
GRAND ANGLE

CANCERS

Mieux comprendre pour mieux traiter

Dossier réalisé par
**Simon
Pierrefixe**

Thérapies ciblées, anticorps de nouvelle génération, thérapies cellulaires, vaccins anticancer... Tout cet arsenal thérapeutique qui a déjà révolutionné la lutte contre les cancers, ou va prochainement le faire, a pour point de départ une seule et même origine : une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires à l'œuvre au sein des cellules cancéreuses et une compréhension plus fine de leurs interactions avec leur proche environnement. Pour les découvrir, plongez avec le magazine de l'Inserm au cœur de la biologie des cancers.

Il n'y a pas un, mais des cancers. Plus de deux cents types différents ont ainsi été recensés. Au-delà de cette diversité, chaque cancer se distingue aussi de par sa biologie, ses interactions avec son environnement mais également du fait de son hôte. Les cancers, première cause de mortalité en France, ont pourtant tous un point commun : une prolifération anarchique de cellules anormales qui ne répondent plus aux signaux émis par l'organisme et finissent par l'envahir. Cette profusion de cellules aberrantes trouve son origine au cœur de l'ADN d'une seule d'entre elles qui est sortie du droit chemin. Cette cellule a en effet perdu ses fonctions et a commencé à se diviser de façon incontrôlée à cause d'une ou de plusieurs mutations sur ses gènes. Or, c'est par l'étude de ces altérations génétiques que la cancérologie a entamé sa propre mutation.

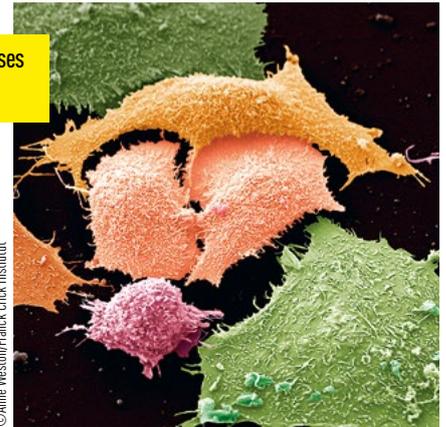
❖ **Séquençage génétique.** Détermination de l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné

❖ **Anticorps monoclonal.** Anticorps issu d'une seule lignée de cellules immunitaires ne reconnaissant qu'un seul et même motif antigénique

Jean-Yves Blay : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre Léon-Bérard/ Université Claude-Bernard - Lyon 1, Centre de recherche en cancérologie de Lyon

Alors qu'il aura fallu plus de dix ans et environ trois milliards d'euros pour caractériser le premier génome humain, les progrès réalisés dans le domaine du séquençage génétique ❖ rendent désormais possible l'analyse pour un coût modéré de tous les gènes d'un patient et des anomalies moléculaires de son cancer en quelques jours. « *L'émergence de cet outil a permis de mieux caractériser les cancers et de mieux comprendre leur biologie* », s'enthousiasme **Jean-Yves Blay**, professeur des universités et directeur du centre Léon-Bérard de Lyon. Chaque cancer dispose en effet de sa propre signature moléculaire selon les mutations génétiques qui l'affectent. La classification habituelle à partir de la localisation tumorale a en conséquence volé en éclats. « *Nous assistons à une fragmentation des tumeurs : on dénombre ainsi plus d'une vingtaine de sous-catégories de cancers des poumons en fonction de leurs mutations* », illustre le chercheur. En plus de cette stratification de la maladie, l'analyse des mutations a un impact profond sur les traitements.

➔ Cellules cancéreuses du poumon



© Anne Weston/Franck Crick Institut

Ces anomalies génétiques sont en effet souvent responsables de la croissance des cellules cancéreuses, de leur prolifération et de leur dissémination. Elles représentent donc autant de cibles potentielles pour des thérapies dites ciblées.

Vers la médecine de précision

Le trastuzumab a été une des premières thérapies ciblées à voir le jour. Mis sur le marché au début des années 2000, cet anticorps monoclonal ❖ a été désigné pour traiter les cancers du sein qui présentent une surexpression de *HER2*. Ce gène code pour une protéine qui, en tant que récepteur de facteur de croissance, est impliquée

Agir aujourd'hui pour éviter les cancers de demain

Tel est le message de la dernière campagne de prévention de l'Institut national du cancer (INCa). Son objectif : nous amener à modifier nos comportements pour réduire le risque de développer un cancer. Sur les 380 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, l'INCa estime en effet que près de 140 000 pourraient être évités en changeant notre mode de vie ! Arrêter de fumer, limiter sa consommation d'alcool, manger plus équilibré, faire du sport, se protéger des UV... sont autant de gestes efficaces contre les risques de cancer. Ces leviers sont bien connus du grand public mais comment amener la population à passer à l'action ? Pour le savoir, l'INCa a mené une étude qualitative avec la société BVA. Celle-ci montre que « *les Français*

ont besoin d'éléments scientifiques pour comprendre les recommandations qui leur sont transmises, tout particulièrement depuis la crise sanitaire liée à la Covid-19 », déclare Emmanuel Collin, directeur de la communication et de l'information de l'INCa. Mais au-delà de l'information scientifique, les émotions sont essentielles pour inciter au passage à l'acte. « *Nous avons donc centré cette campagne autour d'un individu à deux âges de sa vie qui prend conscience des conséquences de ses comportements sur sa santé future. Avec l'espoir que cela déclenche une implication émotionnelle afin que chacun se sente concerné et agisse en conséquence pour se prémunir du cancer.* »

e-cancer.fr



© INCa

dans la régulation de la multiplication cellulaire. Détectée chez 15 % des patientes environ, sa surexpression favorise ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. En conséquence, ce type de cancer du sein est particulièrement agressif et présente une tendance importante à générer des métastases. En se fixant sur les récepteurs HER2 présents à la surface des cellules tumorales, le trastuzumab inhibe leur prolifération. Il permet par ailleurs à nos défenses immunitaires de reconnaître ces cellules et de les détruire. En ne s'attaquant qu'aux cellules tumorales, ce type de thérapie ciblée occasionne beaucoup moins d'effets secondaires que les chimiothérapies habituelles qui détruisent toutes les cellules en division, malignes ou non. Outre les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs d'enzymes sont une autre classe importante de thérapies ciblées. Ces petites molécules bloquent l'activité enzymatique de protéines qui sont mutées dans de nom-

« Ces perspectives ouvrent la porte à une approche "agnostique", qui considère les traitements contre les cancers non pas en fonction de leur localisation mais suivant leur profil moléculaire »

breux cancers. C'est le cas par exemple de l'imatinib, qui inhibe la tyrosine kinase dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques caractérisées par une fusion des gènes *BCR* et *ABL*. Cette altération génétique dérègle cette enzyme et occasionne dans ces maladies une prolifération incontrôlée de globules blancs immatures. Depuis sa mise sur le marché en 2001, l'imatinib a révolutionné la prise en charge de ces leucémies qui présentaient jusqu'alors un très mauvais pronostic. Aujourd'hui, sous réserve d'un bon suivi du traitement, les patients qui répondent à l'imatinib

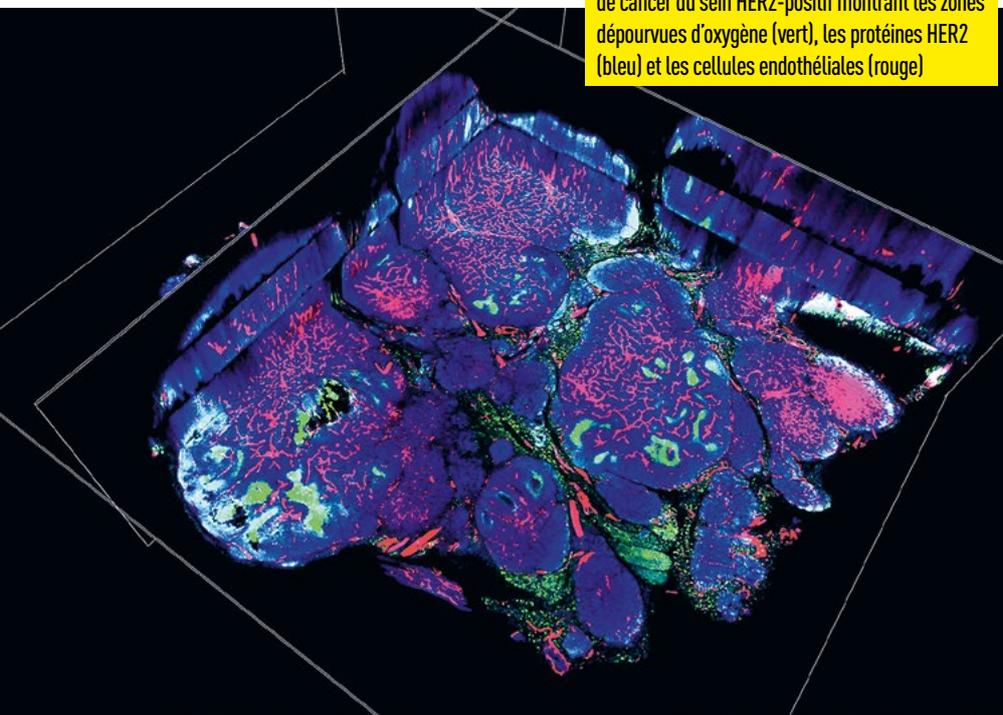
disposent d'une espérance de vie comparable à celle de la population générale. Depuis, de nombreuses thérapies ciblées ont été mises sur le marché : actuellement une cinquantaine d'entre elles sont autori-

sées en France pour traiter une vingtaine de cancers comme le mélanome, les tumeurs stromales gastro-intestinales se développant au niveau du tube digestif, le cancer colorectal et celui du pancréas, ou encore certains lymphomes, des tumeurs du système lymphatique[❖]. Ces thérapies sont même utilisées en première ligne de traitement, notamment pour certains cancers du poumon. L'étude des mutations génétiques a par ailleurs montré que certaines sont présentes dans des tumeurs de localisations différentes. Ainsi certains cancers gastriques surexpriment aussi les récepteurs HER2. « Ces perspectives ouvrent la porte à une approche "agnostique", qui considère les traitements contre les cancers non pas en fonction de leur localisation mais suivant leur profil moléculaire. Ainsi l'altération des gènes *NTRK* qui favorisent la prolifération des cellules cancéreuses, est ciblée par le même inhibiteur et avec la même efficacité dans une vingtaine de cancers différents », poursuit Jean-Yves Blay. Mais les thérapies ciblées ont aussi leurs limites. Bien qu'elles accroissent grandement la survie des patients, beaucoup rechutent sur le long terme, notamment à cause de l'émergence au sein des cellules cancéreuses de nouvelles mutations qui leur permettent d'échapper aux traitements. De plus, à l'heure actuelle, tous les cancers ne présentent pas d'altérations génétiques d'intérêt qui pourraient être ciblées par ce type de traitements.

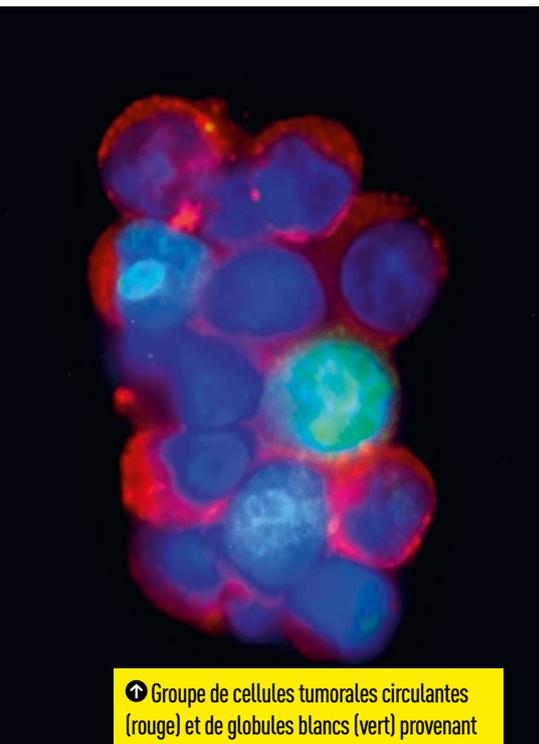
Détecter le cancer dans le sang

De manière générale, ces mutations génétiques sont identifiées grâce à l'analyse moléculaire de biopsies de tissus prélevées dans la tumeur. Pourtant les progrès technologiques récents sont sur le point de réaliser un vieux rêve de la cancérologie : déceler les anomalies moléculaires des cancers et suivre leur évolution à partir de simples prélèvements sanguins. Les tumeurs laissent en effet des indices de leur présence dans le sang, des traces d'ADN tumoral notamment mais aussi des cellules cancéreuses entières qui se sont désolidarisées de la tumeur pour rejoindre la circulation sanguine : on les

Visualisation en trois dimensions du micro-environnement tumoral d'un modèle de cellules de cancer du sein HER2-positif montrant les zones dépourvues d'oxygène (vert), les protéines HER2 (bleu) et les cellules endothéliales (rouge)



❖ **Système lymphatique.** Partie primordiale du système immunitaire, composée d'un réseau de ganglions, d'organes spécifiques et de vaisseaux dans lesquels circule la lymphe, liquide transportant les lymphocytes



↑ Groupe de cellules tumorales circulantes (rouge) et de globules blancs (vert) provenant du sang d'une patiente atteinte d'un cancer du sein. Cette source de matériel tumoral obtenu de manière non invasive est précieuse pour la recherche.

©NCI/Min W/USC Norris CCC

nomme « cellules tumorales circulantes » ou CTC. Les détecter dans le sang afin de les analyser suscite de nombreux espoirs. « Ces biopsies dites liquides pourraient en effet permettre de compléter le diagnostic et le pronostic de certains cancers en décelant la présence de mutations dans les CTC ou dans l'ADN tumoral circulant. Il sera aussi bientôt possible de suivre l'évolution de la maladie, d'évaluer l'efficacité d'un traitement, de déceler d'éventuelles résistances ou encore de détecter des rechutes », explique **Paul Hofman**, professeur des universités au CHU de Nice et responsable d'une équipe de recherche Inserm à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement à l'université Côte d'Azur. D'ores et déjà utilisées dans le domaine de la recherche, les applications potentielles des biopsies liquides en clinique sont donc nombreuses. D'autant plus que « c'est une méthode peu invasive et peu douloureuse, qui ne nécessite pas d'hospitalisation. Les biopsies liquides peuvent être répétées

régulièrement, permettant ainsi le suivi d'une maladie cancéreuse en cours de traitement », souligne le médecin.

Pourtant, détecter les traces laissées par les tumeurs parmi les milliards de cellules sanguines n'est pas une mince affaire. À l'heure actuelle, ce sont les technologies fondées sur la détection de l'ADN tumoral circulant qui sont les plus sensibles et les mieux standardisées, donc les plus fiables. « Elles sont d'ailleurs recommandées en routine clinique pour déceler certaines altérations génétiques de cancers du poumon lorsque les biopsies tissulaires sont infructueuses ou impossibles à réaliser, précise Paul Hofman. Cependant cette technique très prometteuse est encore trop rarement appliquée en France dans la prise en charge de ces patients, notamment du fait d'un manque d'expérience des pathologistes et des biologistes médicaux. » Pour y remédier, le laboratoire de pathologie clinique et expérimentale du CHU de Nice dirigé par Paul Hofman s'est associé avec un groupe pharmaceutique et l'université Côte d'Azur pour y créer un centre d'expertise européen en biopsie liquide en 2023. « Ce programme a pour mission de former des équipes françaises issues des secteurs académiques ou libé-

raux aux bonnes pratiques des biopsies liquides avant d'être élargi l'année suivante à l'Italie puis au Royaume-Uni. » Et ainsi permettre à plus de patients de bénéficier

de la médecine de précision en France et en Europe.

Mais Paul Hofman voit déjà plus loin. « Dans quelques années, ces outils pourront détecter certains cancers dans le sang de populations à risque avant même qu'ils ne soient visibles par imagerie », estime le médecin. Le chercheur s'est d'ailleurs déjà attelé à la tâche avec le professeur

Charles-Hugo Marquette, chef du service de pneumologie et cancérologie thoracique du CHU de Nice. Ensemble, ils ont ainsi mis en place l'essai clinique Da Capo, qui cherche à évaluer la pertinence des biopsies liquides pour dépister les cancers du poumon. Soutenu notamment par l'INCa et le département des Alpes-Maritimes, cet essai, qui débutera en janvier 2023, inclura à terme 2 600 personnes de toute la France, des fumeurs et des ex-fumeurs âgés de plus de cinquante ans qui ont consommé au moins un paquet de cigarettes par jour pendant vingt ans. Les premiers résultats ne sont pas attendus avant quelques années mais le jeu en vaut la chandelle. « Obtenir un outil de dépistage précoce pour ces

« Dans quelques années, ces outils pourront détecter certains cancers dans le sang de populations à risque avant même qu'ils ne soient visibles par imagerie »

→ La technologie de puce microfluidique permet de concentrer et de mesurer très rapidement des ARN impliqués dans le cancer.



©Courtesy of IBM Research, Zurich

cancers très fréquents est primordial car ils sont souvent détectés trop tard et présentent donc généralement un très mauvais pronostic », souligne Paul Hofman.

Des cellules cancéreuses hétérogènes et malléables

À force de caractériser les cellules cancéreuses et leurs altérations génétiques sous toutes leurs coutures, la recherche a confirmé ces dernières années un concept présent depuis longtemps en cancérologie : celui de l'hétérogénéité intratumorale. « *Les cellules d'une tumeur ne présentent pas toutes le même génome* », confirme

Olivier Delattre, directeur de recherche Inserm à l'institut Curie et lauréat du Grand prix Inserm 2022 pour son travail dans le domaine des cancers pédiatriques*. Finalement, rien de très surprenant. L'instabilité génétique étant de fait une des caractéristiques principales des cellules cancéreuses, lorsque ces dernières prolifèrent de manière anarchique, il paraît logique que de nouvelles mutations surgissent spontanément lors des multiples cycles successifs de réplication de l'ADN. Certaines de ces altérations génétiques confèrent un avantage aux cellules cancéreuses, d'autres non. « *Les mutations avantageuses sont sélectionnées et donnent alors naissance à différentes populations de sous-clones qui cohabitent au sein d'une tumeur* », poursuit le cancérologue. Ce phénomène est dénommé « évolution clonale » par analogie au processus darwinien d'évolution des espèces par sélection naturelle. Or, « *ces populations hétéro-*

❖ **Microfluidique.** Technologie qui permet de fabriquer des dispositifs sur puce manipulant de très petites quantités de liquide pour les analyser

Olivier Delattre : unité 830 Inserm/Institut Curie, Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité

Alexandre David : unité 1239 Inserm/Université de Rouen Normandie, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrinienne

*Lire le portrait d'Olivier Delattre : *Supplément ponctuel au n° 55 du magazine de l'Inserm, décembre 2022, p.4-7*

❖ S. Relier et al. *Anal. Chem.*, 23 août 2022 ; doi : 10.1021/acs.analchem.2c01526

gènes de cellules cancéreuses présentent in fine une sensibilité différente aux traitements comme les thérapies ciblées. » Ce qui explique en partie l'émergence de résistances. Les thérapies ciblées vont effectivement détruire les populations de cellules porteuses de la mutation ciblée mais celles exemptes de cette altération génétique particulière seront épargnées et pourront proliférer une fois débarrassées de leurs concurrentes.

La confirmation expérimentale de ce concept d'hétérogénéité intratumorale des cancers a notamment été obtenue grâce à l'analyse sur « cellule unique ».

« Ces populations hétérogènes de cellules cancéreuses présentent in fine une sensibilité différente aux traitements comme les thérapies ciblées »

Cette technique, qui associe l'optimisation des technologies de séquençage génétique de nouvelle génération avec les progrès réalisés dans le domaine de la microfluidique❖, permet en effet d'analyser rapidement plusieurs milliers de cellules tumorales individuellement. Il est alors possible de caractériser le patrimoine génétique de chacune d'entre elles mais aussi leur profil épigénétique. Car l'ADN ne fait pas tout. Les cellules s'adaptent notamment aux conditions environnantes en régulant l'expression de leurs gènes à travers un marquage biochimique sur leur ADN ou sur les protéines autour desquelles il s'enroule. Ce sont ces marques dites « épigénétiques » qui dictent quels gènes sont activés ou réprimés dans la cellule. En conséquence, « *deux cellules avec le même patrimoine génétique peuvent s'exprimer différemment, ce qui a un impact sur leurs propriétés et donc sur leur réponse aux traitements* », précise Olivier Delattre.

La confirmation expérimentale de ce concept d'hétérogénéité intratumorale des cancers a notamment été obtenue grâce à l'analyse sur « cellule unique ». Cette technique, qui associe l'optimisation des technologies de séquençage génétique de nouvelle génération avec les progrès réalisés dans le domaine de la microfluidique❖, permet en effet d'analyser rapidement plusieurs milliers de cellules tumorales individuellement. Il est alors possible de caractériser le patrimoine génétique de chacune d'entre elles mais aussi leur profil épigénétique. Car l'ADN ne fait pas tout. Les cellules s'adaptent notamment aux conditions environnantes en régulant l'expression de leurs gènes à travers un marquage biochimique sur leur ADN ou sur les protéines autour desquelles il s'enroule. Ce sont ces marques dites « épigénétiques » qui dictent quels gènes sont activés ou réprimés dans la cellule. En conséquence, « *deux cellules avec le même patrimoine génétique peuvent s'exprimer différemment, ce qui a un impact sur leurs propriétés et donc sur leur réponse aux traitements* », précise Olivier Delattre.

Au-delà de l'ADN, l'ARN

Cette capacité des cellules à modifier leur comportement via des phénomènes épigénétiques, appelée « plasticité cellulaire », contribue aussi à l'hétérogénéité intratumorale et in fine au développement de mécanismes de résistance. Outre l'ADN, les brins d'ARN, ces molécules qui servent notamment de support temporaire à l'information génétique dans la cellule pour la synthèse des protéines peuvent aussi



⬇ Les gliomes de bas grade sont des tumeurs cérébrales qui touchent principalement les jeunes adultes (ici, chez une patiente de 21 ans).

© H. Duffau/CHU de Montpellier

subir des modifications épigénétiques. « *L'ensemble de ces marques chimiques sur l'ARN, dénommé "épitranscriptome", représente un niveau supplémentaire de contrôle de l'expression génique mais ces marques sont, pour la plupart, "invisibles" aux technologies de séquençage habituelles* », déplore **Alexandre David**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier. Plus pour longtemps. Avec ses collaborateurs, le bioinformaticien Éric Rivals, directeur de recherche CNRS au Laboratoire d'informatique, de robotique et de microélectronique de Montpellier, et le biochimiste Christophe Hirtz, responsable de la plateforme de protéomique clinique du CHU de Montpellier, le biologiste a créé le consortium montpelliérain pluridisciplinaire SMART pour exploiter la chimie des ARN à des fins cliniques. Une première en Europe. En combinant intelligence artificielle et spectrométrie de masse, une technique de chimie analytique qui permet de détecter et d'identifier des molécules en fonction de leur masse, le trio de chercheurs montre qu'il est possible de quantifier des dizaines de marques épigénétiques sur les brins d'ARN des cellules cancéreuses et d'exploiter ces données en clinique.

Avec cette méthode innovante, ils ont ainsi été capables de déterminer avec une précision inégalée le stade clinique de 58 patients atteints de gliome, une tumeur du cerveau particulièrement dif-

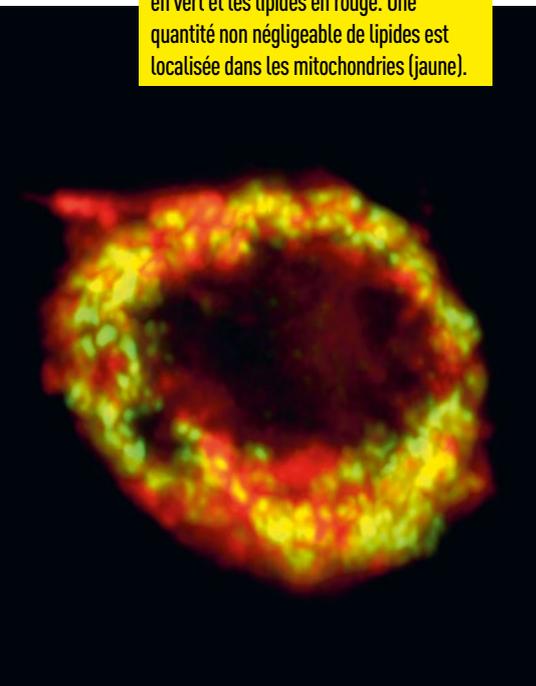
ficile à diagnostiquer. « *Ce travail répond à un besoin clinique concret et pourrait aboutir à un outil d'aide au diagnostic* », se réjouit Alexandre David. Un brevet a d'ailleurs été déposé dans ce sens. Cette preuve de concept fondée sur la signature épitranscriptomique de chaque tumeur analysée reste toutefois à valider sur de plus grandes cohortes et pour d'autres types de cancer. Des résultats préliminaires prometteurs ont d'ores et déjà été obtenus dans le cancer du côlon et du sein. Mais au-delà de l'aide au diagnostic, l'étude de l'épitranscriptome peut aussi lever le voile sur de nouveaux processus moléculaires impliqués dans le développement tumoral. Ces chercheurs ont ainsi montré que la faible activité d'une enzyme impliquée dans le marquage épigénétique des ARN est associée à une plus grande agressivité des cellules tumorales dans le cancer du côlon.

L'énergie, nerf de la guerre

En plus des aspects génétiques et épigénétiques, les cellules cancéreuses ont d'autres tours dans leur sac pour s'adapter à leur environnement. Particulièrement gourmandes en énergie, elles sont notamment capables de modifier leur métabolisme

énergétique pour assouvir leurs besoins, en particulier leur croissance frénétique. Cette reprogrammation métabolique peut aussi leur permettre de développer des mécanismes de résistance. C'est notamment le cas dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), des cancers qui affectent les cellules souches de la moelle osseuse donnant naissance aux globules blancs et rouges ainsi qu'aux plaquettes sanguines. « *Les patients atteints par cette maladie répondent bien dans un premier temps aux traitements anticancéreux : des chimiothérapies intensives et certaines thérapies ciblées. Mais la plupart d'entre eux rechutent au bout de quelques mois de rémission*, indique **Jean-Emmanuel Sarry**, directeur de recherche Inserm au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse. Avec son équipe, il tente de percer les mécanismes adaptatifs de ce type de cancer agressif. « *Nos travaux ont mis en évidence, dans des modèles expérimentaux et lors d'études cliniques, un niveau d'activité exagéré des mitochondries dans les cellules cancéreuses qui résistent aux traitements et initient la rechute.* » Les mitochondries, ce sont ces structures intracellulaires qui couvrent les besoins en énergie des cellules. « *Cette forte activité mitochondriale est due à une adaptation métabolique mise en place par les cellules cancéreuses en réponse aux stress induits par les traitements. Cela leur permet notamment d'augmenter leur capacité énergétique afin de survivre aux interventions thérapeutiques* », avance le chercheur qui a récemment reçu le prix Guy-Lazorthes de l'Académie des sciences pour ces travaux collectifs et collaboratifs sur les LAM. Au-delà d'une meilleure compréhension des mécanismes d'adaptation des cellules cancéreuses dans les LAM, ces études laissent supposer que la sensibilité aux traitements des cellules résistantes pourrait être restaurée en limitant l'activité mitochondriale. « *Nous avons déposé plusieurs brevets sur des cibles moléculaires associées au métabolisme énergétique des cellules* », ajoute Jean-Emmanuel Sarry. D'autres cancers pourraient d'ailleurs

⬇ Cellule leucémique humaine dans laquelle les mitochondries apparaissent en vert et les lipides en rouge. Une quantité non négligeable de lipides est localisée dans les mitochondries (jaune).



© Laetitia Ligat & Carine Joffre/CRCI

Jean-Emmanuel Sarry : unité 1037 Inserm/CNRS/ Université Toulouse III - Paul-Sabatier

🔗 S. Relier *et al.* *Nat Commun.*, 19 mars 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-21758-4

🔗 T. Farge *et al.* *Cancer Discov.*, 5 juillet 2017 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-16-0441

🔗 C. Bosc *et al.* *Nat Cancer*, 11 novembre 2021 ; doi : 10.1038/s43018-021-00264-y

Du sucre pour espionner les cancers

Les cellules cancéreuses raffolent du sucre. Elles le consomment sans compter, notamment pour pouvoir se multiplier. Mais ce péché mignon les trahit. « *Il est possible de détecter par imagerie les cellules cancéreuses à travers leur consommation excessive de glucose*, confirme **Irène Buvat**, directrice du laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie à l'institut Curie et de l'équipe Inserm associée. Pour cela, il suffit d'injecter au patient du fluorodéoxyglucose ou FDG, une molécule de glucose qui contient un atome de fluor radioactif mais sans danger pour l'organisme. Cette molécule radioactive, appelée "radiotracer", va être capturée par les tissus qui consomment une grande quantité de glucose, et donc par les cellules cancéreuses. La détection du signal émis par les molécules de FDG permet alors de révéler tumeurs et métastases. » C'est le principe de la tomographie par émission de positons, ou TEP scan, une technique d'imagerie essentielle de nos jours en cancérologie.

Irène Buvat : unité 1148 Inserm/ Université Paris-Cité/ Université Sorbonne Paris Nord, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle



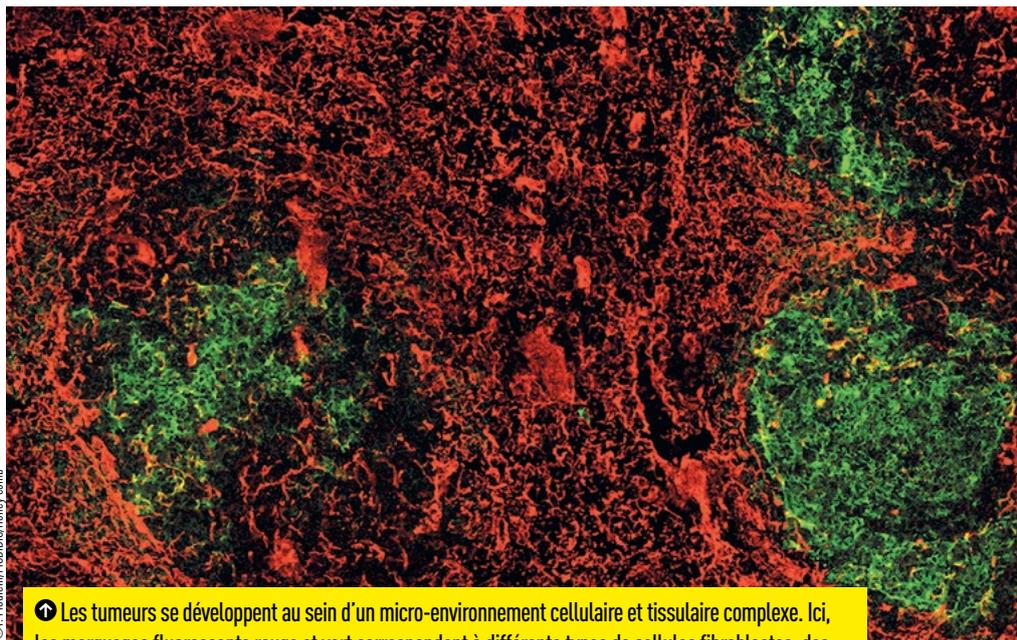
© Irène Buvat/UTD

⬆ TEP scan mettant en évidence l'accumulation de fluorodéoxyglucose (FDG) dans les cellules cancéreuses situées dans les régions de la cage thoracique et des poumons.

être concernés car cette hyperactivité mitochondriale semble aussi jouer un rôle dans le mélanome, certains lymphomes ou encore les cancers de la prostate et du pancréas.

Un écosystème à part entière

Pendant des décennies, la recherche s'est concentrée sur les cellules cancéreuses et les moyens de les annihiler. Pourtant une tumeur n'est pas une masse homogène de cellules cancéreuses isolée du reste de l'organisme. « *C'est un écosystème complexe où de nombreux types cellulaires sont imbriqués et interagissent les uns avec les autres* », confirme **Karin Tarte**, directrice d'unité Inserm, professeure d'immunologie à la faculté de médecine de Rennes et cheffe du service d'immunologie au CHU de Rennes. On y trouve bien sûr des cellules cancéreuses mais aussi des globules blancs, des cellules endothéliales, celles qui forment les vaisseaux sanguins apportant l'oxygène et les éléments nutritifs dont a besoin la tumeur, ou encore des fibroblastes, qui jouent notamment un rôle dans l'architecture spatiale de la masse tumorale. Ces derniers produisent en effet des fibres de collagène qui forment une matrice extracellulaire : un tissu de soutien autour duquel les cellules cancéreuses s'organisent. Et tout ce petit monde constitue ce qu'on appelle le « micro-environnement tumoral », aujourd'hui objet de nombreuses recherches. Mais pour étudier cet écosystème, il faut non seulement connaître sa composition, c'est-à-dire le nombre et la nature des



© F. Mourin/MDPI/Cheney comb

⬇ Les tumeurs se développent au sein d'un micro-environnement cellulaire et tissulaire complexe. Ici, les marquages fluorescents rouge et vert correspondent à différents types de cellules fibroblastes, des cellules de soutien qui permettent aux tissus sains comme cancéreux de s'organiser dans l'espace.

cellules qui le constituent, mais aussi son organisation tridimensionnelle. Pour cela, une technologie révolutionnaire est disponible depuis quelques années : la transcriptomique spatiale. Cette technique est en effet capable de déduire l'agencement dans l'espace de cellules issues de fines coupes de tissus en mesurant l'expression de leurs gènes. « *Dans le cas d'une tumeur, cela permet par exemple de localiser les différents types de cellules et d'apprécier leur proximité entre elles mais aussi avec les autres composants du tissu comme la*

matrice extracellulaire ⚡ ou les vaisseaux sanguins », poursuit la chercheuse. À partir de ces données, il est alors possible d'émettre des hypothèses sur les interactions entre les différents types cellulaires ou sur l'influence du micro-environnement sur les cellules cancéreuses.

Au cours de l'évolution de la tumeur, le micro-environnement a en effet un impact sur l'hétérogénéité intratumorale en favorisant l'émergence de certaines mutations. De façon générale, deux cas de figure se présentent. « *Soit les mutations sélectionnées évitent aux cellules cancéreuses d'être détruites par un milieu antitumoral, par exemple en leur permettant de ne pas être reconnues par le système immunitaire, soit elles facilitent la mise en place d'un milieu protumoral dans lequel elles sont avantagées* », explique Karin Tarte. Ce milieu peut aussi devenir immunosuppresseur et empêcher nos défenses, en particulier les cellules tueuses comme les lymphocytes T cytotoxiques, de pénétrer la tumeur, par exemple en créant une barrière physique à l'aide de collagène. Ces considérations

La cancérologie à l'ère du big data

Génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique... : les « omiques » ont bouleversé notre compréhension des cancers. Et à mesure que ces technologies deviennent plus accessibles et plus sensibles, le volume de données générées explose. « *Le défi aujourd'hui est de connecter ces données et d'en extraire des informations intéressantes pour la recherche* », estime le bioinformaticien et professeur d'université **Jacques Colinge**, responsable d'équipe Inserm à l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier. Les éléments décrits

par ces « omiques » – les gènes, leur expression, l'abondance de protéines ou de métabolites ⚡ au sein de la cellule – interagissent en effet les uns avec les autres. « *Pour comprendre le fonctionnement de la cellule, il faut intégrer toutes ces données et leurs interactions.* » Cette vision globale des mécanismes cellulaires, appelée « biologie des systèmes », permet alors de formuler de nouvelles hypothèses, voire de réaliser des découvertes, pour faire avancer la cancérologie.

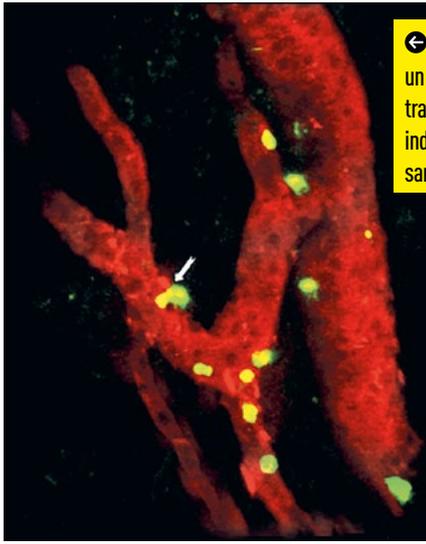
⚡ **Métabolite.** Petite molécule organique intermédiaire ou issue du métabolisme de tout être vivant (sucre, acide aminé, acide gras...)

Jacques Colinge : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier

⚡ **Matrice extracellulaire.** Structure complexe composée de macromolécules remplissant les espaces entre les cellules, et qui facilite leur adhésion et leur organisation en tissus

Karin Tarte : unité 1236 Inserm/EFS/Université de Rennes 1, Microenvironnement et lymphocytes B : immunopathologie, différenciation cellulaire et cancer

© Elisabeth Bellard et Jean-Philippe Girard/Phis (CNRS/U3 Paul-Sabater)



↶ Lymphocytes (vert) circulant à travers un vaisseau de tumeur (rouge) au cours du traitement par immunothérapie. La flèche blanche indique un lymphocyte qui quitte la circulation sanguine et entre dans la tumeur (noir).

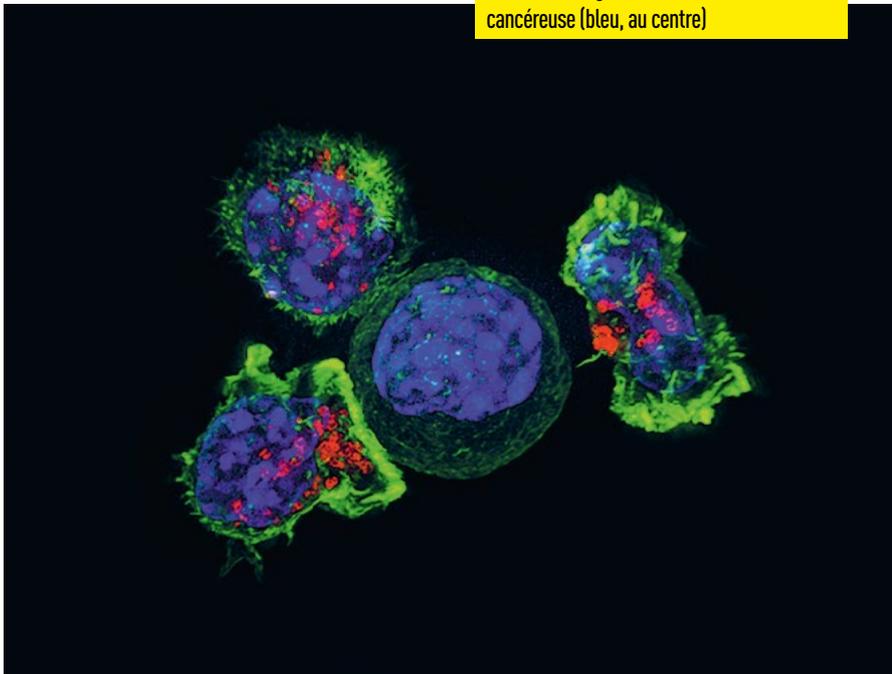
ont fait évoluer la vision des cancers. « Aujourd'hui, nous savons que l'organisation et l'hétérogénéité fonctionnelle du micro-environnement tumoral conditionnent la réponse aux stratégies thérapeutiques utilisées contre les cancers. » Ces connaissances ont aussi permis de remettre au goût du jour un acteur majeur de la lutte contre les cancers : notre propre système immunitaire.

Réveiller l'immunité

Nos défenses immunitaires sont chargées de repérer et de détruire les éléments

étrangers à notre organisme, comme les bactéries ou les virus. Les cellules cancéreuses aussi sont concernées mais ces dernières sont malines : elles ont développé de nombreuses stratégies pour échapper au système immunitaire. Toutefois une meilleure compréhension du dialogue entre les cellules tumorales et nos défenses immunitaires a permis de grandes avancées dans la lutte contre certains cancers comme le mélanome métastatique. La prise en charge de ce cancer de la peau très agressif au pronostic sombre a en effet été transformée avec la mise sur le marché en 2011 de l'ipilimumab. Cet anticorps monoclonal cible le récepteur CTLA-4 présent à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. « CTLA-4 est un point de contrôle immunitaire qui limite l'intensité

⬇ Un groupe de lymphocytes T tueurs (en vert et rouge) entourant une cellule cancéreuse (bleu, au centre)



des réponses immunes », précise **Caroline Robert**, cheffe de l'unité de dermatologie à l'institut Gustave-Roussy de Villejuif et professeure des universités à l'université Paris-Saclay. « Or, les cellules cancéreuses parviennent à activer ce point de contrôle chez les lymphocytes T et entravent ainsi leur action antitumorale. » En bloquant le récepteur CTLA-4, l'ipilimumab lève ce frein physiologique du système immunitaire. « Ce fut la première thérapie capable d'augmenter significativement la survie de patients atteints de mélanome

« Ces immunomodulateurs qui stimulent le système immunitaire représentent une révolution majeure »

métastatique », poursuit la dermatologue, lauréate du Prix Recherche Inserm en 2015. Aujourd'hui, certains d'entre eux sont encore en vie plus de dix après

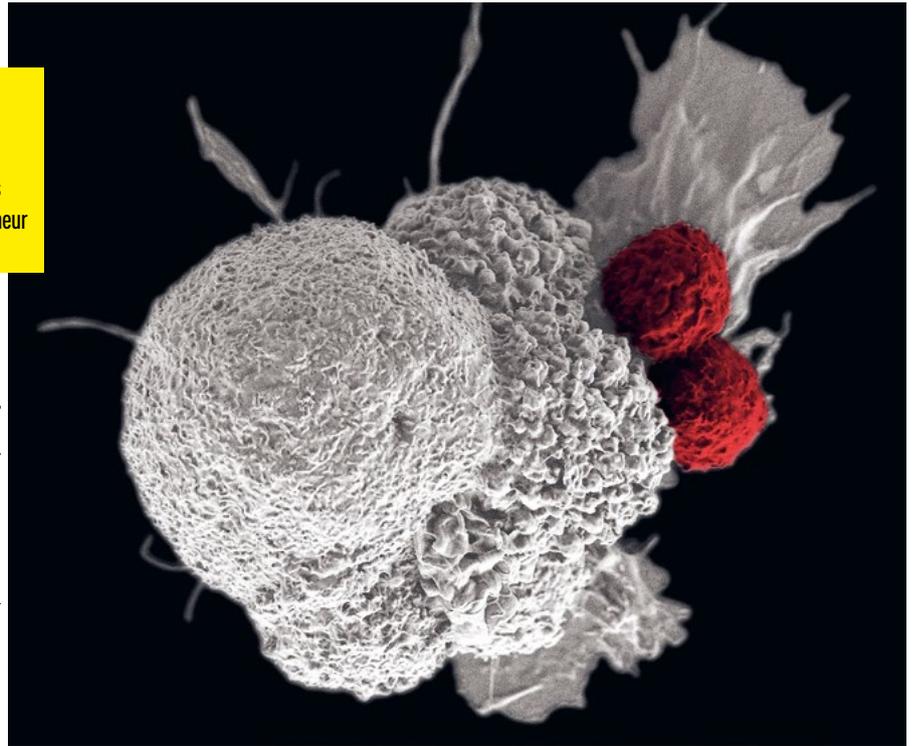
leur diagnostic alors qu'avant l'arrivée de l'ipilimumab la survie moyenne dépassait rarement les douze mois.

Peu de temps après, un autre inhibiteur des points de contrôle ciblant cette fois les récepteurs PD-1 des lymphocytes T, le nivolumab, s'est révélé encore plus efficace et moins toxique que l'anti-CTLA-4 dans le traitement du mélanome métastatique. Et heureuse surprise, cet anticorps monoclonal potentialise aussi les réponses des lymphocytes T dans certains cancers bronchiques et rénaux ainsi que dans les lymphomes de Hodgkin affectant les ganglions lymphatiques du cou. Forts de ces succès, d'autres points de contrôle immunologique ont été identifiés depuis et de nouveaux anticorps ont été développés pour traiter de nombreux autres cancers comme ceux de l'estomac, de l'œsophage, de la vessie ou encore des voies aériennes supérieures. « Ces immunomodulateurs qui stimulent le système immunitaire représentent une révolution majeure avec un impact considérable sur la survie des patients, même à des stades avancés voire métastatiques, se réjouit Jean-Yves Blay. Ces immunothérapies sont même utilisées aujourd'hui en première ligne dans certains cancers ou comme traitement néoadjuvant pour réduire la taille de la tumeur avant une opération chirurgicale. » Le potentiel thérapeutique est tel que le prix Nobel de physiologie et médecine de 2018

Caroline Robert : unité 981 Inserm/Gustave-Roussy/Université Paris-Saclay, Biomarqueurs et nouvelles cibles thérapeutiques en oncologie

© NHIA - Ritter, J. Lippincott-Schwartz, G. Griffiths

➔ Cellule cancéreuse (blanche) attaquée par deux lymphocytes T cytotoxiques (rouge), faisant partie d'une réponse immunitaire naturelle. Les chercheurs travaillent actuellement sur des vaccins anticancéreux personnalisés en chargeant des néoantigènes identifiés à partir de la tumeur du patient.



©NCI / E. Serrão/Duncan Comprehensive Cancer Center at Baylor College of Medicine

a été décerné à James Allison et Tasuku Honjo pour leurs travaux respectifs sur les inhibiteurs de CTLA-4 et de PD-1. Pour autant, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ne sont pas la panacée. D'abord, ils peuvent déclencher des effets secondaires importants, notamment des réactions auto-immunes, en activant le système immunitaire de façon exacerbée. De plus, ils coûtent très cher et seulement une fraction des patients répond favorablement à ces traitements. Il est donc important d'identifier de façon plus précise les malades qui peuvent en bénéficier. Une piste pour mieux cibler les répondeurs pourrait d'ailleurs se cacher au fond de nos entrailles. Le microbiote intestinal composé de 10 000 milliards de micro-organismes hébergés par notre intestin aurait en effet une influence sur les traitements anticancéreux en général et l'immunothérapie en particulier. Une étude clinique coordonnée par **Franck Carbonnel**, chef du service de gastro-entérologie à l'hôpital Bicêtre à Paris et chercheur en épidémiologie au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations de Villejuif, et à laquelle a participé Caroline Robert, montre ainsi que la composition du microbiote intestinal prédit l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab chez 26 patients atteints de mélanome métastatique. Pour creuser cette piste, ces chercheurs tentent aujourd'hui de manipuler le microbiote de malades par transplantation fécale. Cette pratique qui consiste à leur transférer des selles de donneurs sains sous forme de lavement est déjà utilisée pour traiter certaines infections bactériennes intesti-

nales. Un essai clinique baptisé Picasso a ainsi été mis en place l'année dernière pour évaluer la faisabilité et l'impact de la greffe fécale sur le taux et la durée de la réponse à l'immunothérapie associant l'ipilimumab et le nivolumab chez 60 patients atteints de mélanome.

Manipuler nos défenses contre le cancer

Outre celles qui utilisent les inhibiteurs de points de contrôle, d'autres stratégies thérapeutiques fondées sur l'immunité ont récemment été couronnées de succès comme celles faisant appel aux cellules CAR-T. « Leur principe consiste à prélever par prise de sang des lymphocytes T du patient avant d'y introduire *in vitro* un gène appelé CAR pour Chimeric Antigen Receptor (récepteur chimère à l'antigène en français), qui va leur permettre de reconnaître les cellules tumorales, explique Karin Tarte. Ces cellules génétiquement modifiées vont ensuite être multipliées en laboratoire avant d'être réinjectées chez le patient. » Autorisée en 2018, cette approche s'est révélée particulièrement efficace dans plusieurs cancers du sang comme la leucémie aigüe lymphoblastique, les lymphomes ou encore le myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse.

Mais là encore on a affaire à un traitement très cher : la fabrication de ces médicaments vivants spécifiques de chaque patient coûte environ 320 000 euros ! Leur administration est par ailleurs très toxique. « Les cellules CAR-T sont très efficaces pour reconnaître les cellules tumorales et les détruisent très rapidement. Mais ces milliards de cellules détruites d'un seul coup libèrent dans le sang leur contenu, en particulier des cytokines : pro-inflammatoires qui vont occasionner une inflammation généralisée de l'organisme », explique l'immunologiste. Et même si les effets obtenus sont spectaculaires, seule une partie des patients répondent à ce type de thérapie sur le long terme. Mais cette stratégie a le mérite de mettre en place chez les patients une mémoire immunitaire dirigée contre les cellules tumorales.

Des vaccins contre les cancers ?

Le succès des immunothérapies a remis au goût du jour un concept qui, jusqu'à présent, n'a pas rencontré le succès escompté : la vaccination contre les cancers. « Puisque les immunothérapies donnent des résultats spectaculaires chez certains patients, cela confirme que les lymphocytes reconnaissent bel et bien les cellules tumorales.

⚡ **Cytokine.** Molécule de signalisation cellulaire qui agit sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Franck Carbonnel : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

📄 N. Chaput et al. *Ann Oncol.*, 27 mars 2017 ; doi : 10.1093/annonc/mdx108

Il est donc possible de mobiliser ces cellules immunitaires pour qu'elles détruisent la tumeur », explique **Maha Ayyoub**, professeur d'immunologie à l'université Toulouse III - Paul-Sabatier et directrice d'une équipe de recherche au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse. Attention, on ne parle pas ici de vaccination préventive qui protège des maladies infectieuses comme la rougeole ou les oreillons, mais plutôt de vaccination thérapeutique, administrée après le diagnostic de la maladie. Celle-ci a pour but d'apprendre à notre système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses.

Plusieurs stratégies de vaccination tentent ainsi de tirer parti des « néoantigènes » propres à la tumeur de chaque patient. « Bien qu'elles soient issues de notre organisme, les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales, notamment à cause des altérations génétiques qui les affectent. Ces mutations font que les protéines situées à la surface de la cellule tumorale diffèrent de celles que notre système immunitaire a appris à tolérer. Ces néoantigènes tumoraux sont a priori de bonnes cibles pour développer un vaccin thérapeutique personnalisé », explique l'immunologiste qui collabore justement à l'élaboration de tels vaccins avec la société de biotechnologie Transgene. Pour les produire, plusieurs étapes sont nécessaires.

« Ces néoantigènes tumoraux sont a priori de bonnes cibles pour développer un vaccin thérapeutique personnalisé »

« À partir d'une biopsie, le génome du patient ainsi que celui de sa tumeur sont d'abord séquencés. Une trentaine de néoantigènes susceptibles de créer une réaction immunitaire efficace sont ensuite sélectionnés à l'aide de l'intelligence artificielle et intégrés dans le génome d'un virus vivant mais incapable de produire une infection. Une fois injecté chez le patient, ce virus recombinant produit les néoantigènes tumoraux qui activent le système immunitaire », détaille Maha Ayyoub.

Plusieurs essais cliniques sont d'ailleurs en cours pour évaluer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de cette approche. Dans l'un d'entre eux, initié par Transgene début 2021 à l'institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, neuf patients atteints de cancers de la tête et du cou ont d'ores et déjà reçu leur vaccin personnalisé après une première ligne de traitement standard par chimio-radiothérapie. « La vaccination a ici pour but de prévenir les rechutes », précise Maha Ayyoub. Les premiers résultats montrent que le vaccin est toléré et induit bel et bien une réponse immunitaire. Outre les virus recombinants, une autre piste en vogue pour réaliser ce type de vaccination personnalisée est celle des vaccins à ARN, bien connus du grand public depuis la pandémie de Covid-19. Dans ce cas, des ARN permettant la synthèse des néoantigènes sont

directement injectés aux patients et pris en charge par leur système immunitaire. Là aussi, plusieurs essais cliniques fondés sur cette technologie sont en cours d'évaluation en France et dans le monde.

Cibler le micro-environnement tumoral

En dehors des cellules cancéreuses et immunitaires, d'autres acteurs du micro-environnement jouent des rôles importants dans le développement tumoral et intéressent donc de près la recherche. Ainsi les fibroblastes, ces cellules de soutien qui participent notamment à la fabrication de la matrice extracellulaire, interagissent également avec le système immunitaire pour favoriser la croissance tumorale. « Les cellules cancéreuses détournent les fonctions des fibroblastes à leur avantage », poursuit **Fatima Mechta-Grigoriou**, directrice de recherche Inserm qui, avec son équipe parisienne de l'institut Curie, a confirmé leur implication dans les mécanismes de résistance à l'immunothérapie et de propagation des métastases dans différents types de cancers solides. Leurs travaux montrent aussi que, à l'image des

Maha Ayyoub : unité 1037 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

Fatima Mechta-Grigoriou : unité 830 Inserm/Institut Curie, Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité

Y. Kieffer et al. *Cancer Discov.*, 1^{er} septembre 2020 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-19-1384

F. Pelon et al. *Nat Commun.*, 21 janvier 2020 ; doi : 10.1038/s41467-019-14134-w

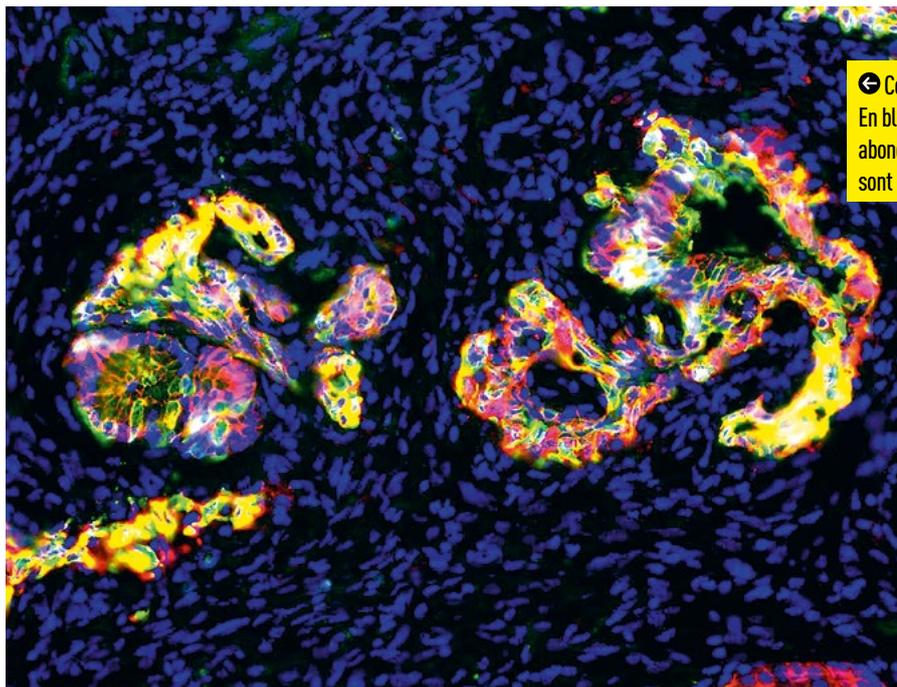
Dix nouvelles années de lutte contre le cancer

Après les plans Cancer, place à la Stratégie décennale. Annoncé par le président de la République en début d'année dernière, ce programme vise tout d'abord à maintenir et à renforcer les actions des trois plans qui se sont succédé depuis 2003. « Les plans Cancer ont en effet permis de structurer en profondeur la recherche contre le cancer en France, notamment à travers la création de l'Institut national du cancer en 2005 et la mise en place de financements publics spécifiquement dédiés à cette recherche », rappelle **Alain Eychène**, directeur adjoint de l'institut thématique Cancer de l'Inserm. Pour aller plus loin, la nou-

velle Stratégie décennale mise en œuvre par l'INCa en partenariat avec l'Inserm pour son volet recherche a défini quatre axes prioritaires en matière de soin et de recherche. Le premier s'attache à la prévention et au dépistage avec pour objectif de réduire chaque année le nombre de cancers évitables. Le deuxième vise à limiter les séquelles et à améliorer la qualité de vie des patients après le cancer. « C'est tout particulièrement important pour les enfants et les adolescents qui doivent apprendre à vivre avec les conséquences de leur maladie pendant des dizaines d'années. » Le troisième objectif est de lutter

contre les cancers de mauvais pronostic qui, bien que représentant plus de 30 % des cas, disposent de peu de solutions thérapeutiques. Quant au quatrième axe, il s'assure que les progrès bénéficient à toute la population. Pour les mener à bien, « des moyens conséquents ont été octroyés avec notamment une augmentation de 20 % du budget consacré à la recherche ». La dynamique initiée il y a près de vingt ans se poursuit donc pour lutter toujours plus contre ce fléau.

Alain Eychène : unité 1021 Inserm/Institut Curie/CNRS/Université Paris-Saclay, Signalisation radiobiologie et cancer



← Coupe de tissu pancréatique précancéreux de souris. En bleu les noyaux cellulaires des cellules immunitaires abondantes et des fibroblastes qui se sont développés et se sont infiltrés dans l'organe lors de la formation de la tumeur.

© NIH/Nathan Krahn/Johny of Utah

cellules cancéreuses, il existe dans les tumeurs une grande diversité de fibroblastes, dont certains sont associés à la tumeur : les CAF pour *Cancer Associated Fibroblast*. Deux populations de CAF semblent tout particulièrement importantes dans le développement tumoral : ceux qui expriment à leur surface les marqueurs chimiques FAP et ANTRX en cause respectivement dans la propagation métastatique et la résistance à l'immunothérapie. Pourtant « ces CAF ne sont actuellement la cible d'aucun traitement », signale la chercheuse.

Ce constat ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans laquelle se sont engouffrées Fatima Mechta-Grigoriou et plusieurs équipes du centre de recherche et de l'hôpital de l'institut Curie. Ensemble, elles ont conçu le projet de recherche hospitalo-universitaire Cassiopeia, qui débutera l'année prochaine. « Son but est de cibler les CAF pour lutter contre les métastases et la résistance au traitement dans les cancers du sein triple négatif[❖] », précise la chercheuse. Ces cancers sont de mauvais pronostic : ils ne bénéficient pas de thérapies ciblées et sont souvent réfractaires aux

« Le projet Cassiopeia est probablement un avant-goût de ce que sera la cancérologie de demain »

immunomodulateurs. Cassiopeia tente de changer le paradigme clinique pour ces patientes à plus d'un titre. D'abord au niveau diagnostique. « Un nouveau radiotracer appelé FAPI et capable de révéler par imagerie moléculaire *in vivo* le marqueur FAP sur les fibroblastes sera utilisé pour la première fois en France pour identifier les patientes les plus à risque de résister aux traitements et de récidiver », précise la physicienne Irène Buvat, directrice du laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie à l'institut Curie, qui évaluera la pertinence clinique de cette méthode de détection des

CAF pour ce projet. Cette stratification des patientes sera notamment complétée par des analyses moléculaires de l'ADN tumoral circulant et de la tumeur à partir d'analyses sur cellule unique et de transcriptomique spatiale. Du côté des traitements, une nouvelle combinaison d'immunothérapies qui cible à la fois le récepteur PD-L1, exprimé par les cellules cancéreuses pour inactiver les lymphocytes T, et le récepteur TIGIT, un autre point de contrôle présent sur de nombreuses défenses immunitaires,

sera évaluée dans un essai clinique de phase II[❖]. Coordonné par François-Clément Bidard, oncologue médical à l'institut Curie et professeur de médecine à l'université Paris-Saclay, cet essai inclura 80 patientes à un stade précoce de la maladie et 80 autres à un stade métastatique. Par ailleurs, ce projet a pour ambition de développer un nouveau traitement à base de « nanocorps », de très petits anticorps robustes présentant une grande spécificité, pour cibler les CAF qui expriment le marqueur ANTRX. Au terme des cinq ans de ce projet, Cassiopeia pourrait avoir des répercussions au-delà des cancers du sein triple négatif, les CAF étant impliqués dans d'autres cancers, notamment le mélanome et des cancers du poumon, de l'ovaire ou encore de la tête et du cou. Le projet Cassiopeia est probablement un avant-goût de ce que sera la cancérologie de demain. La prise en charge future des patients atteints de cancer devrait en effet être interdisciplinaire afin d'exploiter au mieux les technologies modernes à disposition. Elle tablera également sur une combinaison de traitements – thérapies ciblées, immunomodulateurs, vaccins – qui visent différents mécanismes moléculaires pour, si ce n'est éradiquer la maladie, tout du moins la contrôler sur le long terme. ■

❖ **Cancer du sein triple négatif.** Groupe de tumeurs caractérisées par l'absence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à la protéine HER2, et donc insensibles aux traitements visant ces trois cibles

❖ **Essai clinique de phase II.** Essai réalisé sur 100 à 300 volontaires malades avec pour objectif de déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus

En savoir plus :

Exposition Cancers
Jusqu'au 8 août 2023
Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e
Lire p.46 de ce magazine