

# Sur la piste d'une personnalisation des traitements par immunothérapie

Ce cancer de la peau concerne 15 000 nouvelles personnes chaque année. Il a provoqué 1 800 décès en 2017.

---

Le Figaro · 20 luglio 2018 · ANNE-LAURE LEBRUN @LebrunAnneLaure

---

**CANCÉROLOGIE** Exploiter le système immunitaire des patients atteints d'un cancer pour détruire les cellules tumorales est évoqué depuis longtemps. C'est aujourd'hui une réalité avec l'immunothérapie. La commercialisation de ces médicaments depuis 2011 a bouleversé le traitement des cancers, et notamment celui du mélanome avancé. Le mélanome est un des cancers liés à l'exposition au soleil. On compte plus de 15000 nouveaux cas chaque année et près de 1 800 décès. Des chiffres en augmentation constante depuis les années 1980 malgré les plaidoyers des médecins pour la prévention.



Pour le moment, cette révolution dans les soins ne profite qu'à une petite partie des malades atteints de ce grave cancer de la peau. Des patients qui vivent beaucoup plus longtemps. « Avec l'ipilimumab, on obtient des réponses longues, mais seulement chez 15 à 20 % des patients, et environ un tiers des malades répondent à l'autre médicament, le nivolumab », explique ainsi la Pr Caroline Robert, chef du service de dermatologie à l'Institut de cancérologie Gustave Roussy (Villejuif).

Pour améliorer ces taux de réponse, les cancérologues commencent à combiner ces deux immunothérapies. Les résultats obtenus sont impressionnants, mais les toxicités sont fortes avec des effets secondaires très lourds pour les patients. L'objectif des médecins est donc d'identifier les patients qui y répondront le mieux, mais aussi de personnaliser les protocoles de soins à chaque malade en fonction de leurs tumeurs et de l'état de leur système immunitaire.

Et, dans ce vaste chantier, une étude parue cette semaine dans *Science Translational Medicine* propose une approche intéressante. Des oncologues de l'Institut du cancer Dana Farber (États-Unis) démontrent que la réponse à ces deux traitements dépend de certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II. Elles sont situées à la surface de toutes les cellules, y compris les cancéreuses. Schématiquement, ces molécules sont des drapeaux signalant au système immunitaire qu'elles ne sont pas étrangères. Elles ont aussi pour rôle d'alerter les globules blancs lorsqu'une cellule est infectée

ou devient anormale. Pour cela, elles présentent un autre drapeau à leur surface pour indiquer que quelque chose ne va pas. Mais, dans le cas du cancer, il semblerait que ce système dysfonctionne.

En analysant les tumeurs de plus de 180 patients atteints de mélanome avancé avant leur traitement, les chercheurs se sont ainsi aperçus que 43% ne présentaient plus les molécules du CMH de classe I.

« Cette perte totale ou partielle du CMH I est un mécanisme de camouflage vis-à-vis des cellules immunitaires et est un facteur connu d'échappement à l'immunothérapie, mais cela n'avait jamais été bien recherché dans le contexte des nouveaux traitements », souligne la Pr Robert. Et, de fait, il apparaît que les patients qui ont perdu le CMH I sont moins sensibles à l'ipilimumab que les autres malades.

Parallèlement, les médecins américains ont constaté que les molécules du CMH de classe II sont quant à elles associées à une réponse satisfaisante à l'autre médicament, le nivolumab. « Ces résultats suggèrent que combiner ces deux immunothérapies a un intérêt thérapeutique logique, puisqu'ils ont un mode d'action différent », commente la dermatologue. Des mécanismes d'action qui se dévoilent un peu grâce à cette étude. D'après les données, ces deux médicaments ne s'appuieraient pas sur les mêmes mécanismes immunologiques pour être efficaces. « Les scientifiques suggèrent que l'immunité innée joue un rôle important dans la réponse au nivolumab, relève la Pr Nathalie Chaput, directrice du laboratoire d'immunomonitoring en oncologie de l'Institut Gustave-Roussy. Ainsi, l'affaiblissement de cette immunité innée expliquerait pourquoi, chez certains patients, ce traitement échoue. »

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les agressions. Ce rempart est tenu par les cellules sentinelles dont l'objectif est simple: détruire l'intrus. Mais, au fil des années, la sénescence de ces globules blancs fragilise cette barrière. Or la défaillance de l'immunité innée affecte le bon fonctionnement de la deuxième ligne de défense, l'immunité adaptative. Celle-ci s'appuie sur les cellules immunitaires qui ont la capacité de se souvenir des intrus rencontrés par le passé et de déclencher une réponse spécifique lors d'une nouvelle attaque. Un système crucial pour l'efficacité de l'immunothérapie, car ce traitement vise à réveiller le système immunitaire afin qu'il puisse se battre seul contre le cancer. « Peut-être faudrait-il trouver des moyens thérapeutiques qui peuvent booster l'immunité innée avant de prescrire le nivolumab », explique la Pr Chaput en indiquant que des essais précoces évaluant ce type de combinaisons semblent encourageants.

Cette étude renforce l'idée qu'une personnalisation des traitements par immunothérapie sera nécessaire. « Le système immunitaire est à l'image de ce qu'on a vécu. Chaque patient a une immunité différente, mais aussi un cancer différent. On ne pourra pas traiter tout le monde avec la même approche », estime la Pr Chaput.

“Chaque patient a une immunité différente, mais aussi un cancer différent. On ne pourra pas traiter tout le monde avec la même approche” PR NATHALIE CHAPUT, DIRECTRICE DU LABORATOIRE D'IMMUNOMONITORING EN ONCOLOGIE DE L'INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY