

HUGUES DE THÉ



« Malgré des révolutions thérapeutiques, le cancer tue encore trop. On doit encourager la créativité »

Peut-on dresser un état des lieux de la recherche sur le cancer ?

Hugues de Thé : Un petit historique s'impose. Le cancer est encore aujourd'hui diagnostiqué par des images. À partir d'une biopsie, on examine une couche très mince au microscope pour se prononcer, parfois avec difficulté. Pendant une centaine d'années, les anatomopathologistes se sont échangé des lames et ont confronté leurs avis, parfois divergents, pour améliorer leur expertise.

On a ainsi construit un corpus de savoirs autour de ces images, mises en relation avec l'évolution clinique de la maladie, soit spontanée soit après un traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...). Durant ce siècle, des traitements ont été mis au point, assez empiriquement. Par exemple, les cancers du testicule sont guéris par le cisplatine, les cancers du sein par des antihormones.

BIO EXPRESS

1959
Naissance à Marseille.

1984
Interne des hôpitaux de Paris.

1989
Thèse en médecine.

1995
Professeur à l'hôpital Saint-Louis, à Paris.

2014
Professeur au Collège de France, titulaire de la chaire Oncologie cellulaire et moléculaire.

Cette situation a perduré jusque dans les années 1980 et 1990. À cette époque, on a commencé à découvrir les anomalies génétiques à l'origine de certains cancers. Ce fut d'abord le cas pour les leucémies, simples, car elles résultent assez souvent de quelques anomalies, comme d'une translocation: deux chromosomes se cassent et se recollent de façon anormale. Plusieurs leucémies ont ainsi été associées à de telles translocations récurrentes et on a pu alors assez facilement caractériser les gènes impliqués.

Pouvez-vous préciser ?

Hugues de Thé : On distingue deux types de leucémies selon la catégorie de cellules sanguines atteintes. Les leucémies lymphoïdes concernent les lymphocytes, les leucémies myéloïdes toutes les autres cellules sanguines. Ces leucémies n'ont pas les mêmes âges de survenue, les mêmes pronostics, les mêmes marqueurs de surface...

Schématiquement, dans certaines leucémies lymphoïdes, les translocations provoquent l'augmentation de l'expression de certains gènes maîtres de la prolifération. Les cassures chromosomiques juxtaposent des séquences d'ADN régulatrices à des gènes maîtres dont elles amplifient l'expression, un peu comme un variateur de son pour un morceau de musique.

Dans les leucémies myéloïdes, on retrouve plutôt des gènes dits de fusion, issus de deux fragments de gènes différents et raboutés pour n'en former qu'un seul, après le remaniement des chromosomes. Souvent, au moins l'un des deux gènes initiaux est très important dans le contrôle de la différenciation des cellules sanguines qui est *de facto* perturbée.

Ainsi, à partir des années 1990, la cancérologie passe d'une culture de l'image, fondée sur la morphologie cellulaire et riche d'un langage parfois très fleuri à une autre dont l'assise est génétique. Et l'espoir est grand ! Forts des modèles relativement simples des leucémies, dont la première utilité a été de fournir une classification, on imagine que l'on va rapidement tout comprendre et peut-être tout guérir.

Cet espoir n'a-t-il pas aussi été renforcé par la découverte des oncovirus ?

Hugues de Thé : En effet, un certain nombre de cancers sont liés à des virus. Si l'on sait rarement se débarrasser de ces microorganismes, on peut au moins limiter le risque de contamination, voire s'en prémunir par un vaccin. Les cancers du foie (liés à l'hépatite B) et du col de l'utérus (liés au papillomavirus) sont les deux modèles pour lesquels on dispose de vaccins efficaces.

L'oncologie virale a été extrêmement importante historiquement, les virus ayant été découverts avant les gènes. D'ailleurs, certains virus ont permis de découvrir des gènes du cancer. Dans les années 1950, des biologistes étaient persuadés que le cancer était une maladie exclusivement virale. Les virus du cancer ont été traqués pendant trente ans, ce qui fut une des difficultés de la recherche sur les cancers ! On en a trouvé, indiscutablement, mais les cancers d'origine virale néanmoins restent rares.

Reprenons notre histoire. Les espoirs que j'évoquais ont rapidement dû être tempérés, car les leucémies ne sont pas représentatives de tous les cancers. Elles résultent souvent de quelques (1, 2 ou 3) anomalies génétiques, alors que dans la plupart des tumeurs solides, la transformation cancéreuse est le fruit d'une

accumulation d'événements génétiques qui transforment progressivement une cellule normale en une cellule cancéreuse.

Face à une telle complexité, on est facilement désespéré. Dans certaines tumeurs très évoluées, impossible de s'y retrouver tant le génome a été remanié : des chromosomes ont été perdus, d'autres gagnés, les translocations et les mutations sont multiples... Parmi toutes ces anomalies, certaines sont causales et d'autres ne sont que de simples conséquences de l'instabilité génétique et de la prolifération rapide de ces cellules. Les progrès techniques de ces quinze dernières années aident à s'y retrouver et révèlent comment le génome a été transformé. Ces « photographies » du génome ont remplacé les images des cellules.

On estime que dans les tumeurs solides, au milieu de ce désastre génétique, entre cinq et six anomalies sont absolument maîtresses dans la cancérisation des cellules. Cela pose tout de suite des difficultés de modélisation, et notamment de reconstitution de la chronologie de ces mutations. Les problèmes sont d'ordre combinatoire.

Ajoutons à cette complexité génétique l'hétérogénéité des tumeurs dans lesquelles les cellules cancéreuses ne sont pas toujours génétiquement identiques. Les anomalies varient d'un bout à l'autre de la tumeur. La vision simpliste des débuts s'est effacée. La biologie du cancer est désormais parsemée de défis à relever, et ce d'autant plus que les tumeurs solides sont les plus meurtrières.

N'y a-t-il pas un problème d'ordre épistémologique à regrouper sous le même nom de cancer des maladies qui sont finalement assez disparates ?

Hugues de Thé : Tout à fait. Dans le cas des leucémies, on arrive désormais à des définitions parfois tellement fines que le cancer devient presque une collection de maladies orphelines, chacune très rare. Toutefois, ces maladies rares se comportent de façon très similaire et constituent ainsi

« Dans les années 1950, des biologistes étaient persuadés que le cancer était exclusivement viral »

un groupe homogène. Un cancer est en fin de compte la conséquence d'une cellule qui se met à croître de façon désordonnée et envahit progressivement l'organisme.

Le très grand nombre d'anomalies génétiques dans les tumeurs solides nous conduit directement à la plus récente des révolutions en cancérologie, l'immunothérapie, car certaines de ces tumeurs vont devenir reconnaissables par le système immunitaire. C'est particulièrement vrai pour les tumeurs liées à des mutagènes, tels le tabac et le soleil, et celles associées à des défauts du système de réparation de l'ADN, comme dans certains cancers du côlon.

La multiplicité des mutations dans ces tumeurs se traduit par l'apparition de néoantigènes, c'est-à-dire des protéines absentes des cellules saines. Ces protéines vont donc être reconnues comme étrangères par le système immunitaire qui va les cibler et, au moins un temps, contenir la tumeur. Plus tard, le système immunitaire est neutralisé, bloqué par la tumeur dont la croissance redémarre. L'immunothérapie consiste à remettre en marche le système immunitaire pour qu'il s'attaque de nouveau à la tumeur.

Pour quels résultats ?

Hugues de Thé : Il y a des résultats absolument spectaculaires pour les mélanomes et très encourageants pour le poumon. Aujourd'hui, on ne sait pas encore très bien comment équilibrer la réaction immunitaire pour qu'elle ne s'attaque qu'à la tumeur, car le système immunitaire ainsi « débridé » s'attaque aussi à des cellules saines. Une des grandes questions actuelles est de savoir si ce type de traitement, qui indéniablement sauve des vies, sera généralisable pour toutes les tumeurs.

Je pense, dans l'idée de la collection de maladies orphelines, que certaines d'entre elles seront de bonnes cibles pour l'immunothérapie. Aujourd'hui, environ 200 000 patients dans le monde sont impliqués dans des essais cliniques liés à l'immunothérapie. On teste les