

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'infiltrant 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