

IMMUNO-ONCO : CHERCHEURS ET CLINICIENS FACE À LA DÉFERLANTE

L'immuno-oncologie s'est forgée en quelques années une place de choix dans l'univers de la recherche médicale. La profusion de développements et de données en la matière requiert davantage d'interactions entre les différentes parties prenantes, entre la clinique et la recherche. D'où l'idée de lancer des Journées scientifiques Immunité et Cancer (JSIC), une sorte d'*American Association for Cancer Research* française, fruits d'un partenariat entre la Faculté de médecine de l'université Paris Descartes et la société Kephren. Éric Tartour, chef du service d'Immunologie biologique de l'hôpital européen Georges Pompidou et directeur pédagogique de ces premières journées, nous livre un état des lieux des avancées de l'immunothérapie en oncologie.

BIOTECH FINANCES : L'immunothérapie est devenue incontournable. Pouvez-vous nous faire un retour vers le futur sur le concept ?

Éric Tartour : Le concept date de la fin du 19^e siècle. Il consiste en l'idée que le système immunitaire peut agir contre les infections mais aussi jouer un rôle dans la prévention des cancers. Cela émanait de données d'anatomopathologistes, qui constataient lors de l'autopsie que les patients atteints de maladies infectieuses avaient moins souvent de cancers. De même, quand des patients développaient des infections post-opératoires, leur cancer allait mieux. Ces observations ont laissé à penser qu'il pouvait y avoir une relation entre système immunitaire et cancer. Au cours du 20^e siècle, il y a eu différentes théories et travaux publiés mais sans réel impact clinique, à part le BCG pratiqué sur des patients atteints du cancer de la vessie. L'immunothérapie ne faisait pas partie des grandes stratégies thérapeutiques telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie. Ce qui a changé la donne vers la fin des années 1990, c'est le développement progressif de l'intérêt pour le microenvironnement tumoral. On s'est aperçu qu'il ne comprenait pas que des cellules tumorales. Une des premières cibles de cet environnement a été l'angiogenèse, afin de tuer les vaisseaux autour de la tumeur, avec une certaine efficacité dans le cancer du rein. Ensuite, on s'est rendu compte de la présence de lymphocytes T et de leur dysfonctionnement dû à des récepteurs-inhibiteurs qu'ils expriment et qui les empêchent d'être actifs. Les chercheurs se sont donc demandé comment lever ces freins. L'un de ceux-ci, découvert par Pierre Goldstein, a été nommé CTLA-4. Sur cette base, James Allison a développé au début des années 1990 un anticorps pour bloquer la liaison de ce CTLA-4 avec son ligand. Il s'agissait de donner au patient un traitement qui ne vise pas la cellule tumorale mais un lymphocyte T autour de la tumeur, afin de lever une inhibition sur ce lymphocyte pour le réactiver. Quand il a exposé cela, personne n'aurait misé un centime sur ce type de théorie. Un essai clinique important a été mené en 2011 sur des patients atteints de mélanome métastatique et dont la survie s'est trouvée améliorée. C'était le début de l'immunothérapie moderne. Après le CTLA-4, on s'est intéressé à d'autres récepteurs inhibiteurs exprimés par les lymphocytes T (PD-1) et



Éric Tartour

« La multiplication des molécules remet en question beaucoup de certitudes anciennes. »

rapidement à des anticorps bloquant la liaison de PD-1 avec l'un de ses ligands (PD-L1). Ils ont donné lieu à une multitude d'essais cliniques significatifs dans de nombreuses tumeurs. Le premier essai de phase I a eu lieu en 2012.

En 2017, nous sommes à plus de huit ou neuf indications cliniques, telles que le mélanome, les cancers ORL, du poumon, du rein, de la vessie ou la maladie de Hodgkin. Enormément de tumeurs se sont montrées sensibles à ce type de thérapie. Pour certains cancers, comme celui du poumon en deuxième ligne métastatique, les anticorps fonctionnaient même mieux que la chimiothérapie de référence, ce qui a surpris beaucoup de monde.

BF : Concrètement où en est-on en matière de développement de médicaments ? Quels sont les produits sur le marché ou proches de l'être ?

É. T. : Trois produits sont déjà sur le marché, chacun dans plusieurs indications. Le premier est l'Opdivo (nivolumab) de BMS, utilisé dans le traitement du mélanome, des cancers ORL, du poumon, du rein ou de la maladie de Hodgkin. Le deuxième produit est le Keytruda (pembrolizumab) de Merck dans le mélanome, les cancers ORL et du poumon. Pour ce dernier, Merck a obtenu l'agrément pour être en première ligne métastatique chez les patients atteints d'un cancer du poumon qui expriment PDL-1. Le troisième médicament est le Tecentriq (atézolizumab) de Roche, qui agit contre les tumeurs urothéliales et dans le cancer du poumon en deuxième ligne. L'évolution est tellement rapide que la majeure partie des gens pensent qu'on est encore au stade de la recherche, alors que l'impact clinique de ces traitements est déjà majeur.

BF : Quels ont été les progrès réalisés durant l'année 2016 ?

É. T. : De nouvelles indications ont fait leur entrée l'an dernier, telles que la maladie de Hodgkin, les cancers ORL, de la vessie et celui du poumon en première ligne métastatique. L'intérêt pour les récepteurs inhibiteurs et activateurs sur les lymphocytes T a constitué une tendance croissante, génératrice de développement, dans le pipeline de nombreuses entreprises, d'un nombre impressionnant d'anticorps bloquant les récepteurs inhibiteurs ou stimulant les récepteurs activateurs (OX40, GITR, LAK3, etc.). Au niveau des données importantes de 2016, les CAR (*chimeric antigen receptor*) occupent une place significative. Plutôt que d'administrer des anticorps au patient, cette technique consiste à modifier directement des

« La demande de formation à l'immunothérapie de la part d'oncologues, d'internes, de chefs de clinique explose. »

lymphocytes T prélevés en y introduisant des anticorps dirigés contre des cibles précises. Dans le domaine de l'hématologie, par exemple, des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules, résistants à la chimiothérapie, montrent un taux de réponse au traitement par CAR supérieur à 50 %. Si les anti-PD1 et anti-PDL-1 sont déjà à un stade clinique avancé, les CAR sont néanmoins encore en cours d'essais cliniques de phase I et II. Ils sont plus lourds à développer car il s'agit de thérapie cellulaire.

BF : L'immunothérapie ne s'envisage souvent pas seule. Comment l'intégrer aux autres approches thérapeutiques telles que la radiothérapie, la chimiothérapie ou la chirurgie ?

É. T. : La recherche et les données précliniques peuvent déjà nous donner des informations sur des combinaisons prometteuses, comme la radiothérapie avec anti-PD1. Ensuite, la question importante est de savoir comment sélectionner les patients. Pour l'instant, à part pour le cancer du poumon en première ligne, on ne sélectionne pas les patients. Pour cela, il faudrait des biomarqueurs prédictifs de réponse ou de résistance et permettant de déterminer quelle molécule ou encore quelle combinaison de molécules et/ou de traitements conviennent à quel patient afin de parvenir à une sorte de médecine personnalisée. Pour chaque patient, il y aurait différentes options en fonction des biomarqueurs qu'il exprimerait. Par conséquent, les biomarqueurs constituent un domaine en explosion. Les industriels y travaillent énormément.

BF : Comment gérer toutes ces données ?

É. T. : Les développements sont rapides. On passe très vite de données préliminaires à des grands essais de phase III, au point que les oncologues se retrouvent avec des molécules qu'ils n'ont pas eu le temps de voir venir. En quatre ans, on est passé d'un concept à trois molécules approuvées et deux qui suivent. Environ 350 essais cliniques de combinaisons thérapeutiques sont en cours dans le monde. De grands congrès internationaux ont lieu aux États-Unis, comme l'AACR (*American Association for Cancer Research*), qui donne une idée des données précliniques et de

phase I, ou comme l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), qui présente les résultats des essais cliniques importants. Il n'existait pas d'équivalent en France, d'où l'idée de créer ces Journées scientifiques Immunité et Cancer (JSIC), afin de réunir les chercheurs à même de communiquer sur les molécules qui vont arriver au niveau hospitalier, les cliniciens qui testent ces molécules, les industriels, le milieu académique... L'objectif est de créer un lieu d'interaction entre recherche et clinique, qui offre une vision transversale et informe les parties prenantes tant sur les dernières avancées, les évolutions en cours, les perspectives, les nouveaux axes de recherche, etc. Ces journées de formation, soutenues par la Fondation Paris Descartes, sont issues d'un partenariat fort entre la Faculté de médecine de l'université Paris Descartes, à l'initiative de son doyen Gérard Friedlander, et la société de communication et de logistique Kephren. C'était une des premières journées de ce type en France, un événement qu'on espère pérenne. La Faculté de médecine, avec ses nombreuses équipes de recherche en immunothérapie et ses nombreux services cliniques (hôpital européen Georges Pompidou, hôpital Necker, hôpital Cochin) qui utilisent l'immunothérapie, était un lieu tout indiqué pour lancer ces journées.

BF : Quels sont les enjeux pour 2017 ?

É. T. : De nouvelles molécules vont faire leur apparition ; d'autres indications vont se rajouter, comme le cancer de l'ovaire qui suscite des réponses ou le cancer du sein triple négatif ; des

patients qui ne récidivent pas au bout de deux ou trois ans. On peut presque imaginer des guérisons dans certains cas.

BF : Quels sont les principaux challenges auxquels doit faire face l'immunoncologie ?

É. T. : Le premier défi réside dans la multitude de candidats-médicaments actuellement en développement. La difficulté est de choisir la bonne molécule ou la bonne combinaison. Tout ne fonctionne pas dans tous les cas. Il faudra opérer une sélection en fonction de biomarqueurs, du type de cancer – les anti-PD1 et PD-L1 ne fonctionnent pas dans le cancer de la prostate, par exemple, ou les molécules activant les cellules NK associées à un anti-PD1 ne semblent efficaces que dans le cancer ORL. L'offre est presque trop riche. Une rationalisation de la recherche est nécessaire. Pour les CAR se pose le problème du coût, qu'il va falloir optimiser. Mais ils deviendront incontournables dans le domaine de l'hémo-oncologie. Ensuite, je pointerai le défi du taux de réponse : comment passer de 25-30 % à plus de 50 % demain ? Il faut comprendre les résistances, mettre en place des circuits de patients, créer des liens forts entre la recherche et la clinique, une recherche translationnelle. Enfin, un autre challenge est de combler le besoin de formation. Peu d'oncologues étaient initialement intéressés par l'immunothérapie, elle suscitait davantage l'intérêt des immunologistes ou des chercheurs. Aujourd'hui, la demande de formation à l'immunothérapie de la part d'oncologues,



La Faculté de médecine de l'université Paris Descartes a accueilli les premières Journées scientifiques Immunité et Cancer

combinaisons thérapeutiques vont s'imposer, entre plusieurs molécules d'immunothérapie – je miserais bien sur le couplage anti-angiogéniques et anti-PD1, PD-L1 dans le cancer du rein par exemple – ou entre l'immunothérapie et d'autres thérapies existantes, etc. On va également améliorer notre compréhension des mécanismes de résistance, pourquoi certains patients répondent mieux que d'autres, et ainsi mieux orienter les combinaisons thérapeutiques. Le taux de réponse est actuellement de 25-30 %. Il s'agit de réponses durables, de plus d'un an. Pour certaines molécules, on observe même des

d'internes, de chefs de clinique explose. Or, en France, il n'existe pas de filière d'immunoncologie clinique. Cet enthousiasme montre toutefois que l'immunothérapie n'est pas un simple effet de mode, des résultats probants ont déjà été obtenus pour nos patients. Cette approche suscite dans la communauté scientifique et médicale de nombreux espoirs et un réel enthousiasme, notamment au niveau des jeunes oncologues. ●

*Propos recueillis par
Viviane de Laveleye*