

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 immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer immunosuppression and promotion, *Science*, vol. 331, pp. 1565-1570, 2011.