



Gertrude C. Buehring, Ph.D. est professeur de virologie à l'École de Santé Publique, Université de Californie à Berkeley. Très tôt, elle suspecte que des cancers du sein pourraient être d'origine virale. Ses recherches focalisent sur le virus de la leucose bovine enzootique (VLB). Depuis plus de vingt ans, son équipe a fait plusieurs découvertes majeures qui valident cette intuition et lui ont valu d'être primée pour ses travaux de recherches. Pourtant, les autorités françaises et internationales affirment encore que le VLB n'est pas dangereux pour l'homme.

Qu'est-ce qui a motivé votre recherche ?

Je voulais faire quelque chose contre le cancer du sein parce que ma mère en est morte quand je n'avais que 13 ans, et cela m'a énormément attristé. Je me suis alors promis de lutter contre le cancer du sein quand je serais grande, afin que d'autres n'aient pas à en souffrir comme ma mère. Lorsque je faisais mes études doctorales à UC Berkeley, plusieurs scientifiques travaillaient déjà sur les causes du cancer du sein. L'idée qu'un virus pouvait causer des cancers du sein avait du sens, puisqu'on avait déjà démontré que des virus étaient impliqués dans d'autres types de cancers humains, comme le cancer du col de l'utérus (papillomavirus humain) ou du foie (virus de l'hépatite B et C). De plus, les cancers du sein de certains animaux, comme par exemple la souris, servaient déjà de modèles pour étudier ce cancer chez l'homme. L'idée qu'un virus de l'animal, le Virus de la Leucose Bovine enzootique (VLB), pouvait être impliqué dans les cancers du sein m'est venue car ce virus infecte de nombreuses autres espèces qui nourrissent leurs petits avec du lait (moutons caprins, bison, lapins). Les humains sont aussi des mammifères, la seule différence étant qu'ils marchent sur deux jambes au lieu de quatre pattes. Mais les virus et autres micro-organismes se fichent de cette différence.

Voulez-vous essayer d'expliquer votre recherche simplement ?

Il faut d'abord avoir en tête que le VLB provoque une infection étendue chez les bovins, s'insérant dans des cellules de leur lait et de leur sang. Ce virus inhibe la réparation des cellules : certaines cellules défectueuses vont alors transformer en cellules cancéreuses. Ce processus prend beaucoup de temps, c'est pourquoi on ne voit pas beaucoup de cancers chez les vaches infectées : elles sont souvent éliminées avant de développer un cancer. Or le VLB est transmissible au veau dans le lait, pourquoi il ne serait pas transmis aussi à l'homme qui boit ce même lait ? L'incidence du cancer du sein est la plus élevée dans les pays où la consommation de lait et de produits laitiers est la plus forte. Il faut alors se demander si VLB présent dans le lait ne jouerait pas un rôle dans l'apparition des cancers du sein humains. Dans les années 70, plusieurs scientifiques ont cherché sans succès des anticorps du VLB chez l'homme. Les techniques évoluent et dès 1980, nous avons pu trouver des anticorps du VLB chez 40% des personnes étudiées. Nous avons ensuite cherché des signes de présence du virus lui-même chez l'homme, en utilisant une technique novatrice : la Polymerase Chain Reaction (PCR). Nous en avons trouvé dans les cellules cancéreuses prélevées chez des femmes atteintes de cancer du sein ! Certes, nous en avons aussi trouvé dans les seins normaux, mais beaucoup moins. De plus, certaines femmes infectées ont développé des cancers du sein des années plus tard !

Nos recherches actuelles visent à déterminer comment le VLB est transmis à l'homme : par des produits alimentaires d'origine bovine, par d'autres êtres humains déjà infectés, ou les deux ? La réponse à cette question pourrait contribuer à prévenir le cancer du sein.

Aujourd'hui, est-ce qu'on peut affirmer que le VLB est responsable de cancers du sein humains ?

Tous les critères de causalité énoncés par Bradford et Hill sont remplis (voir encadré). A ce propos, un article sera publié dans International Journal of Environmental Research and Public Health (*Journal internationale de recherche environnementale et santé publique*) au mois de novembre ou décembre. Même des collègues initialement très sceptiques sont convaincus du lien entre le VLB et certains cancers du sein. Pour convaincre des non scientifiques, il faudra certainement procéder autrement. Par exemple, si une personnalité publique de prenait position dans ce sens. Il faut aussi comprendre que le VLB n'est pas le seul facteur de risque de cancers du sein. Il y a aussi la radiation, l'hérédité, ou encore des carcinogènes chimiques (notamment dans le tabac). Si on accepte qu'il existe plusieurs causes de cancers du sein, alors il est plus facile d'expliquer qu'une amie végane -qui ne mange ni lait ni viande de bœuf- ait pu avoir un cancer du sein. Nos travaux récents montrent que le VLB pourrait être impliqué dans environ la moitié des cancers du sein dans certaines populations américaines.

Guillet and Willems qui n'ont pas trouvé le virus VLB dans des échantillons de cancers du sein. Vous voudriez bien commenter leurs résultats ?

Gillet and Willems sont d'excellents microbiologistes. Leur étude exhaustive a montré que certaines techniques ne sont pas utilisables pour détecter les virus qui infectent les hommes. En effet ils ont utilisé une méthode (Next Generation Sequencing, ou NGS) utile pour différencier des séquences génétiques humaines, non pas pour mettre en évidence du matériel viral. De plus, il faut démultiplier le matériel viral au moins un million de fois pour pouvoir le mettre en évidence parmi les milliards d'autres molécules de chaque échantillon de tissu mammaire. La PCR (Polymerase Chain Reaction) est une excellente technique qui permet de justement de faire cela avec du matériel viral. Sans PCR, il n'est simplement pas étonnant de ne pas retrouver le VLB dans les échantillons.

A votre avis, le VLB pourrait être impliqué dans d'autres types de cancers chez l'homme ?

C'est très possible. Nous avons découvert le VLB dans le sang chez les humains, et nous avons publié nos résultats il y a quelques mois. Comme le sang va partout dans le corps humain, on peut très bien imaginer que le VLB est transporté à d'autres organes et cause quelques dégâts.

Vous mangez du bœuf et des produits laitiers ?

Je bois du lait tous les jours, et mange beaucoup de yaourt et de bœuf. Ce sont d'excellents aliments et d'excellentes sources de protéines. Cependant, je ne consomme que des produits laitiers pasteurisés, et mon bœuf est cuit à cœur, ni rouge ni même rosé. Il a été montré que la pasteurisation inactive le virus de la LBE, le rendant parfaitement incapable d'infecter même des bovins. On pense aussi que la cuisson à cœur de la viande de bœuf a le même effet.

Que pensez-vous des méthodes scientifiques ?

La recherche scientifique peut dérouter. C'est un travail de fourmi qui coûte très cher et demande beaucoup de rigueur et de patience. Il faut parfois attendre des années avant qu'il n'y ait suffisamment de travaux de recherche avec des résultats similaires ou complémentaires pour pouvoir conclure.

Le doute est essentiel. Même si la recherche actuelle est globalement excellente, il arrive parfois que les relecteurs d'articles scientifiques ne soient pas suffisamment rigoureux. Les relecteurs doivent s'assurer que la méthodologie utilisée pour la recherche soit appropriée et qu'on ne saute pas à des conclusions erronées. Ils doivent alors suggérer des améliorations ou refuser même que certains articles ne soient publiés.

Est-il facile de faire financer votre recherche ?

C'est devenu extrêmement difficile de financer mon travail. Vers 1990, l'idée que le VLB pouvait infecter les humains et serait responsable de cancers du sein était considérée comme innovante et trois agences différentes ont apporté leur concours financier. Nous avons pu

mettre en évidence la présence du virus chez l'homme et un lien probable avec le cancer du sein. Cependant, après ces premières victoires, l'idée n'était plus considérée comme innovante, et ces sources se sont taries. La plupart des grosses organisations qui financent la recherche aux Etats-Unis préfèrent soutenir quelques domaines à la mode. Notre travail avec le VLB ne cadre pas avec les idées de ceux qui décident des priorités de recherche. Or la priorité est donnée au traitement plutôt qu'à la prévention des cancers du sein. Ma recherche est financée pour l'essentiel par un petite mais très appréciée dotation de l'université de Californie à Berkley. Les étudiants qui travaillent avec moi peuvent valider des unités de valeur, mais je ne peux pas les dédommager pour leur temps. Les non-étudiants doivent trouver d'autres moyens pour payer leur loyer. Malgré ceci, nombreux sont les chercheurs de différents pays à vouloir travailler dans notre laboratoire : je reçois à peu près un e-mail par jour de quelqu'un qui voudrait travailler avec nous. L'année dernière la Colombienne Nury Olaya a reçu une prestigieuse bourse Fullbright pour analyser les échantillons de cancers du sein qu'elle avait emmené de Colombie. Un étudiant Brésilien est en lice pour un Fullbright cette année.

Peut-être qu'on ne s'intéresse pas beaucoup à ce lien car le cancer du sein affecte essentiellement les femmes ?

Certes seulement 1% des cancers du sein affectent les hommes. Depuis 1990, notre laboratoire a collecté des échantillons de cancers du sein chez 14 hommes, et tous étaient fortement infectés par le VLB. Seulement 50% des échantillons collectés chez des femmes ayant un cancer du sein sont positifs. Ces chiffres devraient inciter à réfléchir.

A votre avis, est-ce que les Etats-Unis et d'autres pays devraient implémenter des programmes d'éradication de la LBE ?

Oui, je pense que tous les pays devraient implémenter des programmes d'éradication. La plupart des pays de l'Europe occidentale, ainsi que l'Australie et le Nouvelle Zélande ont déjà éradiqué la LBE de leur cheptel bovin.

Est-ce que la Leucose Bovine Enzootique inquiète le consommateur Américain ? Et les services de santé publique et vétérinaire ?

Aux Etats-Unis, les consommateurs n'ont que peu d'informations concernant la leucose, alors il n'y a pas d'opinion prépondérante.

Les services vétérinaires préconisent l'éradication de la leucose, mais beaucoup d'éleveurs laitiers et viande n'ont pas les moyens financiers pour le faire. Les acteurs de la santé publique sont peu informés en ce qui concerne la leucose et donc réticents à accepter que les humains sont aussi infectés par le VLB et que ce virus pourrait être responsable de maladies. Les choses changent progressivement, et ils commencent à admettre qu'un lien puisse exister entre le VLB et la santé humaine.

Pensez-vous que votre travail peut influencer les politiques de santé publique ?

Je suis bien plus compétente pour faire de la recherche que pour changer les politiques. Cependant, les décideurs intelligents savent écouter les chercheurs rigoureux dans leur travail, accepter leurs conclusions et ensuite tout mettre en œuvre pour faire adopter des politiques qui amélioreront la vie de leurs concitoyens. Lorsque des politiciens n'utilisent pas les arguments scientifiques à disposition pour prendre leurs décisions, on peut penser 1. qu'ils ont du mal à comprendre ces arguments et donc à les croire, ou 2. qu'il y a un conflit d'intérêts tel qu'ils font passer leur obligation de préserver ou améliorer le bien de leurs concitoyens au second plan. Mes résultats pourraient contribuer au changement de politiques publiques, mais pour cela, les décideurs doivent eux-mêmes être capables d'expliquer la science simplement à un public non initié. C'est un art qui est souvent réservé aux journalistes.

ENCADRE : LES ARGUMENTS EN FAVEUR DU LIEN ENTRE LE CANCER DU SEIN ET LE VLB. LA PREUVE DE CAUSALITE SELON BRADFORD ET HILL

1. **Force de l'association** : plusieurs études indépendantes ont montré que le risque de développer un cancer du sein était significativement plus fort chez les femmes infectées par le VLB. Le risque est même plus élevé que pour des facteurs de risque de cancer du sein reconnus, tels que l'âge des 1ères menstruations/ ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux, une mère ou sœur ayant déjà eu un cancer du sein, etc
2. **Cohérence** : le VLB est associé au cancer du sein dans des études réalisées aux Etats-Unis, en Australie, en Colombie, Argentine, Iran et Brazil. Deux études aux résultats contradictoires -en Chine et en Amérique du nord- utilisent des méthodologies différentes, elles-mêmes contestées. Le risque est inégal selon les origines ethniques : les femmes noires américaines seraient moins à risque que des femmes blanches.
3. **Spécificité** : les méthodes et techniques utilisées ont-elles mêmes été mises à l'épreuve : il est très peu probable que les tests de laboratoire aient été positifs pour le VLB à la place d'autre chose.
4. **Temporalité**, c'est-à-dire que la cause doit précéder les conséquences. Des chercheurs Australiens ont conservé des tissus de femmes ayant eu des chirurgies du sein pour d'autres causes que le cancer. Trois à dix ans plus tard, 31 de ces femmes ont été opérées pour un cancer du sein. On a retrouvé le VLB dans le premier prélèvement chez 23 de ces femmes. Autrement dit, le VLB était bien présent avant l'apparition du cancer du sein 3-10 ans plus tard !
5. **Relation dose-effet** : l'incidence du cancer du sein est la plus élevée dans les pays où la consommation de lait et de produits laitiers est la plus forte : Amérique, Europe, Australie.
6. **Plausibilité**. Autrement dit est ce que cette hypothèse est farfelue ou possible ? On sait déjà que certains virus causent des cancers chez l'homme, comme par exemple le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus. Plusieurs virus pathogènes, comme la rage, sont transmissibles de l'animal à l'homme. Le mécanisme d'action du BLV dans les cellules seraient identiques chez l'homme et les bovins. Le temps de latence entre l'infection par le VLB, l'accumulation de mutations cancérogènes et l'apparition peuvent être très longs, que ce soit chez la vache ou chez l'homme. On estime que ce temps de latence est de l'ordre de 20-40 ans.
7. La **preuve expérimentale** directe est impossible à apporter, car on ne peut pas volontairement infecter des humains avec le VLB. Cependant, l'équipe de Buehring a montré au laboratoire que le VLB passe d'une cellule infectée à une cellule mammaire saine par contact.

mis PCR
Vinobyre

CRITERION #2 – CONSISTENCY: VALIDATION AMONG DIFFERENT RESEARCHERS

GEOGRAPHIC SOURCE	SPECIMEN TYPE	METHODS	% MALIGNANT/ NONMALIGNANT SPECIMENS BLV POSITIVE	REFERENCE
USA/EAST, SOUTHEAST	FFPE tissue sections	IS-PCR	M = 59/114 (52%) NM = 29/104 (28%)	Buehring et al. 2015
USA/TEXAS	IS-PCR Liq-PCR	IS-PCR NL-PCR	PM+M=104/216 (48%) NM = 42/216 (19%)	Baltzell et al. 2017
AUSTRALIA/ SYDNEY	FFPE tissue sections	IS-PCR NL-PCR	M = 40/50 (80%) NM = 19/46 (41%)	Buehring et al. 2017
ARGENTINA/B. AIRES/TINDAL	FFPE	IS-PCR	M = 19/85 (23%)	Lendez et al. 2018
BRAZIL	FFPE tissue sections	IS-PCR NL-PCR	M = 22/72 (31%) NM = 10/72 (14%)	Schwengel et al 2019
COLUMBIA		STANDARD PCR	M = (38%)	Olaya et al. (2018)
IRAN		STANDARD PCR	M = (30%)	Khalilian et al. (in press)
USA, MEXICO, VIETNAM	USA NCI DNA sequence data	NGS	M = (0%)	Gillet & Willems 2016
CHINA	Breast tissue Serum	RT-PCR? ELISA	M = (0%) M,N = (0%)	Zhang et al. 2016

ABBREVIATIONS: FFPE=formalin fixed paraffin embedded; IS=in situ; Liq=liquid; NCI=National Cancer Institute; NGS = next generation sequencing; NL=nested liquid *description of PCR technique unclear