

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.

Dans l'**inter**êt de la science

mathieu
vidard

la tête au carré
14:05-15:00



**france
inter**venez
franceinter.fr

« L'immunothérapie est une arme puissante à double tranchant »

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie contre le cancer est en plein développement. L'idée est d'aider le système immunitaire à cibler les cellules tumorales, tout en évitant qu'il se retourne contre le patient.



Emanuela ROMANO est médecin-chercheuse responsable du programme Immunothérapie des cancers à l'institut Curie, à Paris.

© Thibaut Voisin / Institut Curie

POUR LA SCIENCE

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 la figure page ci-contre). 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 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.

PLS

L'immunothérapie par voie vaccinale est-elle utilisée ?

E. R. : 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.

PLS

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

E. R. : 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.