

- > Toutefois, ces tumeurs ne sont pas des forteresses inattaquables. En 2011, la FDA a approuvé un anticorps nommé ipilimumab pour traiter des cas avancés de mélanomes. Contrairement aux thérapies traditionnelles, ce traitement n'est pas conçu pour tuer directement les tumeurs: il délègue le travail aux défenses naturelles de l'organisme en levant

**L'immuno-
thérapie a déjà
fait ses preuves,
et l'on cherche
désormais à la
rendre encore
plus efficace**

les freins du système immunitaire que certains cancers sont capables d'activer. (voir *Débrider l'immunité*, par J. Wolchok, page 70).

L'ipilimumab s'est rapidement montré efficace contre le cancer des poumons et les mélanomes. Les laboratoires pharmaceutiques ont alors développé d'autres médicaments fondés sur la même stratégie. Le pembrolizumab qui a été si bénéfique à Jimmy Carter est l'un de ceux-là.

UN TRAITEMENT DE PRÉSIDENT

Pourtant, Michelle Boyer, dont le cas est similaire à celui de l'ancien président, ne réagit pas aussi bien à des traitements comparables. C'est une énigme. Des médecins estiment que l'âge avancé de Jimmy Carter l'aurait aidé, car les vieilles cellules cancéreuses auraient subi davantage de mutations: le système immunitaire n'aurait alors eu besoin que d'un petit coup de pouce.

En revanche, chez certains patients, les lymphocytes T pourraient ne jamais atteindre le cœur de la tumeur, trop dense. Chez d'autres patients encore, les lymphocytes T semblent être au bon endroit, mais restent inopérants, peut-être parce que plusieurs éléments doivent être débloqués. De fait, une étude, parue en 2015 dans le *New England Journal of Medicine*, a montré que les patients atteints de mélanomes s'en sortaient mieux avec deux inhibiteurs de points de contrôle plutôt qu'un.

Les médecins sont incapables de prédire l'efficacité d'un inhibiteur donné ou d'une combinaison de traitements. Aujourd'hui, plus de 20% des patients atteints de mélanomes avancés et participant à des essais cliniques sont complètement guéris par des inhibiteurs de points de contrôle et un peu plus de la moitié le sont partiellement. On doit comprendre cette disparité. Plus intrigant encore, certaines tumeurs qui semblent attirer peu de lymphocytes T régressent grâce aux inhibiteurs, alors que ces médicaments n'ont parfois aucun effet sur des tumeurs riches en lymphocytes T. Le cancer a sans doute d'autres secrets à livrer...

Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un traitement individuel contre les tumeurs solides relève aujourd'hui de la méthode par essai-erreur. Michelle Boyer et d'autres patients qui enchaînent les différents traitements espèrent vivre jusqu'à ce que le bon médicament soit mis au point. L'espoir est permis.

Selon des spécialistes, le processus de sélection d'un traitement immunitaire va devenir de plus en plus rationnel et expérimentalement étayé. Un patient avec une tumeur solide pourrait d'abord subir une biopsie. Si l'analyse révèle la présence de lymphocytes T en quantités suffisantes, on prescrirait alors un ou plusieurs inhibiteurs de points de contrôle. Aujourd'hui, trois inhibiteurs sont disponibles et plus d'une dizaine d'autres sont en développement. Dans le cas où les lymphocytes T seraient plus rares, les médecins essaieront d'autres techniques pour à la fois attirer ces cellules et l'attention du système immunitaire sur la croissance anormale avant d'ouvrir les points de contrôle.

Une autre piste consisterait à utiliser des moyens plus traditionnels, comme les radiations et la chimiothérapie, pour renforcer la réponse immunitaire. En tuant un large nombre de cellules tumorales avec de plus petites doses de chimiothérapie et de radiations, on devrait pouvoir libérer suffisamment de débris cellulaires pour signaler la tumeur au système immunitaire. Un inhibiteur de point de contrôle viendrait ensuite à bout du cancer ainsi affaibli. De telles hypothèses sont aujourd'hui en test.

Alors que de plus en plus d'immunothérapies sont autorisées, pour le plus grand bénéfice des patients, une autre difficulté se dresse: leur coût. Le marché global des médicaments anticancéreux approcherait 100 milliards de dollars par an! Une meilleure production, des doses prescrites plus faibles et des durées de traitement raccourcies aideraient à réduire les dépenses de santé. Avec l'aide des laboratoires pharmaceutiques, les services publics doivent veiller à ce que ces traitements innovants et pleins de promesses restent accessibles à tous les patients, qu'ils soient anciens présidents ou pas. ■

BIBLIOGRAPHIE

B. CARRENO ET AL., A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells, *Science*, vol. 348, pp. 803-808, 2015

M. VÉTIZOU ET AL., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota, *Science*, vol. 350, pp. 1079-1084, 2015

A. SIVAN ET AL., Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy, *Science*, vol. 350, pp. 1084-1089, 2015

L'ESSENTIEL

● Tandis que les thérapies classiques contre le cancer attaquent directement les tumeurs, l'immunothérapie recrute les propres défenses de l'organisme.

● La plupart des stratégies actuelles consistent à doper une réponse immunitaire existante, mais trop faible.

● Une nouvelle approche vise à relâcher les «freins» qui, normalement, empêchent l'emballement du système immunitaire.

● Des résultats positifs durables ont été obtenus dans des cas de mélanome métastatique et de cancer du rein ou du poumon à des stades avancés.

L'AUTEUR



JEDD WOLCHOK est le chef du service Mélanomes et immunothérapies au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, à New York.

Débrider l'immunité

Dans de nombreux cancers, les cellules tumorales réfrènent le système immunitaire. Une nouvelle génération de traitements s'emploie à lever ces freins.

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.

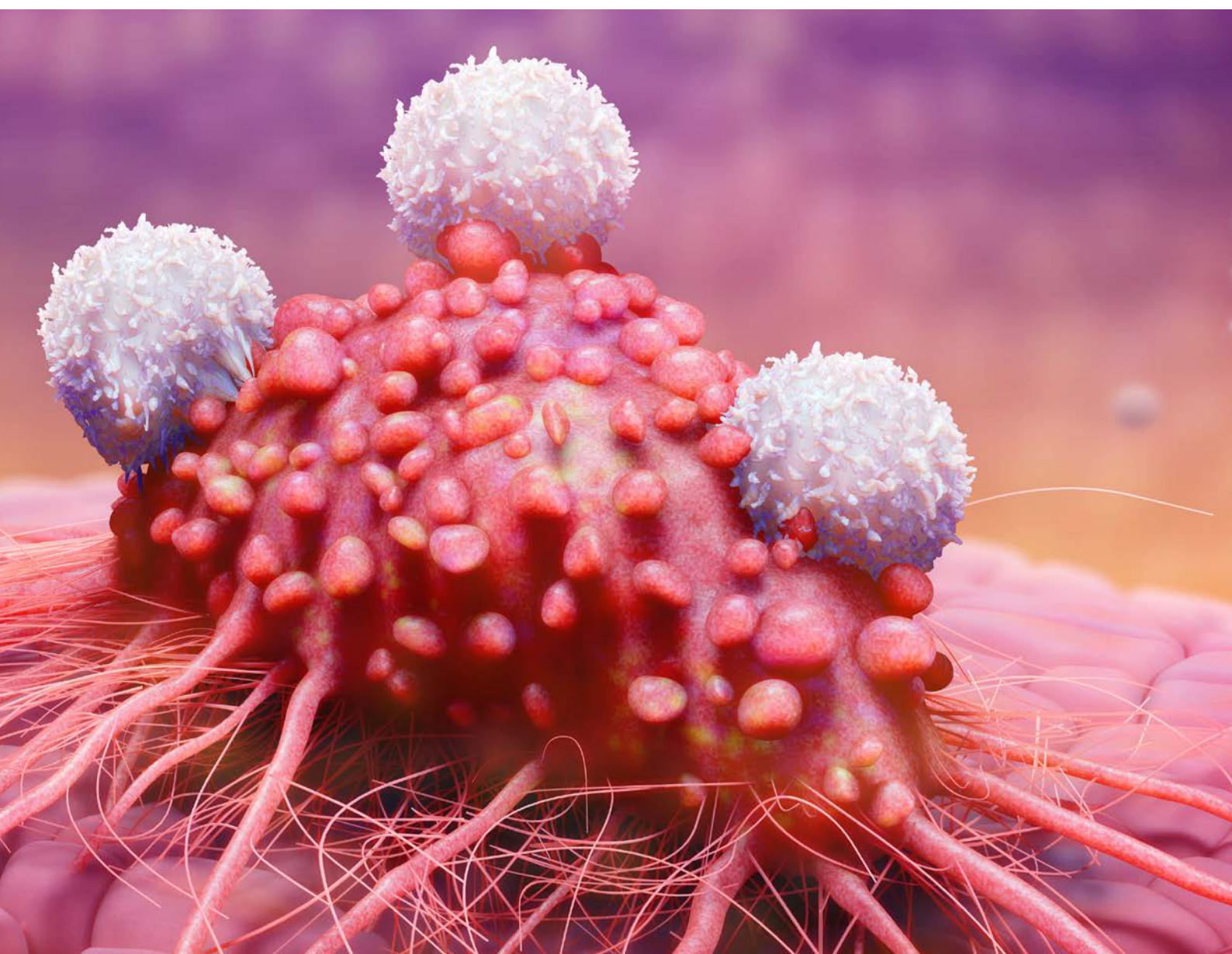
E

n juin 2004, on m'a demandé d'examiner Shirley (le prénom a été changé), une jeune femme de 22 ans qui venait de finir ses études, et était sur le point de se marier. Elle souffrait depuis plusieurs mois d'une toux persistante. Les analyses révélèrent de nombreuses masses dans ses poumons et autour : 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 chimiothérapie et radiothérapie, non sans avoir différé son mariage. Malheureusement, après deux années de traitement, la propagation des tumeurs avait certes ralenti, mais n'avait pas pour autant cessé. Shirley était à court d'options...

Je lui ai alors proposé de participer à une 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, nommé MDX-010 à l'époque, mais Shirley accepta. Après quatre traitements, toute trace de mélanome avait disparu. Aujourd'hui, Shirley est en complète rémission; elle a deux enfants en bonne santé et a, dit-elle, «retrouvé une vie normale».

De mon côté, la guérison de Shirley a validé l'idée qu'orienter le système immunitaire contre les cellules tumorales est une stratégie efficace. 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. L'immunothérapie n'est pas une panacée, mais les récents progrès devraient nous aider à être moins démunis face à divers cancers.

L'idée que le système immunitaire pourrait endiguer le cancer n'est pas nouvelle. Ainsi, il y a plus de cent ans, William Coley, chirurgien au New York Cancer Hospital (aujourd'hui le Memorial Sloan Kettering Cancer Center), essaya d'utiliser des bactéries inactivées par la chaleur. Il avait 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. Il a alors émis l'hypothèse que les défenses intrinsèques mobilisées contre l'agent infectieux pouvaient perturber la tumeur.

Depuis, les biologistes ont beaucoup appris sur ces défenses – le système immunitaire – 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, tels que des bactéries ou des virus. Par ailleurs, ils ont identifié les mécanismes de régulation qui, en temps normal, réfrènt le système immunitaire de façon à préserver le tissu sain. Les biologistes ont également compris en détail comment le système réagit face au cancer et la façon dont ce dernier le perturbe.

PLUSIEURS LIGNES DE DÉFENSE

La première ligne de défense contre les agents pathogènes est une réponse non spécifique, coordonnée par des neutrophiles et des monocytes. Ces cellules (des globules blancs), dites de l'immunité innée, reconnaissent, à l'échelle moléculaire, certains motifs communs aux bactéries et aux virus, tels que des éléments de leur paroi extérieure ou des particularités structurales de leur ADN ou ARN. 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, des antigènes, que les autres protagonistes du système immunitaire perçoivent comme étrangers.

Ces antigènes activent les cellules de la deuxième ligne de défense – le système immunitaire dit adaptatif. La réponse, bien plus ciblée que la première, crée, si elle l'emporte, une mémoire de l'envahisseur qui facilitera l'élimination de ce dernier lors d'une nouvelle attaque. Deux autres types de globules blancs, les lymphocytes T et B, sont au cœur de cette réponse adaptative.

On distingue plusieurs sortes de lymphocytes T, mais toutes proviennent des mêmes précurseurs issus du thymus, un petit organe situé juste au-dessus du cœur, au centre de la poitrine. Les lymphocytes B, quant à eux, sont dérivés de la moelle osseuse et produisent des

anticorps à leur surface. Tout comme certaines protéines à la surface des lymphocytes T, les anticorps 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.

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

Les cancers ne sont bien sûr pas des infections. Néanmoins, le système immunitaire pourrait 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. En effet, on s'est aperçu que, parfois, les tumeurs cancéreuses piratent les interrupteurs du système immunitaire – les mécanismes qui régulent son activité – et, ce faisant, freinent les réponses antitumorales. Peut-on 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 la protéine 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 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.

>