

## DE LA RECHERCHE AUX APPLICATIONS

LA RECHERCHE AVANCE GRÂCE À LA MOBILISATION DES DONATEURS, DES POUVOIRS PUBLICS, DES CHERCHEURS ET DU PERSONNEL SOIGNANT. IMMUNOTHÉRAPIE, MÉDICAMENTS, THÉRAPIES CIBLÉES... L'HEURE EST À L'ESPOIR : UNE MULTITUDE D'INNOVATIONS POURRAIENT SE SUBSTITUER AUX CHIMIOS.

On ne pouvait rêver meilleur cadeau de Noël...

A la fin du mois de décembre 2022, l'hebdomadaire Le Point faisait écho de nouvelles qui révolutionnent nos approches du cancer et des réponses que les nouveaux traitements offrent aux malades. Il faut dire que l'année 2022 a été riche en annonces : le 5 juin à Chicago, à l'occasion du congrès de l'American society of clinical oncology, les cancérologues ont découvert les conclusions d'une étude clinique menée à New York, au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, portant sur le cancer rectal. Les résultats ont soulevé un rare enthousiasme : 100% des 12 patients intégrés dans l'essai ont vu leur tumeur disparaître complètement grâce à un nouveau médicament : le

*Quels sont les cancers les plus fréquents en 2023 ? La situation est plutôt encourageante chez les hommes, avec une diminution de l'incidence ou une stabilité pour les cancers les plus fréquents. Chez les femmes, deux cancers montrent une augmentation préoccupante : le cancer du poumon et le cancer du pancréas.*

Dostarlimab. Trois mois plus tard, en septembre, à Paris, lors du congrès d'oncologie Esmo, les résultats publiés par les Américains ont été confirmés avec l'étude portant sur une centaine de cas affichant un taux de réussite pour 95% des patients. Avec le Dostarlimab : adieu la chimiothérapie, l'ablation du rectum et la poche d'évacuation des selles (poche de colostomie, NDLR).

Le 13 décembre encore, les laboratoires pharmaceutiques américains Moderna et MSD, ont révélé au monde les résultats de leur premier vaccin thérapeutique à ARN contre le cancer de la peau : ce dernier réduit de 44% les risques de récurrence ou de décès. Ce résultat, pour être encourageant, appelle malgré tout à la prudence

car l'essai clinique portait sur 157 patients... Mais il en dit long sur les espoirs que la recherche suscite ces derniers mois. Le patron de Moderna, Stéphane Bancel, ne cache plus son optimisme et a déclaré aux journalistes du Point : « Nous estimons que ce premier vaccin thérapeutique contre le cancer sera sur le marché dans moins de 5 ans. Nous ciblons déjà au moins une dizaine d'autres cancers comme celui du poumon. Nous disposons de 17 milliards de cash à investir dans la science et nous visons d'autres tumeurs qui touchent tout le monde mais on ne va pas se priver de cibler des cancers rares, très compliqués, pour lesquels les malades n'ont aucune option thérapeutique ».



« Nous vivons une période excitante car nous disposons de plus en plus de traitements personnalisés, confirme le docteur Iliès Bouabdallah. Cependant, la véritable clé de la guérison se situe en amont, avec la promotion de la prévention et du dépistage. A ce jour, il existe trois types de cancers qui font l'objet d'un dépistage : le côlon, l'utérus et le sein. D'ici quelques années, et à l'instar de ce qui se fait dans d'autres pays (ex : USA), le dépistage du cancer du poumon sera appelé à se développer lui aussi. Ce sera une très grande révolution car ça permettra de traiter la maladie quand elle est encore toute petite et d'augmenter les chances de guérison ».

### La pertinence du dépistage

« Le dépistage nous offre des pistes très prometteuses car il permet d'accompagner des patients curables en décelant des tumeurs de petites tailles, abonde le docteur Anne Madroszyk, pneumologue, titulaire d'un DESC oncologie médicale. Nous nous heurtons cependant à une certaine frilosité de l de la Haute autorité de santé (HAS) qui avait déjà opposé son veto au dépistage systématique en 2016. En 2022, souhaitant aller de l'avant, l'HAS a donné son feu vert pour des études pilotes en vie réelle supplémentaires. Un appel à projets a été lancé dans le dépistage du cancer du poumon afin de mesurer une fois encore la pertinence du dépistage », complète la praticienne exerçant à l'Institut Paoli-Calmettes.



## Entre 1990 et 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers a presque doublé pour les deux sexes, toutes localisations confondues

Ainsi, grâce aux efforts conjugués de la Ligue contre le cancer 13 et de la fondation Saint-Joseph, une étude pilote a été mise en place depuis novembre 2022 sur l'hôpital Saint-Joseph. Selon la quantité de leur tabagisme, les fumeurs (et anciens fumeurs) peuvent se voir proposer un scanner thoracique, sans injection, faiblement irradiant, pour bénéficier d'un dépistage du cancer du poumon. Il en va de même à l'Institut Paoli-Calmettes où tout fumeur actif ou ex-fumeur à l'arrêt depuis moins de 15 ans, est en droit de bénéficier d'un scanner thoracique dans les mêmes conditions, là encore pour dépister un éventuel cancer pulmonaire asymptomatique.

« La communauté médicale est très favorable aux dépistages et on constate beaucoup d'initiatives

dans ce sens mais les Français n'apprécient guère la démarche et l'adhésion de la population à ces programmes demeure encore trop faible », se désole Anne Madroszyk.

Jusqu'ici, la survie globale, tous stades confondus, à un cancer du poumon était de 17 à 20 % mais le Dr Bouabdallah l'assure : « On devrait améliorer ce taux grâce au dépistage et à l'aide au sevrage tabagique ! ».

A ce jour, seulement 15 à 20% des malades sont pris en charge avec un cancer du poumon à un stade localisé. Pour ceux-là, la chirurgie propose un projet de guérison avec des procédures de moins en moins invasives. « Dans le cas du cancer du poumon, nous pratiquons aussi la désescalade thérapeutique,

c'est-à-dire que nous essayons de retirer le moins possible du poumon. Jadis, lorsqu'on décelait un cancer, on retirait tout le poumon. Puis, on a retiré seulement un lobe, et désormais on peut dans certains cas ne retirer qu'un segment de lobe, c'est ce qu'on appelle la segmentectomie radicale », détaille le chef de service de chirurgie thoracique à l'hôpital Saint-Joseph de Marseille. Des progrès rendus possibles notamment par la découverte de lésions de plus en plus petites (grâce au scanner thoracique), au développement de l'innovation avec entre autre la robotisation et la chirurgie améliorée par l'image (planification 3D, fluorescence...) et aux parcours de soins globaux avec le patient acteur central de sa prise en charge.

Pour les patients qui sont à un stade avancé de la maladie, on met en place des traitements systémiques à l'instar des chimiothérapies. Mais ces dernières sont toxiques car elles frappent sans distinction les bonnes et mauvaises cellules : « Désormais, la recherche s'oriente sur deux pistes pour permettre une personnalisation des soins. La première consiste à viser les seules cellules cancéreuses, c'est la thérapie ciblée, et l'autre consiste à permettre à l'organisme de se défendre tout seul, c'est l'immunothérapie », résume le Dr Bouabdallah. Un état des lieux que partage le docteur Anne Madroszyk : « Que ce soit pour le cancer du poumon ou, plus globalement, tous les cancers métastatiques ou localement évolués, la chimiothérapie reste incontournable mais s'associe à l'immunothérapie dans la grande majorité des cas. En revanche, les patients qui présentent des mutations sur les cellules tumorales (de 10 à 15% des patients) pourraient être traités par des thérapies ciblées. Une thérapie ciblée, c'est un traitement à la carte, un soin sur-mesure par voie orale. »

*D'une seule voix, les deux médecins marseillais en appellent à la prévention et au dépistage, les deux principales armes qui permettront de donner des espoirs aux malades.*

Ces quelques bonnes nouvelles ne doivent pas nous leurrer : la projection du nombre de nouveaux cas de cancers en France en 2023 s'élèvera à 433 136. Ce chiffre en forte augmentation est dû pour partie à l'évolution démographique de notre pays mais également à l'augmentation des risques liés à nos comportements et à nos modes de vie. L'augmentation préoccupante du nombre de cancers du poumon chez la femme est la conséquence du développement du tabagisme. De même la croissance importante du nombre de cancers de la peau est due à l'augmentation de l'exposition aux rayons UV. Des changements radicaux de comportements s'imposent (tabac, alcool, alimentation déséquilibrée, sédentarité, exposition aux rayons UV) : plus de 170 000 nouveaux cas de cancers pourraient être ainsi évités chaque année dans notre pays.

*"Une thérapie ciblée, c'est un traitement à la carte, un soin sur-mesure"*  
Madroszyk

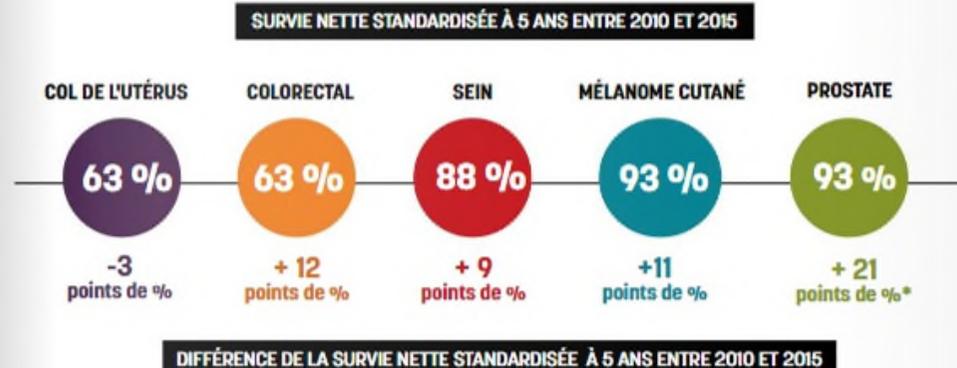
L'immunothérapie, le grand espoir

Tous les espoirs convergent vers l'immunothérapie. « Ce sont des médicaments avec un mécanisme totalement nouveau. Ils ne s'attaquent pas aux cellules tumorales, mais boostent le système immunitaire, qui fait pleinement son travail en s'attaquant ensuite aux cellules tumorales », explique Christophe Letourneau, oncologue médical et professeur de médecine à l'université Paris-Saclay. Malheureusement, seule une minorité de patients est réceptive à ces nouvelles formes de traitement. « Mais nous travaillons pour que ça fonctionne chez tous les patients, c'est l'objet de nos recherches ». L'immunothérapie donne ses meilleurs résultats chez les patients déjà "métastatisés", avec un cancer déjà très avancé. « Avant, pour ce type de patients, l'espérance de survie était d'un an à peine. Là, on a 20% des patients qui sont

toujours en vie au bout de 10 ans grâce à l'immunothérapie. C'est vraiment révolutionnaire, certains patients n'ont même plus besoin de traitements après », détaille Christophe Letourneau. L'immunothérapie a l'avantage de présenter beaucoup moins d'effets secondaires que la chimiothérapie considérée comme trop dévastatrice. Avec le risque que l'immunothérapie stimule trop le système immunitaire suscitant des maladies auto-immunes : le patient développe des anticorps contre des organes sains. « Mais dans la majorité des cas, ce n'est pas très grave et c'est facile à traiter », rassure l'oncologue. Mais à l'image de ses confrères, le chercheur assure que le dépistage porté par des outils d'imagerie toujours plus perfectionnés, permettra de mieux soigner les cancers que tout l'arsenal thérapeutique actuel...

## Pour quels cancers observe-t-on les meilleurs taux de survie ?

Ces dernières années, les progrès de la recherche ont permis d'améliorer la survie des personnes atteintes de nombreux cancers (liste non exhaustive).



\* La survie est passée de 72 % en 1990 à 93 % en 2015, soit une augmentation de 21 points de %



### Les différentes formes de chimiothérapies

La chimiothérapie demeure l'un des outils massivement utilisés dans la lutte contre le cancer. Cette approche médicale vise à détruire les cellules cancéreuses en ciblant leur division et leur croissance. Toutefois, il n'existe pas une seule chimiothérapie, mais plutôt une variété de protocoles et de médicaments, chacun conçu pour cibler spécifiquement différents types de cancers et stades de la maladie. Revue de détails.

#### Chimiothérapie conventionnelle

C'est la forme la plus couramment utilisée qui repose sur l'utilisation de médicaments cytotoxiques interférant avec la division cellulaire et la croissance tumorale. Ces médicaments peuvent être administrés par voie intraveineuse, orale ou par injection intramusculaire. Malheureusement, cette approche entraîne souvent des effets secondaires indésirables, tels que la perte de cheveux, la fatigue, les nausées et les problèmes digestifs.

#### Chimiothérapie adjuvante

On y a recours après une intervention chirurgicale pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui pourraient être présentes dans le corps. Son objectif est de réduire le risque de rechute et d'améliorer les chances de survie à long terme. Ce type de chimiothérapie peut être administré avant ou après la chirurgie, en fonction du type et du stade du cancer. Il peut être utilisé en combinaison avec d'autres formes de traitement, tels que la radiothérapie.

#### Chimiothérapie néoadjuvante

On l'administre avant une intervention chirurgicale dans le but de réduire la taille de la tumeur et de faciliter son retrait. Cette approche est couramment utilisée pour les tumeurs solides, telles que le cancer du sein, de l'œsophage ou du côlon. En réduisant la taille de la tumeur, la chimiothérapie néoadjuvante augmente les chances d'une chirurgie réussie et peut même permettre une préservation d'organe dans certains cas.

#### Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP)

Cette méthode cible les cancers abdominaux en administrant des médicaments cytotoxiques chauffés directement dans la cavité abdominale.

#### Chimiothérapie ciblée

C'est une forme de traitement plus spécifique qui attaque directement les cellules cancéreuses tout en minimisant les dommages aux cellules saines. Elle se base sur l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec des cibles spécifiques impliquées dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. La chimiothérapie ciblée réduit les effets secondaires généralement associés à la chimiothérapie conventionnelle.

#### Chimiothérapie palliative

Utilisée lorsque le cancer est à un stade avancé et difficilement curable, cette chimiothérapie vise à améliorer la qualité de vie du patient en réduisant la taille de la tumeur et en atténuant les symptômes.

#### Chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches

cette approche consiste à administrer des doses élevées de médicaments cytotoxiques, suivies d'une greffe de cellules souches pour reconstituer la moelle osseuse après les dommages causés par la chimiothérapie.

### Vous avez dit thérapies agnostiques ?

Les thérapies agnostiques font référence à des approches de traitement qui ne se limitent pas à un type de cancer spécifique ou à une origine génétique particulière. Elles ciblent des caractéristiques ou des altérations biologiques communes à différents types de cancer (sein, poumon, prostate) indépendamment de leur origine tissulaire ou génétique. Dans le cancer du poumon une dizaine d'altérations sont traitées par thérapie ciblée. Un même médicament pourrait donc être aussi efficace quel que soit l'organe affecté.



# TRAVAILLER SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

*Eric Vivier*

CHEF-RECHERCHEUR FRANÇAIS RECONNU POUR SES TRAVAUX DANS LE DOMAINE DE L'IMMUNOLOGIE, ERIC VIVIER OCCUPE UNE PLACE PRÉPONDERANTE DANS L'ÉTUDE DES INTERACTIONS ENTRE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ET DIVERSES MALADIES, NOTAMMENT LE CANCER. CE PROFESSEUR D'IMMUNOLOGIE A JOUÉ UN RÔLE CLÉ DANS LA COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES IMMUNITAIRES, CE QUI A OUVERT LA VOIE À DE NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES. SES TRAVAUX NOUVEAUX ET SON GOÛT POUR LA RECHERCHE ONT CONTRIBUÉ À SON INFLUENCE INTERNATIONALE. POUR LE MAG DE LA LIGUE 13, IL FAIT LE POINT SUR LES PROGRÈS RÉALISÉS DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER.

**Le Mag :** Pouvez-vous nous expliquer en quoi consistent les dernières avancées majeures dans le domaine de l'immunothérapie et comment elles ont eu un impact sur le traitement des maladies ?

**Eric Vivier :** Il me semble important de rappeler le principe de l'immunothérapie des cancers qui a pour but de stimuler les capacités de notre système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses. La lutte contre le cancer s'est faite par étapes : la chirurgie d'abord, à laquelle s'est ajoutée la radiothérapie puis les chimiothérapies. Mais au fil des années, on s'aperçoit qu'il y a encore trop de cancers résistants. Notre approche ne cible pas directement les cellules tumorales mais le système immunitaire afin que celui-ci, en retour, puisse contrôler le cancer.

**Le Mag :** Les thérapies ciblant les checkpoints immunitaires ont révolutionné le traitement

*Avec 33 % des cancers féminins, le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes. Dans la majorité des cas, le développement d'un cancer du sein prend plusieurs mois, voire plusieurs années. Dépisté tôt, c'est un cancer dont le taux de survie reste stable.*

de plusieurs types de cancers. Quels sont les développements les plus récents dans ce domaine et comment voyez-vous leur évolution dans un avenir proche ?

**Eric Vivier :** les dernières avancées se déclinent en 4 axes.

Pour commencer il y a les cellules engagées. Ces molécules sont conçues pour se lier à la fois aux cellules immunitaires et aux cellules cancéreuses. Elles forment un pont entre ces deux types de cellules, facilitant ainsi la destruction ciblée des cellules cancéreuses par les cellules immunitaires. Cette approche nous donne beaucoup d'espoirs car elle cible sélectivement les cellules tumorales, ce qui peut augmenter l'efficacité du traitement avec des effets secondaires limités.

Il y a aussi les vaccins thérapeutiques contre le cancer ; dans ce cas-là, on utilise les technologies liées à l'ARN qui se sont beau-

coup développées lors de la crise Covid. Contrairement aux vaccins préventifs classiques, administrés avant que ne surviennent les infections, les vaccins thérapeutiques, eux, stimulent le système immunitaire du patient pour cibler et attaquer spécifiquement les cellules malades déjà présentes dans le corps.

Il y a beaucoup de développements sur les ADC, les antibody-drugs conjuguates qui ciblent les cellules cancéreuses tout en minimisant les dommages collatéraux sur les cellules saines environnantes. Le principe est le suivant : les cellules tumorales expriment des antigènes tumoraux qui facilitent le ciblage. L'anticorps dirigé contre les antigènes tumoraux est conjugué à un poison et le médicament va s'attaquer aux cellules cancéreuses qui seront éliminées par le médicament cyclotoxique...

De façon générale, on utilise les immunothérapies le plus tôt possible, on parle alors de thérapie néo adjuvante (c'est-à-dire avant l'acte chirurgical quand il pourrait y en avoir un). On apprend à combiner les médicaments entre eux. Les découvertes de Jim Allison et Tasuku Honjo, prix Nobel de médecine en 2018, ont aussi révolutionné le traitement du cancer en introduisant une nouvelle classe de médicaments qui exploitent le potentiel du système immunitaire pour lutter contre les tumeurs malignes. Ces traitements ont montré des résultats impressionnants dans divers types de cancers et ont ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques dans le domaine de l'immuno-oncologie.

**Le Mag :** L'immunothérapie CAR-T C'est quoi ?

**Eric Vivier :** Nous sommes là dans quelque chose de totale-

ment différent, c'est la thérapie cellulaire. Il s'agit de transformer génétiquement les cellules T du patient lui-même en collant un anticorps sur un lymphocyte T ; cette approche nous permet d'obtenir de très bons résultats sur certaines pathologies. Ça marche mal sur les cancers dits solides, en revanche, on a de bien meilleures réponses sur les leucémies et lymphomes mais il y a aussi des effets qui peuvent être toxiques, voilà pourquoi les laboratoires cherchent des optimisations ou des alternatives à ces traitements existants.

**Le Mag :** L'immunothérapie présente-t-elle des perspectives dans le traitement des maladies auto-immunes ? Quels sont les effets indésirables ?

**Eric Vivier :** Ce qui est utile pour le cancer peut aussi donner des pistes dans le développement de certains médicaments mais nous devons toujours garder en tête

qu'il peut y avoir des effets indésirables comme, par exemple, d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes (les maladies auto-immunes surviennent lorsque le système immunitaire attaque par erreur les tissus sains du corps, causant des dommages et des symptômes variés).

## Poursuivre la lecture

*Issue de travaux de recherche fondamentale, la découverte des mécanismes qui contrôlent les réponses du système immunitaire a permis de concevoir de nouvelles approches thérapeutiques qui se sont révélées efficaces sur des cancers jusqu'ici sans espoir. L'immunothérapie, consiste en résumé, à permettre à nos défenses naturelles de combattre et vaincre le cancer. Ce livre publié en 2018 s'adresse à chacun, scientifique ou profane, et raconte l'histoire des recherches et des idées qui ont conduit à cette révolution médicale. De même qu'il y a eu un avant et un après la découverte des antibiotiques, on peut d'ores et déjà affirmer qu'il y aura un avant et un après l'immunothérapie des cancers. Eric Vivier, président du Paris-Saclay Cancer cluster, en est l'un des plus brillants représentants.*



**Prévention**  
90% des cancers du col de l'utérus peuvent être évités grâce au dépistage des lésions précancéreuses. La vaccination des filles et des garçons âgés de 11 à 14 ans permet de se protéger contre les papillomavirus humains