

Vaccins antitumoraux ②

On injecte au patient des antigènes (sous la forme de peptides, d'ADN, de cellules dendritiques ou virus modifiés) pour stimuler une réponse antitumorale.

Virothérapie ②

On détourne des virus pour cibler les cellules tumorales et les détruire.

Cytokines ② ③

On injecte au patient des molécules (cytokines) telles que IL2 qui stimulent le système immunitaire.

Levée des freins immunitaires ③ ⑥

On injecte des anticorps qui débloquent les verrous du système immunitaire.

Anticorps multispécifiques ⑥

On injecte des anticorps qui reconnaissent à la fois les cellules cancéreuses et les lymphocytes T, ce qui favorise leur rencontre.

Thérapies cellulaires ③ ⑥

On modifie génétiquement des lymphocytes T prélevés au patient afin de leur faire exprimer un récepteur conçu pour reconnaître un antigène tumoral, puis on les réinjecte au patient.

Anticorps antitumoraux ⑥

On injecte des anticorps spécifiques de protéines des cellules tumorales ou du stroma (la charpente de la tumeur), afin de recruter les lymphocytes T cytotoxiques.



PLS

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

E.R. : Oui, certainement. Plusieurs stratégies visent à ajouter à la surface des lymphocytes T du patient des protéines qui les aideront à reconnaître les tumeurs. 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.

PLS

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

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

PLS

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

E.R. : 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 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 solution 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. L'été prochain, nous lançons une étude clinique dans ce sens sur le cancer du col de l'utérus. ■

Propos recueillis par Marie-Neige Cordonnier