

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

➤ quelques molécules disponibles sur des centaines de cancers différents. On est au milieu du gué, à attendre les résultats sur la survie et la guérison.

Outre l'immunothérapie, quels sont les autres domaines actifs ?

Hugues de Thé : La génomique descriptive a conduit à la génomique fonctionnelle, puis aux traitements ciblés. Grâce aux connaissances acquises en génomique, on a repéré une série de mutations qui se traduisent par l'activation d'enzymes nommées kinases. Le plus souvent, ces enzymes perçoivent un message à l'extérieur de la cellule, par exemple un facteur de croissance, et le répercutent à l'intérieur où, après une cascade de réactions, il déclenche des processus de prolifération et de mobilité.

On peut assez facilement neutraliser ces mutations activatrices en concevant chimiquement des inhibiteurs des kinases correspondantes. Ces thérapies ciblées prolongent parfois considérablement l'espérance de vie des patients, mais ne les guérissent encore que trop rarement pour que le traitement puisse être arrêté. Il y a donc un hiatus entre une maladie que dans certains cas on comprend très bien et des traitements à l'efficacité parfois limitée.

On doit ajouter les anticorps médicamenteux. Injectées, ces molécules vont spécifiquement reconnaître et détruire les cellules cancéreuses par des mécanismes divers. Le principe est relativement simple, mais il est resté longtemps un peu négligé. Pourtant, on connaît de beaux exemples de succès cliniques. Ainsi, le trastuzumab (Herceptin) est un anticorps qui se fixe sur la protéine HER-2 présente à la surface des cellules tumorales d'environ 15% des femmes atteintes d'un cancer du sein. En inhibant la croissance tumorale, il a largement amélioré le pronostic vital de ces patientes.

Face au cancer, il y a aujourd'hui deux approches conceptuelles. La première prône l'analyse des lésions génétiques afin de reconstruire la biologie des cellules porteuses de ces mutations. Ensuite, on peut imaginer des traitements, si possible ciblés, qui tuent ces cellules de façon efficace et sélective.

Dans l'autre vision, le système immunitaire est l'élément clé et les traitements doivent nécessairement le solliciter. Dans cette vision, les bases génétiques du cancer ont moins d'importance. Seuls comptent les néoantigènes : plus ils sont nombreux, plus l'immunothérapie sera efficace. Comme souvent, les progrès émergeront

sans doute d'une voie médiane entre ces deux visions pour aboutir, à moyen terme, à des traitements à la carte combinant ces approches suivant les types tumoraux.

Peut-on parler d'une relative impuissance ? Dans quelle mesure doit-on et peut-on élargir notre vision du cancer ?

Hugues de Thé : On guérit bien certains cancers, mais cette maladie tue encore beaucoup, notamment les tumeurs solides. Des révolutions thérapeutiques ont bien eu lieu (pour les leucémies de l'enfant, la maladie de Hodgkin...), et on en espère d'autres rapidement. Néanmoins, ces succès en demi-teinte inquiètent le grand public qui s'interroge : pourquoi si peu de progrès avec tant de nouveaux médicaments ?

Je pense que l'on ne s'est pas encore donné le temps de les utiliser au mieux. Un peu de patience et beaucoup d'essais cliniques innovants sont nécessaires pour

de la même histoire : la cellule vieillit et, dans un cas, échappe à tout contrôle, dans l'autre, s'arrête et disparaît.

Venons-en à vos travaux, pour lesquels vous venez de recevoir le prix Sjöberg. En quoi consistent-ils ?

Hugues de Thé : Je m'intéresse depuis la fin des années 1980 à la leucémie aiguë promyélocytaire, un cancer du sang qui résulte d'une unique translocation chromosomique. Mes travaux s'inscrivent dans la lignée de ceux de collègues chinois. Ainsi, Zheng Yi Wang, de l'université de Jiao Tong, à Shanghai, et ses collègues avaient montré que cette maladie est cliniquement sensible à l'acide rétinolique. Dérivée de la vitamine A, cette sorte d'hormone est une molécule de signalisation locale. Lors du développement embryonnaire, elle définit le devenir des cellules.

Les cliniciens chinois ont réussi là où les autres avaient échoué. On s'était rendu compte que l'acide rétinolique ralentit la

« Dans le monde, 200 000 patients sont impliqués dans des essais cliniques liés à l'immunothérapie »

comprendre quelles sont les bonnes combinaisons de médicaments ou approches thérapeutiques. Les améliorations seront progressives, comme elles le furent pour les leucémies infantiles. On en sait infiniment plus qu'il y a trente à quarante ans. Je crois qu'il faut laisser les chercheurs travailler, y compris les chercheurs cliniciens, et encourager l'imagination thérapeutique. De fait, beaucoup de traitements ont été trouvés un peu par hasard.

Cependant, le cancer reste intrinsèquement une maladie du désordre et du vieillissement. Quels que soient les succès, on ne fera que repousser la limite temporelle. Ce sera déjà un progrès, car un cancer est préférable à 85 ans plutôt qu'à 40. Mais comme l'espérance de vie en bonne santé doit augmenter, on doit retarder le plus possible la maladie, qu'il s'agisse d'un cancer ou d'une neurodégénérescence. D'ailleurs, ils sont un peu les deux facettes

progression tumorale, mais aucune tentative chez des patients n'aboutissait et l'idée fut alors abandonnée. On comprit bien plus tard les raisons de cet échec.

Les Européens utilisaient des molécules synthétiques légèrement différentes de l'hormone naturelle, qui n'avaient pas exactement les mêmes propriétés. C'est la réplique de la molécule naturelle que nos collègues chinois ont fabriquée et utilisée, avec succès : les malades qui l'ont reçue sont entrés en rémissions prolongées. Cette innovation thérapeutique, partie de Chine, s'est diffusée dans le monde entier, et notamment en France, où Laurent Degos l'a transposée cliniquement.

Connaît-on les mécanismes d'action ?

Hugues de Thé : Avec des collègues de l'institut Pasteur et de l'hôpital Saint-Louis, à Paris, notre première découverte a été que le récepteur à