

➤ 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

l'acide rétinoïque (RAR) est la cible de la translocation. La translocation produit un gène hybride issu de la fusion du gène RAR et d'un autre gène nommé PML. La protéine PML-RAR ainsi codée correspond à une sorte de bug informatique: elle bloque la fonction du récepteur à l'acide rétinoïque et celle de la protéine PML normale.

Depuis quasiment 30 ans, nous essayons de comprendre comment PML-RAR rend cancéreuses des cellules normales. Et comment l'acide rétinoïque entrave ces cellules devenues cancéreuses. Initialement, on pensait que l'acide rétinoïque changeait la nature de la cellule cancéreuse, transformant une cellule leucémique en cellule inoffensive: c'est l'hypothèse de la différenciation. Nos travaux ont ensuite montré que l'acide rétinoïque favorise la dégradation de la protéine PML-RAR, ce phénomène étant celui qui arrête la prolifération.

Où intervient l'arsenic ?

Hugues de Thé : C'est une autre révolution thérapeutique que l'on doit à la même équipe de cliniciens chinois, dont Zhu Chen, colauréat du prix. Ils ont découvert que l'arsenic est aussi très actif contre la leucémie aiguë promyélocytaire. Ensemble, nous avons montré que l'arsenic comme l'acide rétinoïque détruit la protéine PML-RAR. Plus précisément, l'arsenic se fixe sur la partie PML de PML-RAR (l'acide rétinoïque se lie à RAR) et initie une cascade de dégradations dont on a décortiqué les mécanismes biochimiques. Ceci a d'ailleurs permis de découvrir une nouvelle voie de protéolyse.

En fin de compte, les deux médicaments, trouvés par hasard, ont le même effet, en l'occurrence détruire la protéine qui est à l'origine de la maladie, chacun par son bout. Ça paraît tout simple aujourd'hui, mais à l'époque personne ne croyait que la dégradation de PML-RAR était la bonne piste!

Qu'est-ce que cela contredisait ?

Hugues de Thé : Dans les années 1990, la régulation de la stabilité des protéines n'était pas très à la mode, et l'on connaissait mal les mécanismes de leur dégradation. L'idée que ces processus soient régulables par des médicaments n'était pas bien reçue.

Zhu Chen et moi avons proposé un modèle très hétérodoxe selon lequel la dégradation de PML-RAR explique la guérison par l'arsenic ou l'acide rétinoïque.

C'était important, car on pouvait alors imaginer que les deux médicaments fonctionneraient en synergie.

Nous l'avons effectivement vérifié en 1999 en utilisant un modèle de souris: pris séparément, l'arsenic et l'acide rétinoïque guérissaient un peu, alors qu'ensemble et avec une durée de traitement courte, ils éliminaient tout cancer. Bien que confirmés par d'autres groupes, ces résultats n'ont pas été suffisants pour provoquer immédiatement des essais cliniques aussi bien en Europe qu'aux États-Unis.

Nos collègues chinois ont eu moins de réticence et ont testé la bithérapie chez des patients qui ont quasiment tous été débarrassés de leurs cellules tumorales. Après

Vous accordez beaucoup d'importance aux approches translationnelles. De quoi s'agit-il ?

Hugues de Thé : Le principe est de faire de la science à partir des patients. La première étape consiste à dresser les cartes d'identité génétique des tumeurs, c'est le b.a. ba. Plusieurs programmes au niveau mondial, dont celui nommé CIT de la Ligue contre le cancer, s'y attachent. L'approche qui est la nôtre depuis le départ consiste à s'intéresser à des médicaments apparemment miracles dont le mode d'action est inconnu.

La pharmacopée dispose de nombreux médicaments, mais ils n'ont pas toujours été testés dans les cancers. Certains, parfois prescrits pour d'autres

« Séparément, l'arsenic ou l'acide rétinoïque agissent un peu sur une leucémie. Ensemble, ils la guérissent »

des résultats aussi spectaculaires, le traitement s'est progressivement généralisé. En résumé, c'est une histoire merveilleuse parce que l'on comprend bien la maladie et on en guérit maintenant très bien.

Combien de patients sont concernés ?

Hugues de Thé : En France, quelque 100 cas se déclarent chaque année. Étonnamment, à partir de l'âge de 15 ans, la probabilité d'avoir cette leucémie n'augmente pas. En d'autres termes, la fréquence des patients ayant 20 ou 70 ans est identique.

Jusqu'où vos travaux peuvent-ils concerner d'autres cancers ?

Hugues de Thé : D'abord, quelques autres cancers partagent des points communs avec cette leucémie, notamment d'être monogéniques. D'autres leucémies et des sarcomes (des tumeurs des parties molles) résultent de translocations survenant aussi à n'importe quel âge. Mais ces anomalies génétiques n'impliquent pas les mêmes protéines. On doit donc recommencer à reconstituer le puzzle.

maladies, ont des effets quasiment miraculeux. On doit tenter de comprendre pourquoi. Ensuite on pourra mieux revenir vers les patients. En fin de compte, en recherche translationnelle, dans le respect strict des règles éthiques, les malades deviennent des sources directes d'information: caractéristiques génomiques des cellules tumorales et de leurs interactions avec des cellules normales, réactions paradoxales ou inattendues à des médicaments donnés pour d'autres choses.

Dans ce contexte, je pense que pour certains aspects de la recherche, l'encadrement réglementaire est parfois trop contraignant. L'histoire montre bien la place du hasard dans les révolutions thérapeutiques. Le « tâtonnement éclairé » doit ensuite être transformé en science pour que les patients puissent bénéficier de vraies avancées thérapeutiques. En médecine, le grand public doit comprendre que l'on ne sait pas tout guérir. Pour progresser, nous avons besoin d'un peu de temps et de marge de manœuvre. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN