

# OFFRE DÉCOUVERTE

# ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE



**1 AN - 12 N<sup>os</sup>**  
**59€** **24% d'économie**

**2 ANS - 24 N<sup>os</sup>**  
**110€** **29% d'économie**

**3 ANS - 36 N<sup>os</sup>**  
**159€** **32% d'économie**

## BULLETIN D'ABONNEMENT

**POUR LA SCIENCE**

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'Industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

☐ **OUI, je m'abonne à Pour la Science en formule Découverte :**

- ☐ 1 an • 12 numéros • **59€** au lieu de 78,50€ (D1A59E)
- ☐ 2 ans • 24 numéros • **110€** au lieu de 157€ (D2A110E)
- ☐ 3 ans • 36 numéros • **159€** au lieu de 235,50€ (D3A159E)

### MES COORDONNÉES

Nom : \_\_\_\_\_  
Prénom : \_\_\_\_\_  
Adresse : \_\_\_\_\_  
Code postal : \_\_\_\_\_  
Ville : \_\_\_\_\_  
Tél. : \_\_\_\_\_  
Pour le suivi client (facultatif)

### MON MODE DE RÈGLEMENT

- ☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science
- ☐ Par carte bancaire

N° \_\_\_\_\_

Date d'expiration \_\_\_\_\_ Clé \_\_\_\_\_

**Signature obligatoire**

**Mon e-mail** pour recevoir la newsletter Pour la Science (à remplir en majuscule). \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

Grâce à votre email nous pourrions vous contacter si besoin pour le suivi de votre abonnement. À réception de votre bulletin, comptez 5 semaines pour recevoir votre n° d'abonné. Passé ce délai, merci d'en faire la demande à pourlascience@abopress.fr

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

Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 28/02/17 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site www.pourlascience.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.

PAS472B



# CANCER

## Lever les freins du système immunitaire

Jedd Wolchok

Dans de nombreux cancers, les cellules tumorales verrouillent le système immunitaire. Des oncologues développent une nouvelle génération de traitements qui visent à le débloquer.

**E**n juin 2004, on m'a demandé d'examiner une jeune femme de 22 ans qui venait de finir ses études, était fiancée et sur le point de se marier. Durant les mois qui avaient précédé la remise de son diplôme, Shirley (le nom a été changé) avait souffert d'une toux persistante.

Une analyse par tomодensitométrie (scanographie aux rayons X) révéla de multiples masses dans ses poumons et autour. Une biopsie permit d'identifier ces masses : il s'agissait de métastases qui s'étaient propagées à partir d'un mélanome, un cancer de la peau, dont Shirley ignorait l'existence. Immédiatement, elle commença une chimiothérapie et reprogramma son mariage à la hâte.

Malheureusement, si les deux sessions de chimiothérapie et les radiothérapies qu'elle reçut durant les deux années

suivantes ralentirent la propagation des tumeurs, elles ne l'empêchèrent pas. Shirley était à court d'options. Je lui ai alors parlé d'une nouvelle étude visant à tester un nouveau médicament, conçu pour stimuler le système immunitaire du patient contre le cancer. C'était un essai randomisé, ce qui signifie que tous les participants ne recevraient pas le nouveau médicament, appelé MDX-010 à l'époque, mais Shirley fut d'accord pour y prendre part. Après quatre traitements, toute trace de mélanome avait disparu, selon une nouvelle série d'analyses par tomодensitométrie. À ce jour, Shirley est en complète rémission ; elle a deux enfants en bonne santé et, selon ses propres mots, a « retrouvé une vie normale ».

De mon côté, la transformation de Shirley a validé des années d'espoir qu'un jour

de puissantes thérapies contre le cancer fonctionneraient en orientant le système immunitaire contre les cellules tumorales. L'optimisme a gagné la communauté médicale en 2013, lorsque ce traitement et d'autres immunothérapies ont conduit à des succès similaires sur des patients à des stades avancés de leucémie et de cancers des reins et des poumons. Même si l'immunothérapie n'est en aucun cas la panacée, les récentes percées devraient nous aider à progresser davantage contre les stades avancés du cancer dans les prochaines décennies que durant les dernières.

L'idée que le système immunitaire pourrait endiguer le cancer n'est pas nouvelle. Les premières tentatives pour exploiter les défenses de l'hôte contre les tumeurs remontent à plus de cent ans, lorsque William Coley, un chirurgien au

**EN THÉORIE**, les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire (en mauve), devraient apprendre à reconnaître les cellules cancéreuses (en rouge) et les détruire. Toutefois, il est fréquent que les cellules cancéreuses bloquent l'action des lymphocytes T en déclenchant l'autodestruction de ces derniers.

Getty Images/TIM VERNON/ SCIENCE PHOTO LIBRARY

New York Cancer Hospital (aujourd'hui le Memorial Sloan Kettering Cancer Center), essaya d'utiliser des bactéries inactivées par la chaleur. Ayant remarqué que certains patients qui avaient développé une infection après un traitement chirurgical de leur cancer semblaient vivre plus longtemps que ceux qui n'étaient pas tombés malades, Coley a émis l'hypothèse que les défenses intrinsèques mobilisées contre l'agent responsable de l'infection étaient susceptibles de perturber la tumeur.

Depuis, les biologistes ont beaucoup appris sur les cellules qui composent ce système de protection ainsi que sur les médiateurs chimiques et les interrupteurs moléculaires qui le modulent. Ils ont notamment compris comment le système immunitaire se mobilise rapidement pour détecter des agents infectieux potentiellement dangereux tels que des bactéries ou des virus. Par ailleurs, ils ont identifié les mécanismes de régulation qui, en temps normal, indiquent au système immunitaire de limiter sa réaction de manière à ne pas trop endommager le tissu sain au passage. Dans l'ensemble, ils ont acquis des connaissances détaillées sur la façon dont le système réagit au cancer et dont ce dernier le perturbe.

## Plusieurs lignes de défense

La première ligne de défense contre les agents pathogènes est une réponse non spécifique contre les bactéries et les virus, coordonnée par des globules blancs nommés neutrophiles et monocytes. Ces cellules, dites de l'immunité innée, reconnaissent, à l'échelle moléculaire, certains motifs anatomiques communs à toutes les bactéries et tous les virus, tels que des éléments de leur paroi extérieure ou des particularités structurales des molécules d'ADN ou d'ARN qui les distinguent des autres organismes. Bien que ces globules blancs ne ciblent pas une espèce ou une protéine particulières, ils parviennent à détruire nombre d'envahisseurs microbiens. Ce faisant, ils produisent des fragments moléculaires, nommés antigènes, que les autres protagonistes du système immunitaire perçoivent comme étrangers.

Ces antigènes activent les cellules responsables de la deuxième ligne de défense – le système immunitaire dit adaptatif. La réponse déclenchée, bien plus ciblée que

la première, crée, si elle l'emporte, une mémoire de l'envahisseur microbien qui facilitera l'élimination de ce dernier lors d'une nouvelle attaque. Deux différents types de globules blancs – les lymphocytes T et B – sont au cœur de cette réponse adaptative.

Plusieurs sortes de lymphocytes T existent, mais ils proviennent tous des mêmes précurseurs issus du thymus, un petit organe situé juste au-dessus du cœur, au centre de la poitrine. Les cellules B, quant à elles, sont dérivées de la moelle osseuse et produisent des anticorps à leur surface. De même que certaines protéines à la surface des cellules T, les anticorps sont des molécules qui s'arriment à des antigènes spécifiques, permettant ainsi au système immunitaire de cibler et détruire les bactéries et les cellules infectées qui présentent ces antigènes à leur surface. Lorsque le système immunitaire fonctionne de façon optimale, ses branches innée et acquise coopèrent pour identifier les agents pathogènes dangereux et les éliminer. De plus, une catégorie de cellules T garde une mémoire moléculaire à long terme de la menace initiale et neutralise ainsi plus rapidement une récurrence.

Les cancers ne sont bien sûr pas des infections. Ils apparaissent lorsque des cellules de l'organisme subissent des changements génétiques ou autres. Néanmoins, le système immunitaire devrait être capable de reconnaître les cellules cancéreuses, car elles présentent des fragments moléculaires anormaux, que les lymphocytes T et B devraient donc percevoir comme étrangers. Pourtant, souvent, pour diverses raisons, le système immunitaire ne parvient pas à combattre les tumeurs. Au fil des ans, les efforts de la médecine pour stimuler sa réponse ont fourni des résultats mitigés. Les approches récentes, plus prometteuses, explorent une piste différente. On s'est aperçu en effet que, parfois, les tumeurs cancéreuses piratent les interrupteurs du système immunitaire – les mécanismes qui régulent son activité – et, ce faisant, freinent les réponses immunitaires antitumorales. Les nouvelles approches tentent de lever ces freins.

Le traitement expérimental qui a sauvé la vie de Shirley s'inscrit dans ce nouveau modèle. Il est dérivé d'une étude sur une protéine nommée CTLA-4 présente dans de nombreux types de lymphocytes T, mais activée seulement après que certaines cellules T ont reconnu leur cible et reçu un

### L'ESSENTIEL

- Tandis que les thérapies classiques contre le cancer attaquent directement les tumeurs, l'immunothérapie recrute les propres défenses de l'organisme.
- À ce jour, la plupart des stratégies consistent à doper une réponse immunitaire existante, mais trop faible.
- Une nouvelle approche vise à relâcher les freins qui, normalement, empêchent le système immunitaire de s'emballer.
- Des essais cliniques ont fourni des résultats positifs durables dans des cas de mélanome métastatique et de cancer du rein ou du poumon à des stades avancés.

## DEUX APPROCHES POUR DOPER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue (*la voie en gris ci-dessous*) a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches (*représentées en bleu ci-dessous*) pour doper les défenses de l'hôte contre une tumeur.

### POURQUOI LA NATURE A BESOIN D'AIDE

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît **1**, mais en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer **2**, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes **3**.

### APPROCHE 2 : EMPÊCHER LE SUICIDE CELLULAIRE

En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche les cellules tumorales de déclencher leur autodestruction.

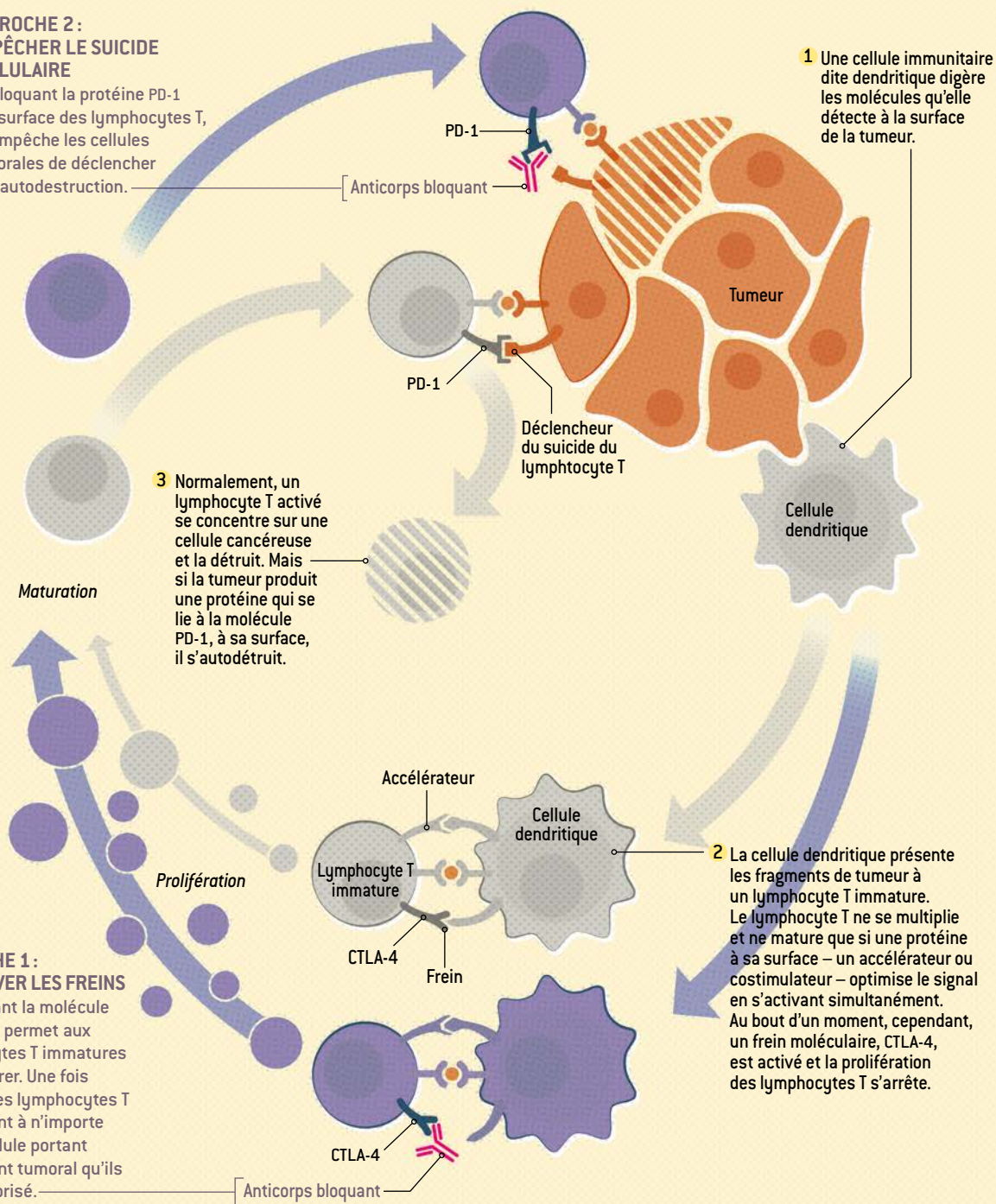
**1** Une cellule immunitaire dite dendritique digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

**3** Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il s'autodétruit.

**2** La cellule dendritique présente les fragments de tumeur à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mature que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.

### APPROCHE 1 : DÉSACTIVER LES FREINS

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont mémorisé.



signal d'autorisation *via* d'autres molécules. Une fois activée, la protéine CTLA-4 et de nombreuses autres fonctionnent comme une série de freins moléculaires et de points de contrôle qui évitent que le système immunitaire ne s'emballe et ne devienne trop destructeur.

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

La même année, James Allison, qui travaillait 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, qui entraînerait une régression des tumeurs. James Allison et ses collègues ont testé cette hypothèse chez la souris en injectant un anticorps de synthèse conçu pour bloquer l'activité de CTLA-4.

De fait, l'inactivation de CTLA-4 provoqua la régression de plusieurs types de tumeur – dont le cancer du colon et des sarcomes – qui avaient été greffés aux souris de laboratoire. 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 (en l'occurrence, 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 biopharmaceutique Medarex, qui développa une version humaine de l'anticorps de blocage de CTLA-4 (d'abord nommé MDX-010 et maintenant connu sous le nom ipilimumab),

## ■ L'AUTEUR



Jedd D. WOLCHOK est le chef du service Mélanomes et immunothérapies au Memorial Sloan

Kettering Cancer Center, à New York. Il est consultant pour les compagnies pharmaceutiques Bristol-Myers Squibb, Merck, MedImmune et EMD Serono, mais n'a aucun intérêt financier lié au succès des médicaments mentionnés dans cet article.

James Allison a commencé les essais cliniques sur des patients atteints de cancers à des stades très avancés ne répondant pas aux autres traitements. En 2009, l'entreprise Bristol-Myers Squibb a racheté Medarex et continué le développement du médicament, dont elle a obtenu l'homologation en 2011.

## Des résultats parfois 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 sont parfois trompeurs.

En général, les oncologues savent assez vite si un patient répond bien à un traitement anticancéreux. On utilise différentes techniques d'imagerie (tomodensitométrie, tomographie par émission de positrons, imagerie par résonance magnétique) 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. Donc, en général, on ne mesure à nouveau 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 par rapport aux traitements classiques, les résultats des expériences de blocage de 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.

À présent, avec le recul, nous voyons deux façons d'expliquer le grossissement des tumeurs après immunothérapie : soit le

Un peu plus de 20 % des patients atteints d'un mélanome métastatique et traités avec l'ipilimumab étaient encore en vie trois ans plus tard

traitement ne fonctionne pas, soit un grand nombre de lymphocytes T et d'autres cellules du système immunitaire ont envahi la tumeur. En d'autres termes, des tumeurs plus grosses pourraient, paradoxalement, signifier que le traitement fonctionne; il faut simplement attendre un peu plus longtemps pour observer la régression des tumeurs. Comme les progrès sont difficiles à évaluer pendant une immunothérapie, les chercheurs qui testent l'ipilimumab utilisent maintenant la mesure du taux de survie des patients (leur durée de vie) comme critère principal dans leurs analyses.

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 une donnée importante, car avant le développement de nouveaux médicaments tel l'ipilimumab, l'espérance de vie moyenne en cas de mélanome métastatique était de sept à huit mois. De fait, certains des premiers

bénéficiaires, comme Shirley, sont en vie pendant de cinq ans après le traitement.

Pendant ce temps, la recherche a progressé sur un autre frein du système immunitaire, une protéine nommée PD-1 parsemée à la surface de nombreux lymphocytes T. Lorsqu'elle est liée à certaines autres molécules, la protéine PD-1 conduit la cellule qui la porte à s'autodétruire – un processus normal qui, comme dans le cas de la protéine CTLA-4, contribue à modérer une réponse immunitaire en cours. Certaines cellules cancéreuses, cependant, ont développé une défense qui détourne la fonction des protéines PD-1: des molécules à leur surface trompent les protéines PD-1 des lymphocytes T, déclenchant ainsi trop tôt leur autodestruction. En conséquence, chaque lymphocyte T qui attaque la tumeur reçoit un signal pour se suicider. Ils s'agit d'un des nombreux mécanismes tumoraux qui rendent inefficace le système immunitaire.

Aujourd'hui, six sociétés – Bristol-Myers Squibb, CureTech, EMD Serono, Genentech, Merck et MedImmune – ont développé des anticorps qui empêchent

différentes 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 du Memorial Sloan Kettering et des collaborateurs de nombreux autres centres ont utilisé ces agents bloquants de PD-1 chez des patients présentant un certain type de cancer du poumon. Plus de 20% des participants ont obtenu une régression durable.

## Efficace sur plusieurs cancers

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 telles que les mélanomes et le cancer du rein, particulièrement sensibles aux traitements immunitaires, ne peuvent plus rejeter cette approche. Aujourd'hui, elle se révèle efficace



# les conférences

À la Cité des sciences et de l'industrie Entrée libre dans la limite des places disponibles

Dans le cadre de l'exposition **Quoi de neuf au Moyen Âge?** jusqu'au 6 août 2017.

**cycle**

## La bataille du rationalisme au Moyen Âge

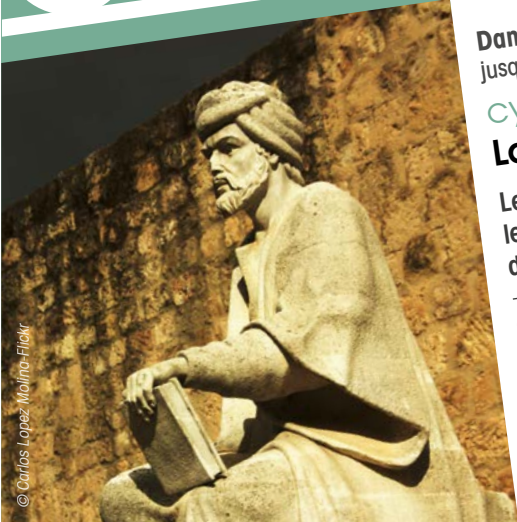
Le Moyen Âge aurait été une période de déraison? Au contraire, les sources arabes et grecques ont beaucoup contribué à l'élaboration de la rationalité scientifique.

**23 février** Les mathématiques arabes: socle de la rationalité  
**2 mars** De Bagdad à Cordoue: les foyers du savoir  
**9 mars** Averroès, fauteur de troubles

programme complet sur [cite.sciences.fr](http://cite.sciences.fr)

Avec le soutien de **SCIENCE** 

© Carlos Lopez Morino-Flores



pour un éventail plus large de cancers et devrait bientôt faire partie des traitements classiques de nombreux types de la maladie, aux côtés de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Certes, comme la plupart des traitements anticancéreux, ces deux formes d'immunothérapie provoquent des effets secondaires. Les médicaments anti-CTLA-4, par exemple, produisent 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 cascade excitatrice du système immunitaire entraîne une réaction auto-immune, où le système immunitaire s'attaquerait à toujours plus de tissus normaux sans que l'on puisse l'arrêter. Toutefois, contrairement aux symptômes d'une maladie auto-immune, ces effets secondaires inflammatoires semblent temporaires et, une fois traités, ne réapparaissent plus.

## Combiner plusieurs immunothérapies

La question qui nous occupe actuellement 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 se demander si leur combinaison pourrait fournir un traitement sûr et efficace. En 2007, des expériences sur des animaux de laboratoire ayant développé un cancer du colon et un mélanome ont montré que l'association des deux traitements était plus efficace qu'un seul. Aussi, en 2010, mon groupe, en collaboration avec Mario Sznol, à l'université Yale, a mené une petite étude chez 53 patients atteints d'un mélanome métastatique sur l'innocuité de l'utilisation

conjointe de l'ipilimumab et du nivolumab, un médicament bloquant la protéine PD-1.

Les résultats, que nous avons présentés à une conférence médicale en 2013, étaient impressionnants. Chez plus de 50 % des patients traités avec ce que nous considérons comme la dose optimale de ces anticorps, les tumeurs avaient diminué de plus de la moitié de leur taille initiale. Ces réponses au traitement 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 thérapie avec un seul des deux médicaments. 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 chercheurs 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 augmenter son efficacité 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. D. Wolchok *et al.*, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, pp. 122-133, 2013.

R. D. Schreiber *et al.*, Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer immunosuppression and promotion, *Science*, vol. 331, pp. 1565-1570, 2011.

# Dans l'**inter**êt de la science

mathieu  
vidard

la tête au carré  
14:05-15:00



**france  
inter**venez  
franceinter.fr

# « L'immunothérapie est une arme puissante à double tranchant »

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie contre le cancer est en plein développement. L'idée est d'aider le système immunitaire à cibler les cellules tumorales, tout en évitant qu'il se retourne contre le patient.



*Emanuela ROMANO est médecin-chercheuse responsable du programme Immunothérapie des cancers à l'institut Curie, à Paris.*

© Thibaut Voisin / Institut Curie

### POUR LA SCIENCE

**Quels sont les principaux axes de recherche en immunothérapie ?**

**EMANUELA ROMANO :** Plusieurs voies sont explorées pour activer le système immunitaire aux différentes étapes de son intervention dans le déclenchement d'une réponse antitumorale efficace (voir la figure page ci-contre). Ces étapes sont la cible des immunothérapies en développement, en essai clinique ou approuvées aux États-Unis et en Europe dans le traitement spécifique de diverses tumeurs solides ou liquides. En particulier, l'étude des points de contrôle immunitaires a permis de définir de nouvelles cibles pour réguler le système immunitaire et induire une réponse antitumorale. Ces cibles sont des molécules à la surface des lymphocytes T, les cellules qui reconnaissent et détruisent les agents pathogènes ou les cellules tumorales. Elles modulent l'activité de ces cellules. Certaines, comme les protéines CTLA-4 ou PD-1, mais aussi d'autres telles que VISTA ou TIGIT, empêchent le système immunitaire de s'emballer et de détruire des tissus sains. D'autres, au contraire, telles les protéines OX40 et GITR, stimulent les lymphocytes T. L'idée est de concevoir, d'un côté, des anticorps qui bloquent l'action des points de contrôle inhibiteurs et, de

l'autre, des molécules qui renforcent celle des points de contrôle activateurs.

Toujours dans l'idée de lever les verrous du système immunitaire, une autre stratégie à l'étude vise à bloquer des enzymes impliquées dans ce verrouillage, telle IDO, dont l'inhibition s'est révélée efficace pour empêcher les cellules tumorales d'échapper à la réponse immunitaire.

D'autres recherches se focalisent sur les modalités de l'immunothérapie : une immunothérapie sera-t-elle plus efficace associée à une chimiothérapie ? À une radiothérapie ? À d'autres immunothérapies ? De même, faut-il plutôt donner une immunothérapie de façon systémique, dans tout l'organisme par le sang, ou cibler une seule lésion par injection afin d'obtenir une réponse locale, qui deviendra systémique ensuite *via* la circulation des lymphocytes T dans le sang ? L'approche ciblée est notamment celle que l'on essaye de développer en utilisant des vaccins antitumoraux ou des virus oncolytiques.

### PLS

**L'immunothérapie par voie vaccinale est-elle utilisée ?**

**E. R. :** Oui, depuis 2010, le Sipuleucel-T est autorisé aux États-Unis dans le traitement de certains cancers de la prostate résistants

à l'hormonothérapie. Un vaccin est aussi en essai clinique de phase III sur un mélanome en association avec le pembrolizumab, un anti-PD-1. Mais il s'agit toujours de traiter des patients à un stade avancé, métastatique, de la maladie. On ne peut pas encore dire si de tels vaccins protégeront un jour d'une récurrence après l'ablation d'une tumeur. On a toutefois compris pourquoi les vaccins conçus il y a dix à quinze ans ne marchaient pas. On n'utilisait qu'un seul antigène, et les vaccins n'étaient alors pas assez puissants. Le système immunitaire se mettait à tolérer les cellules tumorales porteuses de l'antigène. Aujourd'hui, on a compris qu'il faut ajouter des adjuvants pour déclencher une réponse immunitaire efficace. De nouveaux adjuvants immunologiques sont aujourd'hui à l'étude.

### PLS

**Laisse-t-on de côté les premières voies envisagées, celles qui visent à activer le système immunitaire de façon non spécifique, *via* des cytokines ?**

**E. R. :** L'interleukine 2, une des cytokines utilisées, est très efficace, surtout contre le cancer du rein et le mélanome, mais on l'utilise peu en effet, à cause de la toxicité du traitement. Celle-ci est gérable, mais nécessite une équipe soignante dédiée.

### 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*

Climatologie

# 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

