 enfants se voient diagnostiquer une leucémie chaque année et en Allemagne environ 600.^{2,3} La leucémie est un cancer qui touche le système immunitaire. Dans la majorité des cas, les enfants présentent une «leucémie aiguë lymphoblastique» (LAL). Cette maladie résulte du fait que les précurseurs de lymphocytes (cellules immunitaires) «stagnent» à un état immature au cours de leur développement pour différentes raisons. Ce sont souvent les «cellules pré-B» qui sont affectées (LAL-B), plus rarement les cellules (pré)-T.

Le fait que ce processus de maturation défaille entraîne rapidement un tableau clinique dramatique lors de leucémie aiguë repose sur deux caractéristiques importantes des cellules immunitaires (précurseurs): elles se propagent facilement dans le corps par la circulation sanguine, pouvant ainsi «envahir» tous les organes, et elles ont la faculté de se multiplier extrêmement rapidement; cent milliards (10 puissance 11!) de nouvelles cellules se forment quotidiennement dans le tissu hématopoïétique de la moelle osseuse.⁴

En se multipliant dans la moelle osseuse de façon incontrôlée, les cellules leucémiques perturbent le processus normal de l'hématopoïèse, réduisant autant la production de globules rouges que de plaquettes. La distribution d'oxygène dans le corps et la coagulation sanguine pâtissent de cette carence,

l'enfant est pâle et se sent épuisé, des hémorragies surviennent. Les cellules cancéreuses de la moelle osseuse atteignent la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, ainsi que le système nerveux central. Des douleurs surviennent au niveau des os, mais aussi des organes du ventre et des ganglions lymphatiques, qui enflent sous l'assaut des cellules leucémiques.

Grâce à l'amélioration continue des options thérapeutiques au cours des dernières années, la plupart des enfants survivent à une leucémie et guérissent: lors de LAL-B, par exemple, le taux de survie est passé de 10 % dans les années 1970 à 90 % aujourd'hui (40 % des adultes atteints survivent à cette maladie). Cet énorme progrès thérapeutique n'est pas seulement dû à la transplantation de cellules souches, selon Camille Malouf et Katrin Ottersbach, du centre de médecine régénérative de l'université d'Edimbourg.⁵ L'étude des processus moléculaires provoquant une leucémie y a également fortement contribué, ouvrant la voie au développement de traitements efficaces.

«Ce progrès serait impensable sans les recherches basées sur l'expérimentation animale», affirme Jean-Pierre Bourquin, du Service d'oncologie de l'Hôpital pédiatrique de Zurich et du Comprehensive Cancer Center Zurich.⁶ Effectuer des recherches directement sur les tumeurs des enfants cancéreux est difficile, parce que les cellules concernées sont difficiles d'accès et qu'il n'y aurait pas suffisam-

ment de matériel tumoral à disposition, selon le docteur Bourquin. Comme l'explique le pédiatre et oncologue, c'est en particulier grâce à des analyses sur des souris qu'il a été possible de mieux comprendre, par exemple, le fonctionnement de l'hématopoïèse, les changements se produisant à ce niveau lors de la genèse d'un cancer et les gènes impliqués dans les différentes formes de leucémie.

Dans quels cas la combinaison d'expériences sur des souris et d'essais sur des cultures cellulaires est-elle indispensable? Trois exemples de la recherche actuelle.

1. Nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'une forme de LAL rare et résistante aux traitements

Le traitement de leucémies infantiles réussit dans la plupart des cas. Il existe cependant des formes de la maladie récurrentes et résistantes aux thérapies qui donnent du fil à retordre aux médecins. Il y a deux ans, un groupe de chercheurs international dirigé par Jean-Pierre Bourquin a étudié, dans le cadre d'essais en cultures cellulaires, l'effet de 60 principes actifs sur 68 échantillons de cellules leucémiques provenant de différents patients (présentant la plupart une forme résistante).⁷ Les cellules de certains patients ont particulièrement bien réagi

au médicament Venetoclax, qui est depuis peu autorisé pour le traitement de leucémies chroniques chez l'adulte. (Venetoclax provoque la mort de cellules cancéreuses par inhibition de la molécule Bcl-2. Bcl-2 freine la mort cellulaire naturelle, appelée apoptose. Les cellules cancéreuses contiennent une quantité particulièrement importante de molécules Bcl-2.)

Pour expérimenter si l'association de Venetoclax et d'un agent chimiothérapeutique classique est efficace contre des leucémies résistantes, les scientifiques ont utilisé ce que l'on appelle un «modèle de xéno-greffes». A cet effet, des cellules leucémiques humaines sont implantées dans des souris dont le propre système immunitaire a été pratiquement inactivé par manipulation génétique. «Les animaux développent en conséquence une maladie très semblable à la leucémie chez les êtres humains», explique le docteur Bourquin.

Cette approche, qui existe depuis environ dix ans, permet d'étudier du matériel tumoral – ce dernier ne pouvant être obtenu que difficilement et en petites quantités chez les patients – dans un environnement «naturel» et d'aborder des questions importantes auxquelles il était auparavant impossible de répondre, dit le docteur Bourquin. «Nous passons du



patient à la souris pour revenir au patient», explique le chercheur. Cette procédure est selon lui importante pour explorer de nouvelles voies. «Comme nous disposions, à partir du modèle d'expérimentation sur les souris, de données probantes sur l'efficacité de Venetoclax associé à une chimiothérapie classique, nous avons pu oser franchir le pas pour une application chez l'être humain», explique le chercheur zurichois. Un premier essai sur une jeune patiente américaine s'est révélé très prometteur.⁸

2. Traitement amélioré et moelle osseuse

Lorsque des cellules leucémiques se multiplient de façon incontrôlée, ceci a un impact sur la moelle osseuse. Les os sont douloureux, le tissu de la moelle osseuse change, la substance osseuse se résorbe. Des scientifiques de l'University of Western Australia de Perth ont examiné de près les transformations se produisant dans la moelle osseuse infantile lors de leucémies.⁹ Des biopsies ont démontré que les cellules cancéreuses supplantent d'autres cellules, comme les cellules adipeuses et des cellules ostéofonmatrices, les ostéoblastes. Parallèlement, elles stimulent des cellules ostéolytiques, les ostéoclastes.

Tout comme chez l'enfant atteint, les chercheurs ont constaté une forte perte de substance osseuse chez les souris porteuses de leucémie. Selon eux, ceci serait entre autres dû au fait que l'activité des cellules ostéolytiques, les ostéoclastes, s'accroît sous l'influence des cellules cancéreuses. Lors de l'expérience sur des souris, l'administration supplémentaire d'un médicament (acide zolédronique) a permis de prévenir la perte osseuse, de réduire les troubles et de prolonger la survie des animaux. Selon les chercheurs, cette étude semble indiquer que de meilleurs résultats thérapeutiques sont possibles en contrant la perte osseuse d'origine leucémique par administration de médicaments chez l'enfant atteint.

3. Prévention

La leucémie infantile est une maladie rare, mais le nombre de cas croît constamment – le taux de nouveaux cas a augmenté tous les ans de 1 % au cours des dernières décennies. Cette évolution n'étant observée que dans les pays à haut niveau socio-économique, la genèse de ce cancer implique probablement des facteurs environnementaux et/ou le mode de vie.

Les rayonnements ionisants (rayons X et radioactivité) augmentent le risque de contracter une leucémie, ce qui est peut-être aussi le cas des pesticides, du tabagisme, des gaz d'échappement ou des produits chimiques ménagers.¹⁰ Le développement d'une leucémie implique, selon l'état actuel de la recherche, deux événements néfastes au niveau de la molécule et des gènes dans les cellules atteintes. Le premier événement a la plupart du temps déjà lieu au cours de la grossesse: il se produit une modification du nombre de chromosomes ou une translocation de certains segments chromosomiques. Plus de 1 % de la population est porteuse de telles modifications, qui restent sans conséquences, à moins qu'un deuxième «événement» n'intervienne (peut-être s'agit-il de certaines maladies infectieuses, selon le moment où elles surviennent et leur niveau de gravité).

Des chercheurs britanniques de différentes universités ont maintenant découvert, grâce à des expériences sur des cultures cellulaires et des souris, que la présence de différents produits chimiques dans l'environnement a un effet jusqu'à présent inconnu sur le placenta.¹¹ Même lorsqu'un polluant ne traverse pas, selon les résultats actuels de la recherche, la membrane placentaire pour contaminer la circulation sanguine de l'enfant, il déclenche tout de même des processus néfastes. Les cellules du placenta sont soumises à stress sous l'influence du polluant et induisent de leur côté des facteurs pouvant dégrader l'ADN dans le sang du cordon ombilical et les cellules souches de la moelle osseuse hématopoïétique.

Une compréhension toujours plus approfondie des processus par lesquels les facteurs environnementaux contribuent à la genèse de cancers est au moins aussi importante que le développement de nouveaux traitements. «Les expériences sur des souris n'ont évidemment que valeur de modèle dans cette optique», déclare Jean-Pierre Bourquin. Elles permettent cependant, selon le chercheur, de comprendre les interactions au sein d'un organisme complexe et offrent une plus grande proximité aux processus réels que des études de laboratoire sur des cultures cellulaires – d'autant plus qu'il n'est que rarement possible de maintenir des cellules leucémiques provenant directement de patients dans un état stable en culture.

Quellen:

- ¹ https://www.krebs-bei-kindern.de/info/berichte/erf_kid6.php
- ² [https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/81607/1/04-akute_leukaemien.neu_\(1\).pdf](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/81607/1/04-akute_leukaemien.neu_(1).pdf)
- ³ <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>
- ⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161115/>
- ⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765206/>
- ⁶ <http://www.cancercenter.usz.ch/ueber-das-zentrum/orgazentren/seiten/onkologisches%20zentrum-universitaets-kinderspital-zuerich.aspx>
- ⁷ <http://www.bloodjournal.org/content/129/11/e26/tab-figures-only?sso-checked=true>
- ⁸ <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fof-2018-0121>
- ⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224400/>
- ¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839796/>
- ¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416312/>

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch | www.research-life.ch

Auteur: Dr. Ulrike Gebhardt

Rédaction: Dr. Iana Buch, directrice