

Dans le cadre de la prise en charge de votre cancer, un traitement par immunothérapie vous est proposé. Vos questionnements sont nombreux : de quoi s'agit-il exactement et quels sont les différents modes d'action de ces nouveaux médicaments ?

Avec la collaboration du Docteur Magali Terme-Zydel, Maître de conférences à l'Université de Paris, et avec le concours d'Éric Tartour, Professeur à la faculté de médecine à l'Université de Paris et chef du service d'immunologie biologique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris).

Cette fiche ne se substitue pas aux recommandations de votre médecin, mais elle vise à répondre à vos premières questions.

Soigner un cancer par immunothérapie

Qu'est-ce que l'immunothérapie anti-tumorale ?

L'immunothérapie anti-tumorale est une stratégie thérapeutique contre le cancer. Elle consiste à utiliser les défenses naturelles du patient et à mobiliser son système immunitaire afin qu'il reconnaisse les cellules cancéreuses et les détruise.

Le système immunitaire réagit lorsqu'un virus, une bactérie ou un autre agent pathogène pénètre dans l'organisme. Il est aussi en mesure de reconnaître et de détruire les cellules devenues cancéreuses. Malheureusement, dans certains cas, celles-ci sont capables d'échapper à cette réaction immunitaire. **Ainsi, l'un des grands enjeux de l'immunothérapie est de restaurer l'action anti-tumorale de notre système de défense.**

Une des étapes les plus importantes du développement de l'immunothérapie a été l'usage des immunomodulateurs, des molécules capables d'agir sur la réponse immune de l'organisme. Les immunomodulateurs ont d'abord montré leur efficacité dans le traitement des mélanomes avancés. **Plusieurs de ces médicaments ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).**



L'immunothérapie montre des bénéfices pour une variété toujours plus importante de cancers.

Quelles sont les différentes stratégies ?

Aujourd'hui, plusieurs stratégies d'activation des défenses de l'organisme sont étudiées. Si certaines peuvent être déployées auprès d'un grand nombre de patients, d'autres sont en l'état actuel techniquement et économiquement plus complexes à généraliser.

L'IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE

Les médicaments d'immunothérapie non spécifique **stimulent, par les cytokines, l'activité globale du système immunitaire**, sans cibler spécifiquement la tumeur. L'interleukine 2 recombinante possède une autorisation de mise sur le marché pour le cancer du rein avancé, l'interféron alpha 2b pour certaines formes de leucémies et de myélomes ainsi que pour les mélanomes. Contre les cancers de la vessie, l'administration locale du BCG, le vaccin contre la tuberculose, permet de lutter contre la tumeur en stimulant les défenses immunitaires afin de limiter les rechutes après chirurgie de la tumeur.

LES VACCINS THÉRAPEUTIQUES

Les cellules cancéreuses peuvent échapper à la surveillance du système immunitaire. Le vaccin thérapeutique consiste à injecter au patient des composants dérivés des cellules cancéreuses. Ces composés ont la particularité d'être immunogènes, c'est-à-dire capables de **déclencher une réaction immunitaire efficace contre le cancer**. Le procédé reste à perfectionner, mais des essais en cours, notamment pour le cancer du poumon non à petites cellules et les cancers gastro-intestinaux, devraient participer à améliorer son efficacité.

LA THÉRAPIE CELLULAIRE

Il s'agit d'injecter au patient certaines de ses cellules immunitaires qui ont été préalablement prélevées et manipulées en laboratoire pour **agir contre les cellules cancéreuses**. Ces cellules modifiées portent le nom de **cellules CAR-T** et leur injection est utilisée dans le cadre du traitement de certains types de leucémies et de lymphomes. D'autres indications sont en cours d'étude pour renforcer le potentiel de cette approche hautement personnalisée.

LES IMMUNOMODULATEURS

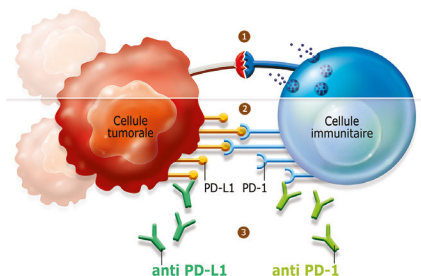
Dans certains cas, les cellules cancéreuses arrivent à échapper aux défenses immunitaires. Des stratégies d'immunomodulation mises en place visent à réactiver le système immunitaire, de façon globale (par l'utilisation d'interféron ou d'interleukine) ou plus spécifique avec les inhibiteurs de point de contrôle. Ceux-ci ont pour objectif de **rétablir l'action du système immunitaire en levant certains mécanismes d'inhibition et de détournement mis en place par les tumeurs**. Plusieurs inhibiteurs de point de contrôle aux mécanismes d'action différents (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) sont d'ores et déjà utilisés pour traiter un nombre important de cancers (voir encadré). Leur utilisation se développe aussi sous forme de traitement adjuvant, administré en complément d'un retrait chirurgical de la tumeur, dans le cas d'un mélanome notamment.



PD-1 PD-L1

Quand la cellule cancéreuse freine l'action du système immunitaire : le détournement du point de contrôle PD-1 — PD-L1

- 1 La cellule du système immunitaire reconnaît la cellule cancéreuse. Une réaction immunitaire se déclenche contre celle-ci grâce, entre autres, à l'émission de molécules toxiques qui vont détruire les cellules tumorales.
- 2 Dans certains cas, la cellule cancéreuse surexprime à sa surface ou dans son proche environnement la protéine PD-L1, qui vient se lier aux récepteurs PD-1 présents sur les cellules immunitaires. Cette fixation freine alors la réaction anti-tumorale.
- 3 Les immunomodulateurs « anti-PD-L1 » et « anti-PD-1 » bloquent la liaison PD-L1 — PD-1 et lèvent ainsi le système de freinage mis en place par la tumeur.



Illustrations ©sophiejacopin.com

LA VIROTHÉRAPIE

Cette immunothérapie consiste à utiliser des virus modifiés pour attaquer de façon ciblée les cellules tumorales. Le virus se multiplie jusqu'à **tuer la cellule qu'il infecte puis pénétrer dans d'autres cellules cancéreuses et poursuit son action létale**. C'est également l'ensemble du système immunitaire qui se mobilise contre ces cellules infectées. Un virus modifié de l'herpès est déjà autorisé aux États-Unis pour traiter le mélanome.

L'immunothérapie aujourd'hui

L'immunothérapie montre des bénéfices pour une variété toujours plus importante de cancers. La réponse du système immunitaire à cette stimulation se maintient au fil du temps, pour une efficacité et une espérance de vie prolongées.

L'essor de l'immunothérapie a constitué une véritable révolution dans la prise en charge du cancer. Les résultats probants de nombreux essais cliniques ont conduit à **une accélération et une diversification des travaux de recherche**, explorant toujours plus d'axes thérapeutiques.

Les immunomodulateurs sont particulièrement porteurs d'espoirs. Les premiers commercialisés (voir ci-contre) sont aujourd'hui testés pour plus d'une vingtaine de localisations cancéreuses et à des stades parfois précoces de la maladie. D'autres immunomodulateurs sont en cours de développement, ciblant un nombre toujours plus important d'inhibiteurs des cellules immunitaires.

Médecins et chercheurs misent aussi sur les **combinaisons de traitements**, en réunissant plusieurs molécules d'immunothérapies, comme pour le mélanome métastatique ou le cancer du rein. Des associations sont également testées avec des chimiothérapies, des radiothérapies, voire des thérapies ciblées, capables par exemple d'agir sur l'angiogenèse (formation de vaisseaux sanguins alimentant la tumeur). Une combinaison immunothérapie-chimiothérapie est, par exemple, déjà approuvée pour le cancer du poumon non à petites cellules et une combinaison immunothérapie-anti-angiogéniques pour le cancer du rein.



L'essor de l'immunothérapie a constitué une véritable révolution dans la prise en charge du cancer.



QUELS IMMUNO-MODULATEURS POUR QUELLES INDICATIONS EN FRANCE ? *

Nivolumab (anti-PD-1) :
mélanome ; cancer du poumon non à petites cellules ; cancer du rein à cellules claires ; lymphome de Hodgkin ; cancer épidermoïde de la tête et du cou ; cancer urothélial (vessie et voies urinaires).

Pembrolizumab (anti-PD-1) :
mélanome ; cancer du poumon non à petites cellules ; lymphome de Hodgkin ; cancer urothélial ; cancer épidermoïde de la tête et du cou ; cancer du rein à cellules claires.

Atezolizumab (anti-PD-L1) :
cancer urothélial ; cancer du poumon non à petites cellules.

Durvalumab (anti-PD-L1) :
cancer du poumon non à petites cellules.

Avelumab (anti-PD-L1) :
carcinome de Merkel ; cancer du rein.

* Ces molécules sont pour l'instant indiquées pour des cancers avancés ou métastatiques, à l'exception des mélanomes, pour lesquels un anti-PD-1 et un anti-PD-L1 sont aussi autorisés après l'opération des tumeurs localisées.

LE LEXIQUE

Anti-angiogénique

Médicament empêchant la tumeur de constituer de nouveaux vaisseaux sanguins destinés à la nourrir.

Biomarqueur

Molécule dont la présence est mesurée pour dépister une maladie, poser un diagnostic ou évaluer la réponse à un traitement.

Cellules CAR-T

Lymphocytes T génétiquement modifiés pour reconnaître et tuer des cellules cancéreuses.

Immunomodulateur

Molécule capable d'accentuer ou d'atténuer certaines réactions du système immunitaire.

Microbiote

Ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons...) vivant dans un environnement spécifique de l'organisme : peau, bouche, intestins...

Point de contrôle immunitaire

Mécanisme régulateur de l'activation des cellules immunitaires.

AVIS D'EXPERT

Pour quels patients ?

Docteur Magali Terme-Zydel, Maître de conférences à l'Université de Paris

Les immunothérapies offrent des approches innovantes et particulièrement efficaces dans la lutte contre le cancer. Il faut toutefois garder à l'esprit que cette efficacité ne concerne qu'une minorité de patients, dits « répondeurs ». Pour les inhibiteurs de point de contrôle, en particulier, on recense 30% de répondeurs en moyenne ; 20% pour l'hépatocarcinome... Le lymphome de Hodgkin et ses 70% de réponse fait figure d'exception. Il est donc indispensable d'identifier les bénéficiaires mais aussi d'enrichir l'arsenal thérapeutique, d'une part pour contrecarrer les mécanismes de résistance aux thérapies existantes et, d'autre part, pour agir sur d'autres leviers non encore exploités (le recrutement des cellules immunitaires au cœur de la tumeur, par exemple). La mise en évidence de biomarqueurs prédictifs de la réponse représente à cet égard un vaste pan de la recherche, en constante progression.

L'expression des inhibiteurs des cellules immunitaires est un sujet très étudié, mais qui manque pour l'heure de précision. De fortes concentrations en PD-L1 ne sont pas nécessairement synonymes de bonne réponse, et inversement. Des seuils indicatifs de ces « biomarqueurs imparfaits », semblent toutefois pouvoir orienter les décisions médicales.

La charge mutationnelle est un autre biomarqueur d'intérêt, même s'il reste également imparfait. Quantifier les mutations de l'ADN tumoral demande des méthodes complexes de séquençage, mais offre une bonne idée du potentiel de réponse au traitement. Des mutations spécifiques sont également reliées à une plus grande sensibilité aux traitements, en particulier les altérations touchant les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN.

La caractérisation des cellules immunitaires circulant dans le sang est en cours de développement. Certaines populations seraient en effet prédictives de la réponse du patient. Une simple prise de sang permettrait par conséquent de personnaliser le traitement.

La recherche sur le microbiote constitue un autre domaine d'étude original. La présence de diverses espèces bactériennes pourrait impacter directement l'efficacité d'une immunothérapie. Les travaux précisant les associations en sont à leurs prémises, mais pourraient, à l'instar des autres approches évoquées, participer à renforcer la lutte contre le cancer.

→ **POUR ALLER PLUS LOIN, N'HÉSITEZ PAS À EN PARLER À VOTRE ÉQUIPE MÉDICALE.**

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.
Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel
de la recherche française en cancérologie.
Notre objectif : parvenir un jour à guérir le cancer,
tous les cancers.

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer partage avec le plus grand nombre les avancées de la recherche pour apporter à chacun les moyens de mieux prévenir, de mieux prendre en charge et de mieux comprendre la maladie.

Trois collections sont disponibles :

Sensibiliser et prévenir pour sensibiliser aux risques et à la prévention des cancers.

Comprendre et agir pour informer sur la maladie et la prise en charge.

Mieux vivre pour améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie.



À découvrir et à commander
gratuitement sur
www.fondation-arc.org

**LES RESSOURCES DE LA FONDATION ARC PROVIENNENT
DE LA GÉNÉROSITÉ DE SES DONATEURS ET TESTATEURS**

Pour agir à nos côtés, contactez-nous au :

01 45 59 59 09 ou contact@fondation-arc.org

et rendez-vous sur : **www.fondation-arc.org**

