

➤ 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

➤