

➤ 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. ■

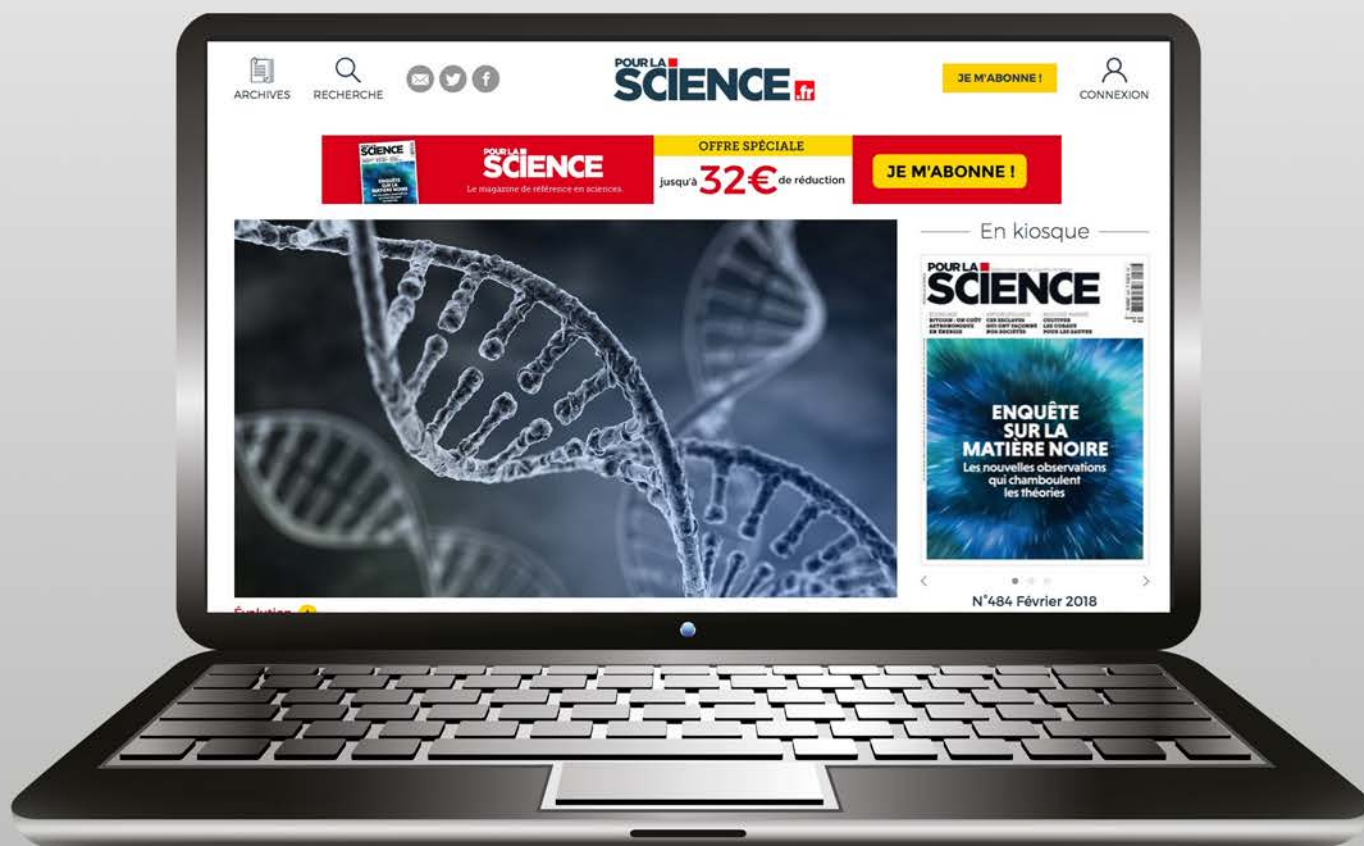
BIBLIOGRAPHIE

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.

Découvrez le nouveau site de **POUR LA** Édition française de Scientific American **SCIENCE**



- ◀ Un site plus lisible
- ▶ Un meilleur moteur de recherche
- ◀ Un site plus rapide
- ◀ Un site mieux sécurisé

Connectez-vous sur
www.pourlascience.fr

EMANUELA ROMANO



« Pour une meilleure efficacité, l'avenir de l'immunothérapie passera par son association avec d'autres thérapies »

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 *Pas de plan de paix pour le cancer*, par K. Weintraub, page 62). 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

BIO EXPRESS

2003
Docteurat de médecine, à l'université Sapienza, à Rome.

2011
Médecin-chercheuse à l'hôpital universitaire de Lausanne et au centre Ludwig de recherche sur le cancer.

2015
Directrice médicale du Centre d'immunothérapie de l'institut Curie, à Paris.

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.

L'immunothérapie par voie vaccinale est-elle utilisée?

Emanuela Romano: 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.

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

Emanuela Romano: 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.

Les thérapies cellulaires à base de lymphocytes T modifiés sont les plus récentes. Sont-elles prometteuses?

Emanuela Romano: Oui, certainement. Plusieurs stratégies visent à ajouter à la surface des lymphocytes T du patient des protéines qui les aideront à reconnaître les tumeurs (voir *Des OGM tueurs de tumeurs*, par A. Posey, page 56). 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.

Arrive-t-on à cibler une tumeur, pour limiter la toxicité du traitement?

Emanuela Romano: Non, pas encore suffisamment, car les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales sont quasi inexistantes. Pour pallier le

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 solu-

« L'immunothérapie est une arme à double tranchant : on déclenche une réponse de l'hôte contre la tumeur, mais la tumeur fait partie de l'hôte »

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.

Vous dites que l'on essaye de tester les associations de thérapies. Peut-on espérer une médecine propre à chaque patient?

Emanuela Romano: 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

tion 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. Nous avons lancé une étude clinique dans ce sens sur le cancer du col de l'utérus.

Et nous suivrons cette piste au sein du nouveau centre d'immunothérapie des cancers de l'institut Curie, récemment inauguré. ■

**PROPOS RECUEILLIS PAR
MARIE-NEIGE CORDONNIER**