

## UN TEST SANGUIN POUR PRÉDIRE LA RÉCIDIVE DES CANCERS DE LA VESSIE.

Sur une cohorte de 100 patients de l'hôpital Saint-Louis, AP-HP, des chercheurs du CEA et de l'université Paris Diderot, ont démontré que le taux de certaines cellules immunitaires dans le sang est prédictif de la récurrence et de la progression tumorale dans le cancer de la vessie. Ils suggèrent d'utiliser le test sanguin breveté pour détecter la récurrence d'autres types de cancers.

### HLA-G, un bouclier qui paralyse le système immunitaire

La molécule HLA-G, pour *Human Leukocyte Antigen*, est impliquée dans la tolérance du système immunitaire et particulièrement dans la tolérance fœto-maternelle. Elle permet d'éviter que le fœtus ne soit considéré comme un élément étranger de l'organisme et attaqué par le système immunitaire. Cette protéine n'est exprimée dans un organisme sain que pendant la grossesse à la surface des cellules placentaires. Néanmoins, elle peut aussi s'exprimer dans certaines pathologies comme c'est le cas dans les organes transplantés ou à la surface des cellules tumorales.

Des premiers essais sur des greffes de cœur, réalisés en 2002 par Edgardo D. Carosella et son équipe du CEA à l'Hôpital Saint-Louis, et avec le professeur Alain Carpentier à l'hôpital Broussais, ont permis de constater que l'expression d'HLA-G produit une diminution significative du rejet aigu et une absence de rejet chronique. En outre, l'expression de cette molécule dans les tumeurs est corrélée à un mauvais diagnostic. En effet, si une tumeur n'est pas reconnue par le système immunitaire, elle n'est pas détruite. Les cellules cancéreuses utilisent HLA-G pour se protéger des défenses immunitaires de l'hôte, et ainsi se développer et récidiver.

L'expression d'HLA-G est associée à l'évolution de la maladie, les risques de récurrence et d'extension sont alors liés à celle-ci. **Face au cancer, HLA-G agit comme un bouclier et inhibe l'ensemble de la réponse immunitaire.**

### Le taux CD8<sup>+</sup> ILT2<sup>+</sup> prédictif de récurrence et de progression des tumeurs de la vessie

Avec l'objectif d'anticiper l'évolution des tumeurs et d'amoinir les risques de récurrence, les professeurs Edgardo D. Carosella<sup>1</sup> et François Desgrandchamps<sup>2</sup> ont analysé l'expression d'HLA-G dans les tumeurs de vessie en cherchant à comprendre comment le système immunitaire pouvait être mis en défaut et laisser se développer la tumeur. Il s'agit d'une réelle avancée clinique puisque les cancers de la vessie sont fréquents, avec un composant immunologique important sans pour autant bénéficier d'un traitement efficace.

Il se trouve que les lymphocytes du sang périphérique chargés de la destruction des cellules cancéreuses, appelés lymphocytes cytotoxiques CD8, expriment à leur surface un récepteur, appelé ILT2, dont l'activation bloque ces cellules CD8. L'étude de prélèvements sanguins de plus de 100 patients atteints d'un cancer de la vessie et suivis pendant trois ans à l'hôpital Saint-Louis, AP-HP, a permis de démontrer que la récurrence des tumeurs de vessie dépend du pourcentage des cellules CD8<sup>+</sup> ILT2<sup>+</sup> circulant dans le sang.

Lorsque les patients ont une tumeur qui récidive, plus de 40 % de ces lymphocytes CD8 portent ce récepteur. Cela signifie que le système immunitaire du patient est affaibli vis-à-vis de la tumeur et peut facilement être inhibé. **Le taux de CD8<sup>+</sup> ILT2<sup>+</sup> permet alors de différencier les patients qui ont un risque accru de récidiver.** Les chercheurs considèrent, à partir d'analyses biostatistiques sur des cohortes de patients, qu'en dessous de 20 %, le risque de récurrence est faible et qu'au-dessus de 40 % le risque est important.

<sup>1</sup> Edgardo D. Carosella est Directeur de Recherches au CEA, Chef du service de recherche en hématologie-immunologie (SRHI) à l'hôpital Saint-Louis, Fondateur et Vice-président du Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) - Fondation Jean Dausset.

<sup>2</sup> François Desgrandchamps est PUPH à l'université Paris Diderot et Chef du service d'urologie et de transplantation à l'hôpital Saint-Louis.

Une demande de brevet a été déposée par l'AP-HP, l'Université Paris Diderot et le CEA en vue du développement d'un kit d'évaluation. Cette technologie développée à l'hôpital Saint Louis, AP-HP, a été lauréate des Trophées APInnov 2017. Ce test gagnerait à être évalué à grande échelle et sur d'autres types de tumeurs, à l'aide du kit développé par les professeurs Carosella et Desgrandchamps. **Ce serait une solution simple et non invasive pour la plupart des hôpitaux et laboratoires privés, puisqu'il s'agit, à partir d'une simple prise de sang, d'une technique classique de cytométrie en flux applicable dans de nombreux endroits.**

## Références du brevet

Demande européenne EP-14306665 déposée le 17 octobre 2014

Demande internationale PCT/EP2015/073963 déposée le 16.10.2015

Information : drc-licensing-ottpi@aphp.fr



Photo : Analyse par cytométrie en flux au CEA

Le test sanguin mis au point à l'Hôpital Saint-Louis est une technique couramment disponible dans les hôpitaux, la cytométrie en flux, qui permet d'identifier et compter les lymphocytes CD8+ ILT2+.

© D.Morel / CEA