

# L'immunothérapie, traitement de demain

SANTÉ Deux ans après, le bilan est positif pour les cancers de la peau et du poumon

- Une étude montre l'amélioration de l'espérance de vie dans les traitements par immunothérapie.
- Bénéficiant seulement à un faible nombre de patients, le traitement est néanmoins voué à se généraliser.

La chimiothérapie était la révolution du XX<sup>e</sup> siècle ; les thérapies ciblées, celle des années 2000 ; aujourd'hui, le nouveau « tsunami » en matière de recherche contre le cancer, c'est l'immunothérapie. « C'est sans aucun doute un des traitements de demain... Surtout qu'il est déjà concret pour certains patients aujourd'hui », assure le directeur de la Fondation contre le cancer, le docteur Didier Vander Steichel. Rendue accessible pour certains patients en Belgique il y a deux ans, l'immunothérapie a bouleversé le paysage thérapeutique. Parmi les cancers les plus réactifs : le mélanome et le cancer du poumon. « Avec les énormes avancées de ces quelques dernières années via l'arrivée de médicaments de dernière génération, les résultats sont même spectaculaires », poursuit le docteur Vander Steichel.

Sur la base des chiffres cliniques du Registre du cancer, les

professeurs et docteurs Bart Neyns de l'UZ Brussel et Thierry Pieters des Cliniques universitaires Saint-Luc ont établi un bilan belge de l'immunothérapie pour ces deux cancers en phases métastatiques. Soit des cancers si avancés que les cellules cancéreuses ont migré de la tumeur initiale vers d'autres organes sains. Le mélanome, d'abord : « Environ 40 % des patients

traités pour ce cancer de la peau très agressif ont vu leur tumeur réduire après avoir été soignés par immunothérapie, avance le professeur Neyns. La cellule maligne a même totalement disparu chez plus de 10 % d'entre eux. »

## Importantes avancées

« L'immunothérapie a aujourd'hui complètement supplanté la chimiothérapie dans les traitements contre le mélanome, cancer pour lequel nous avons pu observer les plus belles réponses de traitement », raconte le docteur Andrée Rorive, oncologue médicale au CHU de Liège. Je travaille avec des patients atteints de mélanomes depuis seize ans : j'ai vu l'évolution incroyablement rapide des traitements. Nous sommes passés d'une chimio pour des patients en stade métastatique, qui laissait espérer une survie de trois mois seulement, à des traitements par immunothérapie avec des patients qui sont aujourd'hui en rémission depuis plusieurs années. »

Si elle est une nouvelle arme

particulièrement efficace contre ce cancer de la peau, c'est que le mélanome est un des premiers cancers sur lequel ce traitement a

été testé. « Le mélanome est plus susceptible de stimuler notre système immunitaire, explique le Dr Rorive. C'est une tumeur dite "immunogène" qui réagit rapidement. Elle a donc servi de modèle d'étude aux prémices de la recherche. Avant ce traitement, per-

sonne n'aurait osé parler de guérison d'un mélanome métastaté. C'est aujourd'hui possible. »

La deuxième avancée la plus importante soulignée par les chiffres publiés par Bart Neyns et Thierry Pieters concerne le cancer du poumon. « Nous observons une diminution de la mortalité de 50 % grâce à l'immunothérapie dans ce type de cancer, avance le professeur Pieters. C'est énorme pour une maladie qui touche plus de 8.000 patients par an en Belgique. Pour la première fois cette année, les données de survie à 5 ans d'une centaine de patients admis dans une étude de phase 1 avec un anti-PD1 (lire l'entretien ci-dessous) sont de 16 %. Nous en attendions seulement 6 %... L'immunothérapie fait aujourd'hui totalement partie de l'arsenal thérapeutique que l'on déploie dans mon unité. »

## Encore des résistances

Pour autant, les autres traitements comme la chimiothérapie ne sont pas amenés à disparaître : « Tout l'effort de ces pro-

chaines années sera de tester des combinaisons thérapeutiques, poursuit le Dr Pieters. La chimiothérapie ne disparaîtra pas. La combiner à l'immunothérapie, c'est améliorer de loin la survie

du patient, surtout si l'administration se fait plus précocement. Les thérapies combinatoires forment le futur des soins contre le cancer du poumon. »

Autre défi pour les prochaines années : identifier préalablement les futurs patients susceptibles de mieux répondre au traitement par l'identification des « biomarqueurs » qu'exprime la tumeur. Car si l'immunothérapie offre des résultats spectaculaires chez certains, tous les malades ne peuvent encore en bénéficier. En effet, tous cancers confondus, en moyenne seulement 20 % des patients répondent au traitement. Parmi eux, 10 % s'inscrivent dans la durée avec une rémission qui peut durer plusieurs années. « Le traitement fonctionne sur peu de patients, mais quand ça marche, le résultat est impressionnant, résume le Dr Vander Steichel. Il ne faut toutefois pas oublier que pour 10 % de succès, 90 % des patients réagissent peu ou pas du tout, certains allant jusqu'à souffrir d'effets secondaires. »

Reste que l'immunothérapie « est désormais incontournable, relève le docteur Rorive. Certes, il y a encore des restrictions, mais la recherche s'accélère. » ■

MARIE THIEFFRY

## ENTRETIEN

### « Beaucoup mieux tolérée que la chimio »

Le docteur Didier Vander Steichel est directeur médical et scientifique de la Fondation contre le cancer.

#### Comment expliquer le principe de l'immunothérapie ?

Le principe, c'est de mobiliser, réveiller ou renforcer les défenses immunitaires du corps afin qu'elles soient plus efficaces dans la lutte contre les cellules cancéreuses. Vous lutez tous les jours contre des petites tumeurs qui apparaissent, puis disparaissent, parce que votre système immunitaire est compétent. Le cancer arrive lorsque la tu-



meur n'est plus reconnue comme étrangère par le système immunitaire. Les premières anomalies découvertes se situent au niveau des « check point », ces interactions entre les récepteurs qui se trouvent à la surface des cellules tumorales et les récepteurs correspondant sur nos lymphocytes – certains de nos « globules blancs ». Ces deux récepteurs interagissent, comme une clef (le récepteur de la tumeur aussi appelé PDL1) dans une serrure (le récepteur de nos lymphocytes, appelé « PD1 »). Ils s'imbriquent au vu et au su du système immunitaire, laissant croire au lymphocyte que la tumeur n'est pas un corps dangereux. Tout le jeu de l'immunothérapie est de trou-

ver la parade, c'est-à-dire des substances pouvant interférer

dans cette imbrication et « ouvrir les yeux » du système immunitaire. Cela se fait par une injection d'anticorps monoclonaux, des anticorps développés en laboratoires. Y a-t-il des effets secondaires ?

L'immunothérapie reste beaucoup mieux tolérée que la chimiothérapie. Elle provoque malgré tout dans de rares cas des réactions importantes. Comme on booste le système immunitaire, il y a un risque de maladies immunes ressemblant aux maladies auto-immunes. Parmi ces réactions : des thyroïdites, qui peuvent conduire à la destruction de la thyroïde, du psoriasis, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde pour les principales.

#### Où en est la recherche ?

A la Fondation contre le can-

cer, nous finançons une série de projets portant sur la compréhension de ces biomarqueurs prédictifs. Les promesses de l'immunothérapie vont donc de pair avec la mise au point de biomarqueurs prédisant leur efficacité. Une série d'études sont également en cours pour comprendre comment associer l'immunothérapie à d'autres médicaments. Car si le traitement est positif pour le mélanome et le cancer du poumon et prometteur pour d'autres cancers comme ceux du rein et de la vessie, trois types de cancers semblent encore résister : celui de la prostate, du sein et du gros intestin.

M.TH.