

faut-il plutôt donner une immunothérapie de façon systémique, dans tout l'organisme par le sang, ou cibler une seule lésion par injection afin d'obtenir une réponse locale, qui deviendra systémique ensuite *via* la circulation des lymphocytes T dans le sang? L'approche ciblée est notamment celle que l'on essaye de développer en utilisant des vaccins antitumoraux ou des virus oncolytiques.

L'immunothérapie par voie vaccinale est-elle utilisée ?

Emanuela Romano : Oui, depuis 2010, le sipuleucel-T est autorisé aux États-Unis dans le traitement de certains cancers de la prostate résistants à l'hormonothérapie. Un vaccin est aussi en essai clinique de phase III sur un mélanome en association avec le pembrolizumab, un anti-PD-1. Mais il s'agit toujours de traiter des patients à un stade avancé, métastatique, de la maladie. On ne peut pas encore dire si de tels vaccins protégeront un jour d'une récurrence après l'ablation d'une tumeur.

On a toutefois compris pourquoi les vaccins conçus il y a dix à quinze ans ne marchaient pas. On n'utilisait qu'un seul antigène, et les vaccins n'étaient alors pas assez puissants. Le système immunitaire se mettait à tolérer les cellules tumorales porteuses de l'antigène. Aujourd'hui, on a compris qu'il faut ajouter des adjuvants pour déclencher une réponse immunitaire efficace. De nouveaux adjuvants immunologiques sont aujourd'hui à l'étude.

Laisse-t-on de côté les premières voies envisagées, celles qui visent à activer le système immunitaire de façon non spécifique, *via* des cytokines ?

Emanuela Romano : L'interleukine 2, une des cytokines utilisées, est très efficace, surtout contre le cancer du rein et le mélanome, mais on l'utilise peu, en effet, à cause de la toxicité du traitement. Celle-ci est gérable, mais nécessite une équipe soignante dédiée.

Les thérapies cellulaires à base de lymphocytes T modifiés sont les plus récentes. Sont-elles prometteuses ?

Emanuela Romano : Oui, certainement. Plusieurs stratégies visent à ajouter à la surface des lymphocytes T du patient des protéines qui les aideront à reconnaître les tumeurs (voir *Des OGM tueurs de tumeurs*, par A. Posey, page 56). Mais, là aussi, le traitement nécessite des équipes spécialisées et une logistique de haute qualité, car la prise en charge de la toxicité est complexe. Avec l'immunothérapie, on joue avec le

feu. C'est une arme à double tranchant. L'idée est de déclencher une réponse de l'hôte contre la tumeur, mais la tumeur fait partie de l'hôte. Et des cellules saines portent parfois les mêmes antigènes. La réponse immunitaire activée risque donc de les atteindre, surtout si elle est puissante. On prend ce risque car, le plus souvent, la tumeur est une maladie agressive.

Arrive-t-on à cibler une tumeur, pour limiter la toxicité du traitement ?

Emanuela Romano : Non, pas encore suffisamment, car les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales sont quasi inexistantes. Pour pallier le

pistes, mais non validées, comme la protéine PD-L1, qui se lie à PD-1.

Dans un essai récent sur des patients atteints d'un cancer du poumon avancé et traités en première ligne avec du pembrolizumab, on s'est aperçu que, chez certains dont plus de 50% des cellules tumorales exprimaient PD-L1, la réponse au traitement était très bonne. Mais regarder l'expression de cette protéine est insuffisant, car des patients dont la tumeur ne l'exprimait pas ont également bien répondu.

Un autre facteur limitant est l'hétérogénéité de la tumeur: les cellules tumorales sont loin d'être toutes identiques. La solu-

« L'immunothérapie est une arme à double tranchant : on déclenche une réponse de l'hôte contre la tumeur, mais la tumeur fait partie de l'hôte »

manque de sélectivité des thérapies cellulaires, on développe des sortes d'interrupteurs qui éteindraient la réponse immunitaire en cas d'effets secondaires trop importants. Mais c'est encore exploratoire.

On essaye aussi de trouver de nouvelles cibles plus spécifiques des tumeurs, mais on a souvent de mauvaises surprises. Un lymphocyte modifié pour reconnaître un antigène que l'on croyait spécifique de la tumeur peut, par malchance, interagir avec une molécule normale de l'hôte et déclencher des complications. Une approche à l'étude pour limiter la toxicité du traitement consiste à réserver les thérapies cellulaires à des patients dont la maladie est peu disséminée. Cela permettrait d'éviter de déclencher une inflammation systémique trop importante.

Vous dites que l'on essaye de tester les associations de thérapies. Peut-on espérer une médecine propre à chaque patient ?

Emanuela Romano : On n'a pas encore assez de biomarqueurs des tumeurs – de signatures moléculaires spécifiques de telle caractéristique tumorale – pour différencier les patients. On a bien des

tion viendra, je pense, d'une approche combinatoire: la recherche de PD-L1, mais aussi de marqueurs d'autres points de contrôle ou de l'expression de certains gènes d'inflammation. En effet, des signatures de l'inflammation nous informent que l'hôte a déjà produit une réponse immunitaire contre le cancer, ce qui suggère qu'il répondra bien aux immunothérapies.

L'approche combinatoire sera aussi l'avenir de l'immunothérapie. Dans quelques cas où la tumeur est infiltrée de cellules immunitaires activables (mélanome, certains types de cancer du poumon et de la vessie...), une immunothérapie peut suffire. Mais pour une tumeur avec faible infiltrat immunitaire (cancers du sein et de l'ovaire, par exemple), il faudra lui adjoindre une chimiothérapie, radiothérapie ou autre. Nous avons lancé une étude clinique dans ce sens sur le cancer du col de l'utérus.

Et nous suivrons cette piste au sein du nouveau centre d'immunothérapie des cancers de l'institut Curie, récemment inauguré. ■

**PROPOS RECUEILLIS PAR
MARIE-NEIGE CORDONNIER**



On ne doit pas oublier
que derrière chaque cancer
se cache un être humain.



ET LE PATIENT DANS TOUT ÇA ?

Le nouveau regard porté sur le cancer et la vague de traitements révolutionnaires récemment mis au point ne doivent pas faire oublier le patient et sa prise en charge. Les progrès se font aussi sur ce front-là. Ainsi, de nouvelles méthodes de dépistage se font moins invasives, et donc moins traumatisantes. Toujours en matière de dépistage, on veille désormais à éviter surtraitement et surdiagnostic quand un cancer peu évolutif est détecté. On prend aussi en compte les aspects psychologiques liés au cancer : ceux qui peuvent favoriser la survenue de la maladie, et ceux qui peuvent améliorer l'efficacité des traitements. Ces derniers sont par ailleurs toujours plus ajustés, adaptés à chaque cas.

L'ESSENTIEL

● Aujourd'hui, les biomarqueurs des cancers sont souvent des protéines que l'on détecte par des biopsies des tumeurs.

● Une nouvelle génération de biomarqueurs émerge : les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant.

● Très prometteurs, ils seraient détectables par une simple prise de sang.

● Le dépistage précoce des cancers, l'affinement de leur pronostic et la prédiction de l'efficacité d'un traitement deviennent envisageables.

LES AUTEURS



FRANÇOIS-CLÉMENT BIDARD
oncologue, professeur
de médecine à l'institut Curie,
à Paris, et à l'université de
Versailles-Saint-Quentin.



STÉPHANIE DESCROIX
est chargée de recherche
CNRS à l'institut Curie dans
l'unité de physicochimie
(CNRS UMR 168), à l'UPMC
et à l'institut Pierre-Gilles-
de-Gennes (IPGG-PSL).

Faire parler une goutte de sang

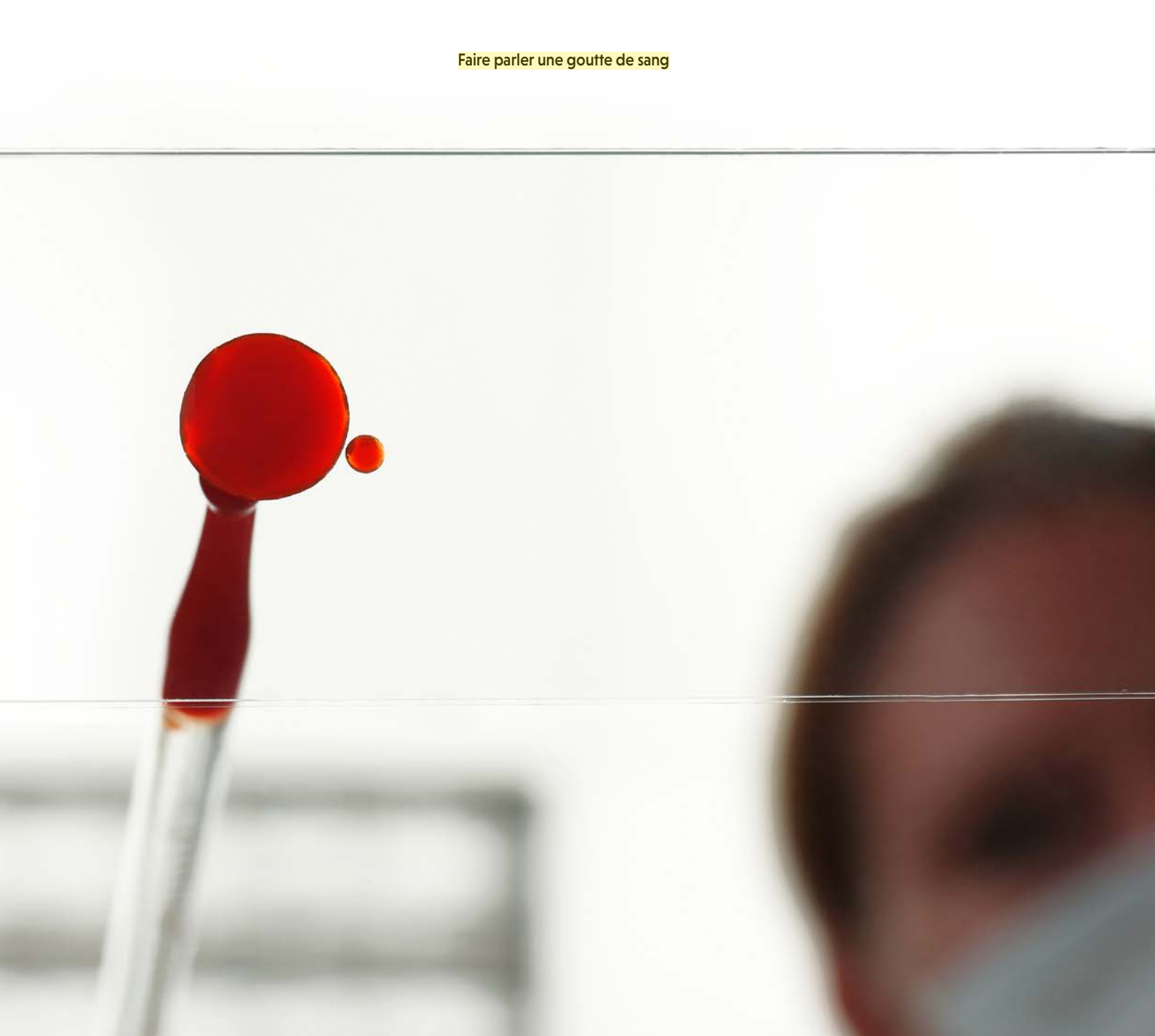
On sait désormais détecter cellules cancéreuses et ADN tumoral lors d'une simple prise de sang. On peut alors diagnostiquer plus précocement et de façon moins invasive de nombreux cancers pour, au final, mieux les traiter.

S

elon l'adage, prendre le mal à sa racine conduit à l'éradiquer plus sûrement. C'est particulièrement vrai dans le cas du cancer où détecter très tôt l'apparition de lésions cancéreuses, avant même qu'une tumeur ait commencé à se développer ou à réapparaître après un traitement, est un peu le Graal des chercheurs. Depuis les années 1950, afin de compléter, voire remplacer les biopsies

pratiquées pour détecter l'éventuelle présence de cellules cancéreuses et les caractériser, on a mis au point des dizaines de tests non invasifs visant à doser dans le sang des marqueurs tumoraux, en l'occurrence certaines protéines, pour dépister et surveiller les cancers ; c'est le cas par exemple des tests qui mesurent la concentration de l'antigène prostatique, le PSA, que le cancer de la prostate peut augmenter.

Ces dernières années, la médecine semble être passée à la vitesse supérieure grâce à deux méthodes plus sensibles et précises : la détection de cellules tumorales vivantes qui circulent dans le sang après s'être détachées d'une tumeur, et celle d'ADN provenant de cellules cancéreuses mortes. Jusqu'alors, cette tâche



Une goutte de sang sera bientôt suffisante pour diagnostiquer un cancer et suivre son évolution.

était impossible, car les cellules libérées d'une tumeur éventuelle sont très rares dans le sang, de l'ordre de quelques-unes parmi les environ 50 millions de cellules à noyau (les globules blancs) présentes dans 10 millilitres de sang. Et l'ADN tumoral est tout aussi rare. Toutefois, d'importants progrès techniques, notamment en microfluidique et dans le séquençage de l'ADN, rendent possibles l'utilisation médicale de ces nouveaux marqueurs tumoraux.

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET PRÉDICTION

En oncologie, le terme «biomarqueur» désigne une caractéristique biologique d'une tumeur détectable dans un organe ou dans un fluide biologique, le sang en général, mais aussi

la salive, les urines et le liquide céphalorachidien. Tout constituant moléculaire de cellules tumorales, voire les cellules entières, nommées en l'occurrence cellules tumorales circulantes (CTC), est donc un biomarqueur possible de cancer. L'intérêt d'un biomarqueur est lié d'une part à sa finalité potentielle, d'autre part à son «niveau de preuve», c'est-à-dire à une évaluation de la solidité des données le concernant, qui permet de distinguer celles qui sont établies, et utilisables en pratique, de celles qui demeurent douteuses. Quelle que soit la finalité d'un biomarqueur, son intérêt médical doit être évalué scientifiquement (*voir l'encadré page 85*).

Les biomarqueurs visent trois objectifs. Certains sont utilisés comme aide au

