

Sonveaux : « Des millions de vies peut-être sauvées »

- ▶ Une molécule bloque le développement des métastases.
- ▶ Son usage est sans danger chez l'humain.
- ▶ Il faudra au moins 5 à 7 ans pour une commercialisation.

ENTRETIEN

Le professeur Pierre Sonveaux dirige une équipe de l'Institut de recherche expérimentale et clinique de l'UCL. Il n'a pas 40 ans, mais a déjà cerné de près certains mécanismes-clé du cancer. Sa dernière découverte ? Une molécule qui bloque le développement des métastases (*Le Soir* du 24 juillet). Pas un tiers, ni la moitié : potentiellement toutes les métastases ! Attention : cela ne marche, pour l'instant, que chez la souris. Mais aussi, de manière aussi efficace, sur des tumeurs humaines greffées chez des souris. Autre chance : le médicament a déjà été testé sans danger chez les humains. Au moins trois ans de gagnés. Surtout, le professeur Sonveaux est convaincu qu'il frappe la métastase avant même qu'elle se développe et très tôt dans l'histoire de la maladie. En fait, avec un « inhibiteur de superoxyde », il bloque la centrale d'énergie de la cellule quand (et seulement si) celle-ci commence à déraiper. Sonveaux est convaincu de pouvoir potentiellement sauver 24.000 des 27.000 vies que le cancer fauche en Belgique chaque année. 9 vies sur 10. La proportion des cancers qui ont été mortels parce que métastatiques. Un potentiel de millions de vies sur la planète. Une seule question s'impose : quand pourra-t-on sauver des vies avec les « inhibiteurs de superoxyde »... en toute sécurité et efficacité ? « *Donnez-moi au moins 5 ans* », répond-il.

Vos résultats suscitent l'enthousiasme. Peut-être trop. Est-il possible qu'une « vraie » tumeur humaine ne réagisse pas de la même manière positive à ce nouveau traitement qu'une tumeur humaine greffée sur une souris ?
Oui, parce que pour que la greffe soit

possible, il faut administrer des immunosuppresseurs aux souris. Mais le traitement fonctionne aussi sur des tumeurs de souris qui disposent de leur système immunitaire normal. Dans ce cas, il s'agit d'un mélanome, un cancer particulièrement agressif. On a donc de bonnes raisons que penser que l'immunité n'influence en rien l'efficacité du traitement. Mais le pas à franchir entre la souris et l'homme est encore grand. Notamment à cause de la métabolisation : tout médicament va être complètement désactivé par l'organisme au fil du temps. Mais la façon dont la souris et l'homme désactivent un médicament est fort différente. Le temps d'action du médicament peut donc être très variable. Une souris n'est pas un homme. Un rongeur n'est pas un homme.

De plus, l'essai sur les souris n'a duré que quelques semaines...

En recherche, on aime bien disposer de résultats assez rapidement. Et, effectivement, le cancer chez une souris se développe franchement plus vite que chez un homme. Ce qui permet de voir les choses plus vite. Mais c'est aussi une limite des modèles. Il vaut donc vérifier que quand le cancer progresse moins vite, comme dans la réalité des patients humains, on enregistre des résultats similaires.

Quand pouvez-vous imaginer que ce traitement pourrait être disponible ?

Seule l'industrie pharmaceutique possède aujourd'hui les moyens de procéder aux essais cliniques aptes à établir définitivement l'efficacité de ces molécules et à les amener au patient dans le monde entier. Nous ne pourrions pas nous-mêmes aller au bout de ce processus. Mais il nous reste encore du pain sur la planche. Dans ce cas-ci, la phase 1 des essais est déjà faite. C'est la phase où l'on vérifie la toxicité. Puisque ce composé est développé pour traiter des maladies comme Parkinson et l'hépatite C, on sait à quelle dose on peut utiliser le médicament chez l'homme sans effet toxique majeur. A l'UCL, si l'industrie décide de collaborer, nous souhaiterions faire des essais de « phase deux prospective », où l'on traite une vingtaine de patients.

Soit qui ont une tumeur bien caractérisée. Soit plusieurs types de cancers différents, afin de découvrir si ce médicament peut aussi agir pour d'autres cancers, ce que nous suspectons. Pour choisir, on doit refaire les essais chez la souris pour étendre le panel de tumeurs potentiellement ciblées. Si l'industrie pharma pense surtout en termes de marché, nous pensons davantage en termes de vies. Mais les deux peuvent se rejoindre : le cancer du poumon est l'un des cancers les plus mortels, mais donc potentiellement un des marchés les plus larges. On va donc tester MitoQ dans le cancer du poumon métastatique. Mais aussi sur le cancer du côlon, de la prostate, des ovaires... Si mon équipe obtenait l'info que cette famille de molécules fonctionne contre les cancers les plus fréquents et qui coûte le plus de vies chez les personnes jeunes, c'est un large marché pour l'industrie pharma. Et si elles sont jeunes, cela veut dire que la chance que le

traitement soit remboursé par les différentes sécurités sociales est élevée. C'est cynique, mais c'est comme cela.

Les firmes vous verseront un pourcentage pour vos recherches suivantes ?

Ce n'est pas prévu à ce stade. Nous ne sommes pas inventeurs de la molécule, nous essayons seulement de prouver qu'elle peut potentiellement sauver des vies. C'est notre objectif final. Il est évident qu'il faut de l'argent pour financer les recherches. Après la phase prospective que nous pouvons mener et l'étude sur les autres types de cancer que nous pouvons faire nous-mêmes, on peut utiliser ces données pour convaincre les firmes pharmaceutiques d'investir à long terme sur cette molécule. Aller vite, c'est important.

Le temps, c'est de la vie ?

Plus on détecte un cancer tôt, davantage on a des chances de pouvoir le guérir. Les métastases apparaissent en général tardivement dans le cancer. Cela veut dire que, quand on détecte un cancer, on peut souvent prédire si la personne est à risque d'avoir des métastases, sur base de la signature génétique de la tumeur.

Mais, aujourd'hui, même si on identifie le risque, on ne peut proposer aucun traitement spécifique. Le médecin soigne la tumeur primaire avec les moyens actuels, chirurgie, chimio, radio et hormonothérapie. Mais il n'a pas toujours le contrôle sur la survie des métastases. Donc, s'il y a une ou deux métastases qui vont se loger à quelques endroits et qu'elles sont gérables, cela ne signifie pas nécessairement une condamnation parce qu'on peut aboutir à une rémission. Mais si de nombreuses métastases vont se loger dans des organes importants et dans des endroits difficiles à atteindre par la médecine, par exemple le cerveau, le pancréas ou le rein, c'est une des pires situations à laquelle on peut être confronté.

Vous continuez aussi sur les souris ?

Bien souvent, des patients cancéreux reçoivent aussi d'autres traitements. Il est important de voir dans quelle mesure cette nouvelle famille de molécules interfère ou pas avec les traitements cancéreux les plus courants. C'est une chose qu'il faut étudier sur des modèles de souris qui sont aussi traitées avec plusieurs produits. Parce qu'on doit conserver l'efficacité de la chimio et de la radiothérapie. Et rajouter ces inhibiteurs de superoxyde en plus. Parce que chimio et radiothérapie ciblent peut-être aussi des fonctions de la mitochondrie. Il faut vérifier quelle sera l'interaction de ces différents traitements, s'ils s'épaulent, s'ajoutent...

Le composé MitoTempo agit radicalement sur les mélanomes. En haut, des cellules qui produisent trop de superoxyde. En bas, le produit a nettoyé la cellule des tumeurs. © UCL ET DALIMONTE.

ou se contrecarrent. Les premiers résultats sont encourageants et montrent que les inhibiteurs de superoxyde sont compatibles avec les chimiothérapies les plus courantes pour le cancer du sein.

Votre annonce a amené de nombreuses réactions. Des patientes qui veulent recevoir le traitement. Et beaucoup de gens qui veulent vous aider.

Pour ceux qui veulent aider cette recherche à l'UCL, il est possible de faire un don à la Fondation Louvain en mentionnant « métastases ». Aucun euro ne m'est personnellement destiné, évidemment. Mais je dois pour l'instant décevoir les patientes, hélas. Car au mieux ces phases d'essais cliniques ne pourront commencer que dans quelques mois. Nous pourrions faire la phase prospective avec des patientes volontaires, mais ce sera en fonction du profil particulier de leur maladie, afin que cela éclaire au mieux nos recherches et en fonction des critères imposés par les firmes pharmaceutiques. L'avenir reste incertain.

Si tout va bien, il faudra un an pour convaincre les firmes pharmaceutiques et leurs investisseurs de commencer le test prospectif pour vérifier les résultats et être sûr que cela fonctionne aussi bien sur l'homme que sur la tumeur humaine greffée sur la souris. Ensuite, environ

deux ans avant le début de tests à grande échelle. La phase 2b, ce sont des centaines de patients, la phase 3, des milliers dans plusieurs pays dans le monde, dans des dizaines de centres de traitement du cancer. Il faudra aussi un peu de recul pour publier les résultats de manière robuste. Ce sera donc au total de cinq à sept ans avant de commencer la commercialisation du traitement.

Mais est-ce que certaines équipes n'ont pas déjà mis au point des produits qui gèlent la prolifération des métastases ?

C'est la première fois qu'on propose au niveau mondial quelque chose qui empêche la survenue des métastases. Il y a des équipes qui travaillent sur des mécanismes, comme la transition épithélio-mésenchymateuse. D'autres travaillent sur les métalloprotéases matricielles, notamment à l'ULg, pour empêcher la migration des cellules métastatiques. Mais cela n'a pas encore abouti à un traitement. Nous essayons de cibler la cause, très en amont. Et c'est clairement le superoxyde qui semble être à la base de tout. La solution, c'est sans doute les inhibiteurs de superoxyde pour bloquer la plupart des voies de signalisation qui, en aval, provoquent des métastases. Ici, on espère vraiment être à la racine du problème. Et c'est pour cela que nous osons affirmer que nous avons vraiment l'espoir d'empêcher 24.000 morts par an en Belgique. ■

**Propos recueillis par
FRÉDÉRIC SOUMOIS**

ÉPIGLÉ

Et, après-demain, une utilisation préventive ?

Les deux produits testés, MitoTempo et MitoQ, sont deux composés qui régulent les mitochondries. Peut-on en imaginer d'autres qui auraient le même effet et encore plus efficaces ? « Certainement. Ce qu'on cible, c'est le superoxyde produit dans les mitochondries, explique Pierre Sonveaux. Pour cibler la mitochondrie, on peut utiliser une astuce chimique en greffant du triphenylphosphonium, une molécule qui sert de porte d'entrée au cœur de la mitochondrie. Mais on peut l'associer sur différentes molécules qui sont capables d'inactiver le superoxyde. Avec le Tempo, mais aussi avec le Q, c'est-à-dire l'enzyme Q10. Et on peut imaginer d'autres anti-oxydants à greffer avec cette porte d'entrée. Le champ est théoriquement très vaste. Et on pourrait constater que des anti-oxydants sont plus adaptés contre certains cancers. La beauté de la chose avec MitoTempo et MitoQ, c'est qu'ils agissent non seulement dans la mitochondrie, mais qu'ils ne sont activés que quand celle-ci fonctionne mal et produit le superoxyde en excès. Quand ils ne sont pas nécessaires, ils ne fonctionnent pas. Au cœur de la mitochondrie, il y a une chaîne respiratoire, un ensemble de protéines qui servent à faire passer les électrons, ce qui lui permet de produire de l'énergie. Dans le cas où cette chaîne respiratoire est trop alimentée, des électrons commencent à fuir. Même chose si on crée un goulot d'étranglement. C'est dans ces deux situations que les agents comme MitoTempo et MitoQ sont activés, précisément par les électrons qui fuient. » Mais si la dysfonction de la mitochondrie se révèle comme la cause réelle de la métastase, cela aurait-il un sens de donner préventivement cette molécule à tous les patients chez qui on a détecté un cancer primaire ? « C'est une des choses que l'on veut déterminer, répond Pierre Sonveaux. Seuls des essais cliniques pourront le prouver. »