

Propos recueillis par Sophie Coisne dans [mensuel n°424](#) daté novembre 2008 à la page 60

Et si les médecins se trompaient en recherchant de multiples causes aux différents types de cancer ? La piste d'une anomalie dans la consommation du glucose par les cellules tumorales a été insuffisamment explorée.

LA RECHERCHE : Le magazine d'affaires américain *Fortune* affirmait en 2004 que l'on était en train de perdre la bataille contre le cancer. Est-ce votre sentiment ?

LAURENT SCHWARTZ : Effectivement. Regardons autour de nous. Les centres anticancéreux sont toujours remplis de malades. Le dernier rapport de l'Académie des sciences montre qu'en France, à l'exception notable des cancers infantiles, l'impact des thérapies modernes a été limité. Plusieurs livres, récemment parus aux États-Unis, affirment les limites de la thérapie et démontrent l'absence de réelles avancées sur le front du cancer. Il faut dire que tout ce qui touche au cancer fait débat : la prévention éloignement des téléphones portables, régime « anticancer », le dépistage précoce massif du cancer du sein, etc. Même la validité de certaines chimiothérapies agressives peut être remise en question : les Anglais, par exemple, ne remboursent pas les nouveaux anticancéreux dont ils jugent l'efficacité limitée. Ces débats sont toujours extrêmement durs. Personne n'apporte de réponses satisfaisantes. La situation dans laquelle nous nous trouvons me fait penser aux interrogations de la société face à la tuberculose au siècle dernier.

En quoi cette maladie infectieuse vous évoque-t-elle le cancer ?

LAURENT SCHWARTZ : En 1946, Auguste Lumière, co-inventeur de l'autochrome, du cinéma en relief mais aussi médecin, a écrit un bon livre sur la tuberculose. On y lit qu'à l'époque cette maladie était tout aussi difficile à diagnostiquer que le cancer, car le bacille de Koch pouvait se loger dans les poumons comme dans la vessie ou l'os. La tuberculose, à l'instar du cancer aujourd'hui, pouvait être rapidement fatale ou, au contraire, d'évolution lente. Les sanatoriums étaient remplis de malades. Quant aux causes de cette maladie, les spécialistes de l'époque évoquaient déjà l'environnement et le génome. Sur bien des points, cette grille de lecture peut s'appliquer au cancer et

à l'ignorance que l'on a face à lui. Le plus stupéfiant est l'absence de perspective thérapeutique d'alors : Lumière ne pressent pas l'arrivée des antibiotiques. La « révolution » s'est faite avec la découverte, dans les années 1940, de la streptomycine, premier antibiotique actif contre cette infection. Un premier essai thérapeutique, réalisé sur quelques dizaines de patients, a validé la démarche et voilà que la mortalité a chuté radicalement. Les sanatoriums se sont vidés de leurs tuberculeux. Je pense qu'il va se passer pour le cancer une rupture de cet ordre-là.

Qu'entendez-vous par là ?

LAURENT SCHWARTZ : Je suis convaincu qu'il existe une solution à portée de main, peut-être aussi simple que la streptomycine dans le cas de la tuberculose. Encore faut-il simplifier le cancer. Le génie de Koch a été, en identifiant le bacille en 1882, d'unifier les tableaux cliniques variés de la tuberculose en une seule et grande maladie. Le cancer, lui, a connu un chemin inverse. Devant l'absence d'une compréhension réelle de la maladie, la cancérologie moderne a tâtonné et a défini progressivement des groupes de cancers à l'histologie ou au traitement spécifique. On ne parle plus « du » cancer mais « des » cancers aux multiples « grades » ou « stades ». Ces dichotomies ont peut-être fait perdre de vue l'unité de cette maladie.

Pour la plupart des scientifiques, il semble clair que le cancer est la conséquence de multiples anomalies du génome.

LAURENT SCHWARTZ : Cette théorie n'est pas sans fondement. Dès 1908, un chercheur new-yorkais du nom de Peyton Rous a démontré qu'un virus causait des tumeurs chez le poulet, les sarcomes. Rous a procédé à l'aveuglette puisqu'il n'était pas techniquement en mesure de voir le virus. Attaché à son idée, il a broyé des tumeurs de poulet et les a filtrées. Puis il a injecté la solution obtenue par filtrage à de jeunes poulets qui ont développé un sarcome. Aujourd'hui, on sait que le virus à l'origine de ces cancers, baptisé SRC, s'insère dans l'ADN de la cellule de poulet et provoque sa prolifération. À la fin du XXe siècle, tout semblait valider le rôle majeur du génome dans le cancer, à commencer par la présence de multiples altérations de celui-ci dans la cellule tumorale.

Considère-t-on toujours le rôle du génome comme prépondérant ?

LAURENT SCHWARTZ : Oui, mais aujourd'hui, à l'instar de religieux qui, enfermés dans leur conclave avoueraient leurs doutes, les cancérologues ne sont plus si sûrs de leur *credo*. Le rôle central et unique du génome dans le développement de la maladie cancéreuse est battu en brèche. Quantité de choses nous échappent. Pourquoi, par exemple, un minéral chimiquement inerte comme l'amiante peut-il induire les lésions génétiques ? Des chercheurs ont injecté des cellules tumorales à

une souris. Dans certains cas, ces cellules ont formé des métastases dans le foie. Mais dans d'autres, elles sont allées se loger dans le foie du rongeur et se sont muées en cellules hépatiques normales. Pourquoi ? De même, si le cancer est lié à une anomalie génomique comme le veut le dogme actuel, pourquoi certains cancers naissent-ils sans que le cancérigène, par exemple l'amiante, ne cible le génome ?

La compréhension du mécanisme de prolifération des cellules cancéreuses a pourtant progressé depuis vingt ans. Elle a abouti à des thérapies ciblées qui prolongent la vie des malades...

LAURENT SCHWARTZ : Cela ne signifie pas pour autant que l'on a expliqué le cancer. Ces « avancées » sont d'ailleurs contredites par la mortalité par cancer, toujours très importante. Longtemps nous avons espéré être au milieu du gué. Le progrès était en marche. Mais ce qui a d'abord été soulevé par des professionnels de la révolte a été dit plus récemment de façon explicite par des scientifiques plus conventionnels : nous n'avons pas compris le cancer.

Comment, selon vous, sortir de l'ornière ?

LAURENT SCHWARTZ : En relisant nos hypothèses. En matière de cancérologie, tout ou presque a déjà été dit. Notre espoir est qu'en nous « éloignant de la peinture », en changeant de perspective, nous puissions découvrir le tableau dans son unicité. Perdus dans ce dédale de publications et d'opinions divergentes, la première question - et ce n'est pas la plus simple - est de saisir la définition du cancer. Pour progresser, il est impératif de définir son sujet. La cancérologie ne fait pas exception à la règle. Rien ne sert de construire une fusée si l'on ne peut localiser avec précision la planète à explorer. Pour avancer, il nous faut saisir ce que le cancer a de constant, séparer l'important de l'accessoire.

Qu'est-ce que le cancer a de constant ?

LAURENT SCHWARTZ : Pour moi, c'est l'inflammation chronique. De nombreux cancers commencent par une bronchite chronique, une cirrhose du foie, voire une simple irritation chronique telle que celle causée par l'amiante. Les tissus enflammés sont chauds et douloureux, ils consomment une quantité accrue de nutriments et en particulier de glucose. Cette idée n'est pas neuve. Dès 1920, des chercheurs allemands comprennent le métabolisme cellulaire. Parmi eux, Otto Warburg, un des grands biochimistes d'alors, futur lauréat du prix Nobel, observe que les cellules tumorales consomment une plus grande quantité de glucose que les cellules normales et produisent un excès d'acide lactique. En d'autres termes, elles fermentent. Pourquoi ? Parce qu'il y a un blocage dans les cellules cancéreuses : elles ne tirent que très peu d'énergie du glucose qu'elles consomment. Pour obtenir la même quantité

d'énergie qu'une cellule normale, elles doivent consommer dix-huit fois plus de sucre. Ce dernier n'est pas complètement dégradé. Les déchets de combustion incomplète du glucose s'accumulent et réagissent entre eux. La cellule grossit et en grossissant, elle se divise. Le cancer serait donc une maladie métabolique. Aujourd'hui, tout semble confirmer ces travaux d'Otto Warburg.

Un exemple ?

LAURENT SCHWARTZ : L'imagerie médicale tire parti de l'avidité de la cellule cancéreuse pour le glucose. Pour visualiser une tumeur, un analogue du glucose est injecté dans une veine du patient. Comme le glucose, cette molécule est captée par les cellules cancéreuses. Mais à l'inverse du glucose, elles ne peuvent la digérer. Cette molécule s'accumule donc dans les cellules tumorales, ce qui permet de les mettre en évidence. Cet exemple montre qu'il y a beaucoup à trouver en relisant les travaux scientifiques d'avant-guerre.

En dehors de l'imagerie, les voies ouvertes par Otto Warburg font-elles toujours l'objet de recherches ?

LAURENT SCHWARTZ : Assez peu. Une équipe canadienne a récemment testé l'effet d'une molécule, le dichloroacétate ou DCA, sur les cellules cancéreuses. Cette molécule stimule une enzyme au sein de « l'usine » énergétique de la cellule, la mitochondrie. Testée *in vitro*, elle a provoqué la mort des cellules cancéreuses et *in vivo*, chez le rat, elle a limité la croissance des tumeurs. Mais en dehors de ce résultat, il faut bien avouer que les travaux de Warburg ont été négligés. Tout n'est d'ailleurs pas bon à prendre. À l'image de Copernic, qui disait que la trajectoire des planètes autour du soleil formait un cercle et non une ellipse, Warburg a commis des erreurs. Il a, par exemple, dit que les cellules cancéreuses possédaient des mitochondries déficientes. Or, on sait aujourd'hui que ces petites « usines » énergétiques fonctionnent. Des travaux ultérieurs, menés par des élèves de Warburg, montrent que c'est le système de transport du glucose vers la mitochondrie qui est malade. Cela expliquerait pourquoi la cellule cancéreuse tire si peu d'énergie du sucre qu'elle absorbe. Quoi qu'il en soit, le gros de la théorie de Warburg est bon mais cela a été oublié. Avec mon équipe, nous sommes donc revenus à la lecture de ces anciens, tel Warburg. Ces scientifiques ont été négligés, et leurs œuvres ont été interrompues puis oubliées. On apprend beaucoup de choses simplement en lisant ce que les autres ont publié. Essayer de les remettre à l'ordre du jour serait probablement plus révolutionnaire et par là plus éclairant que de nombreuses expériences coûteuses. Il faut simplifier et ordonner les connaissances accumulées jusqu'à présent. Le véritable enjeu de la science est là.

C'est une démarche peu classique.

LAURENT SCHWARTZ : La science ne peut vivre que hors des sentiers battus. Et toute l'expérience historique montre que l'argent n'est pas le paramètre limitant. Ce qui manque le plus aujourd'hui, ce sont des concepts testables et simples.

Et en attendant, que peut-on faire ?

LAURENT SCHWARTZ : Deux attitudes sont possibles : s'occuper des gens qui souffrent avec les armes dont on dispose, ce que nous faisons à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et ailleurs. L'autre attitude, non contradictoire, consiste à trouver d'autres « schémas », d'autres façons d'expliquer cette maladie. Comprendre le cancer, c'est aussi saisir une des facettes de la vie. Aujourd'hui, la recherche est en panne, ce ne sera pas toujours le cas. L'avenir nous réserve peut-être d'heureuses surprises.

Propos recueillis par Sophie Coisne