



IMMUNOTHÉRAPIE

Sur la voie du progrès

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certains cancers comme le mélanome ou le cancer du poumon. Mais les essais et les succès se multiplient aussi pour d'autres tumeurs, même s'ils sont moins médiatisés. C'est notamment le cas dans le domaine du cancer du sein et des cancers pédiatriques.

-
Par Émilie Gillet







Pedro Lombardi

La stratégie de combinaison chimiothérapie + immunothérapie est intéressante pour les cancers du sein dit triple négatifs.

Avant 2010, l'immunothérapie était un domaine de recherche encore confidentiel dans la lutte contre le cancer. Cette stratégie, qui consiste à aider le système immunitaire pour qu'il soit plus efficace contre les cellules cancéreuses, a connu ses premiers résultats encourageants en 2011 contre les mélanomes et deux ans plus tard contre les cancers du poumon métastatiques. Un véritable tournant dans la discipline ! D'ailleurs, en 2013, la très sérieuse revue *Science* a classé l'immunothérapie comme découverte scientifique la plus importante de l'année. Et, en 2018, celle-

ci a valu un prix Nobel à l'Américain James Allison et au Japonais Tasuku Honjo, pour leurs découvertes fondamentales qui ont permis l'émergence de cette nouvelle stratégie thérapeutique.

UNE EFFICACITÉ À GÉOMÉTRIE VARIABLE

L'immunothérapie est efficace chez 25 à 40 % des malades atteints d'un cancer. Mais, en réalité, « cela dépend beaucoup du type de tumeur : elle est efficace chez moins de 10 % des cancers de la prostate ou de la thyroïde, chez 40 à 50 % des mélanomes et jusqu'à 80 % des patients atteints de maladie de Hodgkin, précise le Pr. Éric Tartour,



chef du service d'immunologie biologique à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP, Paris). *Par ailleurs, parmi les différents critères de réponse clinique, la survie globale semble plus adaptée à l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie que la diminution du volume tumoral, utilisé dans les autres traitements anticancer.* » Plus que l'organe touché, ce sont des caractéristiques biologiques et génétiques qui vont déterminer si une tumeur va répondre ou non à l'immunothérapie : « *Les tumeurs peu infiltrées par les cellules immunitaires répondent moins bien, comme celles qui présentent peu de mutations ou d'instabilité génétiques.* » Pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie, l'heure est désormais aux recherches permettant une meilleure compréhension des mécanismes de résistance pour guider les combinaisons thérapeutiques. « *Il y a beaucoup de candidats médicaments dans les tuyaux des industries pharmaceutiques, ce qui est plutôt prometteur et nous conduit vers des immunothérapies de plus en plus personnalisées* », analyse le Pr Tartour.

SUCCÈS CONTRE LES CANCERS DU SEIN TRIPLE NÉGATIFS

« *Dans le domaine du cancer du sein, l'immunothérapie n'est pas en retard* », affirme le Dr Marie-Paule Sablin, oncologue médical à l'Institut Curie. Mais les résultats des premiers essais cliniques étaient un peu décevants comparés à ceux observés dans les autres types tumoraux, avec des taux de réponse plus faibles. Pour les chercheurs, il a donc

L'IMMUNOTHÉRAPIE EST
EFFICACE CHEZ

25 à 40 %

DES MALADES ATTEINTS
D'UN CANCER.

fallu réfléchir à améliorer la stratégie et mieux cibler les patientes pouvant bénéficier d'un tel traitement. « *Nous avons compris que l'immunothérapie de type anti-checkpoints [qui empêche les cellules cancéreuses d'inhiber le système immunitaire, voir infographie p. 12] n'est pas assez efficace seule. Donc, très vite, nous nous sommes intéressés aux combinaisons chimiothérapie + immunothérapie.* »

Depuis 2018, plusieurs essais internationaux auxquels l'Institut Curie a participé ont ainsi donné des résultats très encourageants. Cette stratégie de combinaison est particulièrement intéressante pour les cancers du sein dit triple négatifs, c'est-à-dire ne présentant ni récepteurs hormonaux ni récepteurs HER2. De fait, ces cancers triple négatifs ne peuvent être traités ni par hormonothérapie ni par une thérapie ciblée anti-HER2. Ils représentent environ 15 % de l'ensemble des tumeurs du sein, surviennent souvent chez des femmes plus jeunes et sont associés à un pronostic moins favorable. « *Grâce aux résultats positifs des essais de combinaison [chimiothérapie + immunothérapie anti-checkpoints] dans les cancers du sein triple négatifs, nous avons pu changer*



RECHERCHE

Les cellules CAR-T, une stratégie « haute couture »

Parmi les innovations thérapeutiques dans le domaine de l'immunothérapie, les cellules CAR-T suscitent beaucoup d'espoir. Elles étaient d'ailleurs les grandes stars de l'Asco 2019, le congrès mondial annuel de cancérologie. Cette approche se situe à la lisière de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique. Concrètement, il s'agit de prélever un type particulier de cellules immunitaires chez un malade, précisément les lymphocytes T, puis de les modifier génétiquement au laboratoire pour qu'ils soient capables de reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses, et enfin de les réadministrer au patient lui-même. Actuellement, cette stratégie est utilisée pour combattre certains cancers du sang, comme des leucémies de l'enfant et du jeune adulte ou des lymphomes de l'adulte, avec parfois des résultats très spectaculaires. Il n'en reste pas moins que c'est une thérapie quasiment haute couture, puisque fabriquée à façon pour chaque patient. Deux traitements de ce type sont déjà disponibles aux États-Unis et en Europe. Mais leur coût, avoisinant les 350 000 euros par injection, et les potentiels effets secondaires graves, a incité la Haute Autorité de santé à surveiller de très près leur intérêt thérapeutique. Cela n'empêche pas les chercheurs de travailler dès maintenant à leur développement pour d'autres types de cancers, notamment les tumeurs dites solides (par opposition aux cancers du sang).



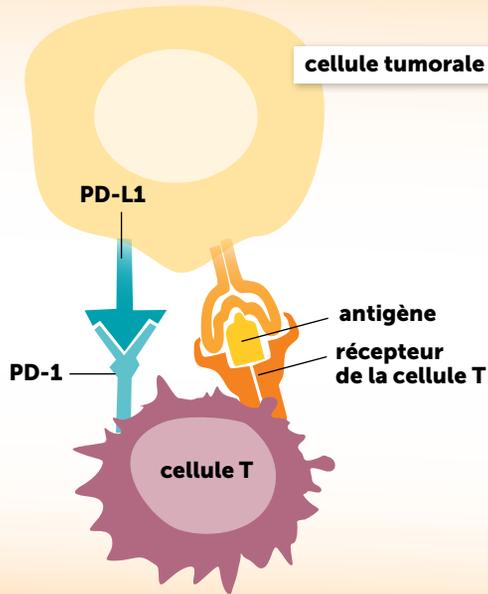
GRÂCE
À VOUS

Le premier Centre d'immunothérapie des cancers en France

L'Institut Curie a inauguré en 2018 le premier Centre d'immunothérapie des cancers en France. Financé en grande partie grâce aux donateurs de l'Institut Curie, il réunit tous les acteurs clés de l'immunothérapie afin de favoriser les interactions, le transfert de connaissances, et accélérer la transformation des découvertes fondamentales en applications cliniques.

L'immunothérapie de type anti-checkpoints

Comment les inhibiteurs de checkpoints rétablissent l'immunité antitumorale ?



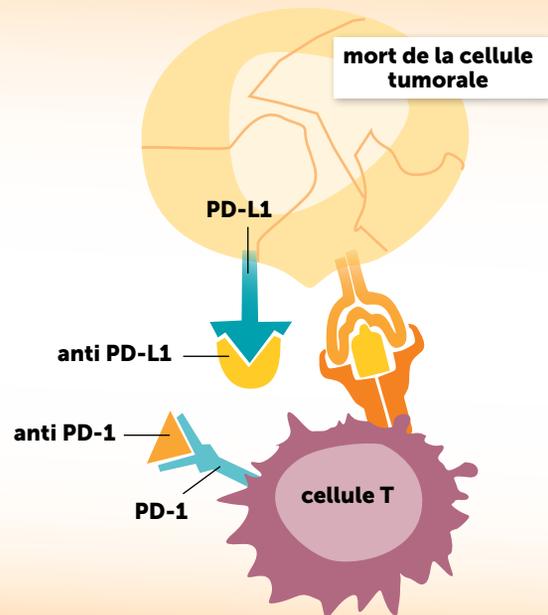
Les checkpoints immunitaires

Liaison des checkpoints = inhibition de l'action antitumorale

Il existe plusieurs récepteurs à la surface des cellules cancéreuses et des cellules immunitaires qui, lorsqu'ils interagissent, ont une action de « point de contrôle », c'est-à-dire que cela inhibe l'action antitumorale du système immunitaire. Tout se passe comme si les cellules cancéreuses devenaient invisibles au système immunitaire.

Concrètement, il s'agit des :

- récepteurs PD-1 présents à la surface des cellules immunitaires de type lymphocyte T et qui interagissent avec les récepteurs PD-L1 présents à la surface des cellules cancéreuses et à la surface d'autres cellules immunitaires de type cellule présentatrice d'antigènes ;
- récepteurs CTLA-4 présents à la surface des lymphocytes T et qui interagissent avec les cellules présentatrices d'antigènes.



Les médicaments anti-checkpoints

Blocage des checkpoints = rétablissement de l'action antitumorale

Les médicaments de type anti-checkpoints sont des anticorps fabriqués en laboratoire qui ciblent précisément certains récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires ou des cellules cancéreuses. Ils bloquent l'interaction entre la cellule tumorale et la cellule immunitaire et rétablissent ainsi l'action antitumorale du système immunitaire.

Concrètement, il s'agit essentiellement des :

- anti-PD-1 type nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab ;
- anti-PD-L1 type atezolizumab, avelumab, durvalumab ;
- anti-CTLA-4 type ipilimumab.

L'immunothérapie anti-checkpoints permet une amélioration très importante de la maladie sur environ 20 à 45 % des patients souffrant de mélanomes avancés, de certains cancers du poumon, de cancers du rein, de cancers colorectaux et de cancers des voies urinaires principalement.



Stock

➤ nos pratiques pour certaines de nos patientes, précise le Dr Sablin. L'année dernière, nous avons également obtenu des résultats encourageants de ces associations dans des formes précoces de ces mêmes cancers triple négatifs. »

S'ADAPTER AUX PARTICULARITÉS DES CANCERS PÉDIATRIQUES

D'autres formes d'immunothérapie ont d'abord connu un succès chez les plus jeunes : « Les premiers résultats spectaculaires des cellules CAR-T [lire l'encadré p. 11] ont été observés chez des enfants atteints de formes graves, récidivantes ou réfractaires, de leucémie aiguë lymphoblastique, précise le Pr François Doz, pédiatre à l'Institut Curie et directeur adjoint du centre Soins, innovation, recherche, en oncologie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune (Siredo). Les essais d'immunothérapie anti-checkpoints ont été commencés chez l'enfant un peu plus tardivement que chez l'adulte, comme cela est souvent le cas pour la plupart des agents anticancéreux, du fait de la rareté de ces pathologies et de la complexité de la réalisation de ces essais. » Toutefois, aujourd'hui,

les industriels du médicament sont à la fois de plus en plus incités et contraints à faire des études de développement précoce des médicaments anticancéreux chez l'enfant, tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Dans le cas de certaines maladies semblables chez l'enfant et chez l'adulte, comme les formes réfractaires ou récidivantes de maladie de Hodgkin mais également d'autres types de lymphomes, les résultats des anti-checkpoints ont été analogues chez l'enfant à ceux observés chez l'adulte, remarquables en termes de réponse tumorale et de contrôle de la maladie. Mais la plupart des autres cancers de l'enfant ont moins réagi à ces médicaments que les formes sensibles de cancers de l'adulte. « Très probablement parce que les cancers pédiatriques sont différents de ceux de l'adulte, et qu'ils ne mettent pas en jeu les mêmes mécanismes de stimulation et de blocage de la réponse immunitaire contre le cancer », résume le Pr Doz. C'est pourquoi les chercheurs travaillent sur d'autres stratégies, notamment celles visant les cellules immunitaires de type macrophages et non les lymphocytes T, ou des combinaisons de plusieurs immunothérapies. ➤

Les premiers résultats des cellules CAR-T ont été observés chez des enfants atteints de formes graves de leucémie.



GRÂCE
À VOUS

Tumeurs rhabdoïdes : de nouvelles pistes de traitements

Bousculant les idées reçues, l'équipe « Recherche translationnelle en oncologie pédiatrique - Tumeurs rhabdoïdes » du Dr Franck Bourdeaut a observé que ces tumeurs sont capables de stimuler le système immunitaire, mais en même temps de le bloquer. Les travaux ouvrent des perspectives, et notamment des pistes de traitement, fondées sur la stimulation de la réponse immunitaire par des approches innovantes afin de diminuer la toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie actuellement utilisées pour traiter ces enfants.



PAROLE
D'EXPERT

**DR^R EMANUELA ROMANO,
DIRECTRICE MÉDICALE DU CENTRE
D'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS
DE L'INSTITUT CURIE**



Thibaut Voisin

Comment un patient peut-il aujourd'hui bénéficier d'une immunothérapie ?

Il y a deux principales voies d'accès : soit le

médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des indications précises, et le patient rentre dans le cadre de l'une de ces situations médicales. Alors le traitement est pris en charge par la Sécurité sociale. Soit le patient participe à un essai clinique, et là aussi, il doit répondre à certains critères comme le type et le stade d'évolution de la maladie et l'absence de contre-indications majeures. Dans les deux cas, – comme pour tout médicament – il faut respecter des critères cliniques pour pouvoir bénéficier d'une immunothérapie.

Existe-t-il par ailleurs des dispositions particulières d'utilisation ?

En effet, lorsqu'un médicament a démontré son efficacité mais n'a pas

encore obtenu d'AMM, l'ANSM peut donner une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) entre-temps. C'est le cas par exemple en ce moment pour une immunothérapie de type anti-checkpoints combinée à une chimiothérapie pour un sous-type de cancer du sein triple négatif en stade avancé.

Qu'en est-il de l'usage compassionnel ?

Cette démarche permet de traiter des malades qui n'ont aucun autre recours et qui n'ont pas non plus le temps d'attendre la fin des essais cliniques et du processus d'autorisation. Cette prescription ne relève d'aucune expérience, d'aucun essai clinique, mais vise à traiter une personne qui a besoin d'une nouvelle solution thérapeutique pour mieux maîtriser la maladie. C'est une disposition très particulière et d'utilisation rare qui s'apprécie au cas par cas. Dans ce cas, grâce à des fonds institutionnels entre autres, une immunothérapie peut en effet être proposée à titre d'usage compassionnel.



RECHERCHE

Un nouvel anti-checkpoints prometteur

Il existe actuellement trois grandes familles d'anticorps de type anti-checkpoints, c'est-à-dire qui lèvent les mécanismes de blocage de l'immunité anticancer : les médicaments dits anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4. Mais d'autres voies d'approches sont à l'essai. Parmi elles, les anticorps anti-LAG-3, développés sous le nom de relatlimab. Le récepteur LAG-3 est exprimé à la surface de certaines cellules immunitaires de type lymphocytes T. Il facilite la liaison entre cellules cancéreuses et lymphocytes T, ce qui inhibe l'action anticancer de ces derniers. De fait, en bloquant le récepteur LAG-3, le relatlimab est théoriquement censé améliorer l'action du système immunitaire contre la tumeur. Depuis 2018, il fait l'objet d'une trentaine d'essais cliniques de phase II ou III dans le monde, seul ou bien en association avec d'autres médicaments anti-checkpoints. Il est ainsi testé pour améliorer notamment le traitement du mélanome, de cancers du rein, du poumon, de l'estomac, du côlon, du foie et de la sphère ORL mais aussi de glioblastomes et de cancers du sang. Comme tous les autres anti-checkpoints, le relatlimab est administré par voie intraveineuse.

cancer du poumon chez les personnes les plus à risques.

DES ESSAIS TRÈS NOMBREUX

L'immunothérapie est une discipline en pleine expansion : près de 3 500 essais cliniques sont en cours dans le monde. Certes, le bénéfice ne concerne pas encore tous les patients, mais lorsqu'il existe, il est durable. De quoi inciter les chercheurs à ne pas se décourager et à mettre au point des stratégies associant plusieurs thérapies et à identifier des indices biologiques permettant de mieux déterminer quels sont les patients pouvant le mieux bénéficier de tel ou tel traitement. Comme pour les autres thérapies anticancer, l'avenir est sans aucun doute à une plus grande personnalisation des traitements d'immunothérapie.

L'IMMUNITÉ, UN OUTIL COMPLET DANS LA LUTTE ANTICANCER

« Aujourd'hui, il n'est plus question de mettre en doute l'importance cruciale de l'immunité dans la lutte anticancer », déclare le Dr Jérôme Galon, du Centre de recherche des Cordeliers (Paris). De nombreuses immunothérapies sont déjà utilisées pour soigner certains cancers, ou en cours d'essai pour évaluer leur intérêt pour d'autres types de tumeurs. Mais il est aussi indispensable de mieux comprendre le fonctionnement de ces nouvelles thérapies et tous les mécanismes de l'immunité anticancer. Pour Jérôme Galon, « il faut s'intéresser au système immunitaire d'un malade dès les pre-

mières étapes de sa prise en charge ». Avec ses collègues du laboratoire d'immunologie et cancérologie intégrative, ils ont ainsi mis au point en 2018 le test Immunoscope qui permet de prédire « l'évolution d'un cancer du côlon et sa réponse à la chimiothérapie en fonction de la présence de lymphocytes T dans la tumeur ». Et l'année dernière, ils ont par ailleurs montré que, lors d'un cancer du poumon, la réponse immunitaire s'active dès l'apparition de lésions précancéreuses, mais aussi les mécanismes chargés de la bloquer et donc de favoriser la progression du cancer. Dès lors, on pourrait envisager d'utiliser l'immunothérapie à des stades très précoces afin de lutter contre le développement de