

NOUVEAUX TRAITEMENTS

Nouveaux traitements, nouveaux espoirs



© BURGER/PHANIE

L'examen attentif d'un grain de beauté est recommandé.

Les beaux jours arrivent et vous cherchez à profiter le plus possible des rayons du soleil pour chasser le souvenir de l'hiver. Mais gare à votre peau et au risque de développer, un jour, un mélanome ! Longtemps sans recours, ce cancer de la peau bénéficie de traitements innovants depuis quelques années. Petit tour d'horizon.

Le mélanome cutané est le cancer de la peau le plus virulent. Il se développe aux dépens des mélanocytes, ces cellules qui pigmentent notamment notre peau et nos cheveux. Actuellement, 9 000 nouveaux cas et 1 500 décès sont recensés en France chaque année. Mais, son incidence continue d'augmenter malgré les campagnes de prévention : il aurait, en effet, plus que triplé entre 1980 et 2005 d'après des données de l'Institut de veille sanitaire. Pourtant, selon le Centre international de recherche sur le cancer, près de 70 % des mélanomes seraient causés par un facteur de risque évitable : l'exposition aux rayons ultraviolets. D'où l'importance de

la prévention, notamment pour les personnes à risque (voir encadré). Au-delà du facteur environnemental, il existe aussi des gènes de prédispositions. Environ 10 % des patients ont d'ailleurs des antécédents familiaux.

« Si la maladie est prise en charge rapidement, la chirurgie permet d'éviter le pire », rassure Caroline Robert (☛), chercheuse Inserm et responsable du service de dermatologie à l'Institut Gustave-Roussy, à Villejuif. Mais pour environ 20 % des malades, des cellules cancéreuses atteignent la circulation lymphatique ou sanguine et forment des métastases dans d'autres parties du corps, susceptibles d'apparaître plusieurs années après l'opération chirurgicale. Les chances de survie sont alors extrêmement faibles. Pendant des décennies, le seul recours des médecins était alors la chimiothérapie, généralement à base de dacarbazine. D'une efficacité relative chez à peine plus de 5 % des patients, les réponses au traitement étaient généralement transitoires et s'estompaient rapidement. L'espérance de vie pour un malade au stade métastatique n'était alors de neuf à douze mois.

Mais depuis 2011, de nouveaux médicaments, qui repoussent ce délai, ont été mis sur le marché. Parmi eux, on trouve notamment les thérapies dites ciblées*. Celles-ci visent une mutation génétique spécifique à la tumeur. Par exemple, environ 50 % des mélanomes présentent une mutation particulière du gène *BRAF*, codant la protéine du même nom impliquée dans la croissance cellulaire. Les inhibiteurs de *BRAF*,

« Si la prise en charge est rapide, la chirurgie permet d'éviter le pire »

Le soleil ne vous veut pas que du bien !



© FERMARIELLO/SP/PHANIE

comme le vemurafenib et le dabrafenib, respectivement disponibles en 2011 et 2013, induisent une apoptose [9] des cellules cancéreuses porteuses de cette mutation. Les réponses au traitement sont importantes et rapides. Mais des résistances apparaissent généralement au bout de six mois et les récurrences sont malheureusement la norme. « Nous travaillons activement sur des solutions pour les contrecarrer », affirme Caroline Robert. Combiner un anti-BRAF avec un anti-MEK, un inhibiteur d'enzymes, les kinases, situées sur la même voie métabolique [9] de prolifération cellulaire que BRAF, permet déjà de retarder de plusieurs mois l'apparition des récurrences chez la plupart des patients. Nous gagnons du terrain, bien que les résistances surviennent encore. » Une autre approche est celle de l'immunothérapie. « Son but est d'apprivoiser le système immunitaire pour qu'il s'attaque à la tumeur », précise la chercheuse. Il existe, en effet, des cas de rémission spontanée sous l'action de lymphocytes qui détruisent les cellules cancéreuses. La recherche a donc longtemps tenté de stimuler le système immunitaire, à l'aide de vaccins par exemple. Pourtant cette approche a été globalement décevante, jusqu'à l'arrivée de l'ipilimumab en 2011. « C'est la première immunothérapie capable d'augmenter significativement la survie des patients atteints de

« L'ipilimumab, première immunothérapie capable d'augmenter la survie des patients »

mélanome métastatique. Il s'agit d'un anticorps qui inhibe le récepteur CTLA-4, celui-là même qui freine l'activité des lymphocytes T. » Bien que seuls 10 % des patients répondent au traitement, cette réponse est souvent durable sur plusieurs années. « Nous avons aujourd'hui jusqu'à dix ans de recul pour certains malades. Nous espérons qu'ils sont définitivement guéris. » Mais ce traitement coûteux n'est pas anodin. Les effets secondaires, d'ordre immunologique, sont nombreux et peuvent être très sérieux : diarrhées, éruptions cutanées, mais aussi hépatites et troubles hormonaux dans quelques cas rares. « Dans le futur, il sera impératif d'identifier des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'ipilimumab pour déterminer les patients susceptibles de répondre positivement au traitement », insiste Caroline Robert.

Deux nouveaux anticorps actuellement en développement, le nivolumab et le MK-3475, semblent encore plus prometteurs. « Ils visent le récepteur PD-1 impliqué dans la mort cellulaire des lymphocytes T. Les premiers résultats d'essais cliniques de phase I suggèrent que cette approche est plus efficace que l'ipilimumab et moins toxique. » Les réponses sont prolongées pour 30 à 40 % des patients, avec des effets secondaires moindres. Et surprise, ces traitements semblent aussi agir contre d'autres types de cancers

comme ceux du poumon ou du rein. « L'efficacité des anti-PD-1 est incroyable. On n'a jamais vu ça en cancérologie, se réjouit la chercheuse. Avec les développements actuels, nous espérons vraiment parler un jour de guérison, ou tout du moins de chronicisation de la maladie. »

Néanmoins, si la prise en charge des mélanomes s'est donc beaucoup améliorée depuis les années 1980, suscitant d'énormes espoirs pour les malades, un patient atteint d'un mélanome métastatique avancé n'a toujours, à l'heure actuelle, que très peu de chances d'être guéri. La recherche s'investit donc encore plus pour faire rapidement fructifier ces découvertes. Pour preuve, l'Institut national du cancer dénombre plus de quarante essais cliniques en cours en France sur le mélanome cutané. De quoi transformer, un jour, ces espoirs de guérison en réalité. ■ Simon Pierrefix

Apoptose

Processus physiologique entraînant la mort cellulaire

Voie métabolique

Chaîne de réactions biochimiques dans l'organisme, orchestrée par un ensemble d'enzymes

Le coup de soleil fait courir un risque.



Des selfies pour mélanome

Réduire les expositions aux UV, solaires ou artificiels, est primordial pour prévenir le mélanome. Pour cela, il suffit de porter des vêtements couvrants et éviter de s'exposer lorsque le soleil tape le plus fort, de midi à 16 heures. L'utilisation correcte de crème solaire permet aussi de réduire les risques. Les enfants et adolescents, ainsi que les personnes à la peau blanche et aux cheveux clairs, sont tout particulièrement concernés. Mais, il est aussi essentiel de connaître sa peau et la configuration de ses grains de beauté. « À l'heure des smartphones, il serait d'ailleurs judicieux de prendre son corps en photo (le dos, le tronc, les bras, les jambes), conseille Caroline Robert, cela permettrait, en cas de doute, de savoir si un grain de beauté s'est réellement modifié et de faciliter ainsi le diagnostic. »

* Voir S&S n° 14, Grand Angle « Médecine personnalisée - Les promesses du sur-mesure », p. 22-33

■ Caroline Robert : unité Inserm 981/ Institut Gustave-Roussy - Université Paris-Sud 11, équipe Biomarqueurs prédictifs et nouvelles stratégies moléculaires en thérapeutique anticancéreuse

■ A. Eggermont et al. *Lancet*, 1^{er} mars 2014 ; 383 : 816-27

■ A. Belot et al. *Rev Epidemiol Sante Publique*, juin 2008 ; 56 (3) : 159-75

■ CIRC. *Attributable causes of cancer in France in the year 2000* (2007), téléchargeable sur www.iarc.fr

© M. CHILLMAID/5PL/PHANIE