

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

El Niño n'explique pas tout

On accuse souvent El Niño, phénomène climatique capricieux et influent, d'être responsable d'événements météorologiques extrêmes. L'épisode le plus récent montre pourtant que d'autres phénomènes jouent aussi un rôle.

Emily Becker





TEL UN MONSTRE MARIN FANTASTIQUE,
le phénomène climatique El Niño déverse
sa colère sur les côtes américaines.
Dans l'imagerie populaire, il est annonciateur
de fortes pluies, en particulier en Californie.
Mais un examen des vingt derniers
épisodes El Niño, notamment celui
de 2015-2016, infirme cette idée.

Pluies diluviennes et inondations dans certaines régions, sécheresses dans d'autres... Le coupable porte souvent le nom d'El Niño, désigné ainsi par les pêcheurs sud-américains car, certaines années, il marque pour eux la fin de la saison de la pêche après les festivités de Noël (*el niño*, «l'enfant» en espagnol, faisant référence à l'Enfant Jésus). Ce phénomène climatique puissant et récurrent prend naissance dans les eaux de l'océan Pacifique et étend son influence à l'échelle du globe, avec de multiples répercussions: l'agriculture et les réserves d'eau sont perturbées, des épidémies sont parfois favorisées, etc.

Le continent américain est directement exposé aux caprices d'El Niño. La Californie, par exemple, est particulièrement sensible à ce phénomène. Cet État produit plus de 90 % des tomates, des amandes et des brocolis consommés aux États-Unis, ainsi que de nombreux autres produits agricoles. Or ces cultures nécessitent beaucoup d'eau et sont très vulnérables aux épisodes de sécheresse. Mais El Niño fait-il vraiment à lui seul la pluie et le beau temps, comme le suggèrent les médias et certains météorologues? En fait, non. D'autres phénomènes interviennent et renforcent les effets d'El Niño ou les atténuent. Aussi, deux épisodes d'El Niño d'intensité comparable peuvent avoir des conséquences météorologiques très différentes.

Par exemple, le dernier épisode El Niño, celui de 2015-2016, a été l'un des plus intenses de ces cinquante dernières années, mais il n'a apporté que très peu de pluie en Californie du Sud.

Pourtant, au printemps 2015, lorsque la NOAA – *National Oceanic and Atmospheric Administration*, l'Agence américaine d'observation des océans et de l'atmosphère – annonça qu'un épisode El Niño se préparait, tous les agriculteurs californiens furent soulagés. La sagesse populaire disait en effet qu'El Niño apportait des pluies abondantes. Or, depuis quatre années, la Californie était en situation de grave sécheresse. Les réservoirs d'eau étaient bien au-dessous de leurs capacités et les aquifères souterrains étaient trop exploités. Le manteau neigeux des montagnes, une source importante d'eau tout au long du printemps et de l'été, avait presque disparu dans de nombreuses régions. Le retour d'El Niño était donc *a priori* une bonne nouvelle, mais cet espoir a été déçu.

■ L'AUTEURE



Emily BECKER est chercheuse contractuelle au Centre de prévision climatique de la NOAA, l'Agence américaine d'observation des océans et de l'atmosphère, à College Park.

Revenons au phénomène climatique lui-même. À quoi correspond-il? El Niño est la phase chaude d'un cycle de réchauffement et de refroidissement des eaux de surface de l'océan Pacifique tropical, cycle nommé Enso (l'acronyme anglais pour *El Niño-Southern Oscillation*, El Niño-Oscillation australe). La phase froide est nommée La Niña. Ce cycle se reproduit environ tous les trois à sept ans. Quand l'un ou l'autre phénomène apparaît, il perdure pendant six mois à un an. Durant un épisode El Niño, les eaux chaudes réchauffent l'air qui les surmonte, ce qui provoque des changements dans la circulation atmosphérique, qui touchent toute la planète.

La NOAA, où j'effectue des recherches sur le climat, peut habituellement voir venir un épisode El Niño ou La Niña avant qu'il n'exerce sa plus forte influence. Mais si les prévisionnistes savent bien détecter la formation d'un épisode El Niño ou La Niña, ils ont encore du mal à prévoir les changements climatiques régionaux qui en résultent. Depuis 1950, année où la NOAA a commencé à suivre le phénomène, seuls la moitié environ des vingt épisodes El Niño survenus ont amené des précipitations supérieures à la moyenne en Californie durant sa saison des pluies (décembre, janvier et février). Dans certains cas, les effets étaient à l'opposé de ce qui était attendu.

Un El Niño en formation

Ainsi, quand les météorologues ou climatologues détectent les signes avant-coureurs d'un nouvel épisode El Niño, le défi pour eux est de répondre à plusieurs questions. Cet épisode sera-t-il puissant? Apportera-t-il l'humidité tant attendue? Par ailleurs, renforcera-t-il les ouragans dans le Pacifique? Les réduira-t-il dans l'Atlantique? Asséchera-t-il l'Australie? Provoquera-t-il un hiver doux dans le nord-est des États-Unis, comme certains épisodes El Niño l'avaient fait dans le passé?

Répondre à de telles questions aiderait grandement les agriculteurs, les autorités et le public à se préparer à des conditions climatiques extrêmes. Cependant, comme le démontre le récit du déroulement de l'épisode El Niño le plus récent, la tâche est délicate.

Les premiers signes du développement d'un phénomène El Niño apparaissent sous la surface de l'océan. Sous l'action des alizés, vents qui traversent

L'ESSENTIEL

■ On attribue souvent certains événements météorologiques extrêmes au phénomène El Niño ou La Niña.

■ La situation n'est pas aussi simple. Par exemple, le phénomène El Niño de 2015-2016 n'a pas apporté les fortes précipitations attendues en Californie du Sud.

■ L'épisode El Niño de 2015-2016 a été parmi les trois plus puissants du demi-siècle passé. Il a eu une influence planétaire, mais d'autres facteurs, tels que le réchauffement global, ont peut-être aussi joué sur les conditions météorologiques locales.