

« 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.