



NOBEL DE MÉDECINE

UNE AVANCÉE MAJEURE DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER RÉCOMPENSÉE

L'AMÉRICAIN JAMES P. ALLISON ET LE JAPONAIS TASUKU HONJO ONT DÉVELOPPÉ DE NOUVELLES STRATÉGIES PERMETTANT AU SYSTÈME IMMUNITAIRE D'ATTAQUER ET DE TUER LES CELLULES CANCÉREUSES

SYLVIE LOGEAN

@sylvielogean

«**C**'est l'étincelle qui a mis le feu aux poudres! Ces avancées ont radicalement changé notre manière de prendre en charge le cancer.» Olivier Michielin, médecin-chef de la division d'oncologie personnalisée analytique du CHUV et spécialiste du cancer de la peau, ne cesse de voir, dans sa pratique quotidienne, le changement de paradigme que représentent les découvertes récompensées, ce lundi 1er octobre, par le Prix Nobel de physiologie ou médecine. Ce dernier a, cette année, été attribué conjointement à l'Américain James P. Allison et au Japonais Tasuku Honjo pour leurs travaux sur les *checkpoints* CTLA-4 et PD-1.

Dotés de noms pour le moins barbares, ces deux récepteurs jouent un rôle clé dans le fonctionnement du système immunitaire, en agissant comme des freins positionnés à la surface des lymphocytes T (une forme de globule blanc). Si CTLA-4 et PD-1 sont ainsi capables d'éviter une réponse excessive du système immunitaire, et donc la destruction auto-immune de cellules ou de tissus sains, ils représentent également l'un des moyens par lesquels les tumeurs parviennent à se développer.

En étudiant le mécanisme de ces deux protéines, Allison et Honjo sont parvenus, chacun de leur côté, à mettre au point des stratégies pour contrecarrer les effets de CTLA-4 et PD-1, permettant

ainsi au système immunitaire d'attaquer et de tuer les cellules cancéreuses de manière beaucoup plus efficace. De ces travaux découle la mise au point d'une nouvelle classe de médicaments appelés «inhibiteurs de checkpoint».

«L'immunothérapie, dont le but est de stimuler les capacités intrinsèques du système immunitaire contre le cancer, existait déjà avant ces recherches. Mais ces deux molécules constituent une révolution, s'enthousiasme Olivier Michielin. Lorsque j'ai commencé ma carrière, le seul moyen de traiter le mélanome métastatique [un cancer très invasif de la peau ou des muqueuses, ndlr] était la chimiothérapie, avec des résultats très mitigés. Désormais, quasiment tous les patients sont traités par inhibiteurs de checkpoint et 40% présentent des résultats extrêmement favorables sur le long terme. Cela nous a offert une capacité à contrôler la maladie sans précédent.»

L'introduction des traitements par inhibiteurs de checkpoint résonne de manière particulière en Suisse, l'un des pays les plus touchés – juste après l'Australie – par le mélanome métastatique.

De son côté, Bridget Lumb, présidente de la Société anglaise de physiologie, a également souligné, dans un communiqué, l'importance de ces recherches: «Les travaux conduits par Allison et Honjo ont transformé notre compréhension de la façon dont le sys-

tème immunitaire peut être utilisé pour contrôler les tumeurs. Cela a conduit au développement d'une nouvelle forme de traitements offrant aux patients un réel espoir. Ces thérapies sauvent déjà des vies et ont le potentiel d'en sauver beaucoup d'autres dans les années à venir.»

Si elles sont aujourd'hui encensées, les

«**Ces avancées
ont changé notre
manière de prendre
en charge le cancer**»

OLIVIER MICHIELIN

MÉDECIN-CHEF DE LA DIVISION
D'ONCOLOGIE PERSONNALISÉE
ANALYTIQUE DU CHUV

approches développées par les deux Prix Nobel n'ont pas toujours reçu un accueil aussi favorable, notamment par l'industrie pharmaceutique qui n'y voyait pas grand intérêt au début de leur développement dans les années 1990. James P. Allison, dans son laboratoire de l'Université de Californie, avait pourtant montré des résultats remarquables sur la souris. Il aura fallu beaucoup de ténacité au chercheur pour parvenir à ce que des



Tasuku Honjo [en haut] et James P. Allison. [REUTERS]

essais cliniques sur l'être humain soient conduits. Mais pour quel résultat! En 2010, une étude de grande ampleur a mis en lumière des effets jamais observés sur certains patients atteints de mélanomes

métastatiques, à savoir une régression complète de la maladie.

EFFETS SPECTACULAIRES

L'introduction des traitements par inhibiteurs de checkpoint résonne de manière particulière en Suisse, l'un des pays les plus touchés – juste après l'Australie – par le mélanome métastatique. Actuellement, on estime qu'un Suisse sur cinquante est concerné par cette affection et, jusqu'à peu, l'espérance de vie des patients dépassait rarement une année.

L'approche développée par les lauréats du Prix Nobel a donc radicalement changé la donne: «Les inhibiteurs de checkpoint PD-1, développés à la suite des travaux de Tasuku Honjo, ont d'entrée de jeu donné des résultats spectaculaires lors des essais cliniques, souligne Olivier Michielin. En quelques semaines, il est déjà possible d'observer des effets sur les patients répondant au traitement, ils se sentent mieux, les lésions sur la peau montrent aussi des signes de régression.»

Injectés par intraveineuse toutes les deux à trois semaines, les anticorps de synthèse développés sur la base des travaux pionniers d'Allison et Honjo sont

capables d'aller se coller sur les récepteurs CTLA-4 et PD-1, afin d'inhiber leur action. Cette forme de thérapie a également montré de bons résultats, entre autres, sur le cancer du poumon, du rein et de la vessie ou du foie.

Moins toxique qu'une chimiothérapie, cette approche n'en est pas moins dépourvue d'effets secondaires, le risque majeur étant que les globules blancs attaquent les tissus sains. Des atteintes de plusieurs organes ont ainsi été observées. «Cela nous demande d'être particulièrement attentifs pour pouvoir réagir précocement, explique Olivier Michielin. Lorsque l'on arrête un traitement classique, on stoppe de facto sa toxicité, mais avec les inhibiteurs de checkpoint, les lymphocytes T sont programmés de façon à attaquer tant que l'ennemi n'est pas détruit. Il y a heureusement des moyens de neutraliser ce processus.»

De nouvelles études sont aujourd'hui conduites pour améliorer encore ces traitements et réduire leurs effets secondaires. D'autres s'intéressent aux bénéfices d'une combinaison des deux molécules. Les résultats semblent déjà prometteurs.