

# **THOMAS TURSZ :**

## **« Donner le bon médicament au bon patient »**

21 octobre 2013 : **Thomas Tursz**, Professeur et Cancérologue, ancien directeur de l'Institut Gustave-Roussy, France et auteur du livre : «*La Nouvelle médecine du cancer, histoire et espoir*», paru ce mois-ci aux Éditions Odile Jacob, France

Extrait de l'entrevue donnée au magazine «La Recherche, l'actualité des sciences»

**À la lumière des découvertes réalisées sur la génétique et la biologie des cellules tumorales depuis les années 1970, une nouvelle vision du cancer se fait jour.**

**LA RECHERCHE : comment se porte la cancérologie ?**

**THOMAS TURSZ :** Notre discipline est bouleversée dans ses concepts, dans sa pratique et dans sa recherche. Au point qu'il est plus exaltant d'être un jeune cancérologue aujourd'hui qu'il y a cinquante ans. Nous sommes à un tournant, à l'image de ce qui s'est passé dans l'histoire des maladies infectieuses avant et après Pasteur. Avant Pasteur, on connaissait la notion d'épidémie mais le classement des maladies infectieuses était très primitif. Sous le terme d'infection du poumon, par exemple, on mélangeait des maladies causées par des germes différents. On soignait donc une tuberculose, une pneumonie ou une grippe de la même façon. En introduisant le concept de « germe », Pasteur a changé la façon de penser les maladies infectieuses : on a commencé à les classer en fonction des microbes qui les provoquent. Cela a préparé la découverte des antibiotiques, avec l'efficacité que l'on connaît. Nous en sommes là aujourd'hui en cancérologie. Les découvertes sur le génome humain et le contrôle des divisions des cellules normales et cancéreuses depuis les années 1970 nous offrent une vision nouvelle de cette maladie.

**En quoi cette vision a-t-elle changé ?**

**T.T.** La pratique de la cancérologie a reposé pendant un siècle sur un instrument unique, le microscope, et sur un savoir unique, l'anatomo-pathologie : l'étude morphologique des tissus malades. Le diagnostic et le choix du traitement d'un patient reposaient sur l'analyse d'un échantillon de cellules sous le microscope. Le premier problème, c'est que les cellules cancéreuses ressemblent beaucoup à des cellules normales. On peut donc se tromper de diagnostic, annoncer que les cellules prélevées sont malignes alors qu'elles sont bénignes, et inversement. Le second problème est que l'utilisation du microscope a conduit à classer les cancers, et notamment celui du sein, en fonction de leur morphologie, alors qu'il s'agit probablement d'un mélange de maladies différentes.

### **Cette approche a-t-elle eu un impact sur la façon dont le cancer a été traité jusqu'à maintenant ?**

**T.T.** Oui, elle a abouti à de la « confection taille unique » : on a offert le même traitement à toutes les femmes atteintes de cancer du sein, comme on fait une même robe pour toutes, parce que des études ont montré que ce modèle était adapté au plus grand nombre. Mais cela ne tient pas compte du fait que cette robe est probablement trop grande pour un certain nombre de femmes. Autrement dit, elles sont surtraitées. Aujourd'hui, on sait que l'on fait sans doute trop de chirurgie, trop de traitements adjuvants \* , trop de chimiothérapies. Or le traitement est lourd : il fait tomber les cheveux, il traumatise, il coûte de l'argent à la Sécurité sociale et il fait peur. Enfin, parfois, la robe est trop « petite », le traitement est insuffisant ou inadapté, et la malade va rechuter.

### **Il y aurait donc de nombreuses façons de traiter un cancer du sein ?**

**T.T.** Oui, car on s'aperçoit que le cancer du sein n'est pas une, mais dix ou vingt maladies différentes qui reposent sur des mécanismes cellulaires distincts. Chacune de ces maladies a sans doute un pronostic différent, et doit être traitée spécifiquement. L'anatomo-pathologiste ne peut dire si la tumeur de la patiente a le potentiel à former des métastases, si elle est sensible à tel ou tel traitement. L'analyse moléculaire des tumeurs, autrement dit l'analyse des anomalies génétiques spécifiques, laisse penser qu'on pourra le dire un jour. Et ce qui est valable pour le cancer du sein l'est pour les cancers des autres organes. Le cancer de la prostate, notamment, doit être un mélange de maladies : on voit des patients vivre trois ans quand d'autres vivent trente ans avec leur cancer.

### **Peut-on imaginer qu'une tumeur du sein et une tumeur intestinale aient les mêmes causes ?**

**T.T.** Tout à fait. L'enjeu de la cancérologie est de classer les tumeurs en se fondant sur leurs anomalies moléculaires, et non sur l'organe où elles naissent. Et de mettre en place des stratégies pour traiter les tumeurs en fonction de ces anomalies.

### **Justement, que représentent pour vous les thérapies ciblées ?**

**T.T.** Ce sont les équivalents conceptuels des antibiotiques, des médicaments intelligents comparés aux anticancéreux mis au point avant eux et qui étaient des « découvertes de chimistes » jonglant avec les radicaux et les molécules.

### **Qu'entendez-vous par là ?**

**T.T.** Les chimistes synthétisent des centaines de molécules ou copient des molécules existant dans la nature. Ils les livrent ensuite à des biologistes qui voient si elles agissent sur des cellules cancéreuses en culture ou sur des animaux modèles de tel ou tel cancer. Si elles ont un effet expérimental, ces molécules sont testées chez l'homme selon trois phases d'essais \* qui durent dix à douze ans. Ce processus de découverte est long, coûteux, aléatoire et peu rentable. Sur des millions de molécules élaborées de cette

manière en soixante ans, seules 40 ont montré un intérêt en cancérologie. En outre, ces médicaments fonctionnent globalement tous de la même façon : ils tuent les cellules qui se divisent sans savoir si elles sont cancéreuses ou pas. Or les cellules du sang et des cheveux se divisent aussi. Ces médicaments ont donc des effets secondaires importants et mal vécus.

### **En quoi le processus de mise au point des thérapies ciblées est-il différent ?**

**T.T.** Les molécules ciblées reposent sur la compréhension de la cellule cancéreuse, par exemple l'identification des gènes qui conduisent à sa multiplication anormale. Ou encore l'identification de récepteurs, à la surface de la cellule, qui transmettent de façon inhabituelle des signaux de division. Ces découvertes ont complètement changé la façon dont sont élaborés les anticancéreux. Les chimistes ne fabriquent plus les molécules au hasard. Au contraire, le biologiste découvre le gène problématique dans tel cancer. À partir de sa séquence d'ADN, il peut déduire à peu près la forme de la protéine qu'il code et passer commande au chimiste pour qu'il fabrique une molécule capable de la bloquer. Ce processus est beaucoup plus rentable et rapide. C'est ce que l'on appelle de la chimie dirigée à partir de plans provenant de la génétique moléculaire.

### **Les thérapies ciblées ont bien des défauts ?**

**T.T.** Sans conteste. Premièrement, chacune est active sur une cible précise dans la cellule. Si cette cible est présente dans 1 % ou 2 % des cancers, la thérapie a une action dans 1 % ou 2 % des cancers. Deuxièmement, il est naïf de penser qu'un médicament unique, ciblé ou non, guérira le cancer. Car les cellules cancéreuses ont une instabilité génétique, elles accumulent des mutations. Si vous bloquez un mécanisme d'un côté, vous forcez la cellule à faire une seconde mutation ailleurs. Par conséquent, l'utilisation d'une seule thérapie ciblée ne suffira pas pour traiter un patient. Seules des combinaisons de molécules ciblées auront une réelle efficacité. Il faut donc s'attendre à une complexification des traitements anticancéreux.

### **Vous n'évoquez pas leur prix exorbitant.**

**T.T.** En effet, chacun de ces médicaments coûte cher. Mais le but du système de santé n'est pas de traiter les patients dans dix ans comme on le fait maintenant, en moins cher ! Cela reviendrait à considérer l'innovation comme une fatalité coûteuse. Pour rendre ces molécules plus abordables, il faut repenser les essais cliniques de manière à ce qu'ils ne durent pas des décennies et qu'ils ne ruinent pas le budget de plusieurs États développés. Il faut faire vite, mieux et moins cher pour apporter le « bon médicament » au « bon malade ».

### **Les essais cliniques tels qu'ils sont menés seraient donc inadaptés ?**

**T.T.** Ils nous font passer à côté de milliers de médicaments potentiellement efficaces. Prenez le Glivec. Cette thérapie ciblée est d'une efficacité inégalée dans le traitement de tumeurs digestives appelées GIST. Avant elle, 30 % des patients étaient encore en vie au

bout d'un an. Ils sont 90 % depuis l'arrivée du Glivec. Or, si cette substance avait été inventée il y cinquante ans par un chimiste, elle ne serait jamais devenue un médicament. On l'aurait testé sur des patients souffrant de différents cancers. Et elle n'aurait montré aucune efficacité car le GIST est un cancer si rare qu'il n'y aurait pas eu de patient souffrant de ce type de tumeur dans l'essai.

### **À quoi devrait ressembler un essai clinique ?**

**T.T.** Il doit devenir une étape de la recherche, non sa finalité. Imaginons que je teste pour un laboratoire une thérapie contre le cancer du poumon. Je vais commencer par la donner à un petit groupe de patients atteints de ce cancer à un stade avancé. Si je m'aperçois que la molécule est peu efficace, le laboratoire cessera sans doute de la développer. Mais si, au contraire, j'analyse en cours d'essai les caractéristiques moléculaires de la tumeur des patients chez qui cette molécule fonctionne, et que je peux faire entrer dans l'essai de nouveaux patients ayant cette caractéristique, je pourrais peut-être mettre en évidence deux types de cancer du poumon, reposant sur des caractéristiques moléculaires différentes. En outre, les patients qui ne répondent pas à cette molécule verraient peut-être leur état s'améliorer si on pouvait leur proposer de prendre cette substance en combinaison avec une ou deux autres thérapies. On sait que seules les combinaisons auront un effet réel sur des pourcentages appréciables de patients. Or, les laboratoires mettent énormément d'argent pendant dix ans pour développer une seule molécule. Et ils arrivent très tard à tester des combinaisons.

### **Mais cela implique qu'un laboratoire pharmaceutique accepte de tester sa molécule dans le même essai que celle d'un concurrent !**

**T.T.** Absolument. Mais si 1 % des patients est touché par une anomalie précise, qu'il y a 1 000 médicaments à tester et que chaque test met dix ans à aboutir à un résultat, le temps qu'on trouve les bonnes combinaisons de molécule, la guérison de ce cancer aura lieu dans 1 327 ans !

### **Comment amener les laboratoires à collaborer ?**

**T.T.** Grâce une organisation stratégique de la recherche, fondée sur une politique de site. À l'image des *Comprehensive Cancer Centers* américains, chaque site aurait pour tâche d'analyser toutes les tumeurs d'un type donné au niveau moléculaire. En partenariat avec des firmes pharmaceutiques, il mettrait en place des essais regroupant un petit nombre de malades présentant une anomalie moléculaire en particulier. Et il évaluerait si ces malades voient leur état s'améliorer avec un anticancéreux, puis deux, puis trois. Cette méthode permettrait de rechercher rapidement la deuxième mutation à l'origine de la résistance de la tumeur au traitement. En cherchant à traiter une anomalie, on en comprendrait une seconde. Et l'on pourrait mettre plus vite des traitements efficaces à disposition des patients.

### **Où en est l'application de cette méthode ?**

**T.T.** Elle commence aux États-Unis. L'industriel Merck essaie de monter un centre d'excellence, une collaboration entre des institutions où l'on étudie plusieurs molécules à la fois. En Europe, nous voudrions créer un réseau capable de lancer de grands partenariats entre les industriels, pour mener des séries d'essais cliniques de ce type. Le but est de caractériser 10 000 tumeurs - en particulier celles du pancréas et du cerveau, qui ne répondent pas aux traitements - afin d'essayer d'identifier des thérapies ou des combinaisons actives.

### **L'Europe est-elle prête à financer ce genre d'institution ?**

**T.T.** On en est loin ! L'Europe a une conception anglo-saxonne des essais cliniques, selon laquelle les patients qui y participent encourent des risques dans l'intérêt des industries. Cette idée conduit à multiplier les étapes réglementaires et rend très chers les essais thérapeutiques. Il faut comprendre que participer à un tel essai est une chance. Et qu'il y a des malades qui guérissent de cancers qui étaient incurables il y a quinze ans. Il n'est pas éthique de présenter la recherche clinique et médicale comme un enjeu de pouvoir et d'argent entre médecins et laboratoires. Pour traiter un cancer, il faut aller très vite vers les innovations. Les molécules ciblées viennent rendre ce fait plus évident que jamais.