



«C'est la révolution que l'on attendait contre le cancer»

PAR FABRICE DELAYE Alors que le CHUV inaugurera bientôt un centre de recherche dédié, le professeur Olivier Michielin explique comment les immunothérapies font reculer la deuxième cause de décès en Suisse.

SITUÉ AU CŒUR du Centre hospitalier universitaire vaudois, Agora sera inauguré en octobre prochain. Ce centre, qui va devenir le fer de lance de la recherche contre le cancer dans l'arc lémanique, est le fruit d'un partenariat entre la Fondation ISREC – maître d'ouvrage – et le CHUV, l'Université de Lausanne, l'EPFL, le Ludwig Institute for Cancer Research, les HUG et l'Université de Genève. Il rassemblera plus de 300 médecins praticiens, chercheurs en sciences de la vie et technologues spécialistes de l'imagerie médicale comme de l'analyse des données. Médecin chef de la division d'oncologie personnalisée analytique et chef adjoint de la consultation du mélanome du CHUV, Olivier Michielin incarne cette génération de médecins translationnels avec un pied dans la recherche et l'autre dans la clinique. Il a accepté d'expliquer la révolution en cours dans la lutte contre le cancer dont Agora sera le pivot en Suisse romande.

Après les radiothérapies, les chimiothérapies et les thérapies ciblées, les espoirs de lutter efficacement contre le cancer se concentrent aujourd'hui sur les immunothérapies, pourquoi?

C'est la révolution qu'on espérait vivre. Les résultats cliniques sont si spectaculaires pour certaines pathologies que c'en est au point que pour une fraction des patients, on ne mesure plus leur survie en mois mais en années. Avec la possibilité que certains soient même guéris, même si nous n'avons pas assez de recul pour l'affirmer à l'heure actuelle.

Pourtant les immunothérapies ne sont pas encore utilisées en première ligne par les oncologues...

C'est en train de changer. Dans le cas du mélanome et de plus en plus des cancers du poumon, ainsi que dans bien d'autres

pathologies, les immunothérapies deviennent le premier traitement. On a des bénéfices sur le long terme incroyables dans le mélanome. Certains patients sont stabilisés depuis cinq, voire dix ans. Et peut-être qu'ils ne récidiveront jamais. Ce sont des résultats que je n'aurais jamais espéré voir il y a quelques années.

Qu'est-ce qui explique cette efficacité et cette durabilité?

Il y a plusieurs raisons. L'explication la plus simple est que quand vous faites une chimiothérapie ou une thérapie ciblée, vous avez un médicament qui cible les cellules tumorales. Cela dit, quelques jours après le traitement, il n'y a plus rien. Avec les immunothérapies, vous stimulez des globules blancs qui ont une capacité de division et de régénération et qui, de plus, vont avoir un effet mémoire. Le traitement va vous immuniser contre votre cancer, un peu comme vous êtes immunisé contre une grippe que vous avez déjà eue.

Pourquoi le système immunitaire ne peut-il pas tout seul empêcher ces cancers de se développer?

C'est ce qu'il fait. Mais à force de mutations, les cellules tumorales parviennent à se rendre invisibles aux globules blancs. C'est même une des caractéristiques principales des cancers que d'échapper au système immunitaire. Cela se fait par différents moyens, comme d'exprimer sur les cellules tumorales de petites antennes que l'on trouve normalement dans certains tissus sains et qui sont destinées à empêcher que les cellules du système immunitaire les attaquent. A partir de la découverte de ce piratage de la biologie, on a trouvé des cibles moléculaires, des protéines comme le PD-1 (Programmed cell death protein 1) que l'on antagonise avec des anticorps

spécifiques. Avec cette approche, le système immunitaire est à nouveau capable d'attaquer les cellules mutées du cancer et les détruit.

Et il n'est donc pas nécessaire de réintroduire régulièrement ces anticorps?

Non, pas dans tous les cas, et c'est la beauté du geste. Ces anticorps permettent au système immunitaire de se reprogrammer. Les globules blancs reprennent leurs fonctions et tuent les cellules cancéreuses. Leur élimination redevient naturelle et systémique. Dans certains cas, toutefois, les anticorps ne peuvent pas être arrêtés. Il nous reste beaucoup à comprendre!

Combien y a-t-il d'immunothérapies utilisées?

En clinique, on utilise surtout celles qui bloquent la protéine PD-1 ou une molécule qui lui est associée (PD-L1). Mais il y en a toute une kyrielle qui arrivent avec entre 10 et 20 cibles dans un avenir proche. On pense qu'on va les utiliser en combinaison avec ces anti PD-1.

Parce que ces derniers marchent bien avec le mélanome et le cancer du poumon, mais pas avec d'autres tumeurs?

En fonction des cancers, le mécanisme d'échappement au système immunitaire n'est pas forcément le même. Les PD-1 et PD-L1 sont importants dans le mélanome et le poumon, moins dans d'autres cancers. S'ajoute à cela l'immunogénicité des cancers. Autrement dit, un cancer est-il identifiable une fois que tous les mécanismes d'échappement ont été enlevés? La réponse tient notamment au nombre de mutations. Plus il y en a, plus les cellules cancéreuses seront visibles par le système immunitaire. Le tabac en provoque beaucoup alors que le cancer du

cerveau en a peu. Ce qui ne veut pas dire qu'il ne répondra pas à terme à des immunothérapies.

Ces thérapies sont très différentes des médicaments classiques. Sont-elles développées par la pharma?

«CERTAINS PATIENTS SONT STABILISÉS DEPUIS CINQ, VOIRE DIX ANS, ET PEUT-ÊTRE QU'ILS NE RÉCIDIVERONT JAMAIS»



«Les résultats cliniques des immunothérapies sont spectaculaires», relève le professeur Olivier Michielin.

Les études cliniques pour valider ces produits coûtent des centaines de millions de francs, et c'est difficile de les faire sans la pharma. L'académique a son mot à dire dans la recherche de base mais aussi dans le développement des stratégies thérapeutiques. Des dizaines d'études cliniques sont initiées par le CHUV soit avec des partenaires pharmas, soit pour des straté-

gies particulières que nous essayons de pousser pour nos propres découvertes. Le groupe de George Coukos, chef du département d'oncologie UNIL CHUV et directeur du Ludwig Institute for Cancer Research Lausanne, a ainsi développé ses propres études autour des cellulotherapies qui consistent à extraire certaines cellules immunitaires endormies dans les tumeurs

et à les booster avant de les réinjecter pour qu'elles fassent leur travail d'élimination des cellules cancéreuses.

De nouveau une approche quasi naturelle. Est-ce de nature à limiter les effets secondaires indésirables?

Rien n'est plus spécifique qu'un globule blanc. Sa capacité à se diriger contre la bonne cible est phénoménale. Cela dit, ces immunothérapies ne réveillent pas que les lymphocytes spécifiques aux cancers. On peut en réveiller d'autres, avec le risque de déclencher des attaques auto-immunes. Ce sont des thérapies qui demandent pas mal de connaissances de la gestion des effets secondaires au niveau clinique.

D'où l'idée de rapprocher la recherche et les soins cliniques avec Agora?

Agora va mettre sous le même toit les chercheurs et les cliniciens qui ont besoin de leurs expériences mutuelles pour faire avancer l'oncologie de demain et la personnalisation, qui est une des grandes percées actuelles. Avec la personnalisation, on mesure énormément de choses. Pensez qu'un étage entier d'Agora va rassembler ces analyses statistiques allant du séquençage à l'imagerie. De l'autre côté, nous standardisons les dossiers électroniques des patients au sein du CHUV pour savoir comment ils ont répondu à tel traitement. En croisant ces données avec celles issues des analyses biologiques et de l'imagerie, nous allons pouvoir commencer à prédire l'efficacité et la toxicité d'un traitement afin de guider les choix thérapeutiques.

Comment Agora sera connecté avec les besoins des patients et de leurs médecins traitants?

Nous avons déjà créé avec les HUG un «tumor board» qui met en réseau de nombreux spécialistes de l'oncologie en Romandie afin de discuter et d'interpréter les données moléculaires complexes pour faire des propositions de traitements. Nous venons de lancer un projet national, le Swiss Personalized Health Network, afin de mutualiser les données de la médecine personnalisée. La population suisse est très stable. Nous avons donc l'espoir d'en tirer des informations qui nous disent quelle est la séquence de traitement la plus efficace pour un patient donné sur le long terme. C'est une autre révolution qui arrive parce que cela va nous permettre de déterminer, sur des bases moléculaires, les populations chez lesquelles les traitements auront des taux de succès importants. ■