

Les bons et mauvais côtés de l'immunothérapie

Le prix Nobel de médecine et physiologie a été décerné lundi dernier aux D^{rs} James Allison et Tasuku Honjo pour leurs découvertes ayant mené au développement de l'immunothérapie, une nouvelle stratégie anticancéreuse basée sur la destruction des tumeurs par une stimulation du système immunitaire. Coup d'œil sur les bons et les moins bons côtés de cette nouvelle classe d'agents thérapeutiques.



PARALYSIE IMMUNITAIRE

Chaque jour, les lymphocytes T « tueurs » du système immunitaire éliminent des millions de cellules anormales potentiellement cancéreuses qui se forment spontanément en nous. Pour pouvoir progresser, le cancer doit donc absolument jouer à cache-cache avec ces cellules, c'est-à-dire développer la capacité de demeurer incognito pour éviter d'être détruit dès son apparition.

Les travaux des D^{rs} Allison et Honjo ont permis d'identifier certains des mécanismes utilisés par les cellules cancéreuses pour endormir le système immunitaire. Pour reconnaître les cellules normales et éviter de les attaquer sans raison, les cellules immunitaires tueuses possèdent une sorte d'antenne (appelée PD-1) qui va interagir spécifiquement avec une protéine présente à la surface de nos cellules. Cette interaction envoie alors le signal à la cellule tueuse qu'elle est en présence d'une cellule amie, ce qui freine la réponse immunitaire et empêche sa destruction. Les cellules cancéreuses parviennent à tirer profit de ce frein pour se rendre invisibles : en surexprimant à leur surface la protéine reconnue par l'antenne PD-1 des cellules tueuses, elles parviennent à endormir le système immunitaire et ainsi éviter d'être attaquées. Cette découverte a permis d'expliquer une des grandes énigmes du cancer, à savoir pourquoi les tumeurs

sont souvent infestées de globules blancs prêts à attaquer, mais qui demeurent pourtant amorphes, comme s'ils étaient hypnotisés par les cellules cancéreuses.

DES SUCCÈS ÉCLATANTS

La base de l'immunothérapie est donc de détruire cette interaction entre les cellules immunitaires et tumorales de façon à permettre au système immunitaire de se réveiller et d'éliminer les cellules cancéreuses.

Plusieurs anticorps capables d'empêcher cette interaction ont été développés au cours des dernières années et les résultats obtenus sont tout à fait remarquables. Par exemple, les études cliniques ont montré que cette classe de médicaments augmentait de façon extraordinaire la survie de certains patients atteints d'un mélanome métastatique incurable (3 ans et plus comparativement à quelques mois avec les traitements standards) (1).

C'est le cas notamment de l'ancien président américain Jimmy Carter, diagnostiqué à l'âge de 91 ans avec un mélanome métastatique incurable et qui est toujours en rémission complète 3 ans après avoir été traité avec un de ces anticorps. Des résultats remarquables ont aussi été obtenus chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin et de cancers de la vessie,

du poumon, du rein et de la tête et du cou. Il s'agit véritablement de traitements révolutionnaires, dotés d'un énorme pouvoir thérapeutique.

LIMITATIONS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Les succès spectaculaires de l'immunothérapie observés chez certains patients sont cependant assombris par l'absence totale d'une réponse thérapeutique chez d'autres. Il s'agit d'une grave limitation de cette approche, dont on ne comprend toujours pas les raisons. De plus, certains types de cancers, les cancers du cerveau notamment, ne contiennent pas (ou très peu) de cellules immunitaires résidentes, ce qui rend impossible l'utilisation de ce type d'immunothérapie. Donc, malgré le grand potentiel de cette approche, il est certain que l'immunothérapie a ses limites intrinsèques et ne représente pas un traitement universel du cancer.

Un autre aspect à considérer est la présence d'effets secondaires. En activant le système immunitaire, ces anticorps peuvent parfois déclencher une réponse auto-immune aux effets potentiellement graves et même, dans certains cas, fatals. Par exemple, une analyse a récemment révélé une incidence de décès variant de 0,6 à 1,23 % selon le type d'anticorps utilisé, principalement des suites d'atteintes au cœur (myocardite) et du système nerveux (2).

Enfin, il est impossible de passer sous silence le coût exorbitant de ces traitements, aux environs de 100 000 \$ par patient, qui rend leur inclusion dans la liste des médicaments remboursés par les systèmes de santé publics très problématique. D'autant plus que la tendance actuelle est de combiner deux anticorps différents ou plus pour améliorer la réponse thérapeutique et donc de doubler ou tripler le coût du traitement. Il y a donc un risque de voir le traitement de certains cancers réservé à des personnes plus fortunées.

En somme, même s'il faut célébrer les progrès scientifiques immenses apportés par l'immunothérapie, il faut garder en tête que ces médicaments ne peuvent pas à eux seuls guérir l'ensemble des cancers. Le cancer arrivé à un stade avancé est une maladie d'une incroyable complexité et la meilleure façon de réduire les taux de mortalité associés à cette maladie demeure de la prévenir à la source, en adoptant un mode de vie sain qui va l'empêcher de croître et d'exprimer son immense potentiel destructeur.

- (1) Schadendorf D et coll. Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and Phase III trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma J Clin Oncol. 2015;33:1889-1894.
- (2) Wang DY et coll. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol., publié en ligne le 13 septembre 2018.



D^r Tasuku Honjo



D^r James Allison



Richard Béliveau

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale