

➤ cancéreuses métastatiques qui s'étaient éloignées de la tumeur originale. Néanmoins, 11 % des patients ont eu une rémission complète, vraisemblablement parce que le virus modifié a activé le système immunitaire pour qu'il recherche et détruise les cellules que le virus ne pouvait pas atteindre. Les chercheurs ont d'ailleurs repéré des lymphocytes T actifs sur les sites des métastases, ce qui semble soutenir cette hypothèse.

Avec une autre stratégie liée à l'immunité, inventée par nos collègues de l'université McMaster en Ontario, au Canada, et de la clinique Mayo à Rochester, dans le Minnesota, aux États-Unis, l'un de nous (David Stojdl) essaie d'insérer dans des virus thérapeutiques des gènes qui codent des antigènes tumoraux. Ces molécules peuvent déclencher une réponse immunitaire lorsqu'ils sont présents à la surface de cellules tumorales (par exemple, l'antigène associé aux mélanomes, ou MAGE). Chez les animaux traités, les antigènes sont présentés au système immunitaire, ce qui l'incite à détruire les cellules cancéreuses en même temps que les virus oncolytiques qui modifient également le microenvironnement de la tumeur pour déclencher d'autres réponses immunitaires antitumorales. Les essais sur les humains ont commencé en 2014.

SUPPRIMER L'IMMUNOSUPPRESSION

Ce concept est prometteur. Mais plusieurs décennies de recherche en immunothérapie nous ont enseigné une leçon importante : les tumeurs développent de nombreux moyens d'échapper aux attaques immunitaires. Il sera alors peut-être nécessaire de cotraiter les patients avec d'autres agents qui peuvent freiner la suppression immunitaire au sein de la tumeur. En effet, il est inutile de renforcer le système immunitaire si la tumeur est très habile à le réduire au silence.

Avec des collègues de l'université de Calgary, au Canada, l'un d'entre nous (Douglas Mahoney) essaie d'inhiber les cellules immunosuppressives, qui sont connues pour se cacher dans les tumeurs, tout en injectant les virus oncolytiques aux patients. Une fois ces cellules « ligotées », le système immunitaire activé par les virus devrait pouvoir échapper à la suppression et ainsi combattre le cancer plus efficacement.

En visant les cellules immunosuppressives, nous profitons de dizaines d'années de travaux qui ont permis la conception de molécules capables de cibler et d'empêcher l'immunosuppression. De tels médicaments, parmi lesquels on trouve des anticorps monoclonaux qui s'attachent à une molécule nommée PD-1, font partie des thérapies anticancéreuses de nouvelle génération les plus prometteuses. Il est quasiment certain qu'une telle combinaison de

stratégies ainsi que le déploiement de virus associé à des approches plus traditionnelles constituent l'avenir de la thérapie virale oncolytique par leur potentiel à aider les patients qui ne réagissent pas aux seuls traitements viraux.

Nous devons toutefois être prudents en considérant de tels traitements combinés. Bien que la virothérapie se soit montrée sûre lors des essais cliniques (peu d'effets indésirables ont été relevés par rapport aux autres

Il est inutile de renforcer le système immunitaire quand la tumeur peut facilement le réduire au silence

médicaments anticancéreux expérimentaux), nous ne pouvons pas être certains du comportement qu'adopteront les virus lorsqu'ils seront combinés à d'autres stratégies d'immunothérapie complémentaires ou lorsque nous augmenterons les doses.

LE MIEUX EST L'ENNEMI DU BIEN

Selon notre collègue Stephen Russel, professeur de médecine à la clinique Mayo, la virothérapie oncolytique s'est montrée très fiable jusqu'à maintenant. Mais, en essayant d'améliorer son efficacité et d'élargir les possibilités qu'elle offre – et en particulier en matière de modulation de l'immunité de l'hôte –, nous courrons le risque d'introduire de la toxicité, et nous devons être conscients de cela.

Exploiter le pouvoir des virus pour traiter le cancer est un travail de longue haleine. Forts de décennies de recherche en génétique moléculaire, cancérologie, immunologie tumorale, immunothérapie, virologie et thérapie génique, les chercheurs disposent aujourd'hui des outils et des connaissances nécessaires pour exploiter les interactions des virus et du corps pour des thérapies anticancéreuses innovantes. La question est désormais de savoir comment les rendre efficaces pour un plus grand nombre de patients. ■

BIBLIOGRAPHIE

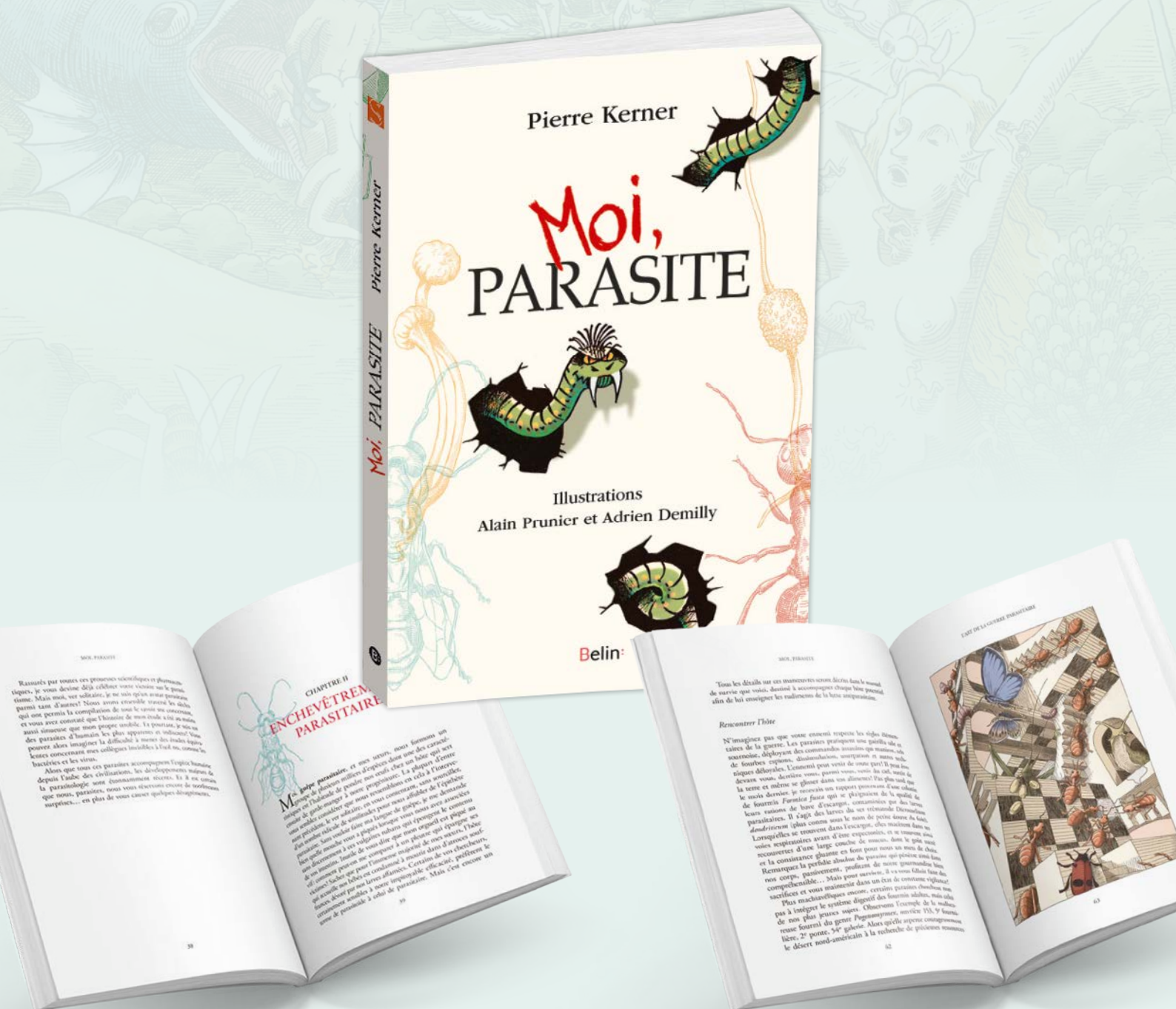
M. STANFORD, A. TEDCASTLE ET AL., Virotherapy – Cancer Targeted Pharmacology, *Drug Discovery Today*, vol. 17, pp. 215-220, 2012.

A. MELCHER ET AL., Thunder and Lightning: Immunotherapy and Oncolytic Viruses Collide, *Molecular Therapy*, vol. 19, pp. 1008-1016, 2011.

M. BOURKE ET AL., The Emerging Role of Viruses in the Treatment of Solid Tumours, *Cancer Treatment Reviews*, vol. 37, pp. 618-632, 2011.

M. STANFORD ET AL., Novel oncolytic viruses: riding high on the next wave? *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 21, pp. 177-183, 2010.

Le monde étrange des créatures les plus redoutables de la nature



Belin:

belin-editeur.com



L'ESSENTIEL

- Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, ou T CAR, sont efficaces pour traiter la leucémie et les lymphomes.
- C'est possible, car les cellules malignes dans ce type de cancer se distinguent facilement des tissus sains.
- Ces lymphocytes renforcent la capacité du corps à combattre les cellules malignes, mais ont parfois de lourds effets secondaires.
- Pour y remédier, on crée aujourd'hui de nouveaux lymphocytes T CAR moins nocifs.
- Pour généraliser ce type de traitement, on doit découvrir ce qui rend uniques les cellules tumorales.

LES AUTEURS



AVERY POSEY est instructeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.



CARL JUNE est professeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.



BRUCE LEVINE est professeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.

Des OGM tueurs de tumeurs

Les lymphocytes T CAR sont des cellules immunitaires génétiquement modifiées plus efficaces que leurs homologues naturels. Larguées dans le corps, elles viennent à bout de certains cancers avancés.

L

es spécialistes des tumeurs savent depuis des décennies que le système immunitaire peut être un allié important dans le combat contre le cancer. Les premières tentatives d'utiliser son potentiel se révélèrent toutefois décevantes. On sait désormais qu'il manquait

un élément crucial, la stimulation d'un composant clé du système immunitaire, les lymphocytes T. Or ces globules blancs sont les chefs d'orchestre de nos défenses naturelles. Sans augmenter la capacité de ces cellules à identifier et à attaquer les cellules cancéreuses, les biologistes demandaient au système immunitaire de partir en guerre avec... des avions en papier et de pistolets en plastique. Or il faut un arsenal à la hauteur.

Une arme de destruction massive de tumeurs est récemment apparue dans les laboratoires : les lymphocytes T CAR. Ces >



- > cellules immunitaires synthétiques ont été testées dans des dizaines d'études, impliquant au total près de mille patients atteints de leucémie ou de lymphomes (des cancers du sang) avancés. Selon la maladie, plus de la moitié de ces patients ont survécu au-delà des espérances, et parmi eux, des centaines semblent en rémission.

L'idée selon laquelle des lymphocytes T CAR – seuls ou combinés à d'autres thérapies – guériront à long terme des cancers du sang fait de plus en plus consensus parmi les cancérologues. La prochaine étape consistera à déterminer si ces thérapies peuvent être efficaces contre d'autres types de tumeurs, mais aussi à contrôler leurs effets secondaires, dont certains peuvent être fatals. Quoi qu'il en soit, les succès de la technique sont encourageants. Ils sont l'aboutissement de nombreux défis relevés.

NAISSANCE D'UNE ARME

Dans les années 1980, des chercheurs ont tenté de renforcer la réponse immunitaire de patients en leur prélevant quelques lymphocytes T afin de les multiplier en laboratoire puis de leur réinjecter l'armada de cellules obtenue. Cette méthode a fonctionné, mais ses effets ne duraient pas : les cellules s'épuisaient rapidement juste après l'injection. Pouvait-on améliorer l'efficacité des lymphocytes T issus des patients ?

L'idée que des lymphocytes T CAR guériront un jour les cancers du sang fait de plus en plus consensus

Au milieu des années 1990, deux d'entre nous (Carl June et Bruce Levine) ont exploré cette piste. À l'époque, ils travaillaient sur le sida et espéraient renforcer la combativité du système immunitaire contre le VIH et d'autres infections liées. Pour être activés, les lymphocytes T doivent recevoir un signal de la part des cellules dendritiques, un autre type de cellules immunitaires. Ce n'est qu'après que les

lymphocytes T atteignent leur plein potentiel : ils se divisent et se multiplient en copies toutes dirigées contre la même cible. Ils libèrent également des cytokines, des molécules qui renforcent la réponse immunitaire. Mais, après quelques jours, les lymphocytes T perdent leur vigueur ; le corps et le système immunitaire retrouvent un état normal.

En théorie, nous pouvions donc activer les lymphocytes T en les exposant à des cellules dendritiques également issues de chaque patient. Cependant, ces dernières varient en nombre et en qualité, en particulier chez les personnes atteintes du VIH ou d'un cancer.

Pour contourner le problème, nous avons développé des substituts artificiels aux cellules dendritiques, en l'occurrence de minuscules billes magnétiques recouvertes de deux protéines capables d'imiter et d'en améliorer le comportement stimulant. Ces billes ont bien activé des lymphocytes T prélevés dans le sang de patients atteints du sida : au bout de cinq à dix jours, chaque lymphocyte T avait donné naissance à cent cellules supplémentaires. Notre méthode est désormais l'un des principaux outils pour cultiver des lymphocytes T. Pouvait-on transposer cette procédure dans le cadre du cancer ?

DES CELLULES TRÈS MALIGNES

Pour mettre en place une réponse immunitaire contre le cancer, le corps fait face à deux difficultés majeures. La première, c'est que les cellules malignes proviennent de ses propres cellules. En conséquence, le système immunitaire distingue difficilement les cellules normales des cellules cancéreuses. La seconde difficulté réside dans les stratégies déployées par les cellules cancéreuses pour contrecarrer la réponse immunitaire. Elles ont appris à se cacher des cellules immunitaires, mais aussi à perturber la réponse en elle-même.

Afin de protéger les tissus sains d'un éventuel « tir ami », les lymphocytes T inspectent la surface des cellules cancéreuses à la recherche de deux molécules qui déclenchent l'attaque. L'une est un large complexe protéique, connu sous le nom de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui contient un fragment protéique, ou antigène – la cible présentée aux lymphocytes T par les cellules dendritiques. La seconde molécule, un ligand costimulant, active l'attaque du lymphocyte T. Un de ces deux éléments est absent, et le lymphocyte T passe son chemin. Ainsi, une cellule maligne dispose d'au moins deux façons pour passer inaperçue : cesser de produire le CMH ou présenter un ligand costimulant délivrant un signal désactivateur.

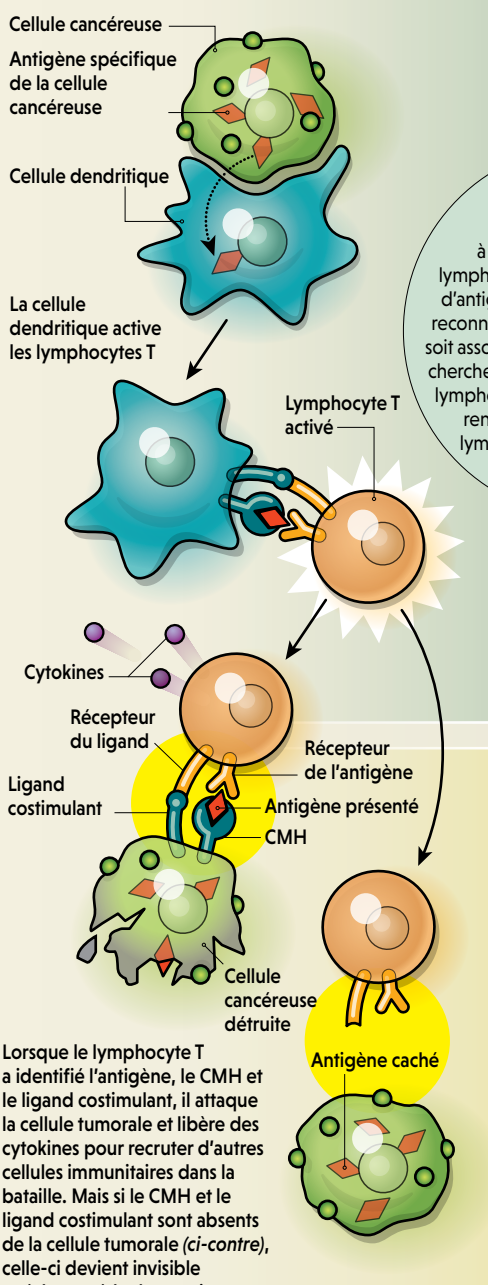
Qu'en serait-il si l'antigène cible était choisi par les chercheurs plutôt que par les cellules dendritiques ? Ils opéreraient par

DES CELLULES IMMUNITAIRES SYNTHÉTIQUES

Plusieurs traitements encore au stade expérimental renforcent la capacité du système immunitaire à identifier et détruire les cellules tumorales. Parmi ces thérapies, les lymphocytes T dits CAR (ils portent des *récepteurs antigéniques chimériques*), des cellules immunitaires synthétiques, se sont montrés particulièrement efficaces pour traiter des cas avancés de leucémie et de lymphomes. Chaque lymphocyte T CAR conçu sur mesure prend deux raccourcis, représentés ici, pour améliorer la réponse immunitaire.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE NORMALE EST COMPLEXE

Un système immunitaire sain reconnaît et détruit des cellules cancéreuses selon un processus complexe vulnérable. Les cellules dendritiques absorbent et transforment certaines des protéines des cellules malignes et en présentent, via le CMH, des morceaux (des antigènes) aux lymphocytes T. Ainsi activés, ils cherchent les cellules dotées de l'antigène et du CMH et (2) attaquent la cellule porteuse de l'antigène si elle possède aussi une troisième protéine, appelée ligand costimulant.

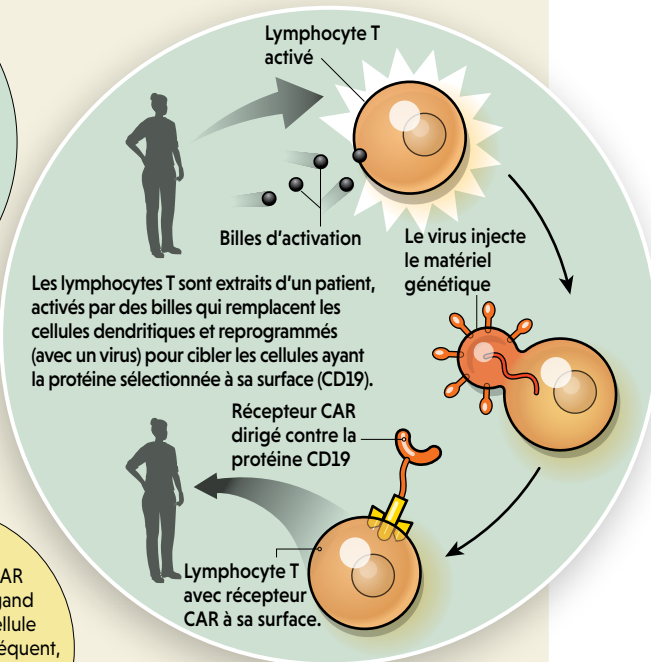


RACCOURCI 1

Les lymphocytes T CAR, à l'inverse de la plupart des lymphocytes T, portent un détecteur d'antigène (CAR) qui leur permet de reconnaître un antigène cible sans qu'il soit associé à une molécule de CMH. Les chercheurs définissent l'antigène que le lymphocyte T CAR doit cibler. Un virus rendu inoffensif insère dans les lymphocytes T les gènes codant le récepteur CAR.

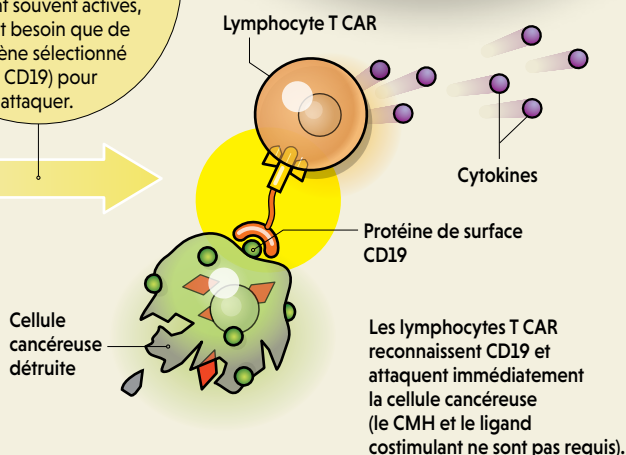
LA THÉRAPIE À LYMPHOCYTE T CAR EST SIMPLIFIÉE

Les lymphocytes T CAR (récepteur antigénique chimérique) sont bien plus efficaces que tout ce que le corps peut produire par lui-même. Alors que les lymphocytes T normaux interrompent leur attaque après quelques semaines, les chercheurs ont génétiquement modifié les lymphocytes T CAR pour qu'ils puissent rester actifs pendant des mois voire des années contre la cible choisie par les chercheurs, comme la protéine CD19.



RACCOURCI 2

Les lymphocytes T CAR se dispensent d'un ligand costimulant sur une cellule pour l'attaquer. Par conséquent, elles sont souvent actives, et n'ont besoin que de l'antigène sélectionné (ici CD19) pour attaquer.



> exemple pour un antigène naturellement abondant sur les cellules cancérigènes, mais non nécessairement présenté par une molécule de CMH. Et si ces lymphocytes T n'avaient pas besoin de suivre le procédé en deux étapes pour attaquer les cellules tumorales ? Les lymphocytes T CAR répondent à ces deux objectifs. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR, pour *chimeric antigen receptor*). Ils consistent à doter les lymphocytes T de gènes codant une molécule synthétique (CAR) qui pourrait à la fois détecter un antigène donné et activer le lymphocyte T, même en l'absence des signaux habituels. Cette molécule pourrait combiner des morceaux d'anticorps (des protéines qui ciblent habituellement les bactéries et les virus) avec ceux d'autres protéines connues pour stimuler les lymphocytes T.

DÉTOURNEMENT DE VIRUS

Nous avons d'abord conçu la partie extracellulaire de CAR, celle qui se lie à l'antigène cancéreux choisi – à la façon d'un anticorps. Puis nous avons construit le fragment intramembranaire de CAR, qui transmet un signal d'activation dans la cellule dès que l'antigène cancéreux est détecté.

Cibler des antigènes spécifiques au cancer pour combattre le cancer n'est pas un concept nouveau. Dans les années 1990, les médecins espéraient traiter des patients avec des anticorps monoclonaux, spécifiques de protéines situées principalement à la surface de diverses tumeurs. Le problème est que les anticorps n'ont qu'une courte durée de vie dans l'organisme. Cependant, fabriqués directement par les lymphocytes T, ils seraient actifs aussi longtemps que la cellule vit.

La difficulté était alors de faire produire l'anticorps-activateur sélectionné par les lymphocytes T. Pour y parvenir, nous avons détourné le VIH, qui infecte facilement les lymphocytes T, et remplacé ses gènes natifs par d'autres contenant les instructions nécessaires à la synthèse de la chimère anticorps-activateur. Les virus altérés, et rendus

inoffensifs, ont agi comme un cheval de Troie pour introduire les gènes du CAR dans les lymphocytes T prélevés chez des patients.

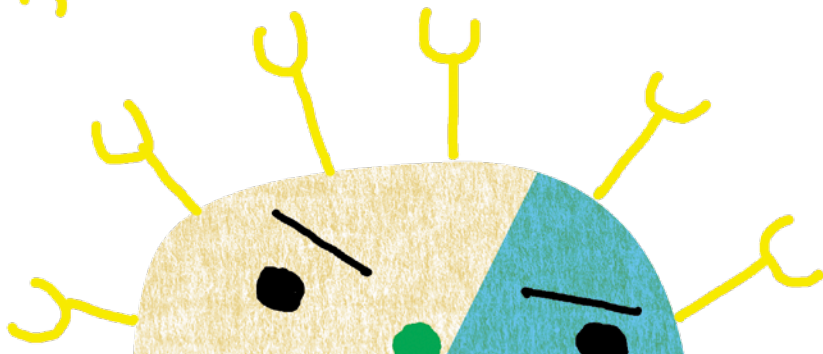
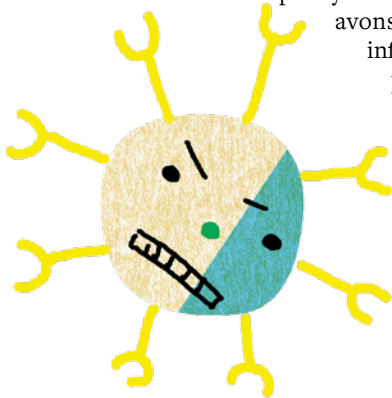
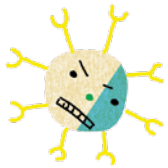
De la sorte, notre groupe, et d'autres, a remodelé les lymphocytes T de façon à ce qu'ils attaquent les cellules tumorales après n'avoir reconnu qu'une seule protéine de leur surface. Ces nouveaux lymphocytes T peuvent être taillés sur mesure pour cibler n'importe quel antigène, ou combinaison d'antigènes.

Les lymphocytes T CAR ont alors commencé à être testés chez des patients atteints de cancer. Nous avons alors compris à quel point cette nouvelle arme était efficace ! À ce stade, la meilleure cible pour les lymphocytes T CAR serait un antigène spécifique des cellules tumorales, mais ceux-ci sont très rares, les cellules tumorales étant, nous l'avons vu, issues de cellules normales. Or diriger des lymphocytes T CAR contre des antigènes partagés conduirait inévitablement à la destruction de nombreux tissus sains.

Toutefois, une exception permet de surmonter cette complication. Certains types de leucémies et de lymphomes, par exemple, se développent à partir d'un autre type de globules blancs, les lymphocytes B, les usines à anticorps. On peut survivre sans ces cellules, du moment que leur absence est compensée par l'injection régulière d'anticorps. Or les lymphocytes B, ainsi que les cellules malignes qu'ils peuvent devenir, sont les seuls à arborer à leur surface la protéine CD19. Elle est donc une cible idéale pour les lymphocytes T CAR.

Nous avons testé notre hypothèse sur la souris, puis, au début des années 2010, lors d'un essai clinique. Les trois premiers patients étaient des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avancée qui ne répondaient à aucun autre traitement.

Le premier, William Ludwig, portait en lui un peu plus de deux kilogrammes de cellules leucémiques. Dix jours après l'injection de lymphocytes T CAR (élaborés à partir de ses propres lymphocytes), il a développé de sérieux effets secondaires (fièvre, difficultés respiratoires...) qui l'ont conduit en soins intensifs. Ces symptômes trahissaient une activité de son système immunitaire multipliée par trois en réponse à une grande quantité de cytokines. Le patient s'en est heureusement sorti et, un mois plus tard, toute trace de lymphocytes B leucémiques avait disparu de son corps. Ce résultat était si



inattendu qu'il a fallu confirmer la guérison par une seconde biopsie.

Nous avons alors traité les deux autres patients, qui ont aussi extraordinairement bien réagi. Plus de six ans plus tard, William Ludwig et l'un des deux autres patients sont toujours en vie et débarrassés de leur leucémie.

Des tests plus approfondis ont montré que les lymphocytes T CAR se sont multipliés dans le système sanguin et dans la moelle osseuse, où les cellules sanguines sont conçues. Chaque lymphocyte T CAR (ou une de leurs cellules filles) injecté dans ces trois patients a éliminé plusieurs milliers de cellules tumorales. Plusieurs mois plus tard, les lymphocytes T CAR avaient encore leur capacité à tuer les cellules leucémiques exhibant la molécule CD19. Ces sentinelles étaient devenues des « médicaments vivants » qui continuaient de patrouiller dans le corps, chassant la moindre potentielle récurrence cancéreuse.

Après quelques déboires de financement et deux articles publiés en août 2011 dans le *New England Journal of Medicine* et *Science Translational Medicine*, nous avons pu entreprendre un nouvel essai clinique en 2012, cette fois-ci avec des enfants. Nos derniers résultats ont montré chez les enfants un taux de survie global, après douze mois, de 62 %, contre 10 % sur la même durée avec des traitements standards.

Ces dernières années, de nombreux groupes ont obtenu des résultats impressionnants dans des cas avancés de leucémie et de lymphomes. Dans notre centre, nous avons traité 300 patients avec des lymphocytes T CAR ciblant des lymphocytes B malins. Le taux de réussite varie selon la maladie : environ la moitié de nos patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique avancée ont montré une amélioration clinique (avec une baisse de cellules leucémiques dans leur corps, et d'autres facteurs), alors que près de 90 % des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ont complètement guéri.

On ne sait pas expliquer cette disparité. Certaines rechutes s'expliqueraient par la non-multiplication des lymphocytes T CAR injectés, ou bien l'apparition de nouvelles cellules leucémiques dépourvues de protéine CD19. Malgré cela, le taux de réussite du traitement de ces tumeurs malignes est sans précédent. Deux entreprises (Novartis et Kite) devraient, cette année, demander une approbation à la FDA pour l'usage de lymphocytes T CAR contre le cancer.

De nombreux obstacles restent néanmoins à surmonter. Nous développons toujours des moyens de contrôler et, si possible, d'empêcher les effets secondaires les plus sévères. Bien que le décès parmi les patients soit rare, un certain nombre de personnes atteintes de

leucémie lymphoblastique aiguë sont décédées à cause de problèmes liés au traitement, ce qui pourrait être dû, en partie, à la santé fragile de ces patients, ainsi qu'aux différences dans la conception des lymphocytes T CAR selon les instituts.

EXTENSION DU DOMAINE DE LA LUTTE

Notre priorité est aujourd'hui de rendre les lymphocytes T CAR plus largement accessibles

Chaque lymphocyte T CAR injecté a éliminé plusieurs milliers de cellules tumorales

aux patients atteints de cancer des lymphocytes B et d'autres tumeurs. Plusieurs essais cliniques sont d'ores et déjà programmés. Pour traiter d'autres cancers que les tumeurs malignes des lymphocytes B, les chercheurs traquent des combinaisons d'antigènes qui sont plus communes sur les cellules cancéreuses que dans les tissus sains. L'un de nous (Avery Posey), par exemple, essaie de développer un traitement à base immunitaire contre le cancer du sein et du pancréas.

Ces tumeurs solides sont encore plus douées pour se dissimuler et inhiber le système immunitaire inné que la leucémie et les lymphomes. Pour dénicher ces cellules, Avery Posey travaille sur un lymphocyte T CAR capable de reconnaître deux cibles au lieu d'une. Cette combinaison devrait n'exister en abondance que sur les cellules cancéreuses, épargnant aux tissus normaux l'attaque des lymphocytes T CAR.

Le progrès est rarement linéaire. Déceptions, fausses hypothèses et échecs sont inévitables. Mais il ne fait aucun doute que le succès que nous avons déjà rencontré dans le traitement de leucémies et de lymphomes avancés suffit à justifier de futures recherches en matière de développement de nouveaux lymphocytes T CAR. ■

BIBLIOGRAPHIE

Fire with Fire, vidéo sur les lymphocytes T CAR, par Ross Kauffman, Red Light Films, 2013. www.youtube.com/watch?v=h6Szl2ZfPd4

M. MAUS ET AL., Adoptive Immunotherapy for Cancer or Viruses, *Annual Review of Immunology*, vol. 32, pp. 189-225, 2014.

S. MAUDE ET AL., Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia, *New England Journal of Medicine*, vol. 371(16), pp. 1507-1517, 2014.

C. JUNE ET B. LEVINE, Blocking HIV's Attack, *Scientific American*, vol. 306(3), Mars 2012.

Jimmy Carter, ancien président des États-Unis, a été guéri d'un cancer en phase avancée grâce à une immunothérapie.



L'ESSENTIEL

- Une nouvelle génération de traitements contre le cancer a produit des résultats remarquables ces dernières années.
- Ils renforcent la capacité du système immunitaire à combattre et contrôler les cellules malignes.
- Des milliers de patients atteints de formes avancées et agressives de cancers de la peau et des poumons, ainsi que de diverses formes de leucémie ont été traités et guéris.
- Des chercheurs améliorent ces traitements et testent de nouvelles combinaisons qui pourraient se révéler plus sûres et plus efficaces encore.

L'AUTEURE



KAREN WEINTRAUB est journaliste scientifique indépendante. Elle écrit régulièrement pour STAT, USA Today, le New York Times...

Pas de plan de paix avec le cancer

Plusieurs traitements récemment mis au point réarment le système immunitaire et le lancent dans la bataille contre le cancer. Les résultats sont de plus en plus prometteurs.

E

n 2015, Jimmy Carter, âgé aujourd'hui de 93 ans, souffrait d'un mélanome, un cancer de la peau, qui s'était propagé jusqu'à son cerveau. Était-il condamné? Non, un médicament récemment mis au point, le pembrolizumab (vendu sous le nom Keytruda), a débarrassé l'ancien président des États-Unis de son cancer: en peu de temps, toutes ses tumeurs avaient disparu.

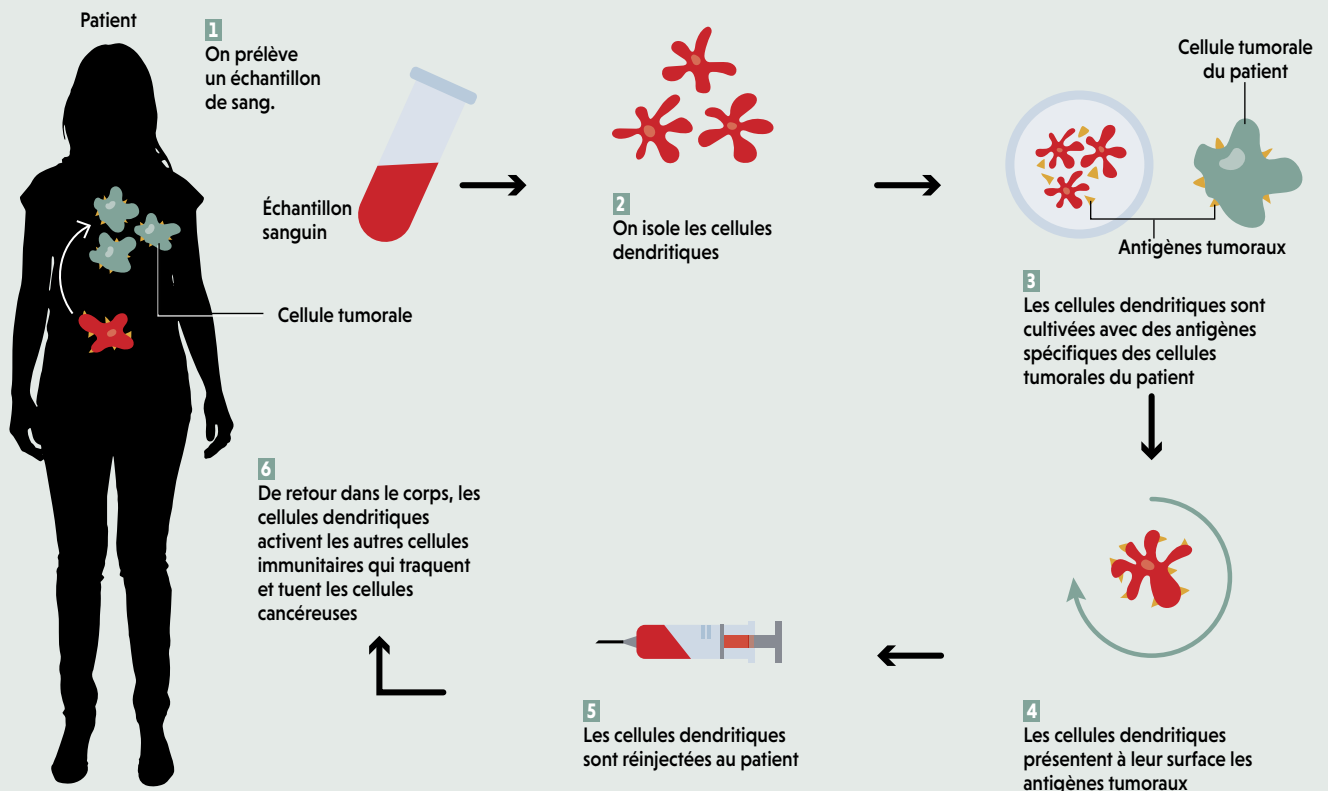
LE VACCIN, L'ARME ULTIME ?

Les vaccins sont une piste importante dans la quête du renforcement du système immunitaire humain pour lutter contre le cancer. Il ne s'agit pas de prévenir la formation du cancer, mais plutôt de fournir au système immunitaire des patients, des informations sur leur ennemi, en l'occurrence les cellules cancéreuses. Le plus souvent, celles-ci ne diffèrent pas suffisamment des cellules normales pour que la réponse immunitaire soit déclenchée, mais nous avons découvert comment contourner cet écueil. Les cellules humaines sont couvertes de protéines qui, à la façon d'une carte d'identité, indiquent à l'organisme et surtout au

système immunitaire l'origine des cellules, et donc s'il faut les attaquer ou non. Malheureusement, ces protéines se trouvent aussi sur les cellules cancéreuses. Les premières tentatives de vaccins anticancéreux, menées notamment par notre équipe, ont probablement échoué parce que nous dirigeons le système immunitaire vers des protéines présentes à la fois – certes, à différents niveaux – sur les cellules saines et tumorales. Toutefois, récemment, nous avons réussi à identifier des protéines caractéristiques des cellules tumorales, c'est-à-dire exclusives au cancer. Nous y sommes parvenus en analysant les

séquences génomiques de tissus normaux et tumoraux. Parmi les protéines découvertes, nous avons cherché celle qui pouvait déclencher une forte réaction des molécules immunitaires, nommées complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), chargée de diriger la réponse vers les substances étrangères. Grâce à cette information, nous avons élaboré des vaccins personnalisés à partir de cellules dites dendritiques, équipées de CMH, et pouvant s'emparer des protéines cancéreuses pour les présenter au système immunitaire (*voir la figure*). Les cellules dendritiques sont au préalable prélevées chez

les patients. En fin de compte, nous disposons de sept protéines spécifiques du cancer qui peuvent se lier au CMH de chaque patient. Une fois réinjectées chez le patient, les cellules dendritiques favorisent les réponses antitumorales des lymphocytes T et marquent les cellules cancéreuses portant ces protéines pour qu'elles soient détruites. En 2015, nous avons testé cette approche sur trois patients atteints de mélanomes. Pour quels résultats ? Chez tous les patients, trois des sept protéines ont été reconnues par les lymphocytes T qui ont ensuite entrepris d'attaquer les cellules cancéreuses.



Un an plus tard, le système immunitaire des patients continuait de produire des lymphocytes T antitumoraux, ce qui suggérait que notre vaccin permettait de lutter contre les retours de tumeurs.

Deux des tumeurs de nos patients se sont résorbées ou stabilisées, mais étant donné qu'ils ont bénéficié d'autres thérapies, nous ne pouvons déterminer ce qui a été efficace.

Aujourd'hui, ces trois patients sont en vie, dans un état stable et ne montrent aucun signe d'effets secondaires issus du vaccin.

Nos travaux n'en sont encore qu'à leurs débuts. Nous avons choisi de traiter d'abord les mélanomes, car ce type de cancer est associé à de nombreuses mutations et dispose de plusieurs cibles protéiques. Cependant, nous comptons tester cette approche sur d'autres cancers.

Avant que notre méthode ne devienne une thérapie reconnue, nous avons besoin d'étudier comment elle affecte les tumeurs à long terme et de raccourcir la durée de production du vaccin. Nous voudrions utiliser ces vaccins en complément d'autres immunothérapies pour offrir de meilleures chances aux patients.

BEATRIZ CARRENO
PROFESSEUR DE MÉDECINE
À L'UNIVERSITÉ WASHINGTON,
À SAINT-LOUIS, AUX ÉTATS-UNIS.

ELAINE MARDIS
CODIRECTRICE DE L'INSTITUT
DE GÉNOMIQUE MCDONNELL,
À L'UNIVERSITÉ WASHINGTON,
À SAINT-LOUIS, AUX ÉTATS-UNIS.

Deux ans avant, Michelle Boyer, 29 ans, habitant Seattle, aux États-Unis, était aussi victime d'un mélanome (qui s'était étendu aux poumons) qui lui laissait peu d'espoir. Toutefois, elle a commencé une série de traitements récemment disponibles qui ont stimulé son système immunitaire. Aujourd'hui, son cancer est toujours là et les effets secondaires des médicaments sont importants, mais elle est toujours en vie.

Dernier exemple: en 2015, Karen Koehler, 59 ans, de Park Ridge, dans le New Jersey, a vraisemblablement guéri de sa leucémie grâce à une réinjection de ses cellules immunitaires, modifiées génétiquement pour combattre le cancer.

Ces trois cas de cancers guéris ou contenus, pris parmi des milliers, illustrent les promesses, mais aussi les difficultés d'un nouveau type de traitement, l'immunothérapie. L'idée est simple: au lieu d'inonder le corps de substances toxiques ou de radiations, tentons de renforcer l'action du système immunitaire. L'immunothérapie s'est vite imposée comme l'un des principaux traitements – avec la chirurgie, les radiations et la chimiothérapie – pour combattre le cancer.

Cette technique en est toutefois à ses balbutiements. L'augmentation de l'espérance de vie de certains patients ne les empêche pas, à terme, de succomber à leur maladie. Les biologistes continuent donc d'expérimenter différentes façons de débrider et de renforcer le système immunitaire à l'aide, par exemple, de vaccins (*voir l'encadré ci-contre*), de virus, de cellules génétiquement modifiées, voire du microbiote intestinal (*voir l'encadré page 68*). Ils commencent également à combiner ces approches pour aider encore plus de patients, avec peut-être moins d'effets secondaires. Du chemin reste à parcourir, mais d'ores et déjà, selon Gary Gilliland, président et directeur du centre de cancérologie Fred Hutchinson, à Seattle: «L'immunothérapie marque un changement de paradigme dans notre approche pour traiter le cancer.»

L'idée de combattre le cancer avec l'aide du système immunitaire remonte à la fin du XIX^e siècle, lorsque William Coley, un médecin de New York, a injecté une bactérie à des patients atteints d'un cancer afin de stimuler leurs défenses naturelles. Elle est ensuite tombée dans l'oubli, supplantée d'abord par les chimiothérapies, puis par les traitements à base d'hormones et d'anticorps. Elle est récemment revenue sur le devant de la scène à la faveur des progrès en biologie moléculaire sur le fonctionnement du système immunitaire.

Les cibles les plus intéressantes pour ces nouvelles armes sont les cancers des systèmes circulatoires et lymphatiques, c'est-à-dire les leucémies et les lymphomes. Ces maladies apparaissent lorsque les cellules souches qui

donnent normalement naissance aux cellules sanguines se dérèglent et croissent de façon anarchique. Beaucoup de ses tumeurs dites liquides résultent d'une anomalie dans les lymphocytes B. En temps normal, ces cellules immunitaires produisent des anticorps contre les bactéries et les virus (ils aident aussi à coordonner diverses réponses immunitaires). Mais lorsque les lymphocytes B deviennent cancéreux, ils détruisent le corps de l'intérieur.

UN MISSILE TÉLÉGUIDÉ

À la fin du XIX^e siècle, les chercheurs ont développé le rituximab, l'équivalent biologique d'un missile téléguidé qui reconnaît la protéine CD20 exhibée à la surface des lymphocytes B à un stade avancé de leur existence. Cet anticorps incite les lymphocytes T à faire ce qu'ils ne font pas d'ordinaire: attaquer et détruire des vieux lymphocytes B porteurs de CD20.

Le problème est que CD20 n'est pas spécifique des cellules cancéreuses. Cette protéine existe aussi sur les lymphocytes B normaux. Néanmoins, la plupart des humains peuvent vivre sans lymphocytes B. Une fois le médicament dissipé, la majorité des patients recommencent à produire des lymphocytes B à partir des cellules souches de la moelle osseuse. Les essais cliniques des années 1990 ont montré que la combinaison de la chimiothérapie et du rituximab était particulièrement efficace contre les cancers des lymphocytes B.

Un traitement plus récent élimine également tous les lymphocytes B, mais avec deux différences clés par rapport au rituximab. D'abord, la cible est CD19, une autre protéine de surface des lymphocytes B. Ensuite, plutôt que d'utiliser une substance pour orienter les lymphocytes T du corps, les biologistes ont prélevé certains lymphocytes T et les ont modifiés génétiquement pour qu'ils attaquent la protéine CD19 automatiquement, sans élément déclencheur externe.

Ces cellules «bodybuildées» sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimériques, ou T CAR (*voir Des OGM tueurs de tumeurs, par A. Posey, page 56*). Ce type de traitement en est encore au stade expérimental, mais on attend prochainement l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA).

Qu'en est-il des tumeurs solides? Elles posent d'autres problèmes, car elles sont souvent entourées d'une matrice qui empêche les cellules immunitaires d'entrer dans la masse tumorale. De plus, la pression interne d'une tumeur solide est souvent supérieure à celle de son environnement (*voir l'entretien avec E. Farge, page 16*), ce qui a tendance à repousser de nombreux médicaments ainsi que les signaux chimiques utilisés par le système immunitaire pour cibler les cellules aberrantes.

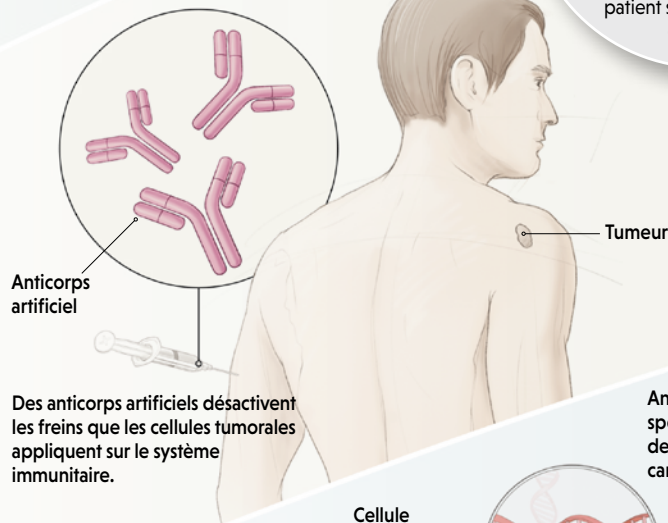


TROIS STRATÉGIES IMMUNITAIRES

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont longtemps été les seuls traitements disponibles contre le cancer. Depuis quelques années, d'autres armes ont fait leur apparition. Elles consistent à renforcer les cellules immunitaires de l'organisme et à les aider à traquer et détruire les tumeurs. Trois pistes principales sont explorées, seules ou associées à d'autres traitements.

LES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE

Sans contrôle, les réponses immunitaires détruiraient les tissus sains. Aussi, certaines cellules immunitaires, les lymphocytes T, doivent passer plusieurs points de contrôle avant d'être complètement opérationnelles. Les cellules cancéreuses agissent souvent sur ces points de contrôle et empêchent le système immunitaire d'attaquer la tumeur. Les inhibiteurs de points de contrôle désactivent ces freins et permettent au système immunitaire de remplir son rôle.



CONTRE LES TUMEURS SOLIDES

Les cancers de la peau, des poumons... sont des « tumeurs solides » entourées de leur propre environnement protecteur. Les inhibiteurs de points de contrôle perturbent cet environnement, et aident à éliminer des tumeurs avancées de la peau chez un patient sur cinq (en essai clinique).

Protéine normale de détection du point de contrôle

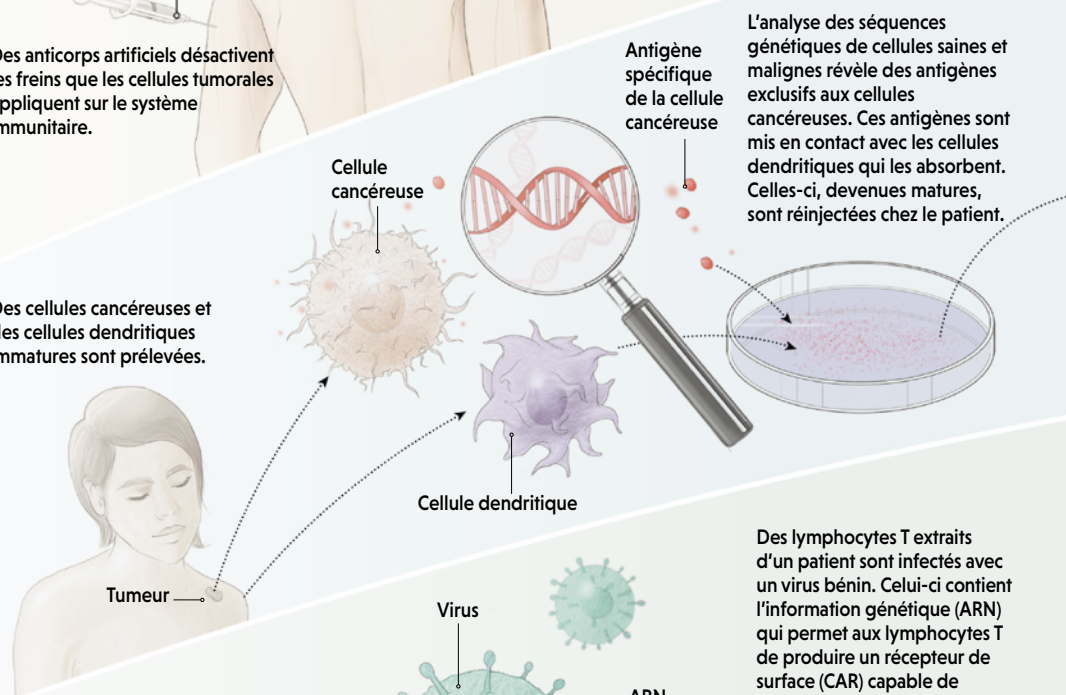
Protéine tumorale qui inhibe les lymphocytes T

Beaucoup de cellules cancéreuses se cachent du système immunitaire grâce à des protéines spécifiques qui enjoignent aux lymphocytes T de laisser la tumeur tranquille.

VACCIN ET CELLULES DENDRIQUES

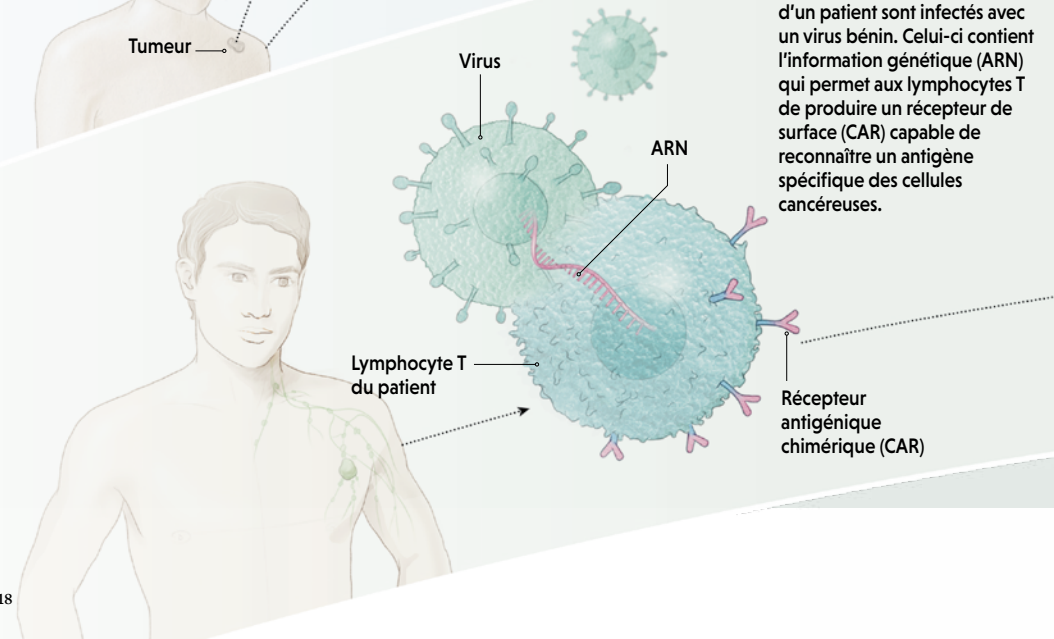
Les cellules dendritiques patrouillent à la recherche de morceaux de protéines, des antigènes, qui auraient l'air étrangers. Elles les présentent ensuite à d'autres cellules immunitaires, les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ qui attaquent alors toute cellule dotée de ces antigènes. Avec des antigènes spécifiques des cellules cancéreuses et les cellules dendritiques d'un patient, on peut créer une sorte de vaccin qui cherchera et détruira ces mêmes cellules cancéreuses.

Des cellules cancéreuses et des cellules dendritiques immatures sont prélevées.



LES LYMPHOCYTES T CAR

Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (T CAR) combinent les attributs des lymphocytes T et B. Leurs récepteurs sont un hybride de ceux que l'on trouve sur ces deux cellules. Grâce à la protéine CAR, cette cellule s'accroche à l'antigène sélectionné et détruit toutes les cellules qui le portent. On se passe donc des étapes intermédiaires d'ordinaire nécessaires aux lymphocytes B et T.

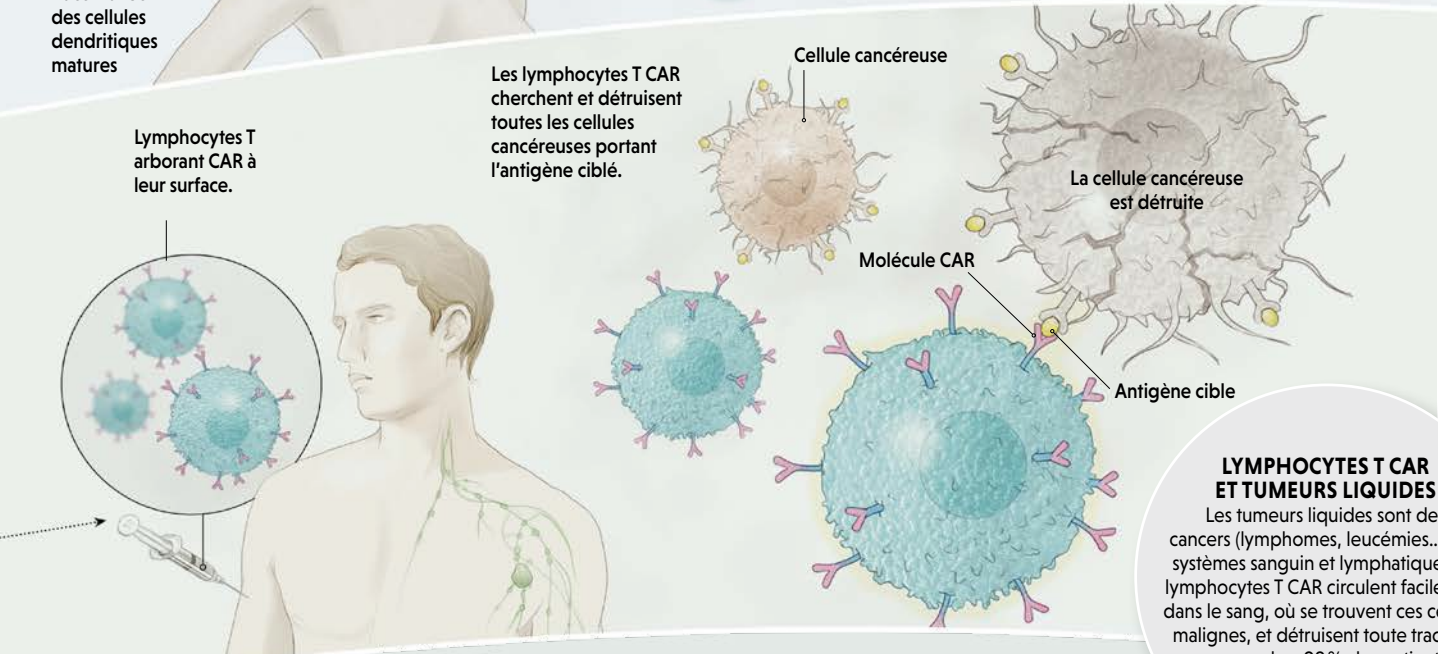
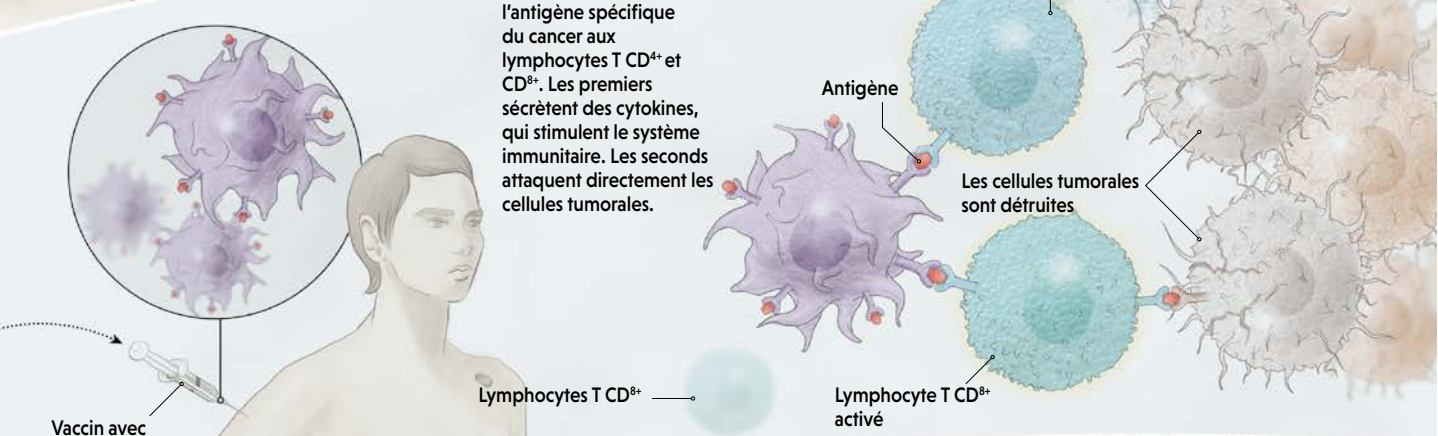
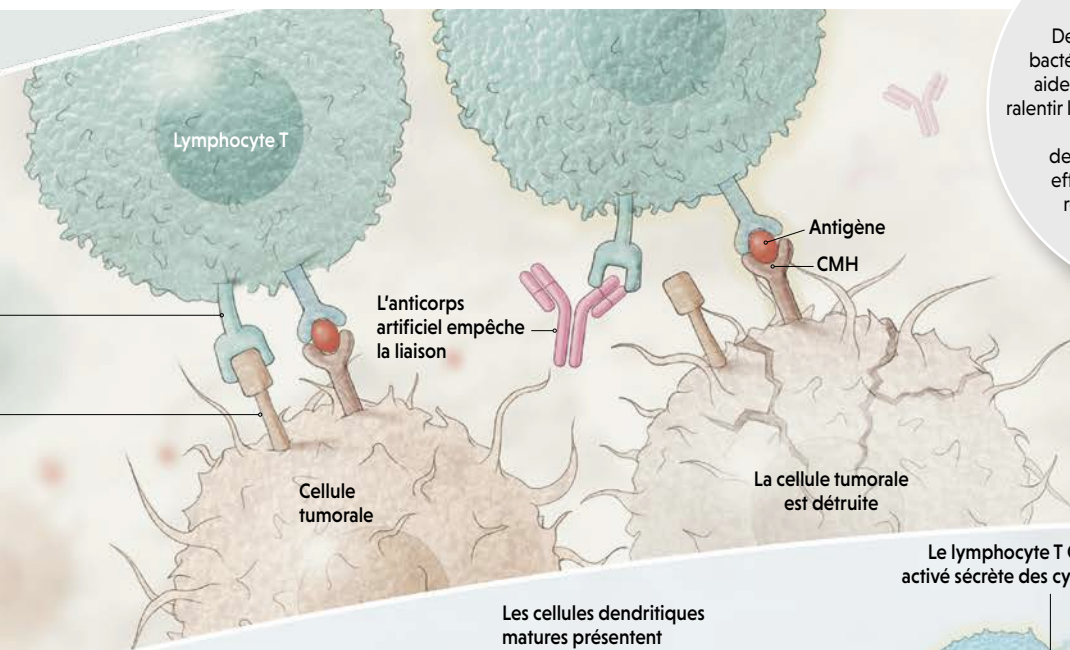


LE RÔLE DU MICROBIOTE

Des études suggèrent que des bactéries spécifiques, dans l'intestin, aideraient le système immunitaire à ralentir la croissance de certaines tumeurs.

Les inhibiteurs de points de contrôle éliminent aussi plus efficacement le cancer chez les rongeurs qui hébergent ces bactéries.

En empêchant l'interaction des cellules tumorales avec les points de contrôle des lymphocytes T, les inhibiteurs libèrent ces cellules qui peuvent alors attaquer avec vigueur les tumeurs.

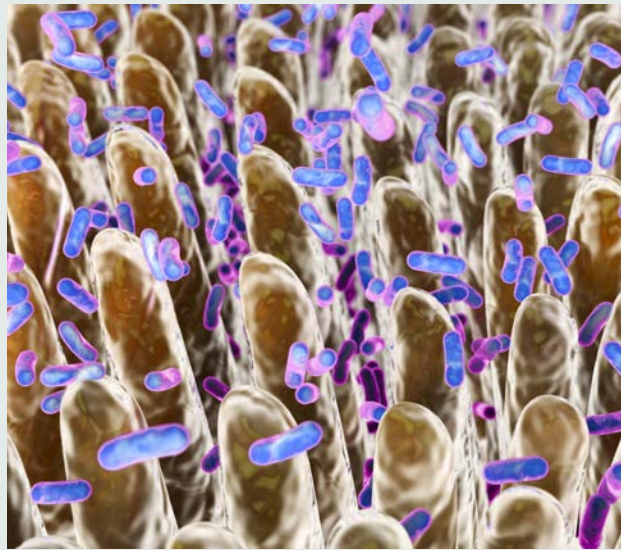


LYMPHOCYTES T CAR ET TUMEURS LIQUIDES

Les tumeurs liquides sont des cancers (lymphomes, leucémies...) des systèmes sanguin et lymphatique. Les lymphocytes T CAR circulent facilement dans le sang, où se trouvent ces cellules malignes, et détruisent toute trace de cancer chez 90% des patients touchés par une leucémie agressive.

LE MICROBIOTE, UN ALLIÉ INATTENDU

Pourquoi certains patients répondent-ils mieux aux nouvelles immunothérapies contre le cancer que d'autres ? Les composants génétiques des tumeurs ou des patients seraient un élément explicatif, mais on trouve d'autres éléments de réponse ailleurs. Plusieurs travaux, dont les nôtres, mettent en lumière le rôle possible du microbiote, ces bactéries « amicales » qui habitent différentes parties de notre corps (bouche, peau, vagin, intestin...). Ces communautés de bactéries, et en particulier celles que l'on trouve dans les intestins, se distinguent par les espèces qui les constituent. Or certaines espèces influent sur la réponse inflammatoire du système immunitaire de leur hôte par des mécanismes qui ne sont pas encore totalement compris. Ainsi, certaines bactéries favorisent une surréaction inflammatoire qui pousse des cellules normales à devenir cancéreuses ou des cellules immunitaires à attaquer des tissus sains, par exemple ceux des articulations, comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde. À l'inverse, d'autres bactéries peuvent déclencher une réponse thérapeutique. Notre équipe a étudié des souches de souris génétiquement identiques, mais dotées de microbiotes différents. L'injection de cellules issues d'un mélanome chez les souris a conduit à des tumeurs grossissant plus



Le microbiote intestinal, un auxiliaire de poids dans la lutte contre le cancer.

vite chez les unes que chez les autres.

Les souris chez lesquelles la tumeur croissait lentement ont également présenté une réponse immunitaire plus forte contre la tumeur. Étonnamment, en transplantant le microbiote (par échange de matière fécale) de ces souris chez celles où les tumeurs étaient plus agressives, nous avons ralenti la croissance tumorale chez ces dernières !

En analysant l'ADN issu d'échantillons de selles des deux groupes de souris, nous avons découvert deux espèces de bactéries (*Bifidobacterium longum* ou *Bifidobacterium breve*) qui semblent liées à l'activité antitumorale.

De façon remarquable, il a suffi de nourrir les souris avec une seule de ces deux espèces bactériennes pour renforcer leur système immunitaire et ralentir la

croissance des tumeurs. Ces souches bactériennes influent également sur l'efficacité d'un nouveau médicament (le nivolumab) relevant de l'immunothérapie. Chez les souris à qui on a administré ce traitement, les tumeurs ont totalement disparu chez les rongeurs abritant des *Bifidobacterium* dans leur microbiote. Chez les souris dépourvues de ces bactéries, la réponse au médicament n'a été que partielle. Elle n'a été complète qu'après le transfert des « bonnes » souches bactériennes. Une autre équipe, dirigée par Laurence Zitvogel, de l'Institut Gustave-Roussy, à Villejuif, a conduit une expérience similaire avec une autre immunothérapie. Ils ont découvert que deux bactéries d'un autre genre, en l'occurrence *Bacteroides*, permettaient aux animaux traités d'éliminer les tumeurs injectées. En

donnant aux animaux un antibiotique qui tuait ces bactéries, le médicament anticancéreux devenait inefficace. Ce résultat devrait faire réfléchir les médecins, étant donné le nombre de patients atteints de cancers qui reçoivent également des antibiotiques.

Pour aller plus loin, nous devons identifier les espèces bactériennes du microbiote humain et étudier leurs potentiels effets antitumoraux. Alors seulement nous pourrions recommander des traitements aux patients. Ces bactéries comme *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* semblent certes avoir des effets favorables, mais d'autres souches pourraient profiter aux tumeurs. Doit-on manger des yaourts pour renforcer des traitements immunitaires ? Pas nécessairement, car ces produits lactés contiennent généralement *Bifidobacterium lactis* ou *Bifidobacterium bifidum*, et on ignore encore si ces deux espèces ont le même effet que les espèces que nous avons identifiées. Les médecins doivent également veiller à ne pas trop stimuler le système immunitaire, de peur de déclencher des maladies auto-immunes.

MARIA-LUISA ALEGRE
PROFESSEURE AU DÉPARTEMENT
DE MÉDECINE, À L'UNIVERSITÉ
DE CHICAGO.

THOMAS GAJEWSKI
EST PROFESSEUR AUX DÉPARTEMENTS
DE PATHOLOGIE ET DE MÉDECINE,
À L'UNIVERSITÉ DE CHICAGO.

> Toutefois, ces tumeurs ne sont pas des forteresses inattaquables. En 2011, la FDA a approuvé un anticorps nommé ipilimumab pour traiter des cas avancés de mélanomes. Contrairement aux thérapies traditionnelles, ce traitement n'est pas conçu pour tuer directement les tumeurs: il délègue le travail aux défenses naturelles de l'organisme en levant

**L'immuno-
thérapie a déjà
fait ses preuves,
et l'on cherche
désormais à la
rendre encore
plus efficace**

les freins du système immunitaire que certains cancers sont capables d'activer. (voir *Débrider l'immunité*, par J. Wolchok, page 70).

L'ipilimumab s'est rapidement montré efficace contre le cancer des poumons et les mélanomes. Les laboratoires pharmaceutiques ont alors développé d'autres médicaments fondés sur la même stratégie. Le pembrolizumab qui a été si bénéfique à Jimmy Carter est l'un de ceux-là.

UN TRAITEMENT DE PRÉSIDENT

Pourtant, Michelle Boyer, dont le cas est similaire à celui de l'ancien président, ne réagit pas aussi bien à des traitements comparables. C'est une énigme. Des médecins estiment que l'âge avancé de Jimmy Carter l'aurait aidé, car les vieilles cellules cancéreuses auraient subi davantage de mutations: le système immunitaire n'aurait alors eu besoin que d'un petit coup de pouce.

En revanche, chez certains patients, les lymphocytes T pourraient ne jamais atteindre le cœur de la tumeur, trop dense. Chez d'autres patients encore, les lymphocytes T semblent être au bon endroit, mais restent inopérants, peut-être parce que plusieurs éléments doivent être débloqués. De fait, une étude, parue en 2015 dans le *New England Journal of Medicine*, a montré que les patients atteints de mélanomes s'en sortaient mieux avec deux inhibiteurs de points de contrôle plutôt qu'un.

Les médecins sont incapables de prédire l'efficacité d'un inhibiteur donné ou d'une combinaison de traitements. Aujourd'hui, plus de 20% des patients atteints de mélanomes avancés et participant à des essais cliniques sont complètement guéris par des inhibiteurs de points de contrôle et un peu plus de la moitié le sont partiellement. On doit comprendre cette disparité. Plus intrigant encore, certaines tumeurs qui semblent attirer peu de lymphocytes T régressent grâce aux inhibiteurs, alors que ces médicaments n'ont parfois aucun effet sur des tumeurs riches en lymphocytes T. Le cancer a sans doute d'autres secrets à livrer...

Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un traitement individuel contre les tumeurs solides relève aujourd'hui de la méthode par essai-erreur. Michelle Boyer et d'autres patients qui enchaînent les différents traitements espèrent vivre jusqu'à ce que le bon médicament soit mis au point. L'espoir est permis.

Selon des spécialistes, le processus de sélection d'un traitement immunitaire va devenir de plus en plus rationnel et expérimentalement étayé. Un patient avec une tumeur solide pourrait d'abord subir une biopsie. Si l'analyse révèle la présence de lymphocytes T en quantités suffisantes, on prescrirait alors un ou plusieurs inhibiteurs de points de contrôle. Aujourd'hui, trois inhibiteurs sont disponibles et plus d'une dizaine d'autres sont en développement. Dans le cas où les lymphocytes T seraient plus rares, les médecins essaieront d'autres techniques pour à la fois attirer ces cellules et l'attention du système immunitaire sur la croissance anormale avant d'ouvrir les points de contrôle.

Une autre piste consisterait à utiliser des moyens plus traditionnels, comme les radiations et la chimiothérapie, pour renforcer la réponse immunitaire. En tuant un large nombre de cellules tumorales avec de plus petites doses de chimiothérapie et de radiations, on devrait pouvoir libérer suffisamment de débris cellulaires pour signaler la tumeur au système immunitaire. Un inhibiteur de point de contrôle viendrait ensuite à bout du cancer ainsi affaibli. De telles hypothèses sont aujourd'hui en test.

Alors que de plus en plus d'immunothérapies sont autorisées, pour le plus grand bénéfice des patients, une autre difficulté se dresse: leur coût. Le marché global des médicaments anticancéreux approcherait 100 milliards de dollars par an! Une meilleure production, des doses prescrites plus faibles et des durées de traitement raccourcies aideraient à réduire les dépenses de santé. Avec l'aide des laboratoires pharmaceutiques, les services publics doivent veiller à ce que ces traitements innovants et pleins de promesses restent accessibles à tous les patients, qu'ils soient anciens présidents ou pas. ■

BIBLIOGRAPHIE

B. CARRENO ET AL., A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells, *Science*, vol. 348, pp. 803-808, 2015

M. VÉTIZOU ET AL., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota, *Science*, vol. 350, pp. 1079-1084, 2015

A. SIVAN ET AL., Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy, *Science*, vol. 350, pp. 1084-1089, 2015

L'ESSENTIEL

- Tandis que les thérapies classiques contre le cancer attaquent directement les tumeurs, l'immunothérapie recrute les propres défenses de l'organisme.
- La plupart des stratégies actuelles consistent à doper une réponse immunitaire existante, mais trop faible.
- Une nouvelle approche vise à relâcher les «freins» qui, normalement, empêchent l'emballement du système immunitaire.
- Des résultats positifs durables ont été obtenus dans des cas de mélanome métastatique et de cancer du rein ou du poumon à des stades avancés.

L'AUTEUR



JEDD WOLCHOK est le chef du service Mélanomes et immunothérapies au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, à New York.

Débrider l'immunité

Dans de nombreux cancers, les cellules tumorales réfrènent le système immunitaire. Une nouvelle génération de traitements s'emploie à lever ces freins.

En théorie, les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire (en mauve), devraient apprendre à reconnaître les cellules cancéreuses (en rouge) et les détruire. Toutefois, il est fréquent que les cellules cancéreuses bloquent l'action des lymphocytes T en déclenchant l'autodestruction de ces derniers.

E

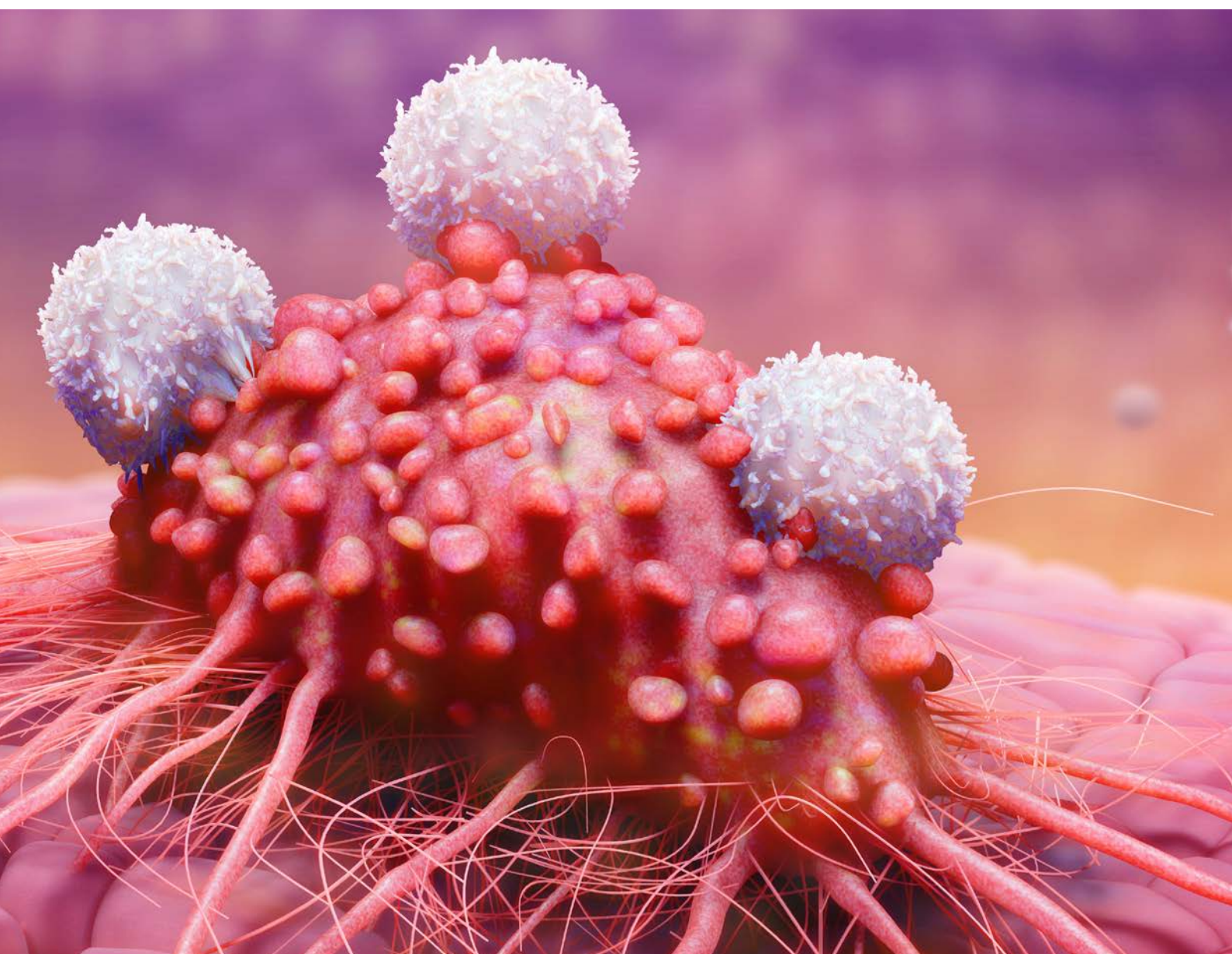
n juin 2004, on m'a demandé d'examiner Shirley (le prénom a été changé), une jeune femme de 22 ans qui venait de finir ses études, et était sur le point de se marier. Elle souffrait depuis plusieurs mois d'une toux persistante. Les analyses révélèrent de nombreuses masses dans ses poumons et autour : il s'agissait de métastases qui s'étaient propagées à partir d'un mélanome, un cancer de la peau, dont Shirley ignorait l'existence.

Immédiatement, elle commença chimiothérapie et radiothérapie, non sans avoir différé son mariage. Malheureusement, après deux années de traitement, la propagation des tumeurs avait certes ralenti, mais n'avait pas pour autant cessé. Shirley était à court d'options...

Je lui ai alors proposé de participer à une étude visant à tester un nouveau médicament, conçu pour stimuler le système immunitaire du patient contre le cancer. C'était un essai randomisé, ce qui signifie que tous les participants ne recevraient pas le nouveau médicament, nommé MDX-010 à l'époque, mais Shirley accepta. Après quatre traitements, toute trace de mélanome avait disparu. Aujourd'hui, Shirley est en complète rémission; elle a deux enfants en bonne santé et a, dit-elle, «retrouvé une vie normale».

De mon côté, la guérison de Shirley a validé l'idée qu'orienter le système immunitaire contre les cellules tumorales est une stratégie efficace. L'optimisme a gagné la communauté médicale en 2013, lorsque ce traitement et d'autres immunothérapies ont conduit à des succès similaires sur des patients à des stades avancés de

>



> leucémie et de cancers des reins et des poumons. L'immunothérapie n'est pas une panacée, mais les récents progrès devraient nous aider à être moins démunis face à divers cancers.

L'idée que le système immunitaire pourrait endiguer le cancer n'est pas nouvelle. Ainsi, il y a plus de cent ans, William Coley, chirurgien au New York Cancer Hospital (aujourd'hui le Memorial Sloan Kettering Cancer Center), essaya d'utiliser des bactéries inactivées par la chaleur. Il avait remarqué que certains patients qui avaient développé une infection après un traitement chirurgical de leur cancer semblaient vivre plus longtemps que ceux qui n'étaient pas tombés malades. Il a alors émis l'hypothèse que les défenses intrinsèques mobilisées contre l'agent infectieux pouvaient perturber la tumeur.

Depuis, les biologistes ont beaucoup appris sur ces défenses – le système immunitaire – ainsi que sur les médiateurs chimiques et les interrupteurs moléculaires qui le modulent. Ils ont notamment compris comment le système immunitaire se mobilise rapidement pour détecter des agents infectieux, tels que des bactéries ou des virus. Par ailleurs, ils ont identifié les mécanismes de régulation qui, en temps normal, réfrènt le système immunitaire de façon à préserver le tissu sain. Les biologistes ont également compris en détail comment le système réagit face au cancer et la façon dont ce dernier le perturbe.

PLUSIEURS LIGNES DE DÉFENSE

La première ligne de défense contre les agents pathogènes est une réponse non spécifique, coordonnée par des neutrophiles et des monocytes. Ces cellules (des globules blancs), dites de l'immunité innée, reconnaissent, à l'échelle moléculaire, certains motifs communs aux bactéries et aux virus, tels que des éléments de leur paroi extérieure ou des particularités structurales de leur ADN ou ARN. Bien que ces globules blancs ne ciblent pas une espèce ou une protéine particulières, ils parviennent à détruire nombre d'envahisseurs microbiens. Ce faisant, ils produisent des fragments moléculaires, des antigènes, que les autres protagonistes du système immunitaire perçoivent comme étrangers.

Ces antigènes activent les cellules de la deuxième ligne de défense – le système immunitaire dit adaptatif. La réponse, bien plus ciblée que la première, crée, si elle l'emporte, une mémoire de l'envahisseur qui facilitera l'élimination de ce dernier lors d'une nouvelle attaque. Deux autres types de globules blancs, les lymphocytes T et B, sont au cœur de cette réponse adaptative.

On distingue plusieurs sortes de lymphocytes T, mais toutes proviennent des mêmes précurseurs issus du thymus, un petit organe situé juste au-dessus du cœur, au centre de la poitrine. Les lymphocytes B, quant à eux, sont dérivés de la moelle osseuse et produisent des

anticorps à leur surface. Tout comme certaines protéines à la surface des lymphocytes T, les anticorps s'arriment à des antigènes spécifiques, permettant ainsi au système immunitaire de cibler et détruire les bactéries et les cellules infectées qui présentent ces antigènes à leur surface. Lorsque le système immunitaire fonctionne de façon optimale, ses branches innée et acquise coopèrent pour identifier les agents pathogènes dangereux et les éliminer. De plus, une catégorie de cellules T garde une mémoire moléculaire à long terme de la menace initiale et neutralise ainsi plus rapidement une récurrence.

Plus de 20 % des patients atteints d'un mélanome métastatique traités avec l'ipilimumab étaient en vie trois ans plus tard

Les cancers ne sont bien sûr pas des infections. Néanmoins, le système immunitaire pourrait reconnaître les cellules cancéreuses, car elles présentent des fragments moléculaires anormaux, que les lymphocytes T et B devraient donc percevoir comme étrangers. Pourtant, souvent, pour diverses raisons, le système immunitaire ne parvient pas à combattre les tumeurs. Au fil des ans, les efforts de la médecine pour stimuler sa réponse ont fourni des résultats mitigés. Les approches récentes, plus prometteuses, explorent une piste différente. En effet, on s'est aperçu que, parfois, les tumeurs cancéreuses piratent les interrupteurs du système immunitaire – les mécanismes qui régulent son activité – et, ce faisant, freinent les réponses antitumorales. Peut-on lever ces freins ?

Le traitement expérimental qui a sauvé la vie de Shirley s'inscrit dans ce nouveau modèle. Il est dérivé d'une étude sur la protéine CTLA-4 présente dans de nombreux types de lymphocytes T, mais activée seulement après que certaines cellules T ont reconnu leur cible et reçu un signal d'autorisation *via* d'autres molécules. Une fois activée, la protéine CTLA-4 et de nombreuses autres fonctionnent comme une série de freins moléculaires et de points de contrôle qui évitent que le système immunitaire ne s'emballe.

DEUX APPROCHES POUR RELANCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue (*la voie en gris*) – a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches (*en bleu*) pour doper les défenses de l'hôte contre une tumeur.

POURQUOI LA NATURE A BESOIN D'AIDE

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît **1**, mais, en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer **2**, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes **3**.

APPROCHE 2: EMPÊCHER LE SUICIDE CELLULAIRE

En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche ces cellules de se détruire.

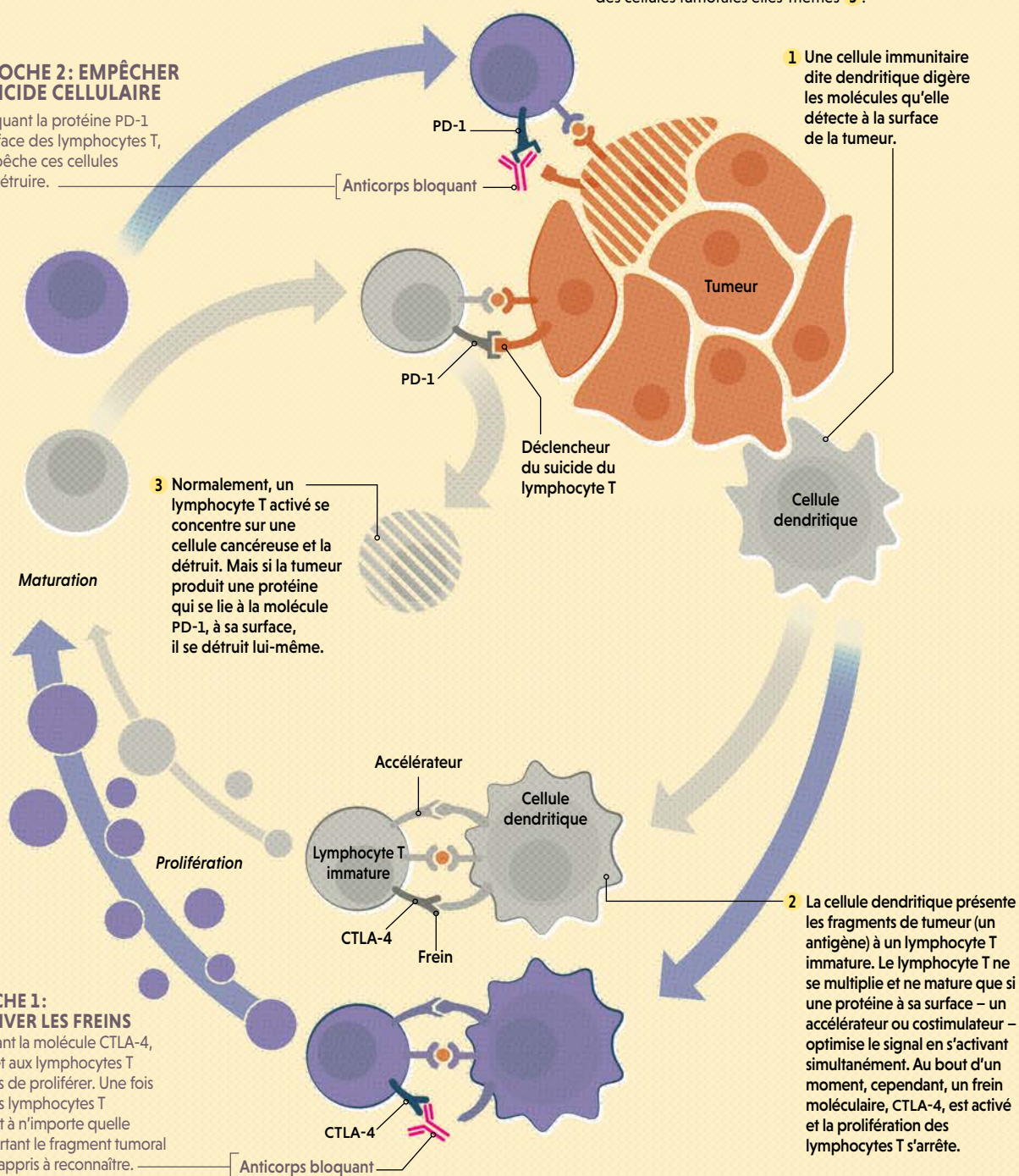
3 Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il se détruit lui-même.

1 Une cellule immunitaire dite dendritique digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

2 La cellule dendritique présente les fragments de tumeur (un antigène) à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mûrit que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.

APPROCHE 1: DÉSACTIVER LES FREINS

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont appris à reconnaître.



➤ On comprend la nécessité de tels moyens de contrôle en les supprimant. Des souris modifiées génétiquement pour ne pas exprimer la protéine CTLA-4 meurent à l'âge de trois ou quatre semaines: sans aucun frein, les cellules T activées s'infiltrèrent dans tous les organes sains et les détruisent. Cette découverte, en 1995, montre que l'absence permanente de cette molécule provoque une réponse auto-immune dévastatrice.

La même année, James Allison, alors à l'université de Californie, à Berkeley, a émis l'hypothèse que si l'on arrivait à lever temporairement le frein CTLA-4, le système immunitaire serait en mesure de lancer une attaque plus vigoureuse contre les cellules cancéreuses. L'équipe de James Allison a testé cette idée en injectant à des souris un anticorps de synthèse qui bloque CTLA-4.

De fait, l'inactivation de CTLA-4 entraîna la régression de plusieurs types de tumeur (cancer du côlon, sarcomes...) qui avaient été greffés aux rongeurs. Dans d'autres expériences, ce sont des mélanomes qui ont considérablement régressé: cette fois, James Allison et ses collègues ont traité les souris avec un anticorps bloquant CTLA-4 et un vaccin expérimental conçu pour déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce type de cancer (ici, un vaccin constitué de cellules de mélanome modifiées pour qu'elles produisent des cytokines, des molécules qui stimulent le système immunitaire).

L'étape suivante consistait à tester cette approche chez l'humain. Avec la collaboration de l'entreprise Medarex (rachetée en 2009 par Bristol Myers Squibb), qui développa une version humaine de l'anticorps de blocage de CTLA-4 (d'abord nommé MDX-010 et aujourd'hui connu sous le nom ipilimumab), James Allison a commencé les essais cliniques sur des patients atteints de cancers à des stades très avancés ne répondant pas aux autres traitements.

DES RÉSULTATS TROMPEURS ?

Dès les premiers essais et tout au long des expériences, les tumeurs de plusieurs patients ont considérablement régressé. Pourtant, auparavant, des tests préliminaires avaient livré de curieux résultats. Les chercheurs ont ainsi appris qu'en matière d'immunothérapie les moyens usuels pour estimer la réussite d'un traitement anticancéreux apportent des résultats parfois trompeurs.

En général, les oncologues savent assez vite si un patient répond bien à un traitement anticancéreux. On utilise différentes techniques d'imagerie pour mesurer la taille de la tumeur juste avant le début du traitement, puis environ six semaines plus tard. Si celle-ci a diminué, on continue le traitement. Sinon, on envisage une autre approche ou on arrête le traitement.

Prendre ce type de décision dans le cas de l'immunothérapie n'est pas aussi simple. D'abord, il faut laisser au système immunitaire

le temps de s'activer : en général, on ne mesure la taille de la tumeur que douze semaines après le début du traitement. Mais même avec ces six semaines supplémentaires de traitement et d'observation, les résultats des expériences avec CTLA-4 laissaient les chercheurs perplexes. Les examens montraient clairement une amélioration chez certains patients, tandis que, chez d'autres, les tumeurs préexistantes avaient grossi et de nouvelles étaient même apparues. Pourtant, certains patients ayant des tumeurs plus grosses se sentaient mieux.

Une « tempête » thérapeutique serait parfaite pour tuer les cellules cancéreuses et doper le système immunitaire

Avec le recul, le grossissement des tumeurs après immunothérapie s'explique de deux façons: soit le traitement ne fonctionne pas, soit un grand nombre de lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires ont envahi la tumeur. En d'autres termes, des tumeurs plus grosses pourraient, paradoxalement, signifier que le traitement fonctionne ! Les progrès étant difficiles à évaluer pendant une immunothérapie, les chercheurs utilisent désormais le taux de survie des patients (leur durée de vie) comme critère principal.

Les résultats des derniers essais cliniques montrent que chez un peu plus de 20% des patients atteints d'un mélanome métastatique et traités avec l'ipilimumab, la maladie est contrôlée sur le long terme: ils sont encore en vie plus de trois ans après le début du traitement. C'est important car, avant les immunothérapies, l'espérance de vie moyenne en cas de mélanome métastatique était de sept à huit mois. De fait, certains des premiers bénéficiaires, telle Shirley, sont en vie plus de cinq ans après le traitement.

Pendant ce temps, la recherche a progressé sur un autre frein du système immunitaire, la protéine PD-1 parsemée à la surface de nombreux lymphocytes T. Lorsqu'elle est liée à certaines molécules, la protéine PD-1 conduit la cellule qui la porte à se détruire – un processus ➤

**OFFRE
DURÉE
LIBRE**

2 FORMULES / AU CHOIX

BULLETIN D'ABONNEMENT

Pour la Science – Service abonnements – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email : pourlascience@abopress.fr

☒ **OUI, je m'abonne à Pour la Science en prélèvement automatique**

PAG180999DP

1 / JE CHOISIS MA FORMULE (merci de cocher) et je complète l'autorisation de prélèvement ci-dessous.

FORMULE INTÉGRALE

- 12 n^{os} du magazine papier
- 4 *Hors-Séries* papier
- Accès illimité aux contenus en ligne

8,20 €
PAR MOIS
- 44 %

IPV8E20

**FORMULE
PAPIER + HORS-SÉRIE**

- 12 n^{os} du magazine papier
- 4 *Hors-Séries* papier

6,50 €
PAR MOIS
-32%

PPV6E50

2 / MES COORDONNÉES

Nom:

Prénom:.....

Adresse:

Code postal Ville:

Tél.: | | | | | | | | | |

Email: _____@_____

J'accepte de recevoir les informations de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON
et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

* Par mois et par rapport au prix de vente en kiosque, l'accès numérique aux archives. Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/12/2018 en France métropolitaine. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter boutique.pourlasience.fr. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à Pour la Science. Votre abonnement en prélèvement est reconduit automatiquement et peut être interrompu par simple lettre.

3 / MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA

En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de huit semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom:..... Prénom:.....

Adresse:

Code postal: | | | | | Ville: | | | | |

Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) _____

IBAN

(Numéro d'identification international du compte bancaire)

Établissement teneur du compte

Nom:

Adresse:

Code postal | | | | | Ville:

Date et signature

Organisme créancier: Pour la Science
170 bis, bd. du Montparnasse – 75014 Paris
N° ICS FR92ZZZ426900
N° de référence unique de mandat (RUM)

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

4 / MERCI DE JOINDRE IMPÉRATIVEMENT UN RIB

**PLUS SIMPLE,
PLUS RAPIDE**
ABONNEZ-VOUS SUR
BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR