

Recherche clinique
Côté Patients

**Enfants malades,
accélérer la recherche**

**Que faut-il attendre
des immunothérapies ?**

SOMMAIRE

Perspective

- 3 – Être mère d'un enfant malade participant à un essai
- 4 – Un programme de la Ligue pour répondre aux spécificités de la recherche chez l'enfant
- 6 – Une mobilisation européenne pour améliorer l'accès des enfants et des adolescents aux innovations thérapeutiques

Dossier

Que faut-il attendre des immunothérapies ?

- 08 – Dr Aurélien Marabelle : « Cibler le système immunitaire a vraiment du sens »
- 10 – L'intérêt d'activer le système immunitaire
- 12 – Les immunothérapies actuelles



FACE AU CANCER, VOUS AVEZ UN NUMÉRO POUR ÊTRE ÉCOUTÉ ET CONSEILLÉ

DES PROFESSIONNELS SONT À VOTRE ÉCOUTE DU LUNDI AU VENDREDI DE 9H00 À 19H00 (SERVICE GRATUIT).

LA LIGUE **800 940 939** Services & appli gratuite

- ÉCOUTE ET SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE
- CONSEILS POUR ACCÉDER À UNE ASSURANCE DE PRÊT
- PERMANENCE JURIDIQUE

pour en savoir plus : www.ligue-cancer.net

À PROPOS DU COMITÉ DE PATIENTS

Créé en 1998 par la Ligue nationale contre le cancer, le Comité de patients agit pour favoriser l'implication des patients dans la recherche et pour améliorer les conditions de leur participation dans les essais cliniques.

Le Comité de patients réunit des personnes malades, des anciens malades et des proches de malades. Volontaires et bénévoles, ils sont issus de Comités départementaux de la Ligue et d'associations de patients en cancérologie.

À l'heure actuelle, le Comité réunit plus de 100 personnes qui ont un intérêt partagé pour la recherche clinique. Venant de toutes les régions de France et quel que soit leur parcours professionnel, chaque membre du Comité de patients apporte sa propre expérience de la maladie et des essais cliniques.

L'activité phare du Comité est d'être consulté sur les protocoles d'essais cliniques en cancérologie. L'objectif est principalement de relire et d'améliorer les notes d'information destinées aux patients sollicités pour participer aux essais. Ces derniers peuvent ainsi prendre une décision quant à leur participation (ou pas) en toute connaissance de cause, selon les principes du consentement libre et éclairé.

L'autre activité importante du Comité est de représenter les personnes malades auprès de l'ensemble des acteurs de la recherche médicale. L'objectif du Comité est de faire entendre la voix des personnes malades pour que soient pris en compte leurs besoins et leurs attentes à tous les stades d'élaboration et de réalisation des essais.

Si vous souhaitez intégrer le Comité de patients, adressez un e-mail à : comiterelecture@ligue-cancer.net. Indiquez vos motivations et vos disponibilités, ainsi que vos coordonnées complètes. Le Comité de patients prendra directement contact avec vous pour vous permettre dans certaines conditions de l'intégrer.

Si vous souhaitez disposer d'exemplaires supplémentaires, n'hésitez pas à nous contacter par mail : comiterelecture@ligue-cancer.net
Les numéros de Recherche Clinique Côté Patients sont téléchargeables gratuitement sur le site de la Ligue : www.ligue-cancer.net

Éditeur : Ligue nationale contre le cancer

14 rue Corvisart – 75013 PARIS – Tél. : 01 53 55 24 00 – Site : www.ligue-cancer.net – Comité de rédaction : Directrice de la publication : Jacqueline Godet ; Directrice de la rédaction : Agnès Lecas ; Rédactrices : Élodie Bégue, Marie Lanta, Catherine Simonin ; Journaliste : Franck Fontenay – Conception et réalisation : RCP Communication, 38 bis rue des écoles 17200 Royan – Photos et illustrations : altrendo images/Thinkstock (illustration de couverture) ; selvanegra/Thinkstock (p7) – Impression : Idem41, 84 rue Pierre de Ronsard 41 000 Blois – Dépôt légal : à parution. Tiré à 9 000 exemplaires.

Cette lettre d'information relate notamment les sujets abordés lors des assemblées plénières du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie de la Ligue. Coordinatrices du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie : Marie Lanta (marie.lanta@ligue-cancer.net) et Élodie Bégue (elodie.begue@ligue-cancer.net).



TÉMOIGNAGE - MARIE BERDOT, MAMAN D'ARTHUR

Mon enfant a participé à des essais

Arthur était atteint d'un neuroblastome qui était déjà métastatique lorsqu'il a été diagnostiqué. Sa maman, Marie, était enceinte de son deuxième enfant lorsque l'annonce leur a été faite à elle et son mari. Quelques jours plus tard, Arthur recevait sa première chimiothérapie. Dans un premier temps, il s'agissait du traitement standard. Puis, pour une phase de consolidation, il a été proposé à ses parents qu'il entre dans un essai clinique de phase III. Ce dernier comparait l'efficacité et la tolérance d'une combinaison standard de deux molécules à cette même combinaison à laquelle était associée une troisième molécule expérimentale. Pour Marie, « *c'était une évidence de dire oui* », car ce qui importait, c'était que son fils soit traité. Il lui a néanmoins été difficile d'accepter le tirage au sort, la randomisation comme l'appellent les médecins. « *C'était l'aspect le plus dur*, explique-t-elle. *Pour toutes les autres décisions que nous avons eues à prendre, nous avons le choix et cela reposait sur nous. Là, j'avais le sentiment que la vie de mon fils dépendait du tirage au sort.* » Marie savait que rien ne permettait de dire que la molécule expérimentale apportait ou pas un bénéfice. Mais elle espérait qu'Arthur serait dans le bon « bras » de traitement. Cela n'a pas été le cas. Marie et son époux se sont reposés sur la confiance dans leur médecin, une confiance complète envers cet homme qu'ils voyaient trois fois par semaine depuis des mois. Un médecin qui en même temps a toujours refusé de leur dire son avis personnel, malgré l'insistance du couple, pour respecter l'autonomie de leur décision. Un médecin qui a également pris tout le temps nécessaire pour informer et expliquer. « *La note d'information était vraiment compliquée*, raconte Marie. *J'ai pourtant un bagage scientifique, mais il y avait des passages que je ne saisissais pas. Alors j'ai travaillé sur le texte, parce que j'avais besoin de comprendre. Le médecin m'a ensuite apporté toutes les explications nécessaires.* » Pour Marie, c'est un aspect essentiel : être en mesure de comprendre la note d'information et de disposer d'un temps suffisant de discussion avec le médecin investigateur. « *Si des parents rencontrent des difficultés, ils ne doivent pas hésiter à se faire aider auprès de leur médecin ou d'une tierce personne.* »

Avant l'essai, Arthur avait été déclaré en rémission. Mais malheureusement, six mois après la fin de l'essai, un bilan a montré l'apparition de nouvelles métastases. La maladie avait rechuté. Arthur est entré en soins palliatifs. Marie et son époux se sont alors vus proposer un nouvel essai pour Arthur. Marie n'était pas trop convaincue. « *Mais c'était un essai avec des micro-doses de traitement, je me suis dit que cela ne pouvait pas lui faire de mal. J'ai également pensé que cela pourrait être utile pour d'autres enfants.* » Ils ont accepté. Cependant, après quelques semaines, ils ont eu le sentiment qu'Arthur allait moins bien, qu'il s'affaiblissait. Les deux parents en discutent et prennent leur décision : Arthur va sortir de l'essai. « *Nous avons le sentiment qu'il n'en retirait aucun bénéfice et que les effets indésirables étaient trop importants. Nous sommes donc allés voir son médecin en lui faisant part de notre décision. Il nous en a demandé les raisons, mais il a totalement respecté notre choix.* » Marie en tire un enseignement : « *il faut se faire confiance, agir en fonction de ce que l'on ressent. Les pédiatres oncologues, lorsqu'ils sont bons, sont très attentifs aux ressentis des parents.* » Même si elle ne se situe pas sur le même plan, la confiance entre les parents et le médecin doit ainsi être réciproque.

Et Arthur, comment a-t-il vécu tout cela du haut de ses 4 ans ? « *Je crois qu'il percevait les traitements comme si c'était la vie normale. Ce qui a été le plus dur pour lui, c'est que sa nourrice ne soit jamais venue le voir. C'était une personne importante pour lui et il ne comprenait pas de ne plus la voir. Mais nous avons tout le temps été avec lui ; la famille, les amis, ceux qui pouvaient venir avec le sourire était là. Je lui parlais, lui expliquais les choses. Je me suis toujours efforcée de ne pas montrer mes angoisses et de ne rien dramatiser devant lui. Si les parents donnent le sentiment d'être bien, alors l'enfant se sent mieux.* » Marie regrette bien sûr qu'Arthur ne soit plus là. Mais elle sait aussi que sa participation à ces essais n'a pas été vaine, qu'elle a contribué à l'avancée de la recherche, pour tous les autres enfants malades. Une belle leçon dans l'épreuve... ■ F.F.

SOUTIEN À LA RECHERCHE

Un programme de la Ligue pour répondre aux spécificités de la recherche chez l'enfant

Le cancer n'épargne aucune tranche d'âge... Très spécifiques, les cancers des enfants, des adolescents et des jeunes adultes requièrent des prises en charge adaptées intégrant les particularités physiques et psychologiques de ces jeunes patients. Le programme de soutien à la recherche « Enfants, Adolescents et Cancer » de la Ligue contre le cancer mobilise et finance des équipes de recherche expertes dans ces domaines. Les projets de recherche soutenus depuis l'année 2005 contribuent à une amélioration concrète des différents aspects de la prise en charge des cancers des jeunes.

PAR JÉRÔME HINFRAY

(Service Recherche, Ligue nationale contre le cancer)

Chaque année, environ 2 500 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués en France chez les enfants et les adolescents. À ceux-ci s'ajoutent 1 000 cas chez les jeunes adultes de 20 à 25 ans. Le Plan Cancer III (2014-2019) intègre la nécessité de prendre en compte les spécificités des jeunes malades, enfants, adolescents et jeunes adultes.

Cancers des jeunes, quelles problématiques ?

La prise en charge des cancers des adolescents et des jeunes adultes (AJA) se heurte à des difficultés particulières : un diagnostic souvent posé tardivement, une faible participation aux essais cliniques et une hétérogénéité dans la pratique des soins. Ces cancers frappent également à un âge charnière alors que le corps et le psychisme sont confrontés à des transformations majeures en parallèle à l'entrée dans la vie affective et le monde professionnel. Pour être optimale, la prise en charge du cancer des AJA doit être conçue en fonction de l'ensemble de ces spécificités. En plus du traitement purement médical, elle doit aussi s'appuyer sur un accompagnement combinant soins de support et soutien psychologique pour préserver la qualité de vie du jeune malade, réduire les séquelles et préparer au mieux sa future vie d'adulte guéri. Concernant les cancers pédiatriques, plus de 80 % des 1 700 enfants de moins de 15 ans affectés annuellement par le cancer peuvent être guéris. Toutefois, certains des cancers de l'enfant restent sans traitements efficaces. La recherche doit donc être dotée de moyens suffisants pour que les innovations thérapeutiques soient plus nombreuses et plus accessibles. Les effets délétères au long cours des traitements nécessitent également d'être mieux compris, anticipés et évités. Enfin, l'accompagnement du jeune malade et de sa famille, pendant et après la maladie, doit être géré avec plus d'efficacité pour que le parcours de vie ultérieur, scolaire et professionnel, de l'enfant ne soit pas entravé.

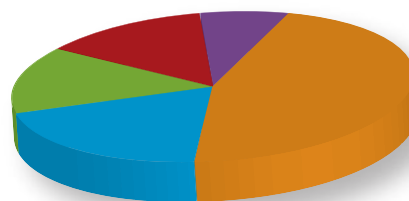
L'apport de la recherche, de la mobilisation à l'action

Les recherches fondamentale, clinique, épidémiologique ou encore en sciences humaines et sociales, s'imposent comme des éléments déterminants pour faire émerger de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques, mais également pour définir les meilleures pratiques d'information et d'accompagnement des jeunes malades et de leurs proches. Le programme « Enfants, Adolescents et Cancer » de la Ligue nationale contre le cancer s'appuie sur un appel à projets destiné aux équipes qui développent des recherches contribuant à l'amélioration de

la prise en charge des jeunes malades. Durant les deux dernières années, 2015 et 2016, 46 projets de recherche (voir figure) ont été financés pour un montant total de près de 3 millions d'euros.

Au-delà du soutien à la recherche, le programme « Enfants, Adolescents et Cancer » se conçoit également comme une initiative de recherche-action participant directement à la structuration d'une offre de prise en charge spécifique. Un premier espace dédié aux adolescents et jeunes adultes touchés par le cancer a ainsi été créé à l'Hôpital Hautepierre de Strasbourg en 2011. Cet « Espace Jeunes » a été conçu comme un lieu d'accueil et de bien-être. Il offre un ensemble de services (accès Internet, coin détente, coin repas, accueil d'intervenants psycho-sociaux, etc.) et d'activités (cours dispensés par des professeurs, activité physique adaptée, etc.) qui participent à améliorer la qualité de la prise en charge non médicale des jeunes patients. Des projets de ce type sont aujourd'hui en phase d'élaboration dans d'autres établissements de soin. ■

Thématiques des projets de recherche soutenus en 2015 et 2016



- 45 % – Thérapie, prise en charge médicale
- 20 % – Fertilité
- 14 % – Épidémiologie
- 13 % – Sciences humaines et sociales, information
- 7 % – Études translationnelles, génétique, génomique



Brochures à lire et à faire lire

L'Institut National du Cancer (INCa) a édité deux brochures d'information gratuites concernant le cancer chez les enfants. La première présente les différents aspects de la prise en charge médicale et sociale lorsqu'un cancer est diagnostiqué chez un enfant. La seconde s'intéresse plus particulièrement à la participation d'un enfant malade à un essai clinique.

Par ailleurs, trois livrets d'information destinés aux adolescent(e)s, aux jeunes femmes et aux jeunes hommes confrontés à un traitement pouvant affecter leur fertilité, viennent d'être publiés. Ces documents ont été conçus et rédigés par une équipe d'experts de la prise en charge du cancer des adolescents et des jeunes adultes appartenant au « groupe fertilité » de l'association GO-AJA (Groupe Onco-hématologie Adolescents et Jeunes Adultes). Ces trois livrets viennent compléter un premier document « Le CECOS, c'est quoi ? » dédié aux garçons adolescents. La Ligue contre le cancer a financé la conception et l'impression de ces livrets.

« Mon enfant a un cancer : comprendre et être aidé », collection Guides patients Cancer info, INCa-SFCE, mai 2014.
 La participation de mon enfant à une recherche clinique sur le cancer, collection Guides patients Cancer info, INCa-Espace éthique-région-Île-de-France-SFCE, janvier 2016.
 Brochures téléchargeables gratuitement sur le site de l'INCa : e-cancer.fr

« Cancer et fertilité. Quels problèmes? Quelles solutions », livret destiné aux adolescentes, livret destiné aux jeunes femmes, livret destiné aux jeunes hommes, octobre 2016.
 Brochures téléchargeables gratuitement sur le site de la Ligue : ligue-cancer.net

Site web GO-AJA : go-aja.fr

AMÉLIORER L'ACCÈS DES ENFANTS À L'INNOVATION

Une mobilisation européenne

Oncologue pédiatre et directeur de la recherche clinique à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), le Pr Gilles Vassal est un l'un des fers de lance d'une mobilisation européenne pour améliorer l'accès des enfants atteints de cancer aux médicaments innovants.

Le constat est sans appel : les essais cliniques chez l'enfant d'un nouveau médicament d'immunothérapie, le nivolumab, ont été lancés aux États-Unis quelques mois seulement avant que ce même médicament obtienne son autorisation de mise sur marché chez l'adulte. Les premiers essais pédiatriques ont ainsi débuté cinq ans après ceux menés chez l'adulte. Cet exemple est malheureusement commun. La plupart des nouveaux médicaments sont développés très tardivement chez les enfants, certains ne l'étant même jamais. Cela conduit à des situations paradoxales où, par exemple, une immunothérapie approuvée dans le traitement du lymphome de Hodgkin ne l'est pas chez les enfants, faute de données d'évaluation, alors que cette maladie est l'un des cancers les plus fréquents chez les adolescents ! il existe ainsi une vraie inégalité d'accès aux nouveaux médicaments pour les enfants atteints de cancer. Une situation qui constitue pour certains d'entre eux une vraie perte de chance. « À l'heure actuelle, moins d'un enfant sur dix qui présente une rechute non curable de son cancer a accès à une innovation thérapeutique, constate ainsi le Pr Gilles Vassal. Il est vraiment indispensable de remédier à cette situation et que le développement des nouveaux médicaments chez l'enfant soit initié dans des délais raisonnables. »

Certes, depuis 2007, un règlement européen

impose aux industriels de mettre en œuvre un « plan d'investigation pédiatrique » pour tout nouveau médicament développé chez l'adulte. Mais pour le Pr Vassal, c'est insuffisant, d'autant que des dérogations sont possibles. C'est pourquoi une véritable mobilisation européenne s'est mise en place ces dernières années, réunissant des oncologues pédiatres, des centres académiques et des associations de parents d'enfants atteints de cancer.

Des essais précoces

Dans le cadre de l'*European Society for Paediatric Oncology* (SIOPE), un véritable Plan cancer européen pour les enfants et les adolescents a ainsi été élaboré. Lancé au parlement européen en novembre 2015, ce plan fixe différents objectifs visant globalement à augmenter les taux de guérison pour les patients avec un cancer de mauvais pronostic, à améliorer la qualité de la guérison (si 80 % des enfants sont en rémission prolongée cinq ans après la fin des traitements, les deux tiers subissent des effets à long terme de ceux-ci), et à réduire les inégalités (selon les pays, les taux de guérison varient de 10 % à 20 % en fonction de l'accès aux traitements). Il est notamment prévu de proposer pour tous les enfants malades d'un cancer un passeport où figure une synthèse de leur maladie, ainsi que des recommandations de prise en charge et de suivi. Le plan prévoit également un important volet recherche, qui a déjà commencé à voir le jour, notamment en France, et qui va permettre de développer des initiatives déjà existantes ou nouvelles. Par exemple, le réseau ITCC (*Innovative Therapies for Children with Cancer*) réunit depuis 2003 quarante-neuf institutions dans douze pays. Il mène des essais précoces à l'échelle européenne pour accélérer l'évaluation de nouveaux médicaments et permettre aux jeunes malades d'y avoir accès. Les inclusions dans ces essais sont d'ores et déjà en forte augmentation (+77 % entre 2010 et 2013). Dans le même esprit, deux programmes de recherche clinique ont été lancés. Ils visent à réaliser une analyse moléculaire et immunologique des tumeurs des enfants présentant une rechute et à proposer des thérapies innovantes correspondantes aux anomalies identifiées. « Nous sommes vraiment en train de déployer une stratégie pour donner plus rapidement accès aux innovations aux enfants malades », explique le Pr Vassal.

Changer la réglementation

La mobilisation vise aussi à faire modifier la réglementation européenne. Une plateforme réunissant tous les acteurs concernés (médecins, parents, anciens malades, industriels et régulateurs) a ainsi été créée en décembre 2013. Ses propositions sont désormais portées par trois parlementaires européens qui œuvrent pour faire adopter une résolution. L'objectif est de modifier la réglementation pour que, là encore, les enfants malades ne soient pas pénalisés dans l'accès aux nouveaux médicaments du seul fait d'être... des enfants ! ■ F.F.

TRAITEMENT DES CANCERS

Que faut-il attendre de l'immunothérapie ?

L'immunothérapie est actuellement souvent présentée comme une véritable révolution pour le traitement des cancers. Sur le papier, elle l'est certainement, car elle change totalement la manière de s'attaquer aux cellules cancéreuses ; il ne s'agit plus de les détruire directement avec des traitements, mais de faire en sorte que le système immunitaire de chaque malade soit en mesure d'agir contre elles. L'idée n'est pas nouvelle en soi, mais les progrès des connaissances sur le fonctionnement des cellules cancéreuses la rendent aujourd'hui possible. Pour certains cancers et chez une partie des malades, les résultats obtenus sont spectaculaires. Pour autant, les immunothérapies ne sont pas encore la panacée du traitement contre les cancers. Mais il est concevable qu'elles apportent dans les prochaines années des avancées significatives. Voici un dossier complet pour comprendre ce que sont les immunothérapies, ce qu'il faut en attendre et les recherches en cours.

PAR FRANCK FONTENAY (journaliste)

Cellule cancéreuse (en rouge) attaquée par un lymphocyte

DR AURÉLIEN MARABELLE

« Cibler le système immunitaire a vraiment du sens »



Directeur clinique du programme d'immunothérapie de Gustave Roussy à Villejuif, le Dr Aurélien Marabelle fait le point sur l'efficacité et la toxicité actuellement connues des immunothérapies.

Comment est née l'idée des immunothérapies actuelles ?

Le principe de l'immunothérapie n'est pas nouveau en soi puisque les premières stratégies de ce type remonte à la fin du XIXe siècle. Ce qui est nouveau, ce sont les avancées du début des années 2000 dans la compréhension des mécanismes de survenue et de développement des cancers. Il a ainsi été découvert que le système immunitaire n'a pas qu'un bon rôle dans l'évolution de la maladie cancéreuse ; il participe en effet à la tolérance du cancer. Ce n'est pas complètement étonnant dans la mesure où les cellules cancéreuses sont issues de notre corps. Si les défenses immunitaires les attaquent, c'est un peu comme si ces défenses étaient dirigées contre son propre organisme, comme on l'observe dans les maladies auto-immunes. Dès lors, les cellules cancéreuses utilisent les voies physiologiques qui régulent l'auto-immunité pour empêcher le système immunitaire de réagir contre elles. C'est ce qui a conduit à l'idée de cibler cette tolérance immunologique. Au lieu de produire des médicaments qui s'attaquent directement aux cellules cancéreuses, comme la chimiothérapie, il s'agit de mettre au point des médicaments qui bloquent la tolérance immunologique afin de permettre au système immunitaire de réagir contre les cellules cancéreuses. C'est une nouveauté révolutionnaire car cela revient à dire que le problème du cancer n'est pas la cellule cancéreuse elle-même, mais la tolérance de cette cellule anormale par notre système immunitaire.

Concrètement, comment agissent ces médicaments ?

Au sein des défenses immunitaires, les lymphocytes T sont les cellules les plus à même d'agir contre les cellules cancéreuses. On s'est rendu compte que ces lymphocytes T sont bloqués par des récepteurs exprimés soit par les cellules cancéreuses, soit par des cellules présentes dans le micro-environnement de la tumeur. L'idée est donc d'administrer des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire des substances qui sont toutes identiques et qui agissent comme les anticorps naturels, qui vont se fixer sur les récepteurs. Ces derniers ne peuvent alors plus bloquer les lymphocytes T qui retrouvent ainsi la possibilité de s'activer et d'agir contre les cellules cancéreuses. C'est un peu comme si le système immunitaire était une voiture et qu'on enlevait le pied enfoncé sur le frein.

Quelle est l'efficacité des immunothérapies actuelles ?

Le premier médicament de ce type est un anticorps anti-CTLA4 qui a été développé pour le traitement du mélanome (un cancer de la peau) métastatique, contre lequel il n'existait aucun traitement efficace. Les essais cliniques réalisés montrent deux choses : tout d'abord, on observe une réponse thérapeutique, avec une diminution de la taille des lésions, chez un patient sur cinq seulement. Mais, en cas de réponse, les patients contrôlent leur maladie pendant très longtemps, même après arrêt du traitement. Nous disposons

d'un recul de dix ans pour certains malades et on peut considérer qu'ils sont guéris de leur cancer. Il existe également des anticorps qui se lient à d'autres récepteurs appelés PD-1 et PD-L1. On observe grosso modo le même type de réponse: une efficacité clinique chez une minorité de patients, mais avec des réponses prolongées. Il ne faut toutefois pas considérer que les immunothérapies actuelles sont bénéfiques uniquement chez une fraction limitée des patients. Dans les essais, on constate que, même en l'absence de régression des tumeurs et des symptômes, la durée de vie apparaît plus prolongée comparativement à celle obtenue avec les chimiothérapies dans les traitements de 2^e ligne après rechute des mélanomes, cancers du poumon non à petites cellules, du rein, de la vessie et ORL.

Quels sont les cancers concernés par les immunothérapies pour le moment ?

À l'heure actuelle, on dénombre une vingtaine de cancers différents qui sont susceptibles de répondre à ce type de traitement. Des médicaments sont disponibles en France pour le mélanome métastatique et le cancer du poumon non à petites cellules. Ils devraient l'être prochainement contre le cancer du rein et le lymphome de Hodgkin. Des essais sont en cours concernant les lymphomes non-hodgkiniens, les cancers de la vessie, de la sphère ORL, de l'œsophage, du foie, de l'anus, du thymus, certains cancers colorectaux avec des anomalies particulières de l'ADN. À chaque congrès de cancérologie, de nouveaux cancers sont décrits comme pouvant répondre aux immunothérapies. Cela montre que l'idée de cibler le système immunitaire a vraiment du sens. C'est quand même la première fois qu'un même médicament est susceptible d'être actif sur autant de cancers différents!

Est-ce qu'il y a des types de cancers pour lesquels l'immunothérapie ne fonctionne pas ?

C'est notamment le cas du cancer de la prostate, de la plupart des cancers du colon et du sein. La raison n'est pas exactement connue. Il est possible qu'il faille cibler d'autres récepteurs pour ces cancers ou qu'un seul médicament ne soit pas suffisant pour enrayer la tolérance immunologique.

Des combinaisons d'immunothérapies sont-elles envisagées ?

Des essais sont en cours sur l'association d'un anti-CTLA4 et d'un anti-PD-1. Les premiers résultats disponibles semblent indiquer une efficacité supérieure par rapport à un traitement avec l'un ou l'autre seul. Mais il faut rester encore prudent. D'autres essais portent sur la combinaison d'une immunothérapie et d'une chimiothérapie. Les résultats sont encore très préliminaires mais tendent à indiquer qu'il peut exister, avec certaines chimiothérapies, une synergie thérapeutique. Là encore, la prudence est de mise. Nous ne disposons pas de suffisamment de recul notamment pour savoir si la durée de vie des malades est prolongée. Nous sommes encore vraiment au début des recherches. Et je ne parle pas de tous les médicaments en cours de développement sur d'autres récepteurs ou qui agissent de façon différente sur le système immunitaire.

Quelles sont les toxicités observées avec les immunothérapies ?

Le mécanisme d'action étant complètement différent par rapport aux chimio-

thérapies, le profil de toxicité est inhabituel. Il n'y a pas de perte de cheveux, de nausées, de vomissements, d'aplasie fébrile, comme on peut l'observer avec les chimiothérapies. On observe des effets indésirables de type auto-immuns, liés à l'activation du système immunitaire. Ce sont par exemple des éruptions cutanées, des colites inflammatoires, des atteintes du foie, du système endocrinien ou de la thyroïde, plus rarement des atteintes neurologiques. Ces effets indésirables peuvent être graves et ils nécessitent une prise en charge spécialisée. Les centres doivent ainsi mettre en place des collaborations avec des spécialistes d'organes qui ont l'habitude des maladies auto-immunes afin de bien prendre en charge ces nouvelles toxicités.

Quelle est la fréquence de ces toxicités ?

Avec les médicaments actuellement disponibles, on observe ces effets indésirables chez 10 % à 20 % des patients. Les immunothérapies semblent donc bien moins toxiques que les chimiothérapies.

Quels sont les grands enjeux de la recherche sur les immunothérapies dans les prochaines années ?

Le principal est d'améliorer le taux de réponse, par exemple avec l'association de plusieurs immunothérapies ou en combinant celles-ci avec des chimiothérapies. Nous devons aussi mieux comprendre pourquoi certains patients répondent très bien et d'autres moins. Il faut également que l'on évalue mieux la durée des réponses et voir si celle-ci peut être davantage prolongée. Par ailleurs, il y a beaucoup de nouveaux médicaments qui arrivent, dans le cadre d'essais cliniques, qui ciblent d'autres points de contrôle. Il va falloir évaluer leur efficacité dans différents types de cancers et déterminer quelle va être leur place dans l'arsenal thérapeutique. Enfin, d'autres formes d'immunothérapies sont en plein développement. Je suis convaincu que la recherche sur les immunothérapies va rester particulièrement active pendant encore longtemps et qu'elle va amener des améliorations pour le traitement des malades. ■

L'intérêt d'activer le système immunitaire

Les immunothérapies les plus en vogue à l'heure actuelle agissent au niveau des « points de contrôle » entre les cellules tumorales et le système immunitaire. Décryptage d'un mécanisme d'action astucieux.

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble d'éléments qui ont pour fonction de protéger notre organisme en reconnaissant et en détruisant toute substance qui lui est étrangère (les virus, les bactéries et les champignons notamment). Il est également capable de détecter et supprimer les cellules anormales. Il est ainsi établi depuis longtemps que le système immunitaire est en mesure d'éliminer les cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses. Ainsi, lorsque l'on administre une substance cancérigène à des souris dépourvues de système immunitaire, la plupart d'entre elles développent un cancer et ce dernier survient plutôt rapidement. À l'inverse, la même substance cancérigène administrée à des souris qui disposent de leur système immunitaire naturel entraîne la survenue d'un cancer chez un faible nombre de souris et dans un délai plus long. De même, on constate que les personnes greffées qui reçoivent un traitement immunosuppresseur (c'est-à-dire qui affaiblit le système immunitaire) pour éviter le rejet de leur greffe développent davantage de cancers que la population générale.

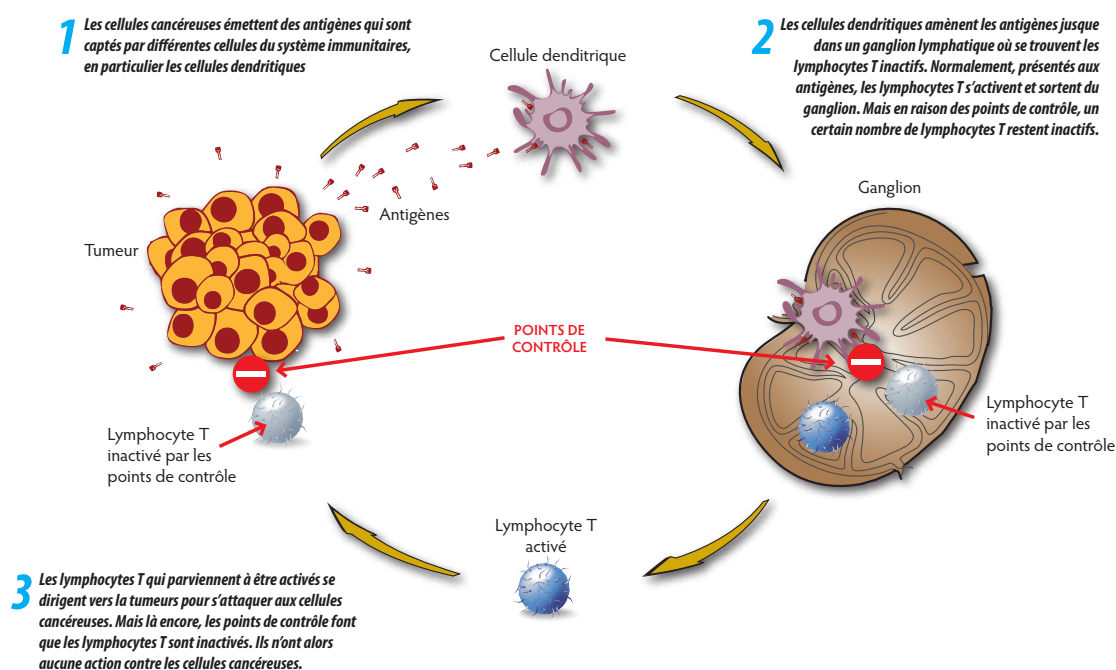
La question est dès lors de savoir pourquoi le système immunitaire ne

parvient pas à détruire systématiquement toutes les cellules cancéreuses dès qu'elles apparaissent, laissant alors celles-ci se multiplier et former à la longue une tumeur maligne. Les recherches menées sur les mécanismes de survenue et de développement des cancers ont permis ces dernières années de comprendre que les cellules cancéreuses possèdent la capacité d'envoyer des signaux au système immunitaire, signaux qui reviennent à dire à ce dernier « ignore-nous, et laisse-nous tranquille ». Et ça marche ! Lorsqu'il reçoit ces signaux, le système immunitaire reste inactif. C'est comme s'il tolérait la présence des cellules cancéreuses.

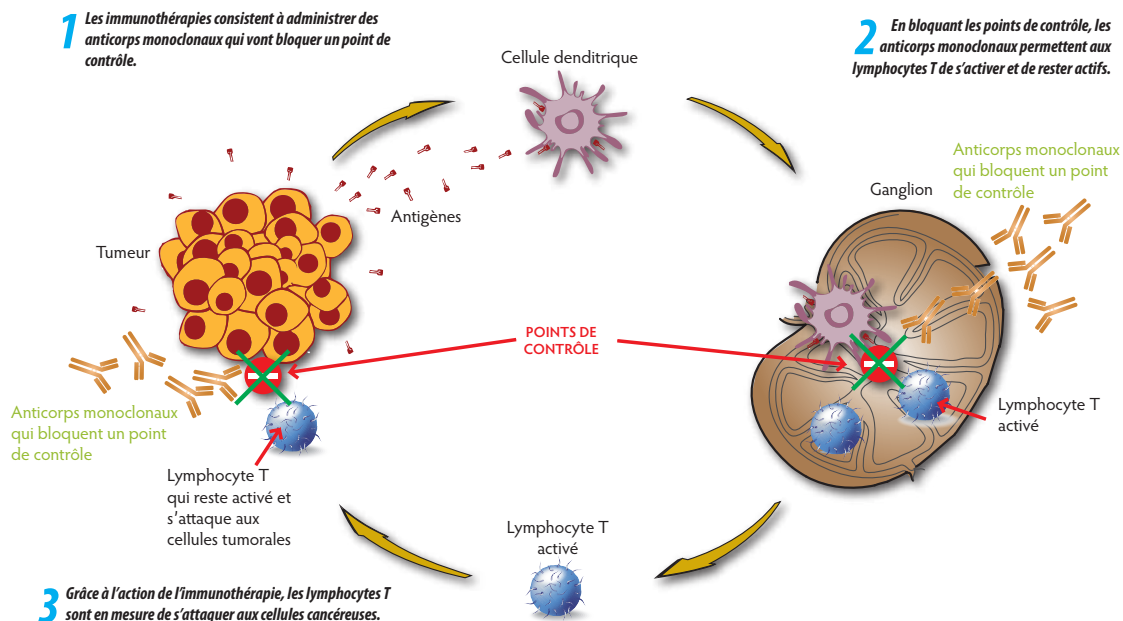
Activation et inactivation des lymphocytes T

Les signaux émis par les cellules cancéreuses interviennent au niveau de ce que l'on appelle des « points de contrôle ». Ceux-ci interviennent à deux niveaux. Pour bien comprendre comment cela marche,

1. Comment les points de contrôle bloquent l'action du système immunitaire



2. Comment les immunothérapies activent l'action du système immunitaire



détaillons certains mécanismes de mobilisation du système immunitaire (voir schéma 1). Les cellules de la tumeur cancéreuse produisent des antigènes, c'est-à-dire des substances reconnues comme étrangères à l'organisme par le système immunitaire. Ces antigènes sont repérés par différentes cellules immunitaires, en particulier les cellules dendritiques. Ces dernières fixent les antigènes à leur surface et les transportent jusque dans les ganglions lymphatiques. Normalement, la présence des antigènes au sein des ganglions active des lymphocytes T (une sorte de globules blancs). Une fois activés, les lymphocytes T sortent du ganglion et se dirigent vers la tumeur. Ils sont alors capables de détruire les cellules cancéreuses.

Malheureusement, cela ne se passe pas comme cela. Au sein des ganglions, les antigènes des cellules cancéreuses émettent en effet une première série de signaux. Ceux-ci sont perçus par des récepteurs présents à la surface des lymphocytes T. Résultat, ces derniers ne s'activent pas, ils restent tranquillement dans les ganglions, comme si tout était normal. Il arrive toutefois que des lymphocytes T échappent à ces premiers signaux. Ils comprennent alors qu'ils doivent se mettre en ordre de marche et se diriger vers les cellules cancéreuses avec pour objectif de les détruire. Mais les cellules cancéreuses ne l'entendent pas de cette oreille. Lorsque les lymphocytes T se fixent à elles, elles envoient des nouveaux signaux par le biais de récepteurs présents à leur surface. Une fois ces signaux perçus par les récepteurs des lymphocytes T, ceux-ci redeviennent doux comme des agneaux ! Ils n'ont plus aucune action contre les cellules cancéreuses. Celles-ci peuvent alors tranquillement continuer à proliférer...

Bloquer les signaux

Une fois ces points de contrôle découverts, l'idée a été de tenter de les bloquer. Pour cela, on utilise des anticorps monoclonaux. Il s'agit d'anticorps

semblables à ceux naturellement produits par le système immunitaire mais qui sont fabriqués en laboratoire. De plus, ils sont strictement identiques entre eux et ont donc tous la même cible. En injectant ces anticorps monoclonaux dans l'organisme, ceux-ci se dirigent vers leur cible et se fixent dessus. Cette cible n'est pas choisie au hasard ; il s'agit soit d'un des récepteurs émettant les signaux des cellules cancéreuses, soit d'un des récepteurs des lymphocytes T recevant ces mêmes signaux. Une fois fixé sur sa cible, l'anticorps monoclonal empêche l'émission ou la réception des signaux des cellules cancéreuses (voir schéma 2). Celles-ci n'ont alors plus la possibilité de bloquer l'activation des lymphocytes T. Ces derniers retrouvent ainsi la possibilité de jouer pleinement leur rôle : ils reconnaissent les cellules cancéreuses comme anormales, ils s'activent et se déplacent jusqu'à elles pour les détruire.

L'immunothérapie consiste ainsi à administrer des médicaments qui permettent au système immunitaire d'être actif contre les cellules cancéreuses. Cela revient en définitive à essayer d'aider les patients à mieux lutter contre leur maladie. ■ F.F.

Les immunothérapies actuelles

Plusieurs médicaments d'immunothérapies contre des points de contrôle sont d'ores et déjà disponibles. De nombreux autres sont attendus.

Jusqu'à présent, trois récepteurs constituant des points de contrôle des liaisons entre les cellules cancéreuses et les lymphocytes T ont été utilisés pour élaborer des médicaments d'immunothérapie :

Immunothérapies disponibles ou en cours d'essais

	AMM ⁽¹⁾	Indications
Anti-CTLA4		
Ipilivumab (Yervoy®)	Oui	Mélanome avancé (non résécable ou métastatique)
Anti-PD-1		
Nivolumab (Opdivo®)	Oui	Mélanome avancé (non résécable ou métastatique), cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, cancer du rein, lymphome de Hodgkin
Pembrolizumab (Keytruda®)	Oui	Mélanome avancé (non résécable ou métastatique), cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique
Anti-PD-L1		
Atezolizumab (Tecentriq®)	Non (oui aux États-Unis)	AMM aux États-Unis pour le cancer de la vessie avancé ou métastatique et le cancer du poumon non à petites cellules métastatique, ATU en France pour le cancer de la vessie
Durvalumab (associé ou non à tremelimumab)	Non	Développement en cours notamment dans les cancers du poumon non à petites cellules, du pancréas, de la vessie, de la tête et du cou
Avelumab	Non	ATU en France pour les carcinomes de Merckel, développement en cours notamment dans les cancers du poumon non à petites cellules, gastriques, des ovaires, du rein et de la vessie

(1) Autorisation de Mise sur le Marché

- CTLA-4. Ce récepteur est présent à la surface des lymphocytes T. Les médicaments qui ciblent ce récepteur sont des anticorps qui viennent se fixer sur celui-ci. Ainsi, ils empêchent les lymphocytes T de recevoir le signal des cellules cancéreuses qui lui ordonnent de ne pas s'activer.

- PD-1. Ce récepteur se trouve également à la surface des lymphocytes T. Là encore, les médicaments se fixent dessus et permettent au lymphocyte de ne pas recevoir le signal négatif des cellules cancéreuses.

- PD-L1. Ce récepteur se situe à la surface des cellules cancéreuses. Les médicaments d'immunothérapie viennent se fixer dessus. Les cellules cancéreuses ne peuvent alors plus envoyer de signal inhibiteur vers les lymphocytes T.

Il existe de très nombreux autres récepteurs intervenant dans les échanges de signaux entre les cellules cancéreuses et les lymphocytes T. Des recherches sont en cours pour mettre au point des anticorps qui ciblent chacun d'entre eux. Il est donc attendu que de nombreux médicaments d'immunothérapie contre les cancers soient mis sur le marché dans les prochaines années. ■ F.F.

Les autres formes d'immunothérapie

D'autres moyens d'activer le système immunitaire contre les cellules cancéreuses font l'objet de recherches.

- **CAR T cells.** Le principe est de prélever des lymphocytes T dans le sang d'un malade, puis de les modifier génétiquement pour qu'ils reconnaissent directement les cellules tumorales et les détruisent. Une fois modifiés, les lymphocytes T sont ensuite réinjectés au malade.
- **Anticorps bispécifiques.** Ces anticorps sont conçus pour, d'une part, cibler un récepteur des cellules cancéreuses, d'autre part attirer et activer les lymphocytes T. Ils ont donc une double action.
- **Virus oncolytiques.** Il s'agit d'utiliser des virus qui infectent préférentiellement les cellules tumorales. Ces virus sont injectés directement dans la tumeur. Ils sont modifiés génétiquement pour activer le système immunitaire dans l'environnement immédiat des cellules tumorales. L'un d'entre eux, le T-VEC a reçu récemment une AMM dans les mélanomes localisés.

