

Immunothérapie et cancers: dernières nouvelles du front (Asco 2015)

Le concept n'est pas neuf: attaquer le processus cancéreux en usant du système immunitaire de l'organisme au sein duquel il se développe. L'immunothérapie est-elle, véritablement, à une nouvelle étape de sa déjà longue histoire?¹ Cette perspective est régulièrement évoquée depuis quelques années. Elle vient à nouveau de l'être, preuves expérimentales à l'appui, dans le cadre du congrès annuel de la Société américaine d'oncologie clinique (Asco) qui, du 29 mai au 5 juin, s'est tenu à Chicago.

L'enthousiasme était déjà au rendez-vous il y a un an. «En cancérologie, cette stratégie thérapeutique devrait avoir un avenir intéressant, expliquait alors l'immunologiste Sebastian Amigorena, directeur de l'Unité immunologie et cancer (U932 Inserm/Institut Curie, Paris). Les résultats obtenus dans les essais en cours sont au-delà de nos espérances puisque, désormais, il est possible de traiter des malades atteints de cancers très

avancés. On peut donc penser que chez des patients présentant des cancers moins avancés, les traitements seront encore plus efficaces. Toutefois, ces médicaments ne sont pas sans effets secondaires. Il est donc très important de développer en parallèle des travaux visant à limiter ces effets.»

A quoi tient, sur le fond, cet enthousiasme, pour une approche qui a depuis longtemps été envisagée et perçue comme prometteuse? «Grâce à un changement de point de vue. Désormais, le cancer n'est plus uniquement vu comme une maladie des gènes, mais aussi comme une maladie de l'organisme, de l'environnement de la tumeur et du système immunitaire» explique Sebastian Amigorena. En comprenant comment les cellules tumorales échappent au système immunitaire. «Très schématiquement, l'immunothérapie se résume à deux pistes, explique le Dr Vassili Soumelis, médecin et immunologiste à l'Institut Curie de Paris. Si le système immu-

nitaire ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme, il va falloir induire une réponse en l'éduquant, c'est-à-dire en lui apprenant à la reconnaître comme dangereuse. Si la réponse est là, mais pas assez forte, il s'agira alors de la stimuler, pour lui donner une dimension qui soit à la hauteur de son adversaire...»

Pour le Dr Agnès Buzyn, présidente de l'Institut national français du cancer, «l'immunothérapie va orienter les travaux des cliniciens pendant les quatre à cinq prochaines années qui viennent». «Et cela concerne probablement tous les champs de la cancérologie» estime-t-elle. Une bonne partie des travaux en cours résulte des travaux de l'immunologiste américain James P. Allison (Université du Texas). Comme prévu, l'immunothérapie a été au centre du congrès 2015 de l'Asco.

«Cette édition a confirmé les pistes prometteuses, résume Christophe Le Tourneau, responsable de la "médecine de précision" à l'Institut Curie. Après les cancers métastatiques du poumon et les mélanomes, les essais dans les cancers ORL, de la vessie, du rein, de l'ovaire et d'autres encore semblent également prometteurs.» L'une des cibles résulte d'un constat: certaines cellules tu-

carte blanche

Indignation: affect et responsabilité au carrefour du juste et de l'injuste

L'autre soir, après une journée chargée, je regardais le téléjournal et fus pris de malaise à la nouvelle – trop, trop souvent entendue ces derniers mois – de migrants noyés en mer. Ce malaise s'apparentait à l'état d'âme ressenti peu avant, tandis que je m'énervais fastidieusement face à une mère qui négligeait son enfant de six ans. A bien y penser, les deux situations m'indignaient. La première suscitait une indignation sociétale et politique, tandis que l'autre me confrontait à une sorte de colère associée à un vécu d'impuissance professionnelle. Je voulais la gronder, l'encourager à penser moins à soi et plus à la souffrance de son fils. Je me suis alors posé la question de savoir à quel moment et pour quel motif nous nous sentons indignés.



Pr Marco Vannotti
Cerfasy
2000 Neuchâtel
mvannotti@gmail.com

La colère est une émotion primaire qui émerge en nous, qui s'impose à nous de manière préréfléchie. L'indignation est un mouvement secondaire de révolte qui se manifeste lorsque nous avons à faire à une injustice, à une entorse à l'éthique relationnelle et au respect de l'homme, à des échanges iniques et frauduleux. L'indignation risque facilement de transformer mon émotion en un jugement des personnes; il devrait être, au contraire, une évaluation éthique des actes indignes. Ce sentiment présente probablement des tonalités différentes si je suis victime d'injustice ou si, d'une manière ou d'une autre, j'y assiste. Une tonalité colérique marque mes états d'âme dans les deux cas.

La colère est une passion qui, en elle-même, peut être destructrice: pour Aristote,¹ elle est irraisonnée, elle est désir de vengeance; pour Sénèque,² elle est une «folie temporaire, nuisible et dangereuse». Et pourtant, la colère est intimement liée à notre sens de la justice. Autant elle peut amener à des actes et à des paroles injustes, autant il existe une «juste

colère».

Dans la tradition juive (telle qu'anthropologiquement reprise et théorisée par Szondi³), les figures institutrices de la loi (ou de nouvelles lois) sont aussi des hommes qui vivent de terribles colères: Moïse qui, avant de poser l'interdit du meurtre, tue sous l'emprise de la colère un contremaître égyptien qu'il surprend en train de battre un hébreu; Jésus chassant les marchands du temple.

Alors, faut-il s'indigner? Evidemment, le «faut-il» me pose problème: si la colère émerge en nous de manière préréfléchie (pour autant que notre sensibilité éthique n'ait pas été bloquée ou détruite dans son développement), nous pouvons être attentifs – ou négliger – notre état émotionnel; nous ne pouvons le commander, mais bien décider de la réponse que nous y apportons.

L'indignation est un sentiment lié à la relation à autrui, un mouvement relationnel réciproque. Elle ne se suffit pas à elle-même. Elle prend sens si, et seulement si, nous prenons position, intervenons pour rétablir la justice, assumons nos responsabilités de médecins et de citoyens.

Dans mes consultations, je montre par ma mimique l'indignation qui m'habite. La mère l'a certainement perçue. Ses propos et son attitude désengagée l'ont précédemment bien

morales «apprennent» à «verrouiller» certains points de contrôle du système immunitaire (les «immunocheckpoints»). Il s'agit dès lors d'identifier ces points de contrôle et d'agir à ce niveau.

L'une des premières molécules développées pour bloquer ce «frein immunitaire» est un anticorps anti-CTLA4, l'ipilimumab. Cette molécule a marqué un réel tournant dans la prise en charge des patients atteints de mélanomes métastatiques, pathologie pour laquelle très peu de thérapies avaient montré un bénéfice en termes de survie.² C'est la seconde génération de cette classe de molécules thérapeutiques, les anti-PD-1 et les anti-PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab), qui a fait l'objet de publications remarquées au dernier congrès de l'Asco. Outre le mélanome (pour lequel cette nouvelle classe s'est aussi avérée active), un essai de phase III a montré une augmentation de 27% de la survie des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules traités par nivolumab par rapport à la chimiothérapie habituelle.

«Nous avons été très surpris par ces résultats, car nous ne nous attendions pas à ce que ces immunothérapies soient également efficaces dans des tumeurs moins immuno-

stimulée. J'ai essayé aussi de prendre position, en sa présence – et pas seulement en son absence. Nous nous sommes ainsi rencontrés, même si nous avons de la peine à négocier un accord. Mon attitude a été une réponse existentielle à un processus destructeur qui m'a pris au corps, qui mine mes valeurs.

Comme soignant, j'ai à témoigner par la parole que les atteintes à la dignité de l'homme, à la protection des enfants sont inacceptables. Mon indignation constitue-t-elle la prémisse pour cheminer du désespoir vers l'espoir, ou se borne-t-elle en définitive à être une autoglorification de moi, comme être qui se pique d'être «bon», ou au moins différent de ceux qui agissent injustement? Je sais de toute façon que ma parole, très souvent, n'empêchera pas l'injustice, ni celle à l'égard des migrants, ni celle envers les enfants maltraités.

L'indignation reste pourtant comme un «affect de justice» et comme une force de résistance aux stratégies de l'indifférence.

1 Aristote. *Ethique à Nicomaque*. trad. R. Bodéüs. Paris: Flammarion, 2004.

2 Lucio Anneo Seneca, *De Ira*. www.filosofico.net/senecadeiraretext.htm

3 Szondi L. *Moses Antwort auf Kain*. Bern-Stuttgart-Wien: Huber, 1973.

gènes que les mélanomes, souligne le Dr Le Tourneau.

Avec cette nouvelle classe de médicaments, on entrevoit une réelle possibilité de guérison chez des patients atteints de cancers métastatiques, même après l'arrêt des traitements. Cela ne concerne pas plus de 10% des patients, mais on envisage déjà de combiner les approches immunothérapie et thérapie ciblée pour améliorer ces résultats.»

Un autre résultat marquant de l'Asco 2015 a été celui de l'étude «CheckMate 067» (financée par Bristol-Myers Squibb). Il s'agit d'un essai de phase III, mené dans 137 centres, chez 945 personnes atteintes de mélanome III-IV (non traitées auparavant). Les participants étaient randomisés entre l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, le nivolumab, un inhibiteur de PD-1, ou l'association des deux anticorps. Les résultats ont été présentés par le Pr Jedd Wolchok (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New-York). Au terme d'un suivi de neuf mois (minimum), la médiane de survie sans progression était de 2,9 mois chez les patients traités par ipilimumab seul, de 6,9 mois dans le groupe traité par nivolumab, et de 11,5 mois avec la bithérapie. Ces résultats sont associés à une toxicité accrue: des événements indésirables (de grade 3 ou 4) ont été rapportés chez 55% des patients traités par les deux anticorps – et ce contre 16,3% des patients traités par nivolumab, et 27,3% des patients traités par ipilimumab. On compte par ailleurs 36% d'interruptions de traitement liées à ces effets dans le groupe bithérapie (aucun décès lié à la toxicité du traitement). Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec la bithérapie sont des diarrhées et des colites sévères.

Ces résultats a priori spectaculaires doivent encore être confirmés pour ce qui est de la survie. Outre la question de la toxicité de la bithérapie, le problème de fond est celui du coût de cette nouvelle thérapeutique. «Aux Etats-Unis, le prix de l'ipilimumab est environ 4000 fois plus élevé que celui de l'or», a déclaré le Dr Leonard Saltz (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New-York) en session plénière. Le site Medscape rapporte que ce spécialiste a aussi souligné que le coût des médicaments de chaque patient dans CheckMate 067 se chiffrait en centaine de milliers de dollars. La tendance «n'est pas soutenable» a-t-il estimé, en indiquant que, selon lui, de tels prix de vente ne reflètent pas les coûts de développement, et ne favorisent pas l'innovation.

«Les prix sont basés sur ce qui s'est fait avant, et sur l'idée que se fait le vendeur de ce que le marché va pouvoir supporter». Pour le Dr Saltz, l'incapacité de la Food and Drug Administration à envisager les coûts, et celle des centres Medicare et Medicaid à les né-



gocier, constituent l'un des éléments du problème. Il faudrait selon lui qu'aux Etats-Unis la collectivité commence à admettre qu'il y a un plafond à ce qu'elle peut payer pour traiter un patient cancéreux. «C'est une discussion très désagréable, reconnaît le Dr Saltz. Mais elle est nécessaire.»

Il est convenu de dire que dans le domaine de l'immunothérapie les défis des années à venir consisteront à définir de façon plus précise quels sont les patients susceptibles de répondre aux traitements administrés en monothérapie et ceux chez qui des associations seront nécessaires, que ce soient des associations de plusieurs immunothérapies ou avec des thérapies ciblées, des agents de chimiothérapie ou encore avec la radiothérapie. Le congrès de l'Asco 2015 restera peut-être aussi celui où, pour la première fois de manière aussi claire, on aura publiquement exposé en chaire une nouvelle forme de toxicité médicamenteuse: la toxicité financière.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

1 Sur l'histoire, l'évolution récente et les perspectives de l'immunologie, on peut se reporter avec profit à l'ouvrage de Philippe Kourilsky, ancien directeur de l'Institut Pasteur, professeur émérite au Collège de France: Kourilsky P. *Le jeu du hasard de la complexité. La nouvelle science de l'immunologie*. Paris: Editions Odile Jacob, 2014.

2 Sur les nouvelles immunothérapies du mélanome, se reporter à Mourav B, Homicsko K, Berthod G, et al. *Nouvelles immunothérapies du mélanome: mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités*. *Rev Med Suisse* 2015;11:1108-14.