

➤ On comprend la nécessité de tels moyens de contrôle en les supprimant. Des souris modifiées génétiquement pour ne pas exprimer la protéine CTLA-4 meurent à l'âge de trois ou quatre semaines: sans aucun frein, les cellules T activées s'infiltrèrent dans tous les organes sains et les détruisent. Cette découverte, en 1995, montre que l'absence permanente de cette molécule provoque une réponse auto-immune dévastatrice.

La même année, James Allison, alors à l'université de Californie, à Berkeley, a émis l'hypothèse que si l'on arrivait à lever temporairement le frein CTLA-4, le système immunitaire serait en mesure de lancer une attaque plus vigoureuse contre les cellules cancéreuses. L'équipe de James Allison a testé cette idée en injectant à des souris un anticorps de synthèse qui bloque CTLA-4.

De fait, l'inactivation de CTLA-4 entraîna la régression de plusieurs types de tumeur (cancer du côlon, sarcomes...) qui avaient été greffés aux rongeurs. Dans d'autres expériences, ce sont des mélanomes qui ont considérablement régressé: cette fois, James Allison et ses collègues ont traité les souris avec un anticorps bloquant CTLA-4 et un vaccin expérimental conçu pour déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce type de cancer (ici, un vaccin constitué de cellules de mélanome modifiées pour qu'elles produisent des cytokines, des molécules qui stimulent le système immunitaire).

L'étape suivante consistait à tester cette approche chez l'humain. Avec la collaboration de l'entreprise Medarex (rachetée en 2009 par Bristol Myers Squibb), qui développa une version humaine de l'anticorps de blocage de CTLA-4 (d'abord nommé MDX-010 et aujourd'hui connu sous le nom ipilimumab), James Allison a commencé les essais cliniques sur des patients atteints de cancers à des stades très avancés ne répondant pas aux autres traitements.

DES RÉSULTATS TROMPEURS ?

Dès les premiers essais et tout au long des expériences, les tumeurs de plusieurs patients ont considérablement régressé. Pourtant, auparavant, des tests préliminaires avaient livré de curieux résultats. Les chercheurs ont ainsi appris qu'en matière d'immunothérapie les moyens usuels pour estimer la réussite d'un traitement anticancéreux apportent des résultats parfois trompeurs.

En général, les oncologues savent assez vite si un patient répond bien à un traitement anticancéreux. On utilise différentes techniques d'imagerie pour mesurer la taille de la tumeur juste avant le début du traitement, puis environ six semaines plus tard. Si celle-ci a diminué, on continue le traitement. Sinon, on envisage une autre approche ou on arrête le traitement.

Prendre ce type de décision dans le cas de l'immunothérapie n'est pas aussi simple. D'abord, il faut laisser au système immunitaire

le temps de s'activer : en général, on ne mesure la taille de la tumeur que douze semaines après le début du traitement. Mais même avec ces six semaines supplémentaires de traitement et d'observation, les résultats des expériences avec CTLA-4 laissaient les chercheurs perplexes. Les examens montraient clairement une amélioration chez certains patients, tandis que, chez d'autres, les tumeurs préexistantes avaient grossi et de nouvelles étaient même apparues. Pourtant, certains patients ayant des tumeurs plus grosses se sentaient mieux.

Une « tempête » thérapeutique serait parfaite pour tuer les cellules cancéreuses et doper le système immunitaire

Avec le recul, le grossissement des tumeurs après immunothérapie s'explique de deux façons: soit le traitement ne fonctionne pas, soit un grand nombre de lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires ont envahi la tumeur. En d'autres termes, des tumeurs plus grosses pourraient, paradoxalement, signifier que le traitement fonctionne ! Les progrès étant difficiles à évaluer pendant une immunothérapie, les chercheurs utilisent désormais le taux de survie des patients (leur durée de vie) comme critère principal.

Les résultats des derniers essais cliniques montrent que chez un peu plus de 20% des patients atteints d'un mélanome métastatique et traités avec l'ipilimumab, la maladie est contrôlée sur le long terme: ils sont encore en vie plus de trois ans après le début du traitement. C'est important car, avant les immunothérapies, l'espérance de vie moyenne en cas de mélanome métastatique était de sept à huit mois. De fait, certains des premiers bénéficiaires, telle Shirley, sont en vie plus de cinq ans après le traitement.

Pendant ce temps, la recherche a progressé sur un autre frein du système immunitaire, la protéine PD-1 parsemée à la surface de nombreux lymphocytes T. Lorsqu'elle est liée à certaines molécules, la protéine PD-1 conduit la cellule qui la porte à se détruire – un processus ➤

**OFFRE
DURÉE
LIBRE**

2 FORMULES / AU CHOIX

BULLETIN D'ABONNEMENT

Pour la Science – Service abonnements – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email : pourlascience@abopress.fr

☒ **OUI, je m'abonne à Pour la Science en prélèvement automatique**

PAG180999DP

1 / JE CHOISIS MA FORMULE (merci de cocher) et je complète l'autorisation de prélèvement ci-dessous.

FORMULE INTÉGRALE

- 12 n^{os} du magazine papier
- 4 *Hors-Séries* papier
- Accès illimité aux contenus en ligne

8,20 €
PAR MOIS
- 44 %

IPV8E20

 FORMULE
PAPIER + HORS-SÉRIE

- 12 n^{os} du magazine papier
- 4 *Hors-Séries* papier

6,50 €
PAR MOIS
-32%

PPV6E50

2 / MES COORDONNÉES

Nom:

Prénom:.....

Adresse:

Code postal Ville:

Tél.: | | | | | | | | | |

Email: _____@_____

J'accepte de recevoir les informations de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON
et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

* Par mois et par rapport au prix de vente en kiosque, l'accès numérique aux archives. Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/12/2018 en France métropolitaine. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter boutique.pourlasience.fr. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à Pour la Science. Votre abonnement en prélèvement est reconduit automatiquement et peut être interrompu par simple lettre.

3 / MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA

En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de huit semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom:..... Prénom:.....

Adresse:

Code postal: | | | | | Ville: | | | | |

Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) _____

[illegible]

(Numéro d'identification international du compte bancaire)

Établissement teneur du compte

Nom:

Adresse:

Code postal: | | | | | Ville:

Date et signature

Organisme créancier: Pour la Science
170 bis, bd. du Montparnasse – 75014 Paris
N° ICS FR92ZZZ426900
N° de référence unique de mandat (RUM)

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

4 / MERCI DE JOINDRE IMPÉRATIVEMENT UN RIB

**PLUS SIMPLE,
PLUS RAPIDE**
ABONNEZ-VOUS SUR
BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR

➤ normal qui, comme dans le cas de la protéine CTLA-4, contribue à modérer une réponse immunitaire. Cependant, certaines cellules cancéreuses détournent la fonction des protéines PD-1 : des molécules à leur surface trompent les protéines PD-1 des lymphocytes T, déclenchant ainsi trop tôt l'autodestruction des cellules. Chaque lymphocyte T qui attaque la tumeur reçoit un signal pour se suicider !

Aujourd'hui, six sociétés ont développé des anticorps qui empêchent diverses tumeurs d'utiliser la voie PD-1 pour induire le suicide des lymphocytes T. Dans des essais récents, ces molécules ont octroyé à plus de 30 % des patients, atteints de mélanomes avancés, de longues périodes de rémission, parfois de plusieurs années. Plusieurs collègues et confrères ont utilisé ces agents anti-PD-1 chez des patients présentant un certain type de cancer du poumon. Plus de 20 % des participants ont obtenu une régression durable.

Annoncés en 2012, les résultats sur le cancer du poumon ont marqué un tournant en immunothérapie. Les médecins sceptiques, qui n'y voyaient qu'une stratégie applicable à certaines tumeurs spécifiques particulièrement sensibles aux traitements immunitaires, ne peuvent plus ignorer cette méthode. Aujourd'hui, elle est efficace pour un éventail plus large de cancers et devrait bientôt rejoindre la panoplie des traitements classiques, aux côtés de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Certes, comme beaucoup de traitements anticancéreux, ces deux immunothérapies ont des effets secondaires. Les médicaments anti-CTLA-4, par exemple, déclenchent parfois des réactions inflammatoires sur la peau et dans le gros intestin, lorsque les cellules immunitaires libèrent un excès de médiateurs chimiques inflammatoires. On traite les éruptions cutanées et les crampes et diarrhées avec des stéroïdes immunosuppresseurs tels que la prednisone.

De même, les patients qui reçoivent la thérapie bloquant PD-1 sont sujets à des inflammations, en particulier des reins, des poumons et du foie, mais elles sont moins fréquentes et moins sévères qu'avec les traitements anti-CTLA-4. Heureusement, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires ne semble pas affecter l'efficacité de ces traitements sur les tumeurs.

L'inflammation peut conduire à des problèmes plus graves. Les chercheurs ont longtemps craint que la stimulation du système immunitaire entraîne une réaction auto-immune incontrôlable contre toujours plus de tissus normaux. Toutefois, ces effets secondaires inflammatoires semblent temporaires et, une fois traités, ne réapparaissent plus.

La question qui nous occupe désormais concerne l'utilisation d'une combinaison des anticorps contre PD-1 et CTLA-4. Ces deux types d'anticorps stimulant la réponse immunitaire

contre les tumeurs *via* des voies différentes, il est légitime de penser à leur combinaison. En 2007, des expériences sur des animaux de laboratoire ayant développé un cancer du côlon et un mélanome ont montré que deux traitements associés sont plus efficaces qu'un seul. Aussi, en 2010, mon groupe, avec Mario Sznol, à l'université Yale, a mené une étude chez 53 patients atteints d'un mélanome métastatique sur l'innocuité de l'utilisation conjointe de l'ipilimumab et du nivolumab, un médicament anti-PD-1.

AVIS DE TEMPÊTE THÉRAPEUTIQUE

Les résultats, que nous avons présentés en 2013, étaient saisissants. Chez plus de 50 % des patients traités, les tumeurs avaient diminué de plus de la moitié de leur taille initiale. Ces réponses sont radicalement différentes de celles obtenues avec chaque agent seul. Les effets secondaires étaient aussi plus communs, et également contrôlables avec des corticoïdes.

Ce ne sont que des résultats préliminaires obtenus sur un petit nombre de patients, qui nécessitent d'être reproduits à plus grande échelle, mais nous menons actuellement une étude étendue de la combinaison des blocages par l'ipilimumab et le nivolumab chez plus de 900 patients atteints d'un mélanome. Les résultats préliminaires de cette vaste étude, publiés en 2015, ont confirmé l'efficacité du traitement combiné par rapport à une monothérapie. Ces premiers résultats ont conduit à l'approbation de la combinaison aux États-Unis et en Europe, mais nous attendons encore les données sur la survie à long terme des patients de l'étude.

D'autres groupes étudient cette immunothérapie combinée pour traiter le cancer du poumon, du rein, de l'estomac, du sein, des voies aérodigestives supérieures et du pancréas. L'association de cette stratégie avec des attaques directes contre les tumeurs, par chimiothérapie ou radiothérapie, pourrait aussi être plus efficace si les cellules cancéreuses meurent d'une façon qui déclenche la réponse immunitaire innée.

On créerait une « tempête » thérapeutique parfaite pour tuer les cellules cancéreuses et doper la reconnaissance des débris par le système immunitaire. Une telle combinaison devrait aussi permettre aux lymphocytes T de se forger une mémoire des cellules cancéreuses rencontrées et, à l'avenir, de maintenir une vigilance accrue contre l'apparition d'éventuelles tumeurs longtemps après l'arrêt du traitement. Reste à savoir si ce type d'immunothérapie pourrait ou devrait être combiné à d'autres en développement – tels les vaccins contre le cancer – afin d'obtenir des résultats encore meilleurs. Les rémissions à long terme, voire les guérisons, sont en tout cas désormais des issues envisageables. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. LARKIN ET AL., Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, pp. 23-34, 2015

J. WOLCHOK ET AL., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, pp. 122-133, 2013.

R. SCHREIBER ET AL., Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer immunosuppression and promotion, *Science*, vol. 331, pp. 1565-1570, 2011.