

Cancer de la peau : des Belges identifient la cause de récurrence

SANTÉ La découverte pourrait s'appliquer à d'autres cancers

- Des chercheurs de l'ULB ont identifié le rôle de cellules dormantes.
- Et imaginé une combinaison de traitements innovante pour les éradiquer.
- Ils se sont penchés sur un cancer développé par une personne à la peau blanche sur six.
- Le traitement pourrait également s'appliquer à d'autres cancers.

Le carcinome basocellulaire, un cancer de la peau, est le plus courant des cancers chez l'adulte ; avec 5 millions de nouveaux cas par an, on estime qu'une personne caucasienne (à la peau blanche) sur six développera, un jour dans sa vie, ce type de cancer.

Si le traitement par intervention chirurgicale et la prise d'un médicament (le vismodegib) offrent heureusement des taux de guérison très élevés, le carcinome basocellulaire affiche toutefois un taux de rechute tout aussi élevé. « Les patients arrêtent souvent de prendre leur médicament une fois que leur tumeur a disparu macroscopiquement (à l'œil nu). Cela provoque, dans de très nombreux cas, une récurrence tumorale », livre Cédric Blanpain, professeur et chercheur en cellules-souches et cancer, et l'un des chercheurs les plus récompensés de sa génération.

C'est lui qui a dirigé l'équipe de chercheurs de l'Université libre de Bruxelles (ULB) qui s'est attelée, pendant quatre ans, à tenter de comprendre le phénomène de récurrence de ces cancers de la peau.

Les résultats de leur recherche, publiés dans la très prestigieuse revue *Nature*, révèlent, d'une part, les causes de la résistance de certaines cellules au vismodegib (à l'origine des rechutes) et identifient, d'autre part, une nouvelle stratégie thérapeutique pour éliminer définitivement le



Cédric Blanpain : « Les souris présentaient exactement la même réaction au vismodegib que l'homme. » © ERIC HERCHART/REPORTERS

risque de rechute de ces types de cancer.

En reproduisant le modèle du carcinome basocellulaire chez la souris, les chercheurs sont parvenus à identifier le mécanisme original, à l'œuvre lors du traitement au vismodegib : il s'agit d'un mécanisme de différenciation cellulaire, « lors duquel le médicament cible les cellules tumorales qui prolifèrent, et les transforme en cellules qui n'ont plus la capacité de se diviser et donc de se renouveler ». A terme, celles-ci finissent donc par disparaître.

Mais les chercheurs ont également découvert la raison pour laquelle l'interruption de ce médicament provoque, chez la majorité des patients, une récurrence : « Nous avons observé que certaines cellules cancéreuses résistent au traitement et persistent sous une forme dormante. Le médicament n'a aucun effet sur ces cellules. Lorsqu'on l'arrête, celles-ci, tout à coup, se réveillent et causent une récurrence tumorale », détaille Cédric Blanpain.

Ces cellules résistantes ont pu être identifiées ; elles expriment une famille de gènes issus de la

voie de signalisation dite « Wnt », connue pour son rôle important dans le renouvellement cellulaire, le développement embryonnaire ainsi que dans l'apparition de certains cancers ou malformations.

Pour venir à bout de cette résistance au traitement, les chercheurs de l'ULB ont imaginé une double attaque des cellules cancéreuses, à base d'une combinaison de deux traitements : le médicament classiquement utilisé (le vismodegib) et un médicament qui s'attaque spécifiquement à la voie de signalisation Wnt, en l'inhibant.

« On estime que cette combinaison de traitements fonctionnera aussi chez l'homme »

CÉDRIC BLANPAIN

Chez les souris, cette nouvelle stratégie thérapeutique a ainsi permis d'éradiquer complètement (et durablement) la maladie dans 95 % des cas. Le professeur Cédric Blanpain a bon espoir que les résultats positifs de son étude s'extrapolent à l'humain : « Les souris présentaient exactement la même réaction au

vismodegib que l'homme, et les mêmes cas de rechute dès l'arrêt du médicament. On estime donc que cette combinaison de traitements fonctionnera aussi chez l'homme. »

Si le vismodegib est déjà présent sur le marché depuis plusieurs années, le traitement inhibiteur de la voie de signalisation Wnt est, quant à lui, encore à l'étude sur l'homme au sein des laboratoires pharmaceutiques Novartis. Et n'est donc pas encore approuvé par la FDA (Food and Drug Administration). A terme, les chercheurs de l'ULB envisagent par ailleurs une application ciblée de ce médicament, pour en limiter les effets secondaires.

Le caractère inédit de cette recherche est d'avoir pu isoler les cellules à l'origine du cancer, et décrypter le caractère « dormant » de certaines d'entre elles. La combinaison de médicaments imaginée par les chercheurs pourrait, selon Cédric Blanpain, « également s'appliquer à d'autres types de cancers dans lesquels la voie Wnt est activée, comme le cancer du cerveau chez les enfants par exemple ».

CLARA VAN REETH

BLANPAIN / DE SAUVAGE

Deux Belges aux antipodes

L'un enseigne à Bruxelles, l'autre à San Francisco. Tous deux sont belges et publient des résultats similaires, dans la même revue, *Nature*. Cédric Blanpain et Frédéric De Sauvage ont étudié, à 12.000 kilomètres l'un de l'autre, les cas de rechute du cancer basocellulaire. Expatrié aux États-Unis depuis trente ans, le professeur De Sauvage est celui qui a mis au point le premier médicament contre ce cancer de la peau, le vismodegib (toujours utilisé aujourd'hui). « Par hasard, nous avons fait, en même temps, la même observation quant aux possibilités de traitement combiné pour lutter contre la récurrence des cellules tumorales », explique Cédric Blanpain. Les équipes des deux chercheurs ont travaillé séparément avant de coordonner la finition et la publication de leurs résultats.

CL.V.R.

Découverte importante de chercheurs de l'ULB

Santé Elle permet de traiter le cancer de la peau le plus fréquent chez l'adulte.

Sous la direction du Pr Cédric Blanpain, investigateur Welbio, des chercheurs de l'Université libre de Bruxelles ont annoncé une nouvelle découverte portant sur le carcinome basocellulaire, cancer de la peau le plus fréquent chez l'adulte. L'étude conduite par Adriana Sánchez-Danés fait l'objet d'une publication dans *Nature*.

"Dans les populations caucasiennes, environ une personne sur six va présenter ce type de cancer. Il existe plusieurs formes de carcinomes basocellulaires", explique le Pr Blanpain. Si les carcinomes basocellulaires grandissent généralement sans causer aucun inconvénient et sont la forme la moins dangereuse de cancer de la peau, lorsqu'ils ne sont pas traités, ils peuvent s'avérer particulièrement dangereux, ajoute-t-il. Le traitement consiste généralement en une chirurgie ou en d'autres traitements locaux.

Les chercheurs ont montré que, quand on traite des souris qui présentent ces tumeurs, "celles-ci régressent comme chez les patients". "Mais nous avons aussi constaté qu'il subsiste des cellules dormantes, complètement résistan-

tes à l'effet du médicament". Dès que l'on arrête le traitement, ces cellules se réveillent et sont à la base de la récurrence. Si le traitement reprend, la tumeur régresse.

De grands espoirs de guérison

Ils sont parvenus à comprendre pourquoi ces cellules résistent et entrent en quelque sorte en somnolence. Et leurs expériences ont démontré qu'en administrant un traitement classique et en-

suite un traitement combiné, ils arrivent à éradiquer la maladie chez les souris étudiées. "Nous avons constaté que l'on pouvait éradiquer de cette façon 95 % de ces cancers résistants au traitement classique!"

"Nous avons déjà démontré que ces mêmes cellules existent chez l'homme et que le même ensemble de gènes est activé comme c'est le cas chez la souris, poursuit le Pr Blanpain. Si on extrapole à l'homme, on peut avancer qu'au moins 19 patients sur 20 seraient guéris définitivement par la combinaison de ces deux médicaments, qui existent déjà sur le marché, ce qui est fantastique. L'un est disponible en pharmacie et l'autre est toujours en étude clinique. On peut cependant le formuler sous forme de crème et donc éviter les effets secondaires potentiels. Nous pensons en effet avoir une formulation qui pourrait être testée dès à présent dans des études cliniques".

L.Da.

Les chercheurs sont parvenus à comprendre pourquoi ces cellules résistent et entrent en somnolence.