

La lutte contre le cancer à la croisée des chemins :

la justification de la
recherche translationnelle



Rédigé par : Dre Judith Bray, Directrice adjointe
Institut du cancer (IC)
Instituts de recherche en santé du Canada
160 rue Elgin, 9e étage
Indice de l'adresse 4809A
Ottawa (Ontario) K1A 0W9
Tél. : 613-954-7223
Courriel : jbray@cihr-irsc.gc.ca

Plans de conception graphique : Diane Christin, Agente de projets, IC

La lutte contre le cancer à la croisée des chemins : la justification de la recherche translationnelle

Table des matières

Résumé

La lutte contre le cancer à la croisée des chemins	1
Quelle est l'histoire du cancer?	1
Qu'est-ce qui cause le cancer?	2
Pouvons-nous prévenir le cancer?	4
Progressons-nous dans le diagnostic et le traitement du cancer?	5

Recherche translationnelle	7
Qu'est-ce que la recherche translationnelle?	7
Quels sont des exemples de projets de recherche translationnelle?	8
Quels sont les obstacles à la recherche translationnelle?	10
Avons-nous des exemples d'initiatives de recherche translationnelle fructueuses?	10
Que recommande l'Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)?	12
Cohorte de cancer	13
Recherche translationnelle	13

La lutte contre le cancer à la croisée des chemins : la justification de la recherche translationnelle

RÉSUMÉ

Même si le cancer existe depuis des milliers d'années, les progrès pour le prévenir et le guérir ont toujours été lents, caractérisés par des avancées incrémentielles résultant de percées scientifiques comme la découverte de l'anesthésie, de la radiothérapie et des premiers agents chimiothérapeutiques. Au cours des deux dernières décennies, toutefois, notre compréhension des processus biologiques et moléculaires en cause dans le cancer a augmenté de manière exponentielle, ce qui a conduit à de nouvelles approches agressives et innovatrices de sa prévention, de son diagnostic et de son traitement. Au cours de la même période, la recherche clinique a progressé de façon plus linéaire, d'où un déséquilibre entre la somme de connaissances résultant de la recherche de découverte et son application aux soins des patients. La recherche translationnelle est devenue un champ d'une importance grandissante pour combler l'écart entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

Le cancer est causé par une accumulation de mutations génétiques qui finissent par entraîner des changements dans les fonctions cellulaires de base, comme les voies de signalisation. Ces mutations peuvent résulter de nombreux facteurs, certains pour lesquels nous pouvons faire quelque chose, comme le tabagisme et l'exposition au soleil, et d'autres pour lesquels nous ne pouvons rien, comme les prédispositions familiales à certaines mutations génétiques (p. ex. BRCA1 et BRCA2), les facteurs environnementaux inconnus et le processus de vieillissement naturel.

Pour nombre de cancers, les traitements disponibles ne sont pas curatifs, principalement parce qu'ils manquent de spécificité. Notre compréhension améliorée du cancer, toutefois, a ouvert la voie à des traitements plus ciblés, plus spécifiques, dirigés vers des marqueurs tumoraux bien caractérisés. Ces nouveaux traitements devaient moins endommager les tissus normaux, et donc avoir moins d'effets secondaires que les traitements traditionnels. Pour la première fois, la possibilité d'un traitement individualisé, adapté à un ensemble unique de marqueurs dans un cancer individuel, est à notre portée. Non seulement pareille intervention devrait elle être plus efficace, mais elle devrait aussi épargner aux patients des traitements inutiles qui seraient inefficaces contre leur tumeur particulière.

RÉSUMÉ (SUITE)

De plus, des avancées en imagerie et en radiothérapie rendent possible de déceler le cancer aux stades les plus précoces, où il est le plus facile à traiter, et offrent le moyen de surveiller et d'éradiquer les plus petites tumeurs avec beaucoup plus de spécificité et une réduction correspondante des dommages collatéraux.

De nombreux autres pays répondent maintenant au besoin urgent en matière de recherche translationnelle en créant des réseaux conçus afin de réunir les éléments nécessaires pour accélérer le transfert de nouvelles technologies et de nouveaux traitements au milieu clinique. Le Canada doit aussi réagir en créant des environnements qui sont propices à la recherche translationnelle et qui permettront de tirer parti des nouvelles découvertes – souvent par des chercheurs canadiens – pouvant améliorer la lutte contre le cancer. Forts de nos vastes compétences en recherche biomédicale et clinique, nous devons nous appliquer à créer des possibilités qui favoriseront des collaborations utiles et durables entre les chercheurs et les milieux non cliniques, les cliniciens et les autres professionnels de la santé engagés dans le continuum des soins contre le cancer – de la prévention jusqu'aux soins palliatifs.

Il est prévu que l'initiative canadienne en recherche translationnelle permettra de s'attaquer à d'importants problèmes cliniques dans la prévention, le diagnostic, le traitement et les soins palliatifs du cancer, en mettant tout en œuvre pour améliorer de façon tangible les soins des patients dans un délai de cinq ans. Grâce à un réseau virtuel de centres de recherche translationnelle, des chercheurs en sciences biomédicales et des cliniciens-chercheurs travailleront en collaboration avec d'autres professionnels de la santé dans des centres de cancérologie d'un bout à l'autre du pays, facilitant une liaison améliorée entre les organismes provinciaux de lutte contre le cancer et les partenaires nationaux, provinciaux et privés. En outre, une nouvelle génération de cliniciens-chercheurs seront recrutés et formés pour combler l'écart entre la recherche de base et la recherche clinique, et accélérer l'adoption des nouvelles technologies, de nouveaux traitements, et de nouvelles interventions dans la pratique clinique.



LA LUTTE CONTRE LE CANCER À LA CROISÉE DES CHEMINS

Quelle est l'histoire du cancer?

Le cancer n'est pas exclusivement une maladie moderne. En fait, on a trouvé des tumeurs osseuses dans des squelettes de dinosaures datant de 150 millions d'années. La plus ancienne description du cancer (bien que le mot « cancer » en tant que tel, qui aurait été créé par Hippocrate, n'ait commencé à être utilisé que vers 400 avant J.-C.) est une relation de huit cas de « tumeurs » ou d'« ulcères » du sein en Égypte en 1600 avant J.-C., donc il y a plus de 3000 ans. Ces tumeurs étaient cautérisées, ni plus ni moins brûlées au fer! Les écrits du temps mentionnent qu' « il n'y a pas de remède », une perception qui continue d'alimenter la crainte que les gens ont encore de la maladie aujourd'hui.

L'introduction de l'anesthésie en 1846 a inauguré une nouvelle ère pour la chirurgie au cours de laquelle il a été découvert que la chirurgie radicale suivie de l'extraction des ganglions lymphatiques locaux pouvait parfois guérir le cancer. À la fin des années 1800, Paget a laissé entendre que les cellules tumorales pouvaient se diffuser dans le sang et se loger dans d'autres organes, même si elles semblaient seulement pouvoir apparaître à certains endroits. Les limites de la chirurgie sont alors devenues évidentes, et le besoin de traitements systémiques a été reconnu. En 1878, Thomas Beatson a découvert que les lapines cessaient de produire du lait après l'ablation des ovaires, et il a établi le lien entre l'œstrogène et le cancer du sein avant même la découverte de l'hormone en tant que telle. Ces découvertes allaient jeter les bases de l'hormonothérapie moderne pour le cancer du sein et de la prostate. En 1896, la découverte des rayons X a non seulement procuré un nouvel outil pour le diagnostic et le traitement du cancer, mais a également montré que les rayonnements pouvaient être une cause de cancer. En 1945, alors qu'on cherchait à mettre au point des armes pour la Deuxième Guerre mondiale, on a découvert la moutarde azotée, pour se rendre compte plus tard qu'elle pouvait être efficace pour tuer certains lymphomes. Elle présageait l'arsenal croissant des agents chimiothérapeutiques actuels. La première guérison d'un cancer métastatique à l'aide de ces médicaments remonte à 1956, lorsque le méthotrexate a été utilisé pour traiter un choriocarcinome. Aujourd'hui, plus de 60 agents chimiothérapeutiques sont couramment utilisés.

Qu'est-ce qui cause le cancer?

Le cancer survient lorsque des erreurs se produisent - et ne sont pas réparées - dans l'ADN de cellules normales encore capables de proliférer. Ces erreurs non réparées peuvent entraîner des changements ou mutations qui s'accumulent avec le temps jusqu'à ce que certaines cellules entrent dans une phase de croissance incontrôlée et, dans certains cas, acquièrent la capacité de pénétrer dans le flux sanguin pour atteindre des organes distants, où elles continuent de proliférer et créent leur propre approvisionnement en sang (angiogenèse), formant des métastases. Ces tumeurs métastatiques interfèrent avec la fonction des organes et des tissus normaux, et elles finissent par tuer le patient si elles ne sont pas traitées. Cette croissance anarchique est généralement déclenchée par deux sortes de voies :

- ❧ *modifications génétiques conduisant à l'activation d'oncogènes qui peuvent favoriser une division cellulaire excessive, la survie des cellules en l'absence de signaux de survie, et une instabilité génétique;*
- ❧ *perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeurs, qui empêchent normalement les cellules de se diviser de manière anarchique.*

En plus, des mutations des gènes qui régulent l'apoptose, le processus qui conduit normalement à la mort des cellules aberrantes et indésirables, sont présentes dans les cellules cancéreuses. Avec le temps, l'accumulation des erreurs génétiques fait naître des populations de cellules qui se multiplient de façon anarchique et qui sont essentiellement immortelles. Des expériences récentes par des chercheurs canadiens et autres, donnent à penser que dans la majorité sinon la totalité des cas, les cellules cibles à la base de ces processus sont les petites populations de cellules souches spécifiques de tissus et leur conversion en cellules souches cancéreuses qui sont responsables de la perpétuation et de la progression du cancer chez l'humain.

Il arrive que des lésions de l'ADN soient héréditaires, comme les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 qui sont en corrélation avec un risque accru de cancer du sein et de cancer de l'ovaire. Cependant, dans environ 85% des cas, le dommage à l'ADN se produit naturellement en raison :

- ☞ *d'erreurs dans la réplication de l'ADN (un processus quasi parfait, mais pas tout à fait);*
- ☞ *de la production d'espèces réagissant à l'oxygène par le métabolisme normal;*
- ☞ *des effets mutagènes du rayonnement terrestre.*

L'usage du tabac est la principale cause connue de cancer, étant responsable de plus de 30 % de tous les cancers. D'autres causes connues sont les agents infectieux (bactéries et virus), les rayonnements (y compris le soleil), les influences hormonales et les carcinogènes chimiques (aflatoxines, pesticides, amiante, hydrocarbures, anilines, etc.). Des facteurs liés au mode de vie (comme la consommation excessive d'alcool, le manque d'exercice physique, une mauvaise alimentation et des influences socio-économiques) seraient aussi des facteurs de risque du cancer.

Le mot « épidémiologie » vient du mot « épidémie » et tire son origine du domaine des maladies infectieuses, et on l'utilise, pour parler des études de population sur « qui contracte telle maladie et pourquoi ». Les études épidémiologiques, qui peuvent être descriptives, analytiques ou expérimentales, sont une mine d'informations sur les liens, les facteurs de risque et les relations de cause à effet pour une foule de maladies. L'épidémiologie du cancer remonte au 18^e siècle, lorsqu'on a pour la première fois constaté :

- ☞ *que chez les religieuses, l'incidence du cancer du sein était élevée, mais que celle du cancer du col de l'utérus était par contre réduite, conséquence de leur célibat et du fait qu'elles n'avaient jamais été enceintes et n'avaient jamais allaité;*
- ☞ *que l'incidence du cancer du scrotum chez les ramoneurs était élevée du fait de leur exposition à la suie;*
- ☞ *que l'incidence du cancer du nez était élevée chez les personnes qui prisait du tabac.*

La première grande victoire dans la lutte contre le cancer a été le résultat d'études épidémiologiques qui ont clairement incriminé le tabac dans le cancer du poumon. Le tabac étant un facteur causal si évident, il a été possible d'en évaluer l'importance dans des études de population relativement modestes. On croit généralement dans le milieu de l'épidémiologie qu'il faudra suivre une cohorte beaucoup plus vaste, de l'ordre de 300 000 individus ou plus, pour mettre au jour et évaluer d'autres facteurs, en particulier les facteurs qui ont trait au mode de vie et à l'environnement.

Malgré les différences pour certains cancers particuliers, le taux global de cancer corrigé pour l'âge n'a pas augmenté au cours des dernières décennies. Toutefois, les lésions au niveau de l'ADN s'accumulent généralement avec l'âge, ce qui fait que le cancer est surtout une maladie de personne âgée, la majorité des cas étant diagnostiquée chez les personnes de plus de 60 ans. Cette réalité a d'importantes conséquences pour notre système de soins de santé, compte tenu du vieillissement de la population et des prévisions selon lesquelles le cancer, déjà la principale cause de décès *prématuré*, deviendra la principale cause de décès d'ici à 2010, presque la moitié des Canadiens risquant d'avoir un cancer au cours de leur vie.

Pouvons-nous prévenir le cancer?

Pour prévenir une maladie, il faut généralement en comprendre la cause. Dans le cas du cancer, il n'y a pas une cause unique, mais une multitude de facteurs de risque qui agissent de concert. Nous connaissons déjà les facteurs de risque pour 50 % des cancers environ, et jusqu'à 30 % de tous les cancers seraient causés par l'usage du tabac seulement. Considérant que la première alarme au sujet des effets du tabac sur la santé a été sonnée dès 1761, il est peut être étonnant que plus de 20 % des Canadiens fument encore (et encore plus de gens dans d'autres pays). Il est particulièrement inquiétant que des jeunes commencent à fumer, même s'ils doivent parfaitement en connaître les risques. Les gens continuent aussi à passer des heures au soleil ou dans les salons de bronzage même s'ils sont au courant des risques inhérents de cancer de la peau. L'épidémie actuelle d'obésité donne à penser qu'on fait fi de la même manière des mises en garde au sujet du régime alimentaire et de l'activité physique. Ce n'est pas surprenant peut-être, mais le changement de comportement se révèle une entreprise difficile au niveau de la population, quoique certains progrès aient été réalisés au Canada et aux États-Unis.

Il est probable que seule une combinaison d'approches permettra de vaincre le cancer : prévention, détection précoce et traitement. Le fait que le cancer existe depuis si longtemps donne à penser que des modifications du mode de vie ou de l'environnement ne permettront jamais de le prévenir complètement. Nous ne pouvons pas prévenir le processus de vieillissement naturel et l'accumulation de dommages génétiques avec le temps, en particulier si notre espérance de vie continue de s'accroître, et nous ne pouvons pas espérer non plus que d'importants changements sociaux se produisent nécessairement en réponse aux facteurs de risque connus. Par exemple, les influences hormonales jouent un rôle clé dans le risque de cancer du sein. On a laissé entendre que si les femmes recommençaient à avoir cinq ou six

enfants, et commençaient à en avoir avant l'âge de vingt ans et les allaitaient tous pendant deux ans, la fréquence du cancer du sein diminuerait de façon spectaculaire, mais ce n'est pas un scénario probable ni même souhaitable dans la société d'aujourd'hui. Un traitement médicamenteux pouvant équivaloir à douze années de grossesse et d'allaitement, sans effets secondaires néfastes, est tout aussi improbable. Par conséquent, il est important qu'en plus de la recherche sur la prévention, nous continuions à diriger nos efforts vers une détection précoce et des traitements plus efficaces et moins effractifs des cancers que nous ne pouvons pas prévenir.

Progressons-nous dans le diagnostic et le traitement du cancer?

Pour les tumeurs solides, l'outil diagnostique le plus courant est l'imagerie, suivie d'une biopsie et d'un examen histologique. Récemment, d'importantes avancées en médecine nucléaire et dans les technologies d'imagerie ont rendu possibles des approches spécialisées dont on ne rêvait même pas il y a vingt ans. Ces nouvelles technologies permettent non seulement de déceler les petites tumeurs plus tôt dans la maladie, mais elles sont sur le point de révolutionner notre capacité d'imagerie non effractive aux stades préclinique et clinique. Des exemples sont la détection et la surveillance :

- ☞ *des cibles médicamenteuses;*
- ☞ *de la diffusion des médicaments;*
- ☞ *de l'expression des gènes de cancer;*
- ☞ *des taux de récepteurs à la surface des cellules ou d'oncoprotéines;*
- ☞ *des biomarqueurs permettant de prédire la réponse thérapeutique et le pronostic.*

La radiothérapie a également permis une amélioration spectaculaire des modalités thérapeutiques, offrant une sensibilité et une spécificité sans précédent qui permettent de viser de minuscules tumeurs en causant un minimum de dommages aux tissus avoisinants – une énorme amélioration par rapport aux techniques de radiothérapie antérieures qui entraînaient beaucoup de morbidité. Ces progrès sont dans une grande mesure le résultat d'une nouvelle

culture de collaboration et de recherche multidisciplinaire en train de naître entre les physiciens, les chimistes, les ingénieurs, les mathématiciens, les biologistes, les généticiens et les cliniciens.

Le processus de découverte et d'essai des nouveaux médicaments change aussi en profondeur. Les scientifiques en ont appris plus sur les processus moléculaires qui interviennent dans l'apparition du cancer au cours des deux dernières décennies qu'au cours de tous les siècles précédents. Le séquençage du génome humain a transformé la façon dont nous étudions tous les processus de la vie. Une explosion de la technologie a aussi permis une accélération des progrès de la recherche. Un exemple est le criblage à haut débit, qui, faisant appel à la robotique moderne, à la chimie combinatoire, aux logiciels de traitement et de contrôle des données, aux dispositifs de manutention des liquides et aux détecteurs sensibles, permet d'effectuer en peu de temps des millions d'analyses biochimiques, génétiques ou pharmacologiques. Les médicaments chimiothérapeutiques cytotoxiques qui sont relativement non spécifiques, tuant pratiquement chaque cellule qui se divise et causant d'énormes dommages collatéraux souvent accompagnés de terribles effets secondaires, seront graduellement remplacés par toute une nouvelle génération de traitements biologiques ciblés reposant sur ce que nous savons des cellules cancéreuses au niveau moléculaire et génétique.

Certains des nouveaux traitements tirent parti du système immunitaire du patient pour détruire les cellules cancéreuses ou du moins réduire les effets des traitements du cancer. Ces approches consistent entre autres à modifier les patrons de croissance des cellules cancéreuses, à favoriser la capacité de l'organisme de réparer ou de remplacer les cellules normales endommagées par le traitement, et à prévenir les métastases. Font partie des agents utilisés à cette fin les interférons, les interleukines, les facteurs de stimulation des colonies, les anticorps monoclonaux, les vaccins, la thérapie génique et les facteurs de modulation non spécifiques.

D'autres traitements consistent à utiliser de petites molécules pour cibler les protéines qui interviennent dans les dizaines de voies de signalisation qui régulent la croissance cellulaire. Ces médicaments peuvent agir de plusieurs façons, notamment en tuant les cellules cancéreuses, en enrayant leur croissance, en les rendant plus vulnérables à d'autres médicaments anticancéreux ou en inhibant l'angiogénèse.

Nombre de ces traitements semblent plus prometteurs lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec la chimiothérapie standard actuelle, ou comme adjuvant ou prolongement de la chimiothérapie. Par exemple, l'herceptine vise les récepteurs de HER2 à l'extérieur de la cellule, alors que le lapatinib cible la partie du récepteur à l'intérieur de la cellule, ce qui rend les deux médicaments complémentaires. De même, un nouveau médicament, le dasatinib, semble prometteur chez les patients qui ne répondent plus au Gleevec où chez qui la maladie récidive. La plupart des médicaments de la nouvelle génération font encore l'objet d'essais chez des animaux (études précliniques), mais bon nombre sont rendus à l'étape des essais cliniques, et quelques-uns ont déjà été approuvés pour usage. On estime qu'il existe actuellement plus de 400 nouveaux médicaments anticancéreux, dont certains d'origine canadienne, qui sont à divers stades de développement.

À terme, on espère être capable d'obtenir une signature ou une empreinte personnelle du cancer d'un patient et pouvoir créer un traitement sur mesure pour l'ensemble unique de cibles moléculaires de cette personne, ce qui correspond à une médecine individualisée.

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Qu'est-ce que la recherche translationnelle?

La recherche translationnelle correspond à la pièce du puzzle entre les découvertes en recherche biomédicale et ce qui se produit pour les patients en clinique – en d'autres termes, la transition du « laboratoire » au « chevet du malade ». La recherche translationnelle ne suppose pas nécessairement la génération de nouvelles connaissances, mais plutôt le transfert des connaissances existantes aux interventions et à la pratique clinique. C'est un processus bidirectionnel où les fondamentalistes mettent entre les mains des cliniciens de nouveaux outils à utiliser pour les patients et à évaluer, et où les cliniciens-chercheurs font de nouvelles observations au sujet de la nature et de la progression de la maladie qui stimulent la recherche fondamentale.

La plupart des améliorations dans le diagnostic, le traitement et les soins du cancer sont le résultat d'essais cliniques axés sur la prévention, le dépistage et le traitement. La recherche translationnelle ne repose pas nécessairement sur des essais cliniques, mais peut prendre la forme d'une étude qui consiste à surveiller l'expression d'un ensemble de protéines chez un groupe de personnes atteintes de cancer qui reçoivent un traitement donné afin de déterminer toute valeur prédictive. Un projet de recherche translationnelle pourrait aussi s'inscrire dans le prolongement d'un essai clinique en cours, comme des études pharmacologiques/génétiques ou psychosociales conçues pour livrer une information supplémentaire à valeur ajoutée sur le pronostic et le résultat.

La recherche translationnelle devient particulièrement importante pour l'évaluation de la nouvelle génération de traitements ciblés, afin de comprendre leur rendement en clinique et de déterminer les possibilités de combinaisons médicamenteuses efficaces. Elle est aussi importante pour stratifier les patients entre ceux qui répondront à un nouveau traitement et ceux qui ne le feront pas, afin d'épargner aux patients (et au système de soins de santé) des traitements inutiles qui auraient peu sinon aucun avantage clinique. En comprenant comment les nouveaux traitements fonctionnent en pratique, le chercheur fondamentaliste peut retourner au laboratoire et les perfectionner.

Quels sont des exemples de projets de recherche translationnelle?

Bien qu'elle soit loin d'être exhaustive, la liste suivante contient quelques-uns des nombreux exemples possibles de projets de recherche translationnelle :

- ❧ *Évaluation de façons nouvelles et plus efficaces d'administrer les médicaments (p. ex. la thérapie liposomique, qui améliore la pénétration dans la tumeur et réduit les dommages aux tissus normaux);*
- ❧ *Évaluation de l'efficacité des traitements existants et des traitements nouveaux dirigés vers les cellules souches de cancer;*
- ❧ *Évaluation de médicaments et d'autres interventions pour réduire les effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie standards;*

- ☞ *Évaluation d'agents qui permettent de vaincre la multirésistance aux médicaments;*
- ☞ *Études sur des gènes ou protéines dont l'expression permet de prédire la gravité de la maladie au moment du diagnostic ou qui servent d'indicateurs du pronostic utiles pour la stratification des patients;*
- ☞ *Évaluation de la nouvelle génération de « super puces » protéiques pour repérer les protéines de signalisation cellulaire associées à la malignité, de manière à déterminer les panels et les patrons de marqueurs propres aux tumeurs individuelles;*
- ☞ *Évaluation de gènes ou de protéines dont l'expression change après un traitement médicamenteux et est en corrélation avec des réponses positives ou négatives au traitement;*
- ☞ *Évaluation de nouvelles méthodes pour déterminer si un agent thérapeutique donné atteint sa cible chez les patients;*
- ☞ *Études de nouvelles techniques de diagnostic moléculaire et non moléculaire comme l'imagerie fonctionnelle utiles pour déterminer le résultat du traitement ou déceler une maladie microscopique/subclinique;*
- ☞ *Études de techniques de radiothérapie nouvelles et améliorées qui offrent une sensibilité et une spécificité accrues et permettent une réduction correspondante des effets secondaires indésirables;*
- ☞ *Études de la fonction et des applications thérapeutiques potentielles des cellules souches du cancer;*
- ☞ *Études d'interventions non médicamenteuses qui améliorent la survie chez les patients.*

Essentiellement, tout projet qui vise à prendre des connaissances nouvelles issues de la recherche de découverte sur n'importe quel aspect du cancer et à les soumettre à une évaluation en milieu clinique pour trouver une solution à un problème défini de soins aux patients serait considéré comme de la recherche translationnelle. Il existe un besoin de recherche translationnelle dans tout le continuum du cancer (prévention, détection précoce, diagnostic, traitement et soins palliatifs), chaque fois qu'il se trouve des preuves sur la base desquelles la lutte contre le cancer peut être améliorée. L'essence de la recherche translationnelle est de faire le lien entre les chercheurs qui découvrent des connaissances et travaillent dans des milieux non cliniques avec les chercheurs du milieu clinique afin de faciliter les échanges qui peuvent se transformer en bienfaits pour le patient.

Quels sont les obstacles à la recherche translationnelle?

Les obstacles à une recherche translationnelle efficace découlent en grande partie des difficultés à combler le fossé entre les sciences fondamentales et les sciences cliniques, et à établir des collaborations utiles entre les autorités réglementaires gouvernementales, l'industrie pharmaceutique et les organisations de recherche d'une part, et les chercheurs, les pathologistes, les cliniciens et les responsables des grandes orientations en santé d'autre part. Il faut un plus grand nombre de cliniciens-chercheurs et de pathologistes en milieu universitaire qui peuvent consacrer suffisamment de temps à la recherche aux côtés de chercheurs fondamentalistes qui ont accès aux connaissances et aux technologies de pointe ayant des applications en milieu clinique. Un important résultat de toute initiative de recherche translationnelle devrait être une augmentation du nombre de cliniciens et d'autres professionnels des soins de santé participant à la recherche sur le cancer.

Il existe évidemment d'autres obstacles à la recherche translationnelle qui peuvent être plus difficiles à surmonter à court terme, comme les différences entre les comités d'éthique institutionnels, l'incompatibilité des bases de données, la fragmentation de l'infrastructure, les questions de réglementation et le coût élevé des essais. On estime qu'il en coûte dix fois plus cher pour réaliser un essai depuis la tragédie de la thalidomide dans les années 1970, en grande partie du fait des nouveaux règlements qui ont exigé que durent plus longtemps les études de pharmacologie et de toxicologie précliniques. Le coût élevé des nouveaux médicaments constitue également un défi en soi. Dans un système de santé surchargé où les délais d'attente sont importants dans un certain nombre de domaines, la tentation est souvent de fournir les meilleurs soins disponibles plutôt que de s'engager en terrain inconnu, à grands frais peut-être. En dépit de ces obstacles, l'importance de la recherche translationnelle est de plus en plus reconnue dans le monde.

Avons-nous des exemples d'initiatives de recherche translationnelle fructueuses?

Le National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis a un Groupe de travail sur la recherche translationnelle, qui a été établi en 2005 pour le conseiller relativement à la meilleure façon de structurer son investissement dans la recherche translationnelle, et un Bureau de la recherche translationnelle, qui favorise les collaborations entre les chercheurs fondamentalistes et les

cliniciens-chercheurs et facilite l'application rapide des observations fondamentales/précliniques dans la pratique par la liaison avec les groupes d'essai clinique du NCI. En outre, les Programmes spécialisés d'excellence en recherche (SPORE) des NCI font la promotion de la recherche interdisciplinaire qui fera passer les conclusions de la recherche fondamentale du laboratoire au milieu clinique, avec la participation des patients qui ont le cancer et des populations à risque de cancer. Les chercheurs de SPORE travaillent en collaboration pour planifier, concevoir et mettre en œuvre des programmes de recherche qui pourront avoir un impact sur la prévention, la détection, le diagnostic et le traitement du cancer.

Au Royaume-Uni, l'organisme Cancer Research UK, en collaboration avec le Medical Research Council et le National Health Service, a annoncé des plans pour enchâsser la recherche translationnelle dans les essais cliniques sur le cancer en phase avancée. Il s'agira entre autres d'études qui contribueront à une compréhension mécanistique du résultat du traitement faisant l'objet de l'essai clinique, ou qui auront pour but d'étudier la valeur de marqueurs génotypiques, diagnostiques nouveaux ou substitués dans la détermination de la réponse et du résultat clinique d'un essai. En octobre 2006, le National Cancer Research Institute (NCRI) a annoncé le financement d'un important nouveau réseau – les Centres expérimentaux de cancérologie en recherche translationnelle. Au terme d'un concours, 17 centres ont été financés (à hauteur de 4 millions de dollars chacun pour cinq ans) pour accélérer l'adoption de nouveaux traitements pour le cancer dans les soins aux patients. Cette initiative, fondée sur le travail fructueux du Réseau national de recherche translationnelle sur le cancer (NTRAC), établi en 2002 pour faciliter la recherche translationnelle, assurera l'infrastructure vitale pour aider les chercheurs fondamentalistes, les cliniciens, les infirmières et le personnel de soutien à accélérer la recherche qui rapporte aux patients. Les centres favoriseront aussi la recherche ayant pour objet le développement de nouveaux médicaments et mettront à l'essai l'individualisation des soins aux patients durant les cinq prochaines années.

Au Canada, nous avons déjà de nombreuses initiatives de recherche translationnelle hautement fructueuses, quoique de moindre envergure, qui préparent le terrain en vue d'un programme national à grande échelle de recherche translationnelle. Par exemple :

- ☛ *Au niveau national, le Groupe d'essais cliniques (GEC) de l'INCC élabore, réalise et analyse des essais multi-établissements de traitements du cancer et permet de centraliser les connaissances, l'expertise et les expériences. Plus de 60 établissements participent aux études du GEC, qui lui-même participe à des essais internationaux en Amérique du Nord, en Europe et en Australie.*

- ☞ Les IRSC appuient une initiative de recherche clinique (IRC), qui investit dans les gens, l'infrastructure, les réseaux, les outils d'autonomisation et la science. Depuis 2004-2005, les IRSC ont engagé, en vertu de cette initiative, plus de 100 millions de dollars dans la recherche clinique. De plus, les IRSC et des partenaires financent plusieurs centres de formation en recherche translationnelle sur le cancer dans le cadre de l'Initiative stratégique pour la formation en recherche dans le domaine de la santé (ISFRS), notamment à Montréal, à Halifax, à Edmonton/Calgary et à Kingston.
- ☞ L'Ontario vient d'établir l'Institut ontarien de recherche sur le cancer (IORC), qui, tirant parti du travail du Réseau ontarien de recherche sur le cancer (RORC), prévoit augmenter sensiblement le nombre de patients inscrits à des essais cliniques sur le cancer. L'IORC tiendra la base de données pour les essais cliniques en cours, procurera des fonds aux hôpitaux et aux centres de cancérologie de l'Ontario pour étendre les programmes d'essais, s'emploiera à établir des normes, des lignes directrices et des processus, et augmentera le financement de l'infrastructure en soutenant davantage les infirmières qui participent aux essais, les gestionnaires des données, les pharmaciens en recherche et les associés de recherche clinique.
- ☞ La Fondation Terry Fox prévoit lancer une vaste (~ 50 millions de dollars) initiative de recherche translationnelle, répartie dans tout le pays, qui sera d'abord axée sur les aspects scientifiques de base, comme les technologies d'imagerie des biomarqueurs, etc.
- ☞ Le nouveau Centre de recherche sur le cancer de la C.-B., un des plus grands centres autonomes de recherche sur le cancer au Canada, se concentrera sur la recherche translationnelle et encouragera les collaborations entre des équipes de recherche fondamentale et de recherche clinique.

En plus, le Canada possède un réseau national de banques de tumeurs (CTRNet) et un système de soins de santé qui saisit les données relatives aux patients atteints de cancer dans tout le pays. En bref, nous avons chez nous tous les ingrédients nécessaires pour appuyer une recherche translationnelle de classe mondiale. Ce qu'il faut pour tout mettre ensemble, c'est un leadership énergique et un financement suffisant pour parvenir à arrimer les découvertes respectives de la recherche de base et de la recherche clinique.

Que recommande l'Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)?

Le Groupe d'action sur la recherche stratégique de la Stratégie canadienne de lutte contre le cancer (SCLC), aujourd'hui le Partenariat canadien contre le cancer (PCCC), qui en 2004 allait

s'agrandir pour former l'ACRC, s'efforce depuis plus de trois ans de déterminer les besoins de recherche les plus pressants dans la lutte contre le cancer. Par un vaste processus consultatif auprès des chercheurs, des gestionnaires du système et des services de santé, et des groupes d'intervenants, dont les autres groupes d'action du PCCC et les patients atteints de cancer, l'ACRC en est arrivée à la conclusion que la lutte contre le cancer passe par deux démarches essentielles et complémentaires : la prévention et le traitement.

Cohorte de cancer

Pour que la prévention soit efficace, les facteurs de risque du cancer doivent être parfaitement reconnus et compris. La seule façon d'évaluer l'importance de la plupart des facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie qui causent le cancer, c'est en formant et en analysant une vaste cohorte pouvant comprendre jusqu'à 500 000 individus. Un des meilleurs exemples de la valeur d'une étude de cohorte bien conçue est celui de la relativement modeste étude de Framingham sur la santé cardiovasculaire, qui a débuté il y a presque 60 ans avec le recrutement de seulement 5 208 volontaires habitant la petite ville de Framingham (Massachusetts), aux États-Unis. Cette étude, qui en est à sa troisième génération de participants, a contribué d'importante façon à la compréhension des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires.

La complexité des facteurs qui interviennent dans le cancer et la grande diversité des formes de cancer rendent nécessaire l'utilisation de cohortes beaucoup plus nombreuses afin répondre utilement à d'importantes questions de cause et d'effet. Toutefois, les cohortes nombreuses coûtent cher et le lancement d'une étude de cohorte canadienne sur le cancer et les maladies chroniques exigerait l'appui de nombreuses organisations canadiennes et un important investissement à long terme des gouvernements fédéral et provinciaux. La faisabilité de lancer une étude de cohorte canadienne et la forme que pareille étude devrait prendre sont des questions sur lesquelles on se penche dans un certain nombre de milieux.

Recherche translationnelle

La recherche translationnelle, par contre, correspond à nos moyens actuels, étant donné surtout la disponibilité de fonds nouveaux dans le cadre de la SCLC, car elle ne supposerait pas

l'investissement considérable que demande la recherche de découverte. Plutôt, une initiative de recherche translationnelle prendrait les connaissances existantes et les appliquerait à d'importants problèmes cliniques, créant un héritage pour les générations futures de chercheurs. Le Canada possède déjà d'extraordinaires capacités en recherche fondamentale et une énorme force en recherche clinique, qui sont concentrées à des endroits clés d'un bout à l'autre du pays. Ce qu'il nous manque, c'est un plan structuré pour tirer avantage de ces capacités en comblant l'écart entre les milieux de recherche de base et de recherche clinique afin que les connaissances nouvelles et existantes servent à améliorer la lutte contre le cancer. Comme il a été indiqué précédemment, de nombreux autres pays ont reconnu ce besoin et ont pris des mesures pour établir des initiatives de recherche translationnelle. Le Canada doit faire la même chose, sinon nous perdrons les avantages qu'offrent notre excellent effectif de chercheurs, notre solide base en recherche clinique et notre système de soins de santé unique.

Après deux rencontres sur invitation qui étaient axées sur les besoins en matière de recherche translationnelle au Canada, l'ACRC propose de lancer un concours pour attirer des demandes de haut calibre de groupes ou de réseaux de chercheurs ayant de l'expérience en recherche translationnelle. Il est recommandé que les équipes admissibles aient à démontrer :

- ☞ *que le projet qu'elles proposent répond à un important besoin ou problème clinique dans la lutte contre le cancer;*
- ☞ *qu'elles laisseront, en tant qu'équipes, un héritage pour les initiatives de recherche translationnelle futures;*
- ☞ *qu'elles prévoient des collaborations franches et durables entre tous les intervenants, car ces collaborations sont nécessaires pour avoir un impact sur les soins aux patients, entre autres les chercheurs fondamentalistes, les pathologistes, les cliniciens et les autres chercheurs en santé, ainsi que les gestionnaires du système de santé;*
- ☞ *qu'il y ait au moins une attente raisonnable que dans un délai de cinq ans, les résultats de leur recherche se traduiront par des améliorations quantifiables du diagnostic, du traitement ou des soins du cancer;*
- ☞ *qu'elles reconnaissent les éléments qui font obstacle à la recherche translationnelle et aient des plans pour les surmonter.*

En outre, tout sera mis en œuvre pour établir des collaborations avec les organisations

existantes qui planifient ou qui ont déjà entrepris des initiatives de recherche translationnelle (p. ex. IORC, Fondation Terry Fox, Fonds du leadership de l'INCC, Initiative de recherche clinique des IRSC) et tirer avantage, lorsqu'il y aura lieu, des infrastructures existantes comme le Réseau national de banques de tumeurs (CTRNet) et le Groupe d'essais cliniques de l'INCC.

Les projets admissibles ne devraient pas se limiter aux études où sont appliquées des technologies moléculaires pour élaborer des stratégies de médecine personnalisée, comme des interventions pharmaceutiques ou des essais cliniques, mais pouvoir englober les interventions psychosociales ou autres, comme les modifications du régime alimentaire, dont l'impact sur l'issue de la maladie a été démontré. L'évaluation clinique de nouvelles techniques d'imagerie et de traitements de radiothérapie inédits devrait aussi être un domaine où des projets de recherche translationnelle sont admissibles. Selon les fonds disponibles de la SCLC et de la capacité d'augmenter ces fonds par des partenariats, un certain nombre de projets d'envergure limitée (moins de 1 million de dollars par année) et de plus grande envergure (entre 1 et 5 millions de dollars par année) pourraient être faisables. Les dépenses admissibles incluraient tout ce qui est essentiel pour le projet proposé, y compris les appareils, le matériel, la technologie de l'information, les bases de données sur les patients, les coûts pour les banques de tissus, le soutien du personnel (temps des cliniciens, infirmières, gestionnaires des données, etc.).

Une solide base de spécialistes de la recherche translationnelle capables de combler l'écart entre la recherche de découverte et l'application clinique est essentielle si nous devons nous rapprocher du traitement individualisé à l'aide des thérapies ciblées de l'avenir. L'initiative permettrait le recrutement et la formation de cliniciens chercheurs et créerait des possibilités pour les étudiants diplômés des programmes existants de formation en recherche translationnelle. Selon les fonds disponibles, 10 centres de recherche translationnelle pourraient être créés dans tout le pays, de manière à former un réseau canadien virtuel de recherche translationnelle en oncologie. Cette structure catalysera l'accès aux connaissances et aux interventions nouvelles, et permettra leur application dans le contexte canadien pour améliorer le diagnostic et le traitement. Les nombres accrus de cliniciens chercheurs dans nos principaux centres de traitement et leur interaction avec les gestionnaires du système de soins de santé faciliteront l'adoption des innovations dans le système, faisant du Canada un chef de file dans les soins pour le cancer individualisés.