

L'ESSENTIEL

- Une nouvelle génération de traitements contre le cancer a produit des résultats remarquables ces dernières années.
- Ils renforcent la capacité du système immunitaire à combattre et contrôler les cellules malignes.
- Des milliers de patients atteints de formes avancées et agressives de cancers de la peau et des poumons, ainsi que de diverses formes de leucémie ont été traités et guéris.
- Des chercheurs améliorent ces traitements et testent de nouvelles combinaisons qui pourraient se révéler plus sûres et plus efficaces encore.

L'AUTEURE



KAREN WEINTRAUB est journaliste scientifique indépendante. Elle écrit régulièrement pour STAT, USA Today, le New York Times...

Pas de plan de paix avec le cancer

Plusieurs traitements récemment mis au point réarment le système immunitaire et le lancent dans la bataille contre le cancer. Les résultats sont de plus en plus prometteurs.

E

n 2015, Jimmy Carter, âgé aujourd'hui de 93 ans, souffrait d'un mélanome, un cancer de la peau, qui s'était propagé jusqu'à son cerveau. Était-il condamné? Non, un médicament récemment mis au point, le pembrolizumab (vendu sous le nom Keytruda), a débarrassé l'ancien président des États-Unis de son cancer: en peu de temps, toutes ses tumeurs avaient disparu.

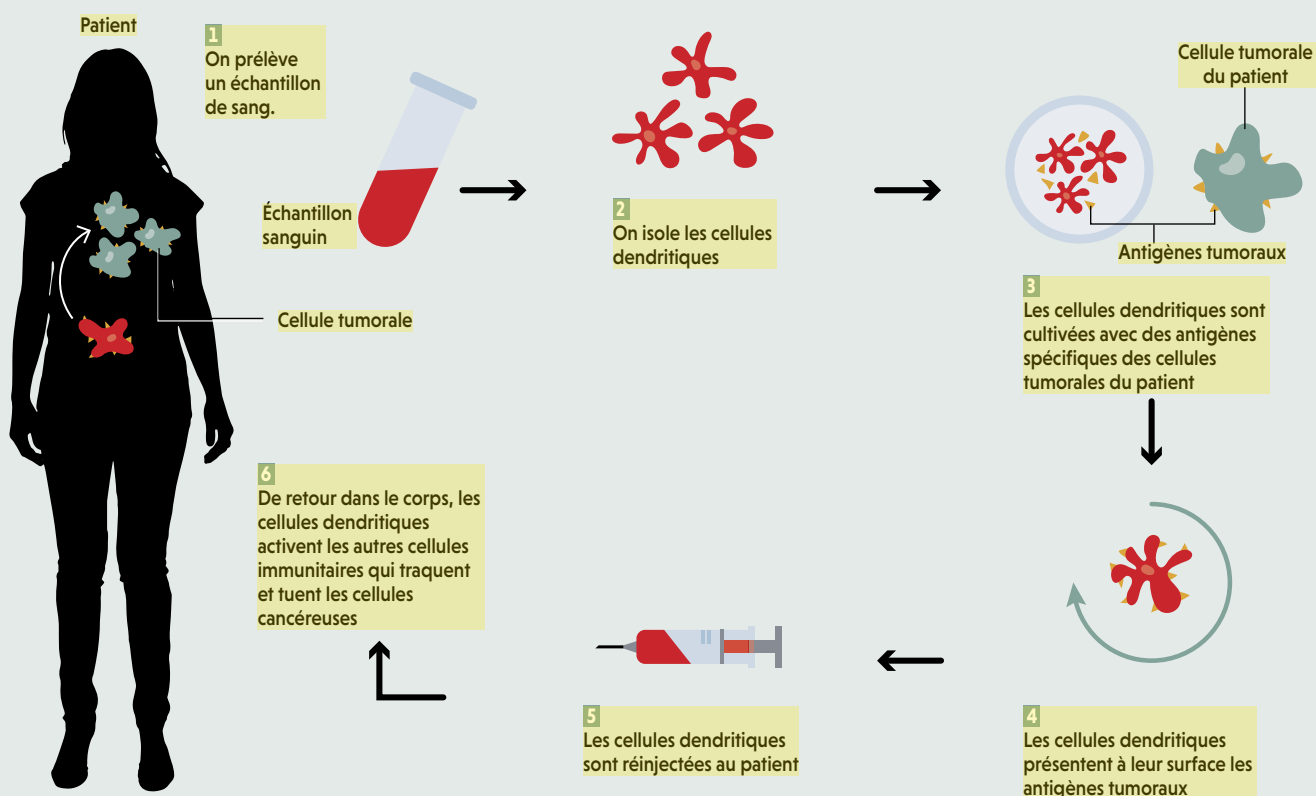
LE VACCIN, L'ARME ULTIME ?

Les vaccins sont une piste importante dans la quête du renforcement du système immunitaire humain pour lutter contre le cancer. Il ne s'agit pas de prévenir la formation du cancer, mais plutôt de fournir au système immunitaire des patients, des informations sur leur ennemi, en l'occurrence les cellules cancéreuses. Le plus souvent, celles-ci ne diffèrent pas suffisamment des cellules normales pour que la réponse immunitaire soit déclenchée, mais nous avons découvert comment contourner cet écueil. Les cellules humaines sont couvertes de protéines qui, à la façon d'une carte d'identité, indiquent à l'organisme et surtout au

système immunitaire l'origine des cellules, et donc s'il faut les attaquer ou non. Malheureusement, ces protéines se trouvent aussi sur les cellules cancéreuses. Les premières tentatives de vaccins anticancéreux, menées notamment par notre équipe, ont probablement échoué parce que nous dirigeons le système immunitaire vers des protéines présentes à la fois – certes, à différents niveaux – sur les cellules saines et tumorales. Toutefois, récemment, nous avons réussi à identifier des protéines caractéristiques des cellules tumorales, c'est-à-dire exclusives au cancer. Nous y sommes parvenus en analysant les

séquences génomiques de tissus normaux et tumoraux. Parmi les protéines découvertes, nous avons cherché celle qui pouvait déclencher une forte réaction des molécules immunitaires, nommées complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), chargée de diriger la réponse vers les substances étrangères. Grâce à cette information, nous avons élaboré des vaccins personnalisés à partir de cellules dites dendritiques, équipées de CMH, et pouvant s'emparer des protéines cancéreuses pour les présenter au système immunitaire (voir la figure). Les cellules dendritiques sont au préalable prélevées chez

les patients. En fin de compte, nous disposons de sept protéines spécifiques du cancer qui peuvent se lier au CMH de chaque patient. Une fois réinjectées chez le patient, les cellules dendritiques favorisent les réponses antitumorales des lymphocytes T et marquent les cellules cancéreuses portant ces protéines pour qu'elles soient détruites. En 2015, nous avons testé cette approche sur trois patients atteints de mélanomes. Pour quels résultats ? Chez tous les patients, trois des sept protéines ont été reconnues par les lymphocytes T qui ont ensuite entrepris d'attaquer les cellules cancéreuses.



Un an plus tard, le système immunitaire des patients continuait de produire des lymphocytes T antitumoraux, ce qui suggérait que notre vaccin permettait de lutter contre les retours de tumeurs.

Deux des tumeurs de nos patients se sont résorbées ou stabilisées, mais étant donné qu'ils ont bénéficié d'autres thérapies, nous ne pouvons déterminer ce qui a été efficace.

Aujourd'hui, ces trois patients sont en vie, dans un état stable et ne montrent aucun signe d'effets secondaires issus du vaccin.

Nos travaux n'en sont encore qu'à leurs débuts. Nous avons choisi de traiter d'abord les mélanomes, car ce type de cancer est associé à de nombreuses mutations et dispose de plusieurs cibles protéiques. Cependant, nous comptons tester cette approche sur d'autres cancers.

Avant que notre méthode ne devienne une thérapie reconnue, nous avons besoin d'étudier comment elle affecte les tumeurs à long terme et de raccourcir la durée de production du vaccin. Nous voudrions utiliser ces vaccins en complément d'autres immunothérapies pour offrir de meilleures chances aux patients.

BEATRIZ CARRENO
PROFESSEUR DE MÉDECINE
À L'UNIVERSITÉ WASHINGTON,
À SAINT-LOUIS, AUX ÉTATS-UNIS.

ELAINE MARDIS
CODIRECTRICE DE L'INSTITUT
DE GÉNOMIQUE MCDONNELL,
À L'UNIVERSITÉ WASHINGTON,
À SAINT-LOUIS, AUX ÉTATS-UNIS.

Deux ans avant, Michelle Boyer, 29 ans, habitant Seattle, aux États-Unis, était aussi victime d'un mélanome (qui s'était étendu aux poumons) qui lui laissait peu d'espoir. Toutefois, elle a commencé une série de traitements récemment disponibles qui ont stimulé son système immunitaire. Aujourd'hui, son cancer est toujours là et les effets secondaires des médicaments sont importants, mais elle est toujours en vie.

Dernier exemple: en 2015, Karen Koehler, 59 ans, de Park Ridge, dans le New Jersey, a vraisemblablement guéri de sa leucémie grâce à une réinjection de ses cellules immunitaires, modifiées génétiquement pour combattre le cancer.

Ces trois cas de cancers guéris ou contenus, pris parmi des milliers, illustrent les promesses, mais aussi les difficultés d'un nouveau type de traitement, l'immunothérapie. L'idée est simple: au lieu d'inonder le corps de substances toxiques ou de radiations, tentons de renforcer l'action du système immunitaire. L'immunothérapie s'est vite imposée comme l'un des principaux traitements – avec la chirurgie, les radiations et la chimiothérapie – pour combattre le cancer.

Cette technique en est toutefois à ses balbutiements. L'augmentation de l'espérance de vie de certains patients ne les empêche pas, à terme, de succomber à leur maladie. Les biologistes continuent donc d'expérimenter différentes façons de débrider et de renforcer le système immunitaire à l'aide, par exemple, de vaccins (voir l'encadré ci-contre), de virus, de cellules génétiquement modifiées, voire du microbiote intestinal (voir l'encadré page 68). Ils commencent également à combiner ces approches pour aider encore plus de patients, avec peut-être moins d'effets secondaires. Du chemin reste à parcourir, mais d'ores et déjà, selon Gary Gilliland, président et directeur du centre de cancérologie Fred Hutchinson, à Seattle: «L'immunothérapie marque un changement de paradigme dans notre approche pour traiter le cancer.»

L'idée de combattre le cancer avec l'aide du système immunitaire remonte à la fin du XIX^e siècle, lorsque William Coley, un médecin de New York, a injecté une bactérie à des patients atteints d'un cancer afin de stimuler leurs défenses naturelles. Elle est ensuite tombée dans l'oubli, supplantée d'abord par les chimiothérapies, puis par les traitements à base d'hormones et d'anticorps. Elle est récemment revenue sur le devant de la scène à la faveur des progrès en biologie moléculaire sur le fonctionnement du système immunitaire.

Les cibles les plus intéressantes pour ces nouvelles armes sont les cancers des systèmes circulatoires et lymphatiques, c'est-à-dire les leucémies et les lymphomes. Ces maladies apparaissent lorsque les cellules souches qui

donnent normalement naissance aux cellules sanguines se dérèglent et croissent de façon anarchique. Beaucoup de ses tumeurs dites liquides résultent d'une anomalie dans les lymphocytes B. En temps normal, ces cellules immunitaires produisent des anticorps contre les bactéries et les virus (ils aident aussi à coordonner diverses réponses immunitaires). Mais lorsque les lymphocytes B deviennent cancéreux, ils détruisent le corps de l'intérieur.

UN MISSILE TÉLÉGUIDÉ

À la fin du XIX^e siècle, les chercheurs ont développé le rituximab, l'équivalent biologique d'un missile téléguidé qui reconnaît la protéine CD20 exhibée à la surface des lymphocytes B à un stade avancé de leur existence. Cet anticorps incite les lymphocytes T à faire ce qu'ils ne font pas d'ordinaire: attaquer et détruire des vieux lymphocytes B porteurs de CD20.

Le problème est que CD20 n'est pas spécifique des cellules cancéreuses. Cette protéine existe aussi sur les lymphocytes B normaux. Néanmoins, la plupart des humains peuvent vivre sans lymphocytes B. Une fois le médicament dissipé, la majorité des patients recommencent à produire des lymphocytes B à partir des cellules souches de la moelle osseuse. Les essais cliniques des années 1990 ont montré que la combinaison de la chimiothérapie et du rituximab était particulièrement efficace contre les cancers des lymphocytes B.

Un traitement plus récent élimine également tous les lymphocytes B, mais avec deux différences clés par rapport au rituximab. D'abord, la cible est CD19, une autre protéine de surface des lymphocytes B. Ensuite, plutôt que d'utiliser une substance pour orienter les lymphocytes T du corps, les biologistes ont prélevé certains lymphocytes T et les ont modifiés génétiquement pour qu'ils attaquent la protéine CD19 automatiquement, sans élément déclencheur externe.

Ces cellules «bodybuildées» sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimériques, ou T CAR (voir *Des OGM tueurs de tumeurs*, par A. Posey, page 56). Ce type de traitement en est encore au stade expérimental, mais on attend prochainement l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA).

Qu'en est-il des tumeurs solides? Elles posent d'autres problèmes, car elles sont souvent entourées d'une matrice qui empêche les cellules immunitaires d'entrer dans la masse tumorale. De plus, la pression interne d'une tumeur solide est souvent supérieure à celle de son environnement (voir *l'entretien avec E. Farge*, page 16), ce qui a tendance à repousser de nombreux médicaments ainsi que les signaux chimiques utilisés par le système immunitaire pour cibler les cellules aberrantes.

>