

«Les nouveaux traitements contre le cancer sont de plus en plus efficaces»

Chef du service d'oncologie aux Hôpitaux universitaires de Genève, le professeur Pierre-Yves Dietrich a reçu en juin le titre de chercheur de l'année en cancérologie. Son credo? Lutter contre les tumeurs du cerveau grâce à un vaccin thérapeutique.

De quoi parle-t-on?

Trop souvent fatales, les tumeurs du cerveau ont longtemps donné du fil à retordre aux chercheurs en cancérologie. Pour essayer d'en venir à bout, le professeur Pierre-Yves Dietrich et son équipe planchent depuis une vingtaine d'années sur un nouveau concept thérapeutique visant à exploiter au mieux notre propre système immunitaire.

Vous venez de recevoir un prix. De quoi être fier, non?

Bien sûr, une telle reconnaissance fait toujours plaisir. C'est très agréable, pour mon équipe et moi-même, d'être perçus ainsi aux Etats-Unis, d'autant que nous n'avons pas postulé pour ce prix: c'est la fondation *The Gateway for Cancer Research* qui nous a sélectionnés. Cela récompense vingt ans de travail en souterrain, auquel une quarantaine de personnes ont collaboré. C'est donc vraiment un succès d'équipe. Et le soutien financier qui accompagne le prix va nous permettre de lancer nos premières études cliniques et de passer d'une longue phase de recherche en laboratoire à l'exploration d'un nouveau concept thérapeutique auprès des patients.

Expliquez-nous donc ce nouveau concept thérapeutique...

C'est assez complexe. Il s'agit d'abord de bien comprendre de quoi nous parlons. Notre recherche porte sur le traitement des tumeurs cérébrales, principalement

les gliomes. Dans sa forme la plus virulente, qui est malheureusement la plus fréquente, il s'agit d'une maladie incurable. Les patients qui en souffrent subissent une dégradation progressive de leurs fonctions neurologiques, comme marcher, parler, aimer, etc. Les traitements conventionnels (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, traitement anti-angiogéniques) ont certes connu des progrès et permettent de rallonger, dans certains cas, l'espérance de vie de quelques années, mais nous sommes encore très démunis face à cette maladie.

Vous proposez donc une nouvelle forme de traitement?

Depuis une cinquantaine d'années, chercheurs et médecins caressent le rêve de pouvoir utiliser le système immunitaire pour traiter les maladies cancéreuses, comme nous le faisons déjà pour lutter contre les agresseurs externes que sont les bactéries ou les virus. Ce concept a mûri au fil des décennies et nous savons désormais que notre système immunitaire peut également nous défendre contre les dangers internes, tels que les tumeurs. Dans des circonstances idéales, il est capable de reconnaître les cellules qui deviennent anormales et de les détruire. C'est d'ailleurs ce qui se passe de manière régulière dans votre corps et dans le mien. Il arrive en revanche que le système soit dépassé ou insuffisant, la tumeur développant de multiples mécanismes pour échapper au contrôle: c'est dans ces cas-là qu'un cancer se développe. L'immunothérapie consiste à exploiter nos propriétés naturelles, à aider notre système immunitaire à faire son travail. Ce type de traitement

est notamment utilisé contre les mélanomes, ou cancers de la peau.

Vous essayez donc d'appliquer la même thérapie aux tumeurs cérébrales.

Oui. Mais lorsque nous avons commencé à travailler sur ce projet, il existait un obstacle majeur. Voyez-vous, si nous voulions utiliser les lymphocytes, cette catégorie de globules blancs capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales, il fallait que nous soyons sûrs qu'ils ne s'attaquent pas également aux cellules saines. Dans la prostate, ce genre de dérapage ne prête pas trop à conséquence, mais dans le cerveau, nous n'avons pas droit à l'erreur! Une étape nécessaire – et la plus difficile – pour démarrer notre étude était donc d'identifier les antigènes des gliomes.

Les antigènes, c'est-à-dire?

C'est ce qui permet justement aux lymphocytes de reconnaître les cellules tumorales. Une cellule normale est recouverte d'environ 50 000 antigènes. Pour simplifier, on peut voir ça comme 50 000 petits drapeaux de toutes les formes et toutes les couleurs. Or, quand une cellule devient tumorale, deux ou trois de ces petits drapeaux changent. L'axe principal de notre recherche ces dernières années était donc d'identifier les drapeaux présents sur les cellules tumorales et absents des cellules normales. L'équivalent donc de chercher une aiguille dans une botte de foin! Dans le cadre d'une collaboration avec une équipe allemande, nous sommes finalement venus à bout de cet obstacle.

Et quelles seront les étapes suivantes?



Bio express

Médecin-chef du service d'oncologie aux HUG et professeur ordinaire à la Faculté de médecine de Genève, Pierre-Yves Dietrich est né le **26 avril 1958** à Fribourg. D'origine suisse et française, il a suivi sa formation entre sa ville d'origine, la Cité de Calvin et l'Institut Gustave Roussy de Villejuif. Il a également obtenu un diplôme d'immunopathologie à l'Institut Pasteur à Paris. En **1994**, il a créé le laboratoire d'immunologie des tumeurs, qu'il dirige encore aujourd'hui et dont le but est de mieux comprendre les règles de la réponse immunitaire antitumorale dans le cerveau et de construire sur ces bases des stratégies thérapeutiques expérimentales. Auteur de nombreuses publications, il est marié et père de deux enfants.

«Il ne s'agit pas d'un vaccin préventif mais thérapeutique»

Nous avons développé deux approches. La première, c'est le vaccin thérapeutique: nous allons injecter des bouts de tumeurs, en l'occurrence ces fameux petits drapeaux qui ne se trouvent que sur les cellules tumorales, en espérant ainsi déclencher une réaction du système immunitaire et permettre aux lymphocytes de mieux traquer leur cible.

N'est-il pas dangereux d'injecter une tumeur à un patient?

Non, car il ne s'agit pas de cellules entières, mais de composantes infimes. Il

n'y a donc aucun risque. C'est comme lorsqu'on injecte une partie d'une bactérie pour un vaccin traditionnel. La seule différence, c'est qu'il ne s'agit pas ici d'un vaccin préventif mais thérapeutique.

Ce nouveau vaccin sera-t-il bientôt prêt à l'emploi?

Non. Il y a encore de nombreux obstacles à franchir avant de pouvoir déterminer son efficacité, ainsi que l'impact qu'il aura sur les patients. Mais nos connaissances théoriques sont à présent suffisantes pour nous lancer dans une première étude clinique, qui débutera dès que nous aurons obtenu l'aval de Swissmedic et qui devrait durer entre dix-huit mois et deux ans. Mais nous ne sommes bien évidemment plus les seuls à travailler sur le sujet. Comme nous avons réussi à contourner un obstacle important, d'autres laboratoires ont pris le relais. Une compétition va donc avoir lieu, au sens le plus positif du terme. Il faudra



En jaune:
une cellule
cancéreuse
et des lym-
phocytes T
(en rose)

Le cancer en Suisse

- Chaque année, 35 000 nouveaux cas sont diagnostiqués et 16 000 personnes meurent du cancer.
- Le cancer, tous types confondus, fait davantage de victimes chez les hommes que chez les femmes.
- Le cancer le plus répandu: chez l'homme: la prostate
chez la femme: le sein
- Le cancer le plus meurtrier: chez l'homme: le poumon
chez la femme: le poumon

probablement une dizaine d'années de recherches pour définir quel pourra être le bénéfice de cette approche pour les patients.

Vous parliez également d'une deuxième approche...

Oui, mais elle relève pour l'heure davantage du registre de la science-fiction, même si les progrès technologiques nous ont permis de faire un grand pas en avant. Il s'agit cette fois-ci de prélever les lymphocytes du patient et de les modifier génétiquement pour qu'ils disposent en surface d'un récepteur qui reconnaisse très sélectivement les fameux drapeaux. On en fait finalement des lymphocytes à tête chercheuse. Nous sommes déjà venus à bout de cette étape, mais uniquement en laboratoire. L'idée serait ensuite de les multiplier en laboratoire et de les réinjecter au patient, mais cela demande énormément de moyens. A terme, cette approche de thérapie cellulaire serait complémentaire au vaccin thérapeutique: d'une part on fournirait à l'organisme des soldats à tête chercheuse, d'autre part on les boosterait à l'aide du vaccin.

Outre l'immunothérapie, quelles sont les nouvelles armes pour lutter contre le cancer?

Il y en a d'innombrables actuellement et c'est cela qui est fascinant! La plupart des nouveaux concepts de traitement sont basés sur une meilleure compréhension de la biologie. L'un d'entre eux

consiste par exemple à empêcher la tumeur de construire ses propres vaisseaux sanguins lui permettant de se nourrir et donc de grandir. Mais il est difficile de résumer tout cela en peu de mots. Ce qu'il faut retenir, c'est que ces traitements sont de plus en plus efficaces et, on l'espère, de moins en moins toxiques.

Est-ce une impression ou les gens développent-ils davantage de cancers qu'auparavant?

C'est avant tout une impression, liée notamment au vieillissement de la population: le cancer est souvent la maladie d'une cellule vieillissante. Par ailleurs, les patients atteints du cancer vivent plus longtemps avec leur maladie alors qu'ils mouraient assez rapidement il y a encore une vingtaine d'années. Enfin, le thème est moins tabou dans notre société. Il est vrai que la fréquence de certains cancers augmente (lymphomes, thyroïde), tandis que celle d'autres diminue (estomac, dans nos sociétés). Cela dit, l'environnement joue un rôle certain et il est de plus en plus évident que certains lymphomes par exemple sont liés à des agents infectieux.

Pensez-vous que nous viendrons un jour à bout du cancer?

Impossible de le dire. Il y a et il y aura des progrès fantastiques, mais le nombre d'adversaires est immense...

Entretien: Tania Araman

Photos: Nicolas Righetti-Rezo / Keystone

**Pierre-Yves Dietrich:
«Aujourd'hui, les patients atteints du cancer vivent plus longtemps avec leur maladie.»**

Lutte contre le cancer

Fondée il y a une vingtaine d'années, «The Gateway for Cancer Research» est une organisation à but non lucratif, dont le but est de financer les projets de recherche innovants en matière de traitement contre le cancer. Cette année a été marquée par l'inauguration de son «Cancer Researcher of the Year Award», autrement dit le prix du chercheur de l'année en cancérologie, d'une valeur de 30 000 dollars. La fondation financera également à hauteur d'un demi-million de dollars l'étude clinique du professeur Pierre-Yves Dietrich prévue auprès des patients.

Question d'éthique

P.-Y. Dietrich: «On vit dans une société marquée par le progrès: on le cherche, on le montre, on le vend. Bien sûr, c'est utile, cela nous pousse à aller de l'avant. Mais on ne parle pas suffisamment des limites. **On a perdu de vue le fait que l'humain est mortel.** Il faut donc savoir arrêter des traitements de type anticancéreux, même si c'est souvent difficile à admettre. Ce n'est qu'une ou deux fois par an que je dois convaincre un patient de suivre un traitement, en revanche, c'est plusieurs fois par semaine que je dois leur expliquer pourquoi il vaut mieux l'interrompre. Attention, il ne s'agit pas d'arrêter de les soigner, mais de les accompagner au mieux dans cette partie si importante de leur vie.»