

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 pendant 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.

les jeudis à 19h

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

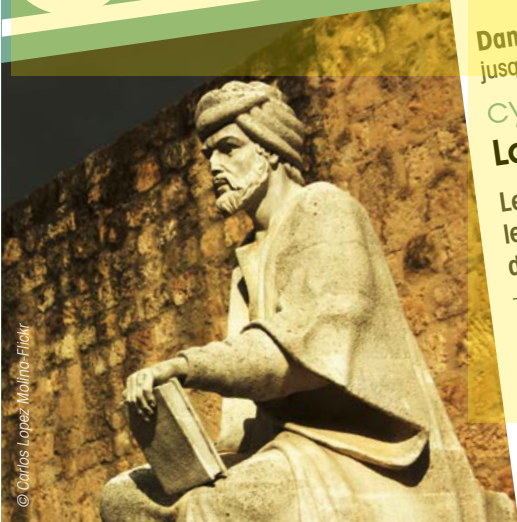
2 mars De Bagdad à Cordoue: les foyers du savoir

9 mars Averroès, fauteur de troubles

programme complet sur cite.sciences.fr

Avec le soutien de **SCIENCE** 

© Carlos Lopez Moreno-Flores



pour un éventail plus large de cancers et devrait bientôt faire partie des traitements classiques de nombreux types de la maladie, aux côtés de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Certes, comme la plupart des traitements anticancéreux, ces deux formes d'immunothérapie provoquent des effets secondaires. Les médicaments anti-CTLA-4, par exemple, produisent 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 cascade excitatrice du système immunitaire entraîne une réaction auto-immune, où le système immunitaire s'attaquerait à toujours plus de tissus normaux sans que l'on puisse l'arrêter. Toutefois, contrairement aux symptômes d'une maladie auto-immune, ces effets secondaires inflammatoires semblent temporaires et, une fois traités, ne réapparaissent plus.

Combiner plusieurs immunothérapies

La question qui nous occupe actuellement 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 se demander si leur combinaison pourrait fournir un traitement sûr et efficace. En 2007, des expériences sur des animaux de laboratoire ayant développé un cancer du colon et un mélanome ont montré que l'association des deux traitements était plus efficace qu'un seul. Aussi, en 2010, mon groupe, en collaboration avec Mario Sznol, à l'université Yale, a mené une petite étude chez 53 patients atteints d'un mélanome métastatique sur l'innocuité de l'utilisation

conjointe de l'ipilimumab et du nivolumab, un médicament bloquant la protéine PD-1.

Les résultats, que nous avons présentés à une conférence médicale en 2013, étaient impressionnants. Chez plus de 50 % des patients traités avec ce que nous considérons comme la dose optimale de ces anticorps, les tumeurs avaient diminué de plus de la moitié de leur taille initiale. Ces réponses au traitement 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 thérapie avec un seul des deux médicaments. 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 chercheurs 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 augmenter son efficacité 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. D. Wolchok *et al.*, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, pp. 122-133, 2013.

R. D. Schreiber *et al.*, Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer immunosuppression and promotion, *Science*, vol. 331, pp. 1565-1570, 2011.