

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

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 plus 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

Avec le soutien de **SCIENCE**  **plus**

© Carlos Lopez Moreno-Flores