



© CAPA PICTURES

L'IMMUNOTHÉRAPIE, la révolution anticancer

En moins d'une dizaine d'années, l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certains cancers réputés incurables. Ces nouveaux traitements ne ciblent pas directement les cellules cancéreuses mais aident le système immunitaire du patient à les reconnaître et les éliminer, de façon efficace et durable. **Les essais cliniques se multiplient pour tenter d'appliquer cette nouvelle arme anticancer au plus grand nombre de patients.**

— PARRAIN : DR OLIVIER LANTZ, LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE ET UNITÉ INSERM 932 (PARIS) —

En octobre 2018, à Stockholm, le prix Nobel de physiologie ou médecine est attribué à l'Américain James Allison et au Japonais Tasuku Honjo. De façon indépendante, ces deux chercheurs et leurs équipes de l'Université du Texas et de l'Université de Kyoto sont à l'origine d'une nouvelle stratégie thérapeutique qui révolutionne la

Malgré les espoirs qu'elles nourrissent, les immunothérapies actuelles ne sont pas efficaces chez tous les patients lorsqu'elles sont utilisées seules.

lutte anticancer : l'immunothérapie. « *Avant 2010, c'était un domaine de recherche encore confidentiel*, raconte Jérôme Galon, directeur du laboratoire d'immunologie et cancérologie intégratives au Centre de recherche des Cordeliers (Paris). *Et puis, en 2010, il y a eu des premiers résultats assez spectaculaires contre les*

mélanomes, et deux ans plus tard contre les cancers du poumon métastatiques. Cela a été un véritable tournant pour la discipline ! » D'ailleurs, en 2013, la prestigieuse revue *Science* a classé l'immunothérapie comme découverte scientifique la plus importante de l'année ! Depuis, c'est une discipline en plein essor : plus de 3 000 essais cliniques sont en cours dans le monde.

Stimuler le système immunitaire

Avant l'immunothérapie, les médecins possédaient trois stratégies majeures de lutte contre le cancer : la chirurgie, la radiothérapie et la

MÉTASTASES :

tumeurs secondaires issues de cellules cancéreuses s'échappant de la tumeur d'origine pour atteindre d'autres organes.



3 QUESTIONS AU PARRAIN DU DOSSIER

DR OLIVIER LANTZ

LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE DE L'INSTITUT CURIE,
LABORATOIRE « IMMUNITÉ ET CANCER »,
UNITÉ INSERM 932 (PARIS)

Les immunothérapies doivent-elles s'envisager seules ?

Les immunothérapies sont essentiellement utilisées seules chez des malades qui sont en échec thérapeutique avec les traitements conventionnels comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. Il s'agit donc de patients dont le cancer est à un stade avancé et/ou présentant des **métastases**. Au vu de leur efficacité chez certains malades, on a aujourd'hui tendance à les utiliser plus tôt dans l'histoire de la maladie. De fait, elles sont administrées en association avec d'autres stratégies thérapeutiques, avec déjà de très bons résultats dans le cancer du poumon. C'est sans aucun doute l'avenir de la cancérologie.

Comment tester ces associations thérapeutiques ?

C'est assez compliqué car il y a énormément de combinaisons possibles, selon la thérapie avec laquelle on associe l'immunothérapie mais aussi selon l'ordre et les doses auxquels on les utilise ! Pour accélérer les recherches, on constitue donc des essais cliniques avec différents sous-groupes de patients qui testent différentes combinaisons en parallèle. Cela permet de réagir plus vite en fonction des résultats obtenus. Si l'une des associations se révèle plus efficace que les autres, alors on la généralise à tous les patients. Par ailleurs, on a de plus en plus tendance à regrouper différents types de cancers dans un même essai clinique, ce qui augmente le nombre de participants et donc la valeur des résultats. Par exemple, au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology 2018, deux études ont montré que l'association d'une immunothérapie avec la chimiothérapie est plus efficace que la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un certain type de cancer bronchique.

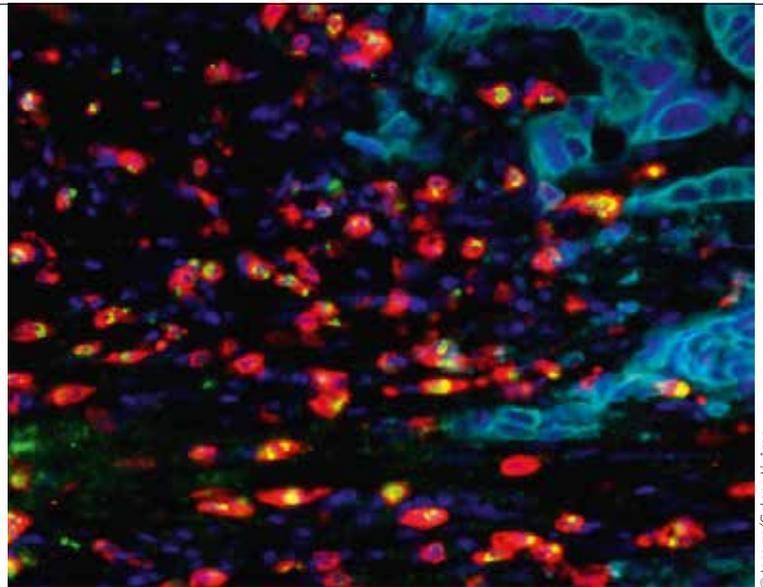
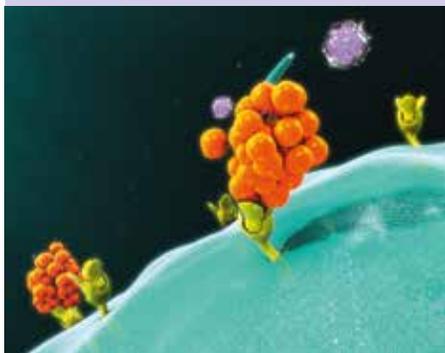
Quelle est la place de la recherche fondamentale dans ces travaux ?

En pratique, on ne peut pas tester toutes les combinaisons possibles. Il est donc indispensable de faire de la recherche ancillaire, c'est-à-dire des études annexes à l'essai clinique en cours, par exemple l'étude des biopsies ou des travaux de recherches fondamentales permettant de comprendre les mécanismes en jeu. Il faut travailler directement sur les données cliniques et les échantillons biologiques récoltés sur les patients. Malheureusement, de telles études couplées coûtent cher et ne sont pas toujours faciles à organiser ; elles sont pourtant indispensables si l'on ne veut pas perdre de temps.

Les antigènes tumoraux

Une cellule cancéreuse peut présenter à sa surface des molécules particulières qui la distinguent d'une cellule saine, il s'agit des **antigènes** tumoraux. Ils peuvent être le résultat des nombreuses mutations génétiques qui surviennent au cœur des cellules cancéreuses, et tout particulièrement lorsque la tumeur est liée à des facteurs extérieurs **mutagènes** : c'est le cas du mélanome et de l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil, ou encore du cancer du poumon et du tabac. Ces antigènes tumoraux peuvent aussi résulter de l'expression par les cellules cancéreuses de caractéristiques liées à leur fort pouvoir de multiplication.

« Ces antigènes tumoraux sont de puissants activateurs de notre système immunitaire, explique le Pr Pierre Coulié, qui étudie l'immunologie des cancers à l'Institut de Duve (Université catholique de Louvain, Belgique). Plus il y en a, et plus l'immunothérapie est efficace. Or l'expression de ces antigènes tumoraux varie énormément d'un type de cancer à l'autre, d'une tumeur à l'autre, et aussi dans le temps, ce qui explique que l'efficacité des immunothérapies n'est pas toujours stable ou prévisible. » Identifier de nouveaux antigènes tumoraux et comprendre leur dynamique est aujourd'hui l'un des enjeux de la recherche.



© Inserm/Galon, Jérôme

→ **Le système immunitaire en action** : en rouge les lymphocytes, en turquoise la tumeur.

chimiothérapie. Depuis les années 2000 sont apparues les **thérapies ciblées**. Toutes ces stratégies ont la même finalité : s'attaquer directement aux cellules cancéreuses pour les détruire. L'approche de l'immunothérapie est bien différente, puisqu'elle consiste à aider le système immunitaire à éliminer lui-même les cellules tumorales. En temps normal, les nombreux constituants de notre système immunitaire agissent principalement contre les agents infectieux qui s'attaquent à notre organisme. Ils sont aussi en charge du repérage et de la destruction des cellules étrangères ou anormales comme les cellules cancéreuses (cf. infographie p. 23). Malheureusement ce processus est souvent trop faible ou trop lent pour endiguer la progression de la maladie.

Dès les années 1970, des chercheurs ont eu l'intuition de stimuler le système immunitaire pour qu'il soit plus efficace contre les cellules cancéreuses. Ils ont par exemple envisagé l'injection de molécules naturellement produites par l'organisme et capables d'induire une réponse immunitaire, ou encore d'un vaccin antituberculeux qui agit comme un stimulant de l'immunité. Les résultats obtenus chez les malades n'ont malheureusement pas été couronnés de succès, vraisemblablement en raison d'un manque de spécificité de ces approches thérapeutiques.

Lever les points de blocage du système immunitaire

Les travaux de James Allison et Tasuku Honjo ont alors été d'une importance cruciale.

THÉRAPIES CIBLÉES :

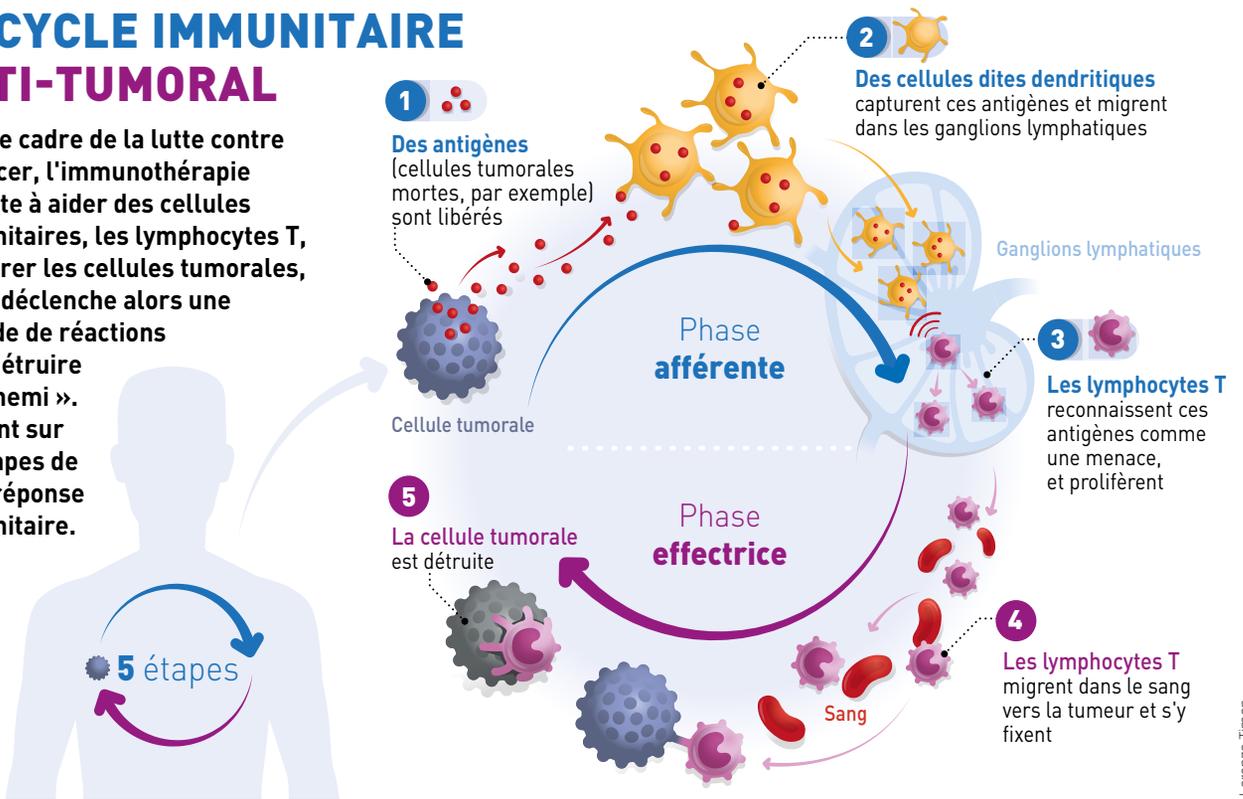
médicaments capables de cibler les cellules cancéreuses de façon précise, à cause d'anomalies génétiques ou moléculaires qu'elles présentent.

MUTAGÈNE :

se dit d'une substance capable de provoquer des modifications de la séquence d'un gène, c'est-à-dire de sa structure même, qui peuvent conduire à un changement dans son fonctionnement.

LE CYCLE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORAL

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, l'immunothérapie consiste à aider des cellules immunitaires, les lymphocytes T, à repérer les cellules tumorales, ce qui déclenche alors une cascade de réactions pour détruire « l'ennemi ». Le point sur les étapes de cette réponse immunitaire.



Au milieu des années 1990, ces chercheurs se sont intéressés aux lymphocytes T. Ces cellules immunitaires ont pour mission principale de reconnaître les cellules infectées par un virus ou cancéreuses grâce aux **antigènes** présents à leur surface, et de détruire ces cellules anormales. Les deux scientifiques ont découvert l'existence de mécanismes de blocage (points de contrôle ou checkpoints) qui empêchent les lymphocytes T de reconnaître les cellules cancéreuses ou qui perturbent cette reconnaissance. Ainsi, il existe différents récepteurs, CTLA-4 et PD-1 présents à la surface de ces lymphocytes, et PD-L1 présent à la surface des cellules cancéreuses, qui peuvent empêcher la réaction immunitaire anticancer. L'idée des chercheurs a donc été de « déverrouiller ces freins » en mettant au point des inhibiteurs de points de contrôle (ou anticheckpoints), en l'occurrence des **anticorps** anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1. En bloquant l'activité de ces molécules, la réponse immunitaire antitumorale est réactivée.

ANTIGÈNE :

élément étranger (issu de virus, bactérie...) ou identifié comme étranger par l'organisme, reconnu par des anticorps ou des cellules du système immunitaire.

ANTICORPS :

protéine qui détecte et neutralise les agents pathogènes de manière spécifique. Ou molécule qui détecte et se lie à d'autres molécules de manière spécifique.

MÉLANOME :

cancer de la peau formé à partir des mélanocytes, les cellules qui, dans l'épiderme, fabriquent la mélanine, le pigment qui colore la peau.

Dès 2010, un anti CTLA-4 a été mis sur le marché : l'ipilimumab. Il permet notamment de traiter des **mélanomes** à un stade avancé qui, jusqu'à présent, étaient très résistants aux traitements classiques. Puis sont arrivés des anti-PD-1 comme le nivolumab, grâce auquel on obtient une réponse durable chez un tiers des mélanomes et des cancers du poumon (c'est-

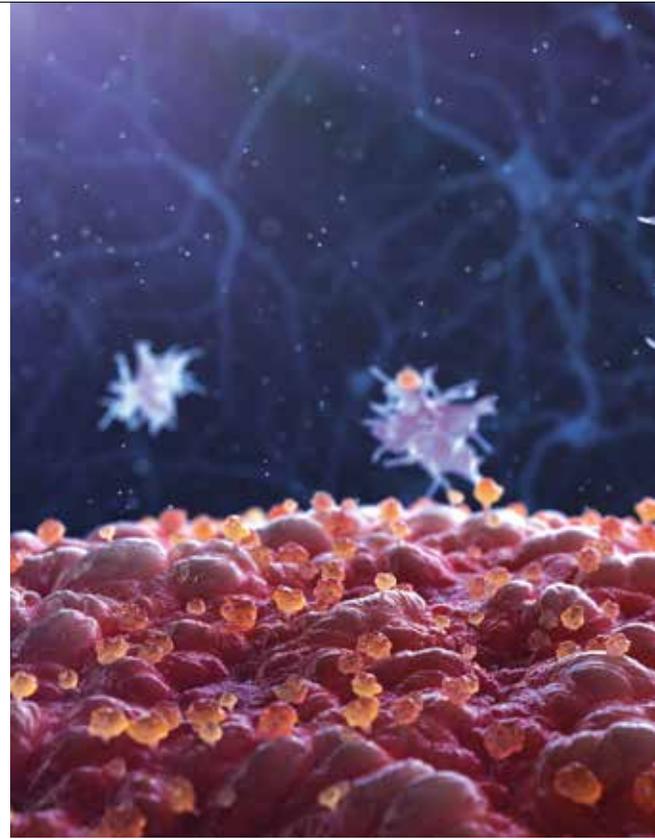
De l'influence du microbiote sur l'efficacité de l'immunothérapie

Le microbiote, ce sont ces milliers de milliards de micro-organismes, essentiellement des bactéries, qui peuplent naturellement nos intestins. Il joue un rôle essentiel pour notre santé, notamment en participant au bon fonctionnement de notre système immunitaire. En 2017, des chercheurs parisiens ont montré que la composition du microbiote intestinal de patients atteints de mélanome permettait de déterminer ceux présentant l'immunothérapie de type anti-CTLA-4 la plus efficace. Ces résultats constituent une étape importante vers une éventuelle manipulation de la composition du microbiote intestinal des patients qui permettrait à un plus grand nombre de bénéficier d'une immunothérapie. Plus récemment, une équipe anglaise a montré que prendre des antibiotiques le mois qui précède une immunothérapie diminue l'efficacité de celle-ci, et donc le taux de survie des malades. Ce résultat serait la conséquence de la diminution de la diversité du microbiote intestinal induite par les antibiotiques.



© iStock

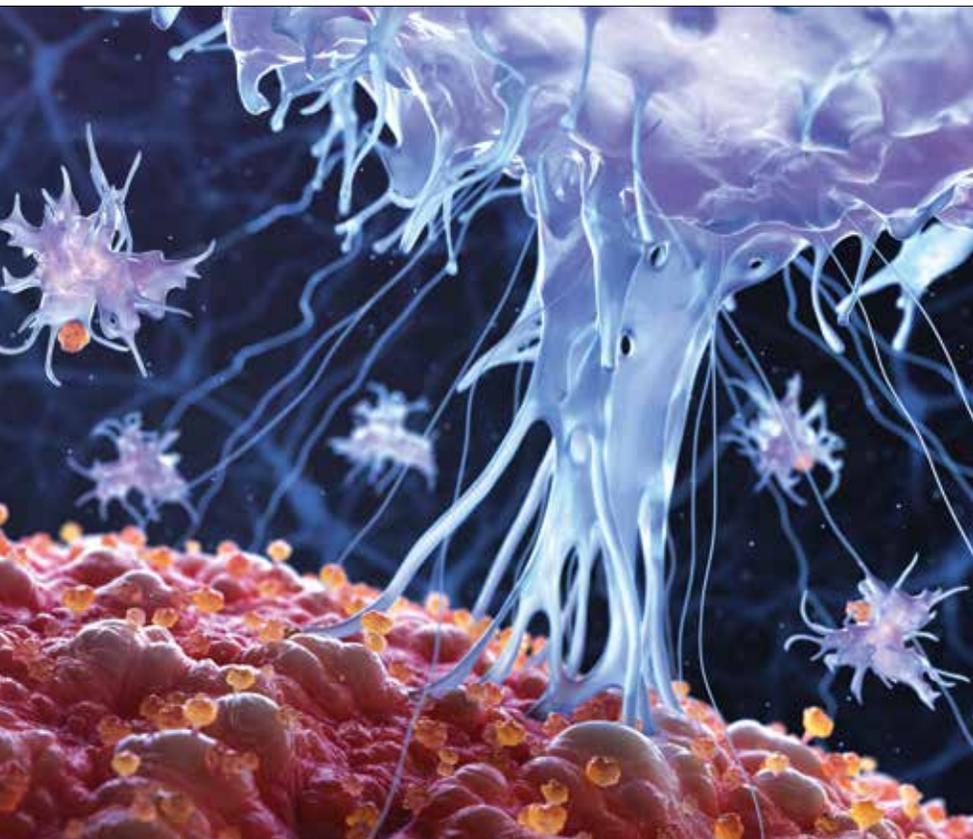
à-dire que la survie globale des malades est beaucoup plus longue). Aujourd'hui, six médicaments « anticheckpoints » sont déjà disponibles pour traiter une quinzaine de cancers différents. Début 2019, des équipes de l'Institut Curie ont compilé les résultats d'une vingtaine d'essais cliniques portant sur plus de 11 000 patients. Ils ont ainsi montré qu'un tiers seulement des malades traités par immunothérapie



ont une survie globale deux fois plus longue que la moyenne de tous les patients traités par d'autres stratégies.

Améliorer l'efficacité des médicaments « anticheckpoints »

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette efficacité limitée. « *Il est certain que si la molécule PD-L1 n'est pas exprimée à la surface des cellules cancéreuses, ces médicaments ne sont pas efficaces*, explique le Pr Nicolas Girard, oncopneumologue et chercheur à l'Institut Curie (Paris). *Par ailleurs, on sait que toutes les cellules d'une même tumeur n'expriment pas de façon homogène et simultanée cette molécule. Mais cela n'explique pas tout, et il existe très probablement d'autres check-points immunitaires que PD-1, CTLA-4 et PD-L1.* » Autre piste d'explication, la quantité d'antigènes tumoraux exprimés par les cellules cancéreuses (voir encadré). « *Plus une cellule cancéreuse présente d'antigènes et plus elle a de chances de stimuler le système immunitaire*, explique le Pr Pierre Coulie, qui étudie l'immunologie des cancers à l'Institut de Duve (Université catholique de Louvain, Belgique). *Les cancers du poumon et les mélanomes expri-*



→ Si les anticheckpoints sont la tête de pont de cette révolution de l'immunothérapie, d'autres stratégies sont explorées pour stimuler le système immunitaire à lutter contre les cellules tumorales.

RÉCEPTEUR :

protéine sur laquelle se fixe un facteur spécifique (hormone, neurotransmetteur...) pour relayer son action.

ment beaucoup d'antigènes tumoraux, c'est probablement pour cela que les anticheckpoints donnent des résultats spectaculaires. » Enfin, il y a le phénomène de tumeur dite froide : « Certains cancers, comme ceux des testicules, du cerveau, de la moelle ou les tumeurs pédiatriques, sont très peu infiltrés par les lymphocytes T, ce qui limite considérablement l'intérêt des anticheckpoints dans ce type de cancer », explique le Pr Éric Tartour, immunologiste et chercheur en immunothérapie à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP, Paris). Aujourd'hui, de nombreuses recherches sont en cours pour améliorer l'efficacité des anticheckpoints, les utiliser en combinaison ou en association avec d'autres traitements, et en développer des nouveaux.

D'autres stratégies d'immunothérapie

Si les anticheckpoints sont la tête de pont de cette révolution de l'immunothérapie, d'autres stratégies sont explorées pour stimuler le système immunitaire à lutter contre les cellules tumorales. Les cellules CAR-T (pour *Chimeric Antigen Receptor* - T cell) constituent une approche extrêmement prometteuse : cette stratégie consiste à prélever les lymphocytes T d'un

ÉCLAIRAGE DE CHERCHEUR



© Thibaut Voisin

SEBASTIAN AMIGORENA,
DIRECTEUR DU CENTRE D'IMMUNOTHÉRAPIE
DES CANCERS DE L'INSTITUT CURIE (PARIS)

CHEF DE L'ÉQUIPE « RÉPONSES
IMMUNITAIRES ET CANCER », INSERM U932.

« Traiter certaines formes
de cancer du sang »

« Les cellules CAR-T sont une approche d'immunothérapie très efficace pour traiter certaines formes de cancer du sang. Il s'agit d'une thérapie cellulaire puisqu'en pratique, on prélève des lymphocytes T du malade, on les modifie génétiquement au laboratoire afin qu'ils expriment un **récepteur** chimérique leur permettant de reconnaître spécifiquement les cellules du sang cancéreuses, puis on les réinjecte au patient lui-même afin que ces lymphocytes T modifiés puissent s'attaquer aux cellules cancéreuses. Dans mon laboratoire, nous menons des recherches fondamentales pour comprendre les mécanismes d'efficacité de cette approche thérapeutique. Notre objectif est de pouvoir décliner ensuite cela pour des cancers dits « solides ». Pour ce faire, il nous faut identifier les bons récepteurs que ces lymphocytes T doivent exprimer, mais aussi améliorer la pénétrance des cellules CAR-T au sein même des tumeurs. En France, malheureusement, il y a très peu d'essais cliniques avec ces cellules CAR-T, car c'est long et difficile à mettre en place. Mais c'est un des objectifs du Centre d'immunothérapie des cancers qui a été mis en place en 2017 à l'Institut Curie. »



© iStock

Des effets secondaires particuliers

L'objectif des immunothérapies modernes est d'augmenter l'intensité et la durée de la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Leurs effets secondaires sont donc en général plus rares et surtout très différents de ceux des thérapies anticancer conventionnelles. Il peut s'agir d'une fatigue générale accompagnée d'un symptôme grippal (fièvre, courbatures), d'éruption cutanée, de légères diarrhées et éventuellement d'une perturbation du fonctionnement de la thyroïde. Plus rarement, les patients peuvent développer des pathologies inflammatoires sévères (pneumopathies, colites, hépatites) ou des **symptômes auto-immuns**. Pour les chercheurs, il est très difficile de comprendre et d'étudier la toxicité des immunothérapies, car les effets secondaires sont très rares et extrêmement divers.

AUTO-IMMUN :
se dit d'un symptôme ou d'une maladie liés au développement d'une réaction de défense immunitaire de l'organisme contre ses propres constituants.

patient, les modifier génétiquement au laboratoire pour les rendre capables de reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses, avant de les réadministrer au patient. Cette approche est aujourd'hui utilisée principalement contre certains cancers des cellules du sang, comme des leucémies ou des lymphomes. Mais les chercheurs espèrent la développer pour lutter contre d'autres tumeurs (lire encadré p. 25).

« Il n'est plus question de mettre en doute l'importance cruciale de l'immunité dans la lutte contre le cancer », déclare Jérôme Galon, du Centre de recherche des Cordeliers (Paris). Quand les anticheckpoints ou les cellules CAR-T sont efficaces, les résultats sont spectaculaires et durables dans le temps ! Maintenant, il est

Aujourd'hui, six médicaments anticheckpoints sont déjà disponibles pour traiter une quinzaine de cancers différents.

indispensable de mieux comprendre leur fonctionnement mais aussi tous les mécanismes de l'immunité anticancer, pour améliorer l'efficacité de ces approches et en développer de nouvelles.

« Il faut aussi s'intéresser au système immunitaire d'un malade dès les premières étapes de sa prise en charge. Avec le test Immunoscore [pour lequel Jérôme Galon s'est vu décerner en 2019 le prix d'inventeur européen de l'année par l'Office européen des brevets, NDLR], nous avons montré qu'il était possible de prédire l'évolution d'un cancer du côlon en la réponse de lymphocytes T dans la tumeur. Étudier l'immunité anticancer n'est donc pas seulement utile pour mettre au point de nouvelles immunothérapies, mais pour l'ensemble de la prise en charge des malades », résume-t-il. ■

VRAI FAUX

L'immunothérapie est développée contre d'autres maladies que le cancer.

VRAI Dans le cadre de la lutte contre le cancer, les immunothérapies sont dites stimulantes. Mais d'autres approches peuvent être utilisées, contre les maladies auto-immunes par exemple. Puisqu'il s'agit dans ce cas-là de réprimer une réaction immunitaire exagérée ou inadaptée de l'organisme contre lui-même, on parle d'immunothérapies suppressives. Il s'agit par exemple d'anticorps qui inhibent des acteurs majeurs de l'inflammation, et qui sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn. Il existe aussi des inhibiteurs spécifiques des lymphocytes B, utiles dans le traitement de certains lupus ou myosites inflammatoires. De nombreuses autres immunothérapies sont en cours de développement.

L'immunothérapie comporte des risques de développer des maladies auto-immunes.

VRAI Comme elle vise à stimuler certaines réponses immunitaires, l'immunothérapie peut parfois réactiver le système immunitaire contre des cellules normales de l'organisme et conduire à des réactions de type auto-immunité ou pathologie inflammatoire. La majorité de ces effets indésirables sont heureusement réversibles s'ils sont rapidement détectés et correctement traités.



© iStock

Un traitement par immunothérapie se fait obligatoirement à l'hôpital.

FAUX

Les immunothérapies actuellement disponibles sont toutes administrées par perfusion intraveineuse, à raison d'une injection toutes les deux ou trois semaines. Mais comme ces perfusions sont en général de plus courte durée qu'une chimiothérapie par exemple, et qu'elles présentent aussi moins de risques d'effets secondaires majeurs, certains hôpitaux les proposent à domicile. C'est un véritable gain de qualité de vie pour les malades. Par ailleurs, des recherches sont en cours pour évaluer d'autres modes d'administration, comme l'injection sous-cutanée ou par voie orale, afin de faciliter encore plus le traitement.

L'immunothérapie est un traitement qui s'utilise seul.

FAUX

Malgré les espoirs qu'elles nourrissent, les immunothérapies actuelles ne sont pas efficaces chez tous les patients lorsqu'elles sont utilisées seules. C'est pourquoi des essais sont en cours, évaluant l'intérêt d'utiliser plusieurs immunothérapies ensemble, mais aussi et surtout en combinaison avec des traitements anticancer conventionnels tels que les chimiothérapies, les radiothérapies et même les thérapies ciblées. Il faut trouver les meilleures stratégies et les séquences de traitements les plus efficaces. L'objectif des recherches est aussi de mettre à jour des biomarqueurs afin de mesurer les réponses thérapeutiques et d'adapter au mieux les stratégies de traitement.

L'immunothérapie permet de guérir des cancers réputés incurables.

VRAI

Jusqu'à présent, seuls des traitements lourds et à vie permettaient de prolonger un petit peu la survie de patients réputés incurables. Or chez quelques-uns d'entre eux, l'immunothérapie a permis d'obtenir une rémission complète, et ce alors même que le traitement n'a duré qu'un ou deux ans. Même lorsque l'on arrête l'immunothérapie, le cancer ne se redéveloppe pas. C'est tout à fait nouveau et spectaculaire pour ces cancers-là (certaines formes de cancers du poumon, ou de mélanome...), longtemps considérés comme incurables.