

Le cancer de l'ovaire

3 212 décès, en France, en 1994

Les facteurs de risque : le vieillissement ; l'absence de grossesse ; des antécédents familiaux de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire ; vivre dans un pays industrialisé (à l'exception du Japon) ; des mutations héréditaires du gène *BRCA1* ou peut-être du gène *BRCA2*.

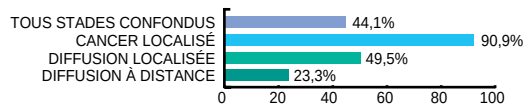
Les signes d'alarme : augmentation du volume de l'abdomen ; rarement des saignements vaginaux anormaux. Chez les femmes âgées de plus de 40 ans, des troubles digestifs sont un signe d'appel. Généralement peu de symptômes.

Dépistage et diagnostic : des examens gynécologiques minutieux et réguliers ; des échographies transvaginales ; dosage d'un marqueur tumoral (l'antigène CA 125) pour les femmes chez qui l'on suspecte un cancer ovarien. La biopsie est le seul test incontestable. Les femmes âgées de plus de 40 ans devraient subir un examen de dépistage tous les ans.

Les traitements actuels : l'ablation chirurgicale d'un ou des deux ovaires, de l'utérus et des trompes de Fallope représente le traitement standard. Quand il s'agit de tumeurs dépistées très tôt, chez des femmes jeunes, on ne retire que l'ovaire atteint. La chimiothérapie est souvent utilisée dans les stades avancés de la maladie. On utilise parfois la radiothérapie en administrant un liquide radioactif directement dans l'abdomen. La mesure de la concentration sanguine en CA 125, notamment, permet aux cliniciens d'adapter le traitement en fonction des réactions physiologiques des patientes.

À l'étude : l'utilisation d'agents anticancéreux administrés directement dans l'abdomen par un cathéter. La thérapie génique utilisant le produit codé par le gène *BRCA1*.

Taux de survie à cinq ans :



Controverse : la recherche de mutation du gène *BRCA1* comme indicateur d'un risque élevé. L'intérêt de la chimiothérapie après une intervention chirurgicale pour les stades précoces d'évolution.



Le Taxol est utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire et le cancer du sein.

Le cancer du pancréas

6 280 décès (dont 3 343 hommes)

Les facteurs de risque : le vieillissement ; le tabagisme. Les pancréatites chroniques, le diabète et la cirrhose seraient également des facteurs de risque. La fréquence est supérieure dans les pays où le régime alimentaire est riche en graisses. La maladie frappe plus souvent les noirs que les blancs.

Les signes d'alarme : généralement aucun signe avant que la maladie ne soit déjà à un stade avancé.

Dépistage et diagnostic : une biopsie.

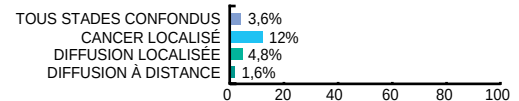
À l'étude : l'imagerie par ultrasons et par scanner pour détecter les cancers précoces.

Les traitements actuels : les grosses tumeurs et celles qui ne sont pas limitées au pancréas sont difficiles à traiter.

On a souvent recours à la chirurgie, à la radiothérapie et aux agents anticancéreux usuels. Quand le cancer est déjà métastasé, car le diagnostic est trop tardif, on ne peut utiliser ces techniques. Pour soulager les douleurs associées à la maladie, on peut administrer une radiothérapie, et pratiquer des interventions chirurgicales visant à dégager les canaux biliaires et à détruire certaines voies nerveuses.

À l'étude : l'octréotide, une substance biologique a stabilisé l'état de quelques patients. De nouvelles techniques chirurgicales qui pourraient améliorer la qualité de la vie des patients ; des agents thérapeutiques qui augmentent la sensibilité de la tumeur au rayonnement ; divers substances anticancéreuses.

Taux de survie à cinq ans :



Lorsque la taille de la tumeur est inférieure à deux centimètres et qu'elle est localisée dans la «tête» du pancréas – l'extrémité connectée à l'intestin – une intervention chirurgicale permet à 20 pour cent des personnes opérées de survivre cinq ans.

Controverse : l'intérêt d'une chimiothérapie est très discutable, mais un protocole mené sur des patients soigneusement sélectionnés a pourtant montré qu'on peut augmenter la survie sans diminuer la qualité de vie.

G. P. MURPHY, W. LAWRENCE Jr., et R. E. LENHARD, Jr., *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*, 2^e édition, American Cancer Society, Atlanta, Ga., 1995.

The Cancer Journal (Scientific American), vol. 2, n° 31, supplément, mai/juin 1996.

Statistiques INSERM sur les causes médicales des décès en France.

L'immunothérapie

LLOYD OLD

En explorant le système immunitaire, les médecins conçoivent de nouvelles techniques pour aider l'organisme à lutter contre le cancer.

Périodiquement, depuis le début du siècle, des biologistes s'enthousiasment à l'idée d'utiliser contre le cancer les extraordinaires capacités de défense de l'organisme, puis leur enthousiasme retombe. Aujourd'hui, toutefois les doutes ont disparu, et de nombreux médecins cherchent à appliquer les résultats récents de l'immunologie dans de nouvelles méthodes thérapeutiques.

L'idée que le système immunitaire puisse inhiber le développement cancéreux est née d'observations cliniques effectuées dans les années 1800 : les tumeurs dont sont atteints les patients contractant en outre une infection bactérienne régressent parfois. De 1892 à 1936, le chirurgien américain William Coley rechercha des traitements fondés sur cette observation. Il tenta d'infecter par des bactéries des personnes souffrant de cancer et mit au point un vaccin, composé de bactéries tuées, capable d'induire une réaction immunitaire antitumorale. Ces traitements immunothérapeutiques (ils luttent contre la maladie en utilisant les défenses de l'organisme) ont été efficaces chez certains individus, mais l'incohérence des résultats a restreint leur utilisation.

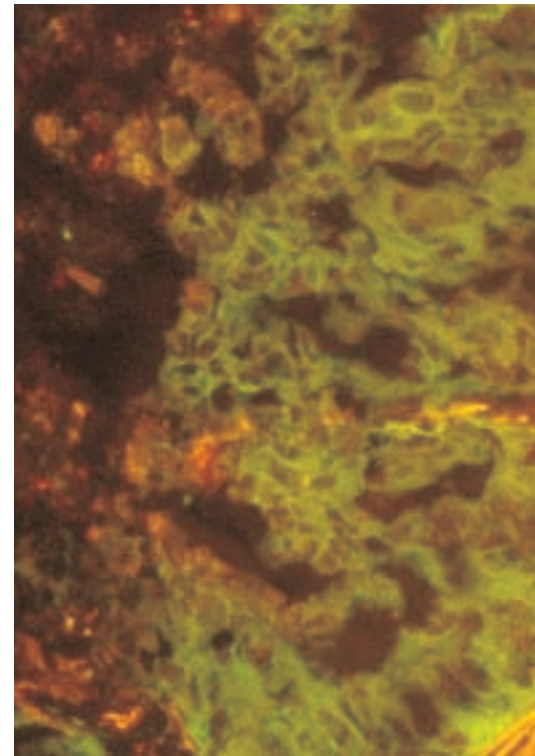
Au début de ce siècle, d'autres médecins ont également cherché des traitements fondés sur les capacités immunitaires, mais aucun n'a obtenu de résultats probants. La relation entre immunité et cancer restait pourtant à l'esprit de beaucoup de cancérologues. Dans les années 1960 et 1970, par exemple, Lewis Thomas, de l'Université de New York, et McFarlane Burnett, à Melbourne, proposèrent la théorie de l'immunosurveillance, selon

laquelle le système immunitaire serait constamment à la recherche de cellules cancéreuses, qu'il détruirait ; des failles dans ce système de surveillance permettraient l'apparition de tumeurs. Après l'apparition de cette théorie, qui fut largement acceptée, les observations montrèrent néanmoins que le système immunitaire ne s'attaque qu'à des tumeurs d'origine virale. Or celles-ci ne causent qu'une faible proportion des cancers.

Récemment, les avancées considérables de l'immunologie ont relancé l'intérêt pour les immunothérapies anticancéreuses. Les immunologistes ont identifié et isolé les cellules et les molécules qui défendent l'organisme contre les attaques extérieures et qui purifient les tissus infectés ou endommagés. L'étude de ces composés a éclairé le fonctionnement immunitaire normal et donné aux spécialistes de l'immunologie anticancéreuse les armes avec lesquelles ils espèrent vaincre.

L'activation du système immunitaire

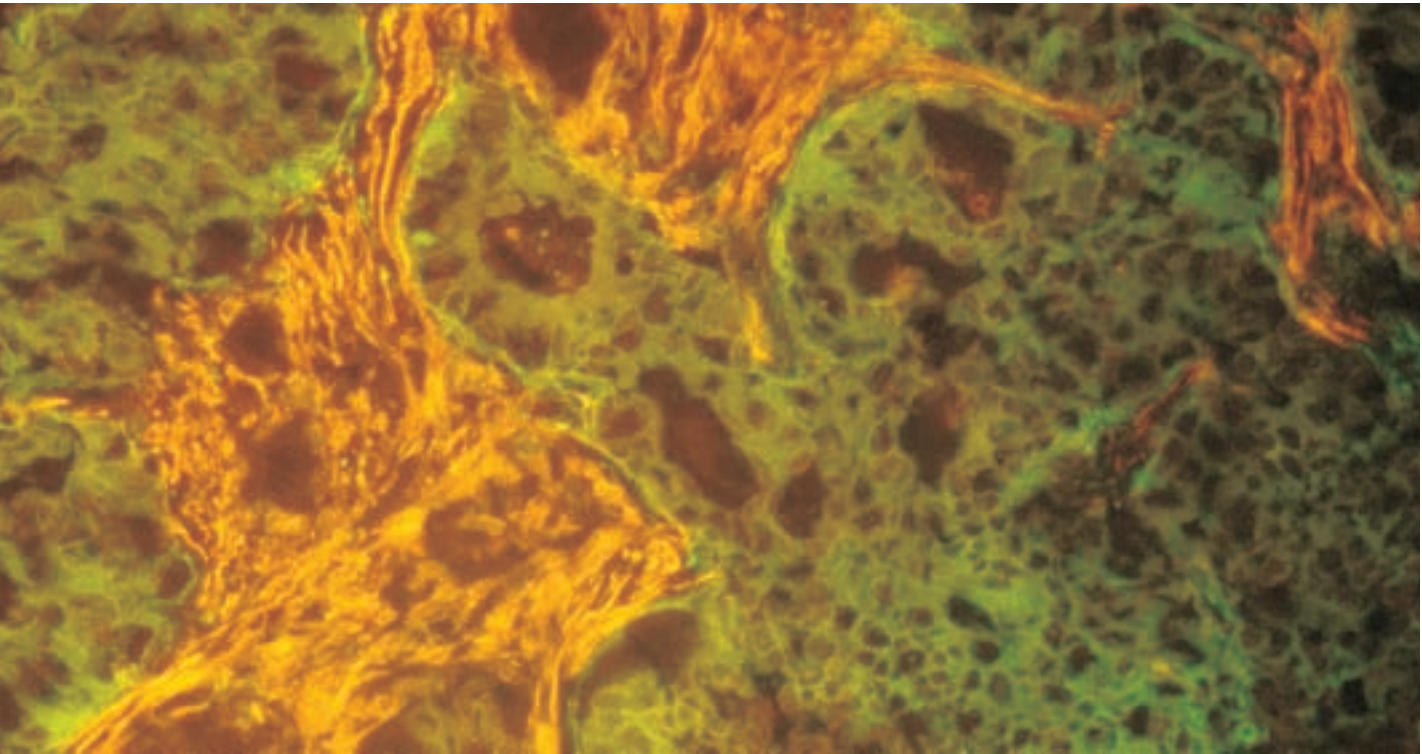
La stratégie anticancéreuse de Coley n'était pas spécifique : elle renforçait l'activité globale de tout le système immunitaire, au lieu de stimuler sélectivement les molécules et les cellules qui s'attaquent aux cellules cancéreuses. Au cours des dix dernières années, les immunologistes ont mis au point d'autres types d'immunothérapies non spécifiques, mais ce type d'intervention ressemble à celle qui consiste à taper sur un téléviseur pour le faire fonctionner : une bonne secousse immunitaire, espère-t-on, aiderait l'organisme à se débarrasser de ses cel-



lules cancéreuses ; on ne cherche pas à connaître les composants immunitaires actifs... et l'on obtient pourtant quelques succès.

Par exemple, le bacille Calmette-Guérin (BCG), que l'on utilise normalement contre la tuberculose, est efficace contre les cancers de la paroi interne de la vessie (cancer superficiel de la vessie). Il est connu pour ne pas provoquer de maladie, mais il déclenche une vigoureuse réaction immunitaire. Le cancer superficiel de la vessie réapparaît dans la plupart des cas, après intervention chirurgicale, et, dans les phases tardives, il envahit la paroi de la vessie et les tissus avoisinants ; l'inoculation du BCG dans la vessie, par l'intermédiaire d'une sonde, provoque une inflammation chronique et l'activation prolongée des cellules immunitaires qui combattent les agents étrangers. On ne comprend pas en détail les mécanismes d'action des cellules inflammatoires, mais on observe que les cellules immunitaires et les substances qu'elles sécrètent tuent les cellules cancéreuses de la paroi de la vessie : le risque de rechute est réduit chez les personnes traitées par le BCG après une intervention chirurgicale.

Le BCG est un exemple de traitement non spécifique, mais il agit localement (ne provoquant d'inflammation



Avec l'autorisation de Pilar Garín-Chesa Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

que dans la vessie). Or la plupart des cancers sont mortels, parce qu'ils se dispersent et engendrent des tumeurs à distance de la tumeur initiale. Pour empêcher la croissance de ces métastases, les immunothérapies doivent atteindre les tumeurs naissantes dans tout l'organisme. Aussi, dans les années 1970 et 1980, les cancérologues ont testé des molécules produites quand l'organisme est infecté par des virus et par des bactéries. Ces molécules, nommées cytokines (elles comprennent les interférons, les interleukines et le facteur nécrosant des tumeurs, ou TNF), sont des protéines qui orchestrent la défense immunitaire. Les cancérologues attendaient beaucoup des cytokines, mais les tests cliniques les ont déçus : les immunothérapies par les cytokines ne se sont révélées profitables qu'à peu de patients.

Les antigènes

Les cytokines pourraient être plus intéressantes si on les administrait en même temps que d'autres traitements. Toutefois on a plutôt cherché des approches plus ciblées contre les cellules tumorales. Pour être spécifique, une immunothérapie doit distinguer les cellules cancéreuses et les tissus normaux. Le système immunitaire fait cette dis-

tinction en détectant des molécules, nommées antigènes, à la surface des cellules. Depuis longtemps, on suppose que les cellules cancéreuses portent des molécules qui signalent leur nature anormale ; en conséquence, on espérait utiliser ces antigènes pour déclencher des réactions immunitaires spécifiques : ces antigènes seraient la cible d'une attaque immunitaire, de la même manière que des antigènes viraux ou bactériens signalent à l'organisme la présence d'agents étrangers pathogènes.

Les anticorps, découverts à la fin du XIX^e siècle, sont des outils de recherche de ces antigènes spécifiques du cancer, ainsi que des constituants importants des thérapies anticancéreuses. Les anticorps sont des molécules immunitaires qui circulent dans le sang et se lient aux antigènes étrangers. Ainsi ils signalent la présence d'éléments à détruire aux cellules de voirie de l'organisme (les macrophages) et à des protéines du sang collectivement nommées système du complément.

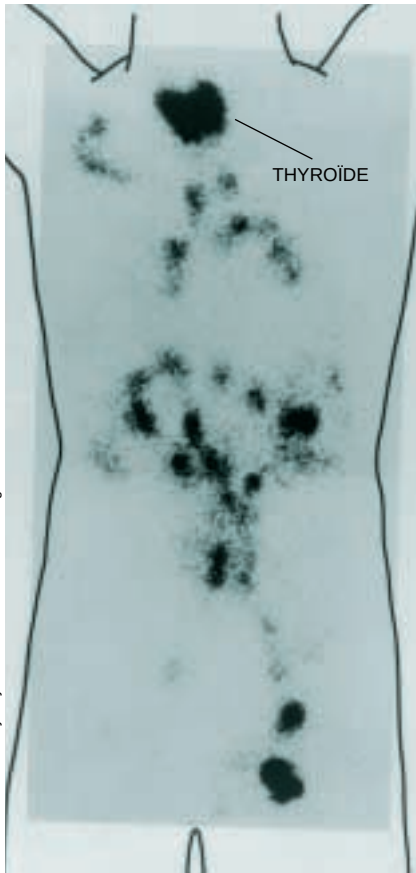
Capables de reconnaître les différences moléculaires les plus ténues, les anticorps sont devenus très utiles dans la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. Au cours des 100 dernières années, les immunologistes ont injecté

1. CETTE TUMEUR du côlon a été marquée avec deux anticorps monoclonaux. Chaque anticorps reconnaît des protéines spécifiques, à la surface de populations particulières de cellules. Sur cette photographie, les cellules cancéreuses sont en vert, le tissu conjonctif en orange. Capables de reconnaître des cellules spécifiques, les anticorps peuvent être utilisés pour repérer et détruire les tumeurs, ainsi que leurs tissus nourriciers.

des cellules cancéreuses humaines à d'innombrables animaux (chevaux, moutons, lapins, souris et rats) et ont analysé les anticorps produits en réaction, dans l'espoir de trouver des anticorps qui réagiraient contre les cellules cancéreuses, mais pas contre les cellules normales. Ces anticorps auraient alors permis d'identifier des antigènes utilisables comme cibles d'une immunothérapie spécifique. De nombreux immunologistes ont effectué de telles expériences et annoncé l'identification d'antigènes spécifiques du cancer, mais aucune des découvertes n'a résisté à une analyse rigoureuse.

L'ère des anticorps monoclonaux

À Cambridge, une découverte de César Milstein et Georges Köhler a bouleversé la biologie et, notamment, l'immunologie du cancer : C. Mil-



Avec l'autorisation de Sydney West Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

2. DES MÉTASTASES d'un cancer du côlon sont révélées par un marquage à l'aide d'un anticorps monoclonal (A33), marqué radioactivement. Les tissus sains absorbent également l'anticorps A33, mais ils ne le stockent pas. L'accumulation sélective d'anticorps monoclonal dans les cancers permet d'espérer que les traitements ciblés auront moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques.

stein et G. Köhler ont démontré que les cellules productrices d'anticorps deviennent immortelles quand on les fusionne à des cellules cancéreuses. Leur technique de création d'«hybridomes», qui leur a valu le prix Nobel de physiologie et de médecine, donne accès à des quantités illimitées d'anticorps identiques (ou monoclonaux) : chaque cellule productrice ne synthétise qu'un seul type d'anticorps. Cette avancée a bouleversé l'immunologie anticancéreuse de plusieurs façons. Tout d'abord, elle a fourni un instrument puissant pour la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. En outre, elle a procuré des anticorps spécifiques en quantités suffisantes pour tester les thérapies fondées sur ceux-ci.

Cette technique a suscité des espoirs considérables : des immuno-

logistes croyaient avoir enfin trouvé, avec les anticorps, des «missiles à tête chercheuse». Ils espéraient que les anticorps monoclonaux se fixeraient aux cellules cancéreuses (par l'intermédiaire d'antigènes spécifiques) et déclencheraient des attaques immunitaires qui détruiraient les cellules cibles, mais pas les cellules normales, dépourvues d'antigènes spécifiques du cancer. Certains imaginaient même que ces missiles pourraient être chargés de composants toxiques, que les anticorps transporteraient directement dans les tumeurs et qui tueraient les cellules cancéreuses. Cet enthousiasme conduisit l'industrie pharmaceutique à investir des sommes considérables dans la recherche de ces «immunotoxines», mais les difficultés renversèrent les opinions, et de nombreux investisseurs conclurent hâtivement à l'inefficacité de la technique. Pourtant cette recherche progresse : l'idée de base est saine, et les thérapies à base d'anticorps se perfectionnent.

À l'aide d'anticorps monoclonaux, les immunologistes ont identifié de nombreux antigènes présents sur les cellules cancéreuses. Toutefois la plupart de ces antigènes existent aussi sur les cellules normales, qui seraient endommagées si l'on administrait aux malades des anticorps spécifiques de ces antigènes. Une immunothérapie utilisant ces antigènes est-elle condamnée ? Sans doute pas, car les antigènes sont parfois inaccessibles aux anticorps circulant dans les tissus normaux ; parfois encore, les cellules cancéreuses expriment plus abondamment les antigènes que les cellules normales ; enfin les dommages causés aux cellules normales par les anticorps pourraient être réversibles.

Les anticorps pourraient également agir indirectement contre d'autres types cellulaires ou contre des molécules nécessaires à la croissance tumorale. Par exemple, des anticorps peuvent inhiber le développement des tumeurs en neutralisant les facteurs de croissance (des substances qu'utilisent les cellules cancéreuses pour proliférer ou se procurer des substances nutritives). D'autres peuvent attaquer le tissu de soutien (stroma) des cellules tumorales, qui forme parfois plus de 60 pour cent de la masse tumorale. Dépourvues de

stroma, les tumeurs resteraient microscopiques, et sans danger. Au Centre cancérologique *Memorial Sloan Kettering*, à New York, nous avons identifié un antigène nommé FAP-alpha qui est fortement exprimé par les cellules stromales de cancers humains variés. FAP-alpha, ainsi que d'autres antigènes spécifiques du stroma et des vaisseaux sanguins tumoraux, sont des cibles intéressantes de thérapies à base d'anticorps.

Aujourd'hui, on obtient généralement les anticorps monoclonaux en injectant des cellules cancéreuses humaines à des souris. Lors des tests cliniques, les personnes traitées ont généralement une réaction immunitaire qui inactive les molécules que l'on a prélevées aux souris. Aussi des immunologistes ont-ils cherché des anticorps humains qui ne provoqueraient pas ces réactions. Entretemps, des équipes modifiaient les anticorps murins, afin de les faire ressembler aux anticorps humains. On obtient cette transformation en remplaçant les structures non essentielles des anticorps de souris par les motifs humains correspondants. Les tests montrent que les anticorps résultant de cette «humanisation» ont échappé à la surveillance du système immunitaire humain. Aujourd'hui le travail se poursuit : des biochimistes cherchent à modifier les molécules humanisées afin d'augmenter leur affinité pour les antigènes.

L'évaluation clinique des anticorps

La découverte d'antigènes cibles d'anticorps spécifiques n'est qu'un préalable de la recherche clinique, qui doit encore mettre au point des méthodes d'éradication des cellules tumorales. On utilise deux stratégies : soit on détruit les cellules cancéreuses à l'aide des anticorps, soit on utilise les anticorps pour conduire un composé antitumoral (un médicament, un composé radioactif, une toxine végétale ou bactérienne) dans la tumeur.

Aujourd'hui les antigènes cibles identifiés et les anticorps réalisés sont si nombreux qu'il est impossible de tous les tester cliniquement. Pour décider si un anticorps mérite d'être testé, on cherche s'il se lie plus aux tumeurs

qu'aux tissus normaux : on couple l'anticorps à un isotope radioactif de l'iode (l'iode 131), puis on l'injecte à des volontaires que l'on examine ensuite par des techniques d'imagerie médicale ; une biopsie précise l'accumulation de l'anticorps marqué dans la tumeur. Aucun antigène cible connu à ce jour n'étant exclusivement tumoral, les techniques d'imagerie sont cruciales dans l'évaluation de la quantité d'anticorps présents dans les tissus normaux.

La mise au point d'un traitement utilisant un anticorps est longue et coûteuse : voilà pourquoi la transformation

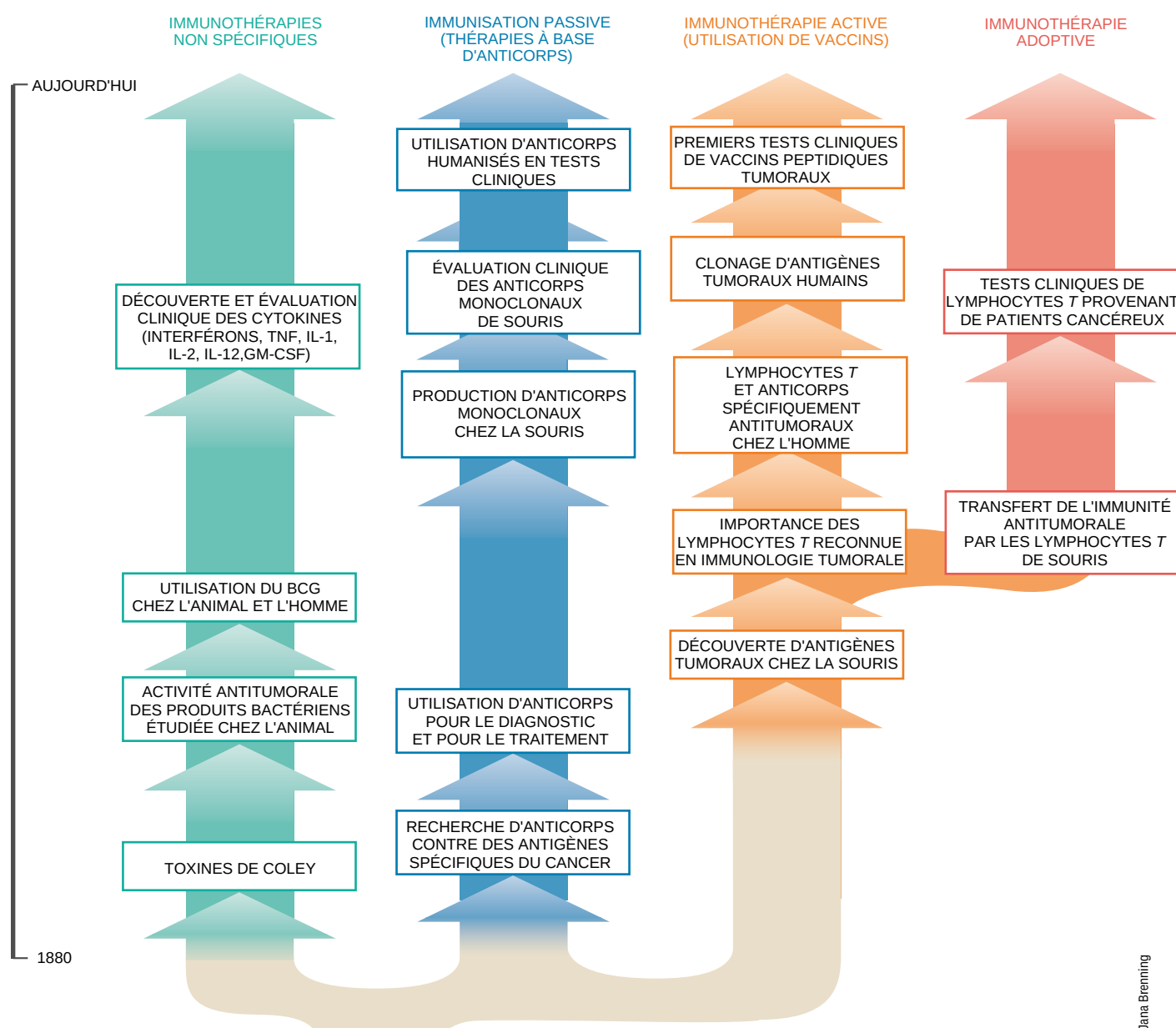
d'idées intéressantes en progrès cliniques est beaucoup plus lente que souhaitée. Avec Sydney Welt, nous étudions par exemple l'anticorps monoclonal murin A33, qui reconnaît un antigène exprimé par les cellules normales de l'intestin et par la plupart des cancers du côlon. Les tests cliniques ont montré que 0,01 pour cent de la quantité d'anticorps A33 marqué chimiquement ou radioactivement s'accumule dans la masse tumorale du cancer du côlon et qu'une proportion notable d'anticorps atteint le centre de la tumeur.

Ces résultats encourageants ont justifié le passage à l'étape suivante : les

essais cliniques à visée thérapeutique. Nous avons augmenté la radioactivité de l'anticorps, afin d'irradier et de détruire les cellules tumorales. Nous avons étudié deux questions fondamentales : les anticorps atteignant les cellules tumorales sont-ils assez nombreux pour détruire la tumeur, et quel est l'effet des anticorps radiomarqués sur les cellules normales du système digestif ?

Une seule dose d'anticorps était injectée, car les caractéristiques murines de l'anticorps provoquaient une réaction immunitaire qui neutralisait finalement l'anticorps (des injections de rappel sont

L'HISTOIRE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DES TUMEURS



Des agents antitumoraux transportés par des anticorps

Les anticorps se fixent sur des antigènes à la surface des cellules cancéreuses. Ils signalent ainsi ces cellules à d'autres composants immunitaires aptes à les détruire, ou déclenchent l'autodestruction des cellules marquées. Les anticorps peuvent également endommager les vaisseaux sanguins qui irriguent les tumeurs ou le tissu conjonctif qui les entoure. Ils peuvent neutraliser les facteurs de croissance (des substances nécessaires à la prolifération tumorale) ou transporter dans les tumeurs des composés toxiques :



LES ISOTOPES RADIOACTIFS tels l'iode 131 ou l'yttrium 99 tuent les cellules cancéreuses en endommageant leur ADN.

D'AUTRES TOXINES transportées par des anticorps peuvent atteindre la tumeur. Ainsi la ricine inhibe la synthèse des protéines et la croissance tumorale *in vitro*. D'autres toxines des bactéries et d'autres micro-organismes tuent également les cellules cancéreuses, et beaucoup de molécules cancérotoxiques (comme le CC1056 et les maytansinoïdes) sont plus efficaces quand elles sont couplées à un anticorps.



LES MÉDICAMENTS UTILISÉS en chimiothérapie atteignent souvent les tumeurs en quantités supérieures lorsqu'elles sont portées par des anticorps (elles sont donc plus efficaces).

LES ENZYMES qui transforment des «prodrogues» inoffensives en produits cytotoxiques sont acheminées dans les cellules tumorales par les anticorps. Comme ces enzymes n'activent les prodrogues que dans les tumeurs, elles n'endommagent pas les tissus sains.



LES DROGUES GÉNÉTIQUES sont variées. Les molécules d'ADN antisens bloquent la production de protéines dont les cellules cancéreuses ont besoin pour proliférer. D'autres gènes codent des protéines qui inhibent ou tuent les cellules cancéreuses. Ces gènes peuvent être directement couplés à des anticorps ou à des particules virales dont la surface porte des anticorps.

LES MOLÉCULES INFLAMMATOIRES, comme le TNF, d'autres molécules immunitaires ou des produits d'origine bactérienne peuvent provoquer une réaction inflammatoire qui détruit le tissu tumoral.

DES CELLULES IMMUNITAIRES, tels les lymphocytes T, peuvent détruire les tumeurs, si elles sont guidées par les anticorps.



inutiles, car le système immunitaire élimine le médicament avant qu'il n'atteigne la tumeur). Pourtant les tumeurs ont régressé chez certains patients.

Nous avons été surpris d'observer que l'anticorps n'endommage pas les cellules intestinales normales, malgré sa concentration notable dans ces tissus. Apparemment les cellules normales, contrairement aux cellules tumorales, excrètent rapidement l'anticorps, l'empêchant ainsi d'agir. Enfin une version humanisée de A33 est aujourd'hui testée cliniquement. Ainsi l'antigène a été identifié en 1982, la première étude clinique a commencé en 1988, les essais thérapeutiques en 1991, et les anticorps humanisés ont été injectés aux premiers patients en 1995.

Aujourd'hui la plus belle réussite est l'étude d'un anticorps qui reconnaît un antigène présent à la surface des lymphocytes B (les cellules immunitaires qui, une fois activées, produisent les anticorps) normaux ou cancéreux. À Boston, Stuart Schlossmann a décrit cet antigène cible, nommé CD20, qui est aujourd'hui étudié par de nombreuses équipes. Les résultats sont impressionnants : utilisé seul, l'anticorps fait régresser la tumeur ; associé à l'iode 131, il a une action renforcée et durable, sans provoquer d'effet secondaire. Ainsi, conformément aux espérances, les immunothérapies peuvent, dans certains cas, se fonder sur un antigène cible exprimé par les cellules normales.

Comme la plupart des thérapies expérimentales du cancer, l'immunothérapie est testée chez des personnes dont la maladie est avancée. Toutefois ces méthodes seraient plus efficaces si elles étaient utilisées plus tôt. À l'Université de Munich, Gert Riethmüller a étudié l'effet de l'anticorps monoclonal 17.1A sur les cancers colorectaux à des stades précoces. Le traitement a été administré dès l'exérèse chirurgicale des tumeurs. Malgré l'opération, les malades risquent normalement de rechuter à cause des cellules résiduelles. G. Riethmüller a montré que les personnes traitées avec l'anticorps ont un pronostic amélioré. Le traitement des cellules cancéreuses qui ont échappé à l'intervention chirurgicale (ou qui se sont dispersées dans l'organisme) représentera sans aucun doute une des indications de l'immunothérapie.

Des vaccins prometteurs

Dans les immunothérapies que nous avons considérées, les anticorps injectés sont produits chez les animaux ;

à l'avenir, ils pourraient être synthétisés *in vitro*. Toutefois, quel que soit le type de préparation retenu, l'immunothérapie est passive : les molécules immunitaires ne sont pas produites par

les patients, mais leur sont injectées. Les vaccins, au contraire, sont des traitements actifs : ils provoquent une réaction immunitaire chez les personnes traitées.

L'analyse des réactions antitumorales

Pourquoi les cellules cancéreuses qui portent des antigènes étrangers ne sont-elles pas éliminées systématiquement par le système immunitaire ? Habituellement, lorsque des cellules, par exemple infectées par un virus, contiennent des protéines différentes des composants du «soi», elles sont reconnues par certains lymphocytes *T* CD8, qui se divisent, puis se différencient et tuent les cellules infectées. Les expériences *in vitro* ont montré que les cellules tumorales sont sensibles à cette destruction par des lymphocytes *T* cytotoxiques. Pourtant, les régressions spontanées de tumeurs sont exceptionnelles chez les personnes souffrant de cancer.

De nombreuses explications à ce phénomène ont été avancées (voir le tableau de la page 114), mais, si chacune s'applique dans un modèle expérimental de cancer, chez l'animal, on ignore généralement laquelle est valable dans les divers cancers humains. Cela gêne le développement de thérapies efficaces : une tumeur qui échappe à la réaction immunitaire par perte d'antigène ne répondra pas aux mêmes types de traitements qu'une tumeur qui produit des molécules immunosuppressives.

Afin de répondre à la question, nous avons mis au point, dans le laboratoire dirigé par Philippe Kourilsky à l'Institut Pasteur, une nouvelle approche pour l'analyse des réactions antitumorales. Cette méthode, nommée immunoscope, repose sur des techniques de biologie moléculaire, essentiellement la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) : on détermine la distribution des réarrangements pour les gènes qui codent les récepteurs des lymphocytes *T* (ces gènes sont constitués de sous-unités réarrangées de manières très diverses au cours de la maturation des lymphocytes). L'originalité de la méthode tient notamment au fait qu'elle per-

met de mesurer environ 2 000 paramètres d'une façon largement automatisable, de sorte qu'on peut l'appliquer à un grand nombre d'échantillons. Un de ses principaux avantages par rapport aux techniques classiques d'analyse des cellules cytotoxiques est qu'elle permet de détecter, avec une très grande sensibilité, des cellules spécifiques des tumeurs dans n'importe quel tissu, indépendamment de l'état fonctionnel de ces cellules et sans imposer des étapes de culture *in vitro*. Elle permet aussi d'évaluer l'état d'activité des cellules immunitaires dans ces tissus, grâce au dosage des ARN messagers de cytokines. Son champ d'application dépasse d'ailleurs largement le domaine de l'immunité antitumorale.

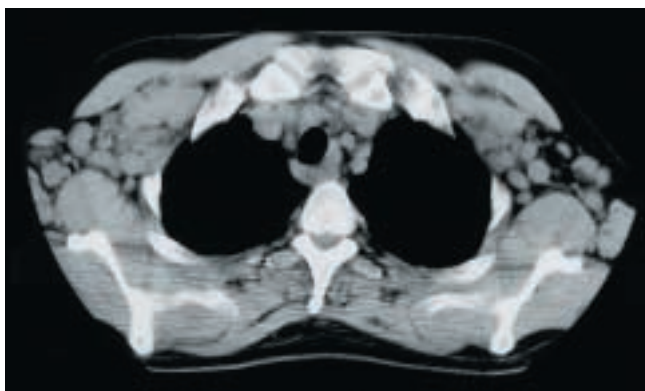
Appliquée chez la souris, cette méthode a fourni des résultats inattendus. On sait, de longue date, immuniser des souris contre certaines lignées tumorales, telles que le mastocytome P815. Si l'on inocule à ces souris vaccinées des cellules tumorales par voie sous-cutanée, un nodule apparaît au site d'injection, mais il est bientôt infiltré par de nombreuses cellules immunitaires, et régresse, puis disparaît. Parmi ces cellules infiltrantes, on observe notamment des lymphocytes *T* cytotoxiques, spécifiques de cette souche tumorale, qui sont les principaux artisans de la destruction de la tumeur. La même souche tumorale, inoculée à une souris non vaccinée, provoque l'apparition d'une tumeur dont la croissance est régulière et qui provoque la mort de l'animal. Pourtant, nous avons observé que ces tumeurs en croissance sont également infiltrées par des cellules *T* spécifiques de la tumeur, apparemment identiques à celles qui détruisent les tumeurs rejetées.

Cette observation suggère que ces lymphocytes potentiellement cyto-

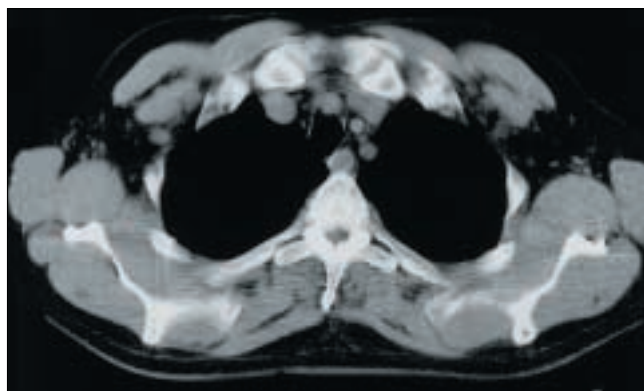
toxiques pourraient présenter des différences fonctionnelles majeures, selon les conditions dans lesquelles elles rencontrent l'antigène tumoral – il est même concevable que ces cellules, au lieu d'un rôle de destruction, puissent jouer un rôle de protection des cellules cancéreuses, hypothèse proposée il y a longtemps, mais que nous sommes désormais en mesure de vérifier expérimentalement. Nous étudions également le rôle que jouent les cellules immunitaires dites non spécifiques, tels les macrophages, les cellules NK, les granulocytes, prépondérantes dans la réaction précoce contre la tumeur, et qui orientent probablement la réaction finale.

Chez l'homme, l'immunoscope constitue un outil de choix pour le suivi des protocoles d'immunothérapie. Nous l'utilisons en collaboration avec des cliniciens pratiquant en France des essais cliniques d'immunothérapie de divers cancers, à l'Institut Curie ou à l'Institut Gustave Roussy notamment, ainsi qu'à l'étranger. On peut en effet, à partir de prélèvements sanguins successifs, mesurer rapidement la taille de la population d'un ou plusieurs clones de cellules cytotoxiques spécifiques de la tumeur, ce qui permet de savoir si les traitements ont, ou non, induit une multiplication de ces cellules. L'analyse de tumeurs excisées chirurgicalement, ou même de biopsies, peut aussi fournir de précieuses indications sur la nature des lymphocytes *T* infiltrants et sur l'état immunologique du patient. De telles informations seront sans doutes utiles pour aider à évaluer les approches d'immunothérapie, de plus en plus prometteuses, qui font aujourd'hui l'objet d'essais cliniques.

J.-P. LEVRAUD et Ch. PANNETIER
Unité de biologie moléculaire
du gène – Institut Pasteur, Paris



3. LE TORSE d'un malade âgé de 41 ans, avant et après traitement d'un lymphome par une radioimmunothérapie à l'aide d'anticorps anti-CD20, apparaît en coupe transversale sur ces images obtenues par tomographie par rayons X. Les deux gros disques noirs correspon-



dent aux poumons. Malgré trois chimiothérapies, le cancer restait actif, comme le montrent les nodules lymphatiques importants de l'image de gauche. Après un seul traitement immunologique, les traces de maladie ont disparu (vue de droite).

Les premières tentatives de vaccination contre le cancer datent des débuts de l'immunologie. Depuis ces temps reculés, les médecins ont injecté des cellules malignes à des centaines de malades ; on irradiait ces cellules, prélevées aux malades eux-mêmes ou à des personnes en bonne santé, afin

d'éviter une prolifération ultérieure. Malgré quelques résultats encourageants, cette vaccination a des inconvénients. Notamment, on n'a aucun moyen de contrôler l'effet du vaccin sur le système immunitaire. Quand on cherche des vaccins contre des maladies infectieuses, telle la poliomyélite,

on détermine l'efficacité des préparations obtenues en analysant les anticorps produits par l'organisme. Encore récemment, cette évaluation était impossible dans le cas des antigènes tumoraux ; aussi ne pouvait-on savoir pourquoi le traitement est efficace dans certains cas, et pas dans d'autres. Les

Les vaccins contre le cancer chez l'homme

Les vaccins antitumoraux servent à activer les lymphocytes T et d'autres composants immunitaires, afin de détruire les tissus malins.

Les cellules cancéreuses

Des cellules cancéreuses inactivées et leurs extraits stimulent parfois le système immunitaire. Les cellules cancéreuses à qui l'on fait sécréter des cytokines telles que l'IL-2 ou le GM-CSF peuvent également stimuler la réaction immunitaire contre les tumeurs. Les cellules à qui l'on fait synthétiser des molécules de stimulation comme le B-7 augmentent la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T.

Les peptides

On utilise des peptides tumoraux, c'est-à-dire des fragments de protéines tumorales, afin d'amplifier les réactions immunitaires.

Les protéines

Les cellules présentatrices d'antigènes incorporent les protéines tumorales injectées et les dissocient en peptides qui sont reconnus par les lymphocytes T.

Les cellules dendritiques

On isole du sang ces cellules présentatrices d'antigènes, on les met en contact avec des peptides tumoraux, on les modifie afin de leur faire produire les protéines tumorales, puis on les réinjecte.

Les gangliosides

L'homme produit des anticorps contre ces molécules (telle GM2) qui sont exprimées à la surface des cellules tumorales. Des essais cliniques ont montré que les patients atteints de mélanome et ayant des anticorps anti-GM2 ont un meilleur pronostic.

Les protéines de choc thermique

Ces constituants cellulaires se lient normalement à des peptides. L'injection de protéines de choc thermique isolées de tumeurs augmente l'immunité antitumorale chez la souris.

Les vecteurs viraux et bactériens

On introduit les gènes codant des antigènes tumoraux dans le génome viral ou bactérien. Ces virus ou bactéries génétiquement modifiés provoquent, après injection, une réaction immunitaire contre eux-mêmes et contre les produits étrangers qu'ils expriment.

L'ADN et l'ARN

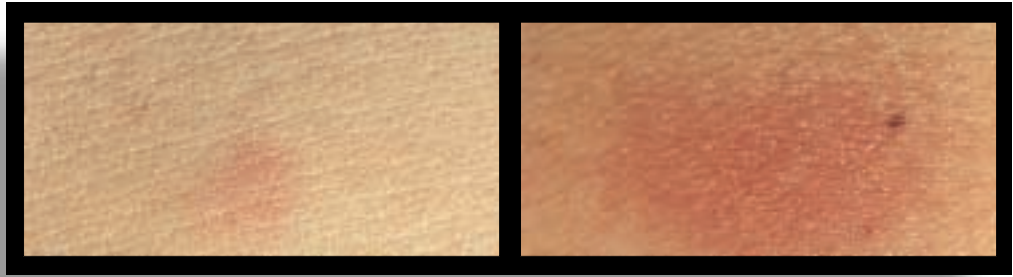
Les fragments d'acides nucléiques codant des antigènes tumoraux induisent la production de ces antigènes par les cellules normales.

progrès des dernières décennies ont donné des bases scientifiques fermes à la recherche de vaccins anticancéreux.

L'histoire des vaccins modernes commence dans les années 1940, avec une découverte fondamentale en immunologie tumorale : dans une tumeur induite chez la souris par des virus ou par des carcinogènes chimiques, les cellules portent des antigènes capables d'immuniser d'autres souris (de même souche) contre la transplantation de ces mêmes tumeurs. L'exploration de cette observation montra que les lymphocytes *T* (des cellules immunitaires) provenant d'un animal immunisé protègent un animal de même souche contre des cellules tumorales qu'on introduit dans son organisme. D'autre part, ces mêmes cellules tuent les cellules tumorales *in vitro*. En revanche, les anticorps produits par l'immunisation sont dépourvus de ces deux activités de transfert de l'immunité et de destruction des cellules tumorales.

Obtiendrait-on des réactions immunitaires comparables avec des malades ? Pour des raisons éthiques et pratiques, les méthodes utilisées avec des souris sont inapplicables à l'homme. Aussi nous nous sommes intéressés aux réactions immunitaires analysables *in vitro*. Plus spécifiquement, nous avons choisi d'étudier les cellules provenant de mélanomes, en partie parce qu'on les cultive facilement *in vitro*. Pendant plus de dix ans, nous avons cherché, chez des personnes atteintes de mélanomes, des lymphocytes *T* ou des anticorps qui réagissaient contre leurs propres cellules tumorales. Nous avons constaté que la faible proportion de malades qui présentent de telles réactions bénéficient d'une évolution clinique plus favorable que les autres.

Puis il fallait isoler les antigènes tumoraux qui avaient été identifiés, afin de savoir s'ils pourraient être utilisés dans un vaccin. Thierry Boon et ses collègues de l'Institut Ludwig, à Bruxelles, ont mis en évidence deux catégories principales d'antigènes



Avec l'autorisation de Alexander Knuth Northwest Hospital, Francfort

4. DES TESTS CUTANÉS indiquent si le système immunitaire d'un individu reconnaît les protéines présentes à la surface de cellules cancéreuses. Une irritation de la peau (réaction d'hypersensibilité retardée) est le signe d'une reconnaissance. La réaction cutanée initiale (à gauche) d'une personne souffrant d'un méla-

nome s'est accentuée après l'injection d'une cytokine qui stimule le système immunitaire, la GM-CSF (à droite). La réponse ressemble à celle du test à la tuberculine, que l'on pratique après la vaccination contre la tuberculose, afin de contrôler l'efficacité du vaccin.

tumoraux qui provoquent une réaction des lymphocytes *T* chez les personnes atteintes de mélanomes : la première comporte des antigènes nommés *MAGE*, *BAGE* et *GAGE*, produits par les cellules tumorales, mais pas par les cellules normales (à l'exception de celles de testicule) ; la seconde catégorie, à laquelle appartiennent la tyrosinase et *Melan A*, est composée d'antigènes de « différenciation » qui sont exprimés par les cellules de mélanomes et par leurs progéniteurs normaux, les mélanocytes.

Les lymphocytes *T* ne « voient » pas l'ensemble de la protéine antigénique sur les cellules cancéreuses, mais seulement des fragments de celle-ci. En effet, les protéines antigéniques sont associées, à la surface des cellules, à des antigènes dits d'histocompatibilité. Grâce à la méthode de T. Boon, la liste des protéines et des peptides (des enchaînements d'acides aminés plus petits que les protéines) répertoriés comme antigènes tumoraux s'allonge. Toutes ces molécules pourraient être à la base de vaccins ; d'autres devraient bientôt s'ajouter à leur liste.

Les nombreuses études des modifications génétiques qui se produisent dans les cellules cancéreuses ont donné des informations originales sur les antigènes tumoraux : toute modification cancéreuse reconnue par le système immunitaire est pain béni pour les immunocancérologues. Les protéines anormales qui sont produites lorsque des mutations génétiques changent des gènes normaux en gènes du cancer sont ainsi des cibles intéressantes. On connaît aujourd'hui de nombreux

gènes modifiés lors des cancers : oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (voir *L'apparition des cancers*, par Robert Weinberg, page 34). Naturellement les cancers humains causés par des virus, tel celui du col de l'utérus, sont des cibles privilégiées de traitement par des vaccins.

Comme les traitements par les anticorps monoclonaux, les vaccins envisageables sont trop nombreux pour être tous testés. Les études des vaccins contre les maladies infectieuses guideront les choix, mais beaucoup d'inconnu subsiste. Les vaccins réalisés avec des cellules cancéreuses entières, modifiées génétiquement ou non, céderont probablement la place à des préparations contenant des antigènes tumoraux spécifiques : quelques vaccins à base de peptides, de préparation plus simple, ont donné de bons résultats, lors des premiers tests cliniques. Certains immunologistes pensent que les protéines totales seraient plus efficaces, parce qu'elles présenteraient plusieurs séquences antigéniques au système immunitaire, mais les médecins attendent impatiemment la production de grandes quantités d'antigènes tumoraux purs, tels *MAGE*, *Melan A* ou la tyrosinase.

L'immunothérapie adoptive

Une nouvelle approche, l'immunothérapie adoptive, est également à l'étude. Il s'agit de stimuler *in vitro* des lymphocytes *T* en les mettant en contact avec des cellules tumorales ou avec des antigènes, puis, après avoir provoqué leur prolifération, de les injecter à des

Comment les tumeurs échappent à l'attaque immunitaire

Par transformation

Attaquées par le système immunitaire, les cellules tumorales engendrent constamment des descendants à qui il manque des caractéristiques qui les montreraient au système immunitaire. Ainsi les lymphocytes *T*, d'autres cellules destructrices ou les anticorps ne peuvent plus bloquer la prolifération de ces cellules. Ce phénomène d'immunosélection conduit à des cellules tumorales qui n'ont pas d'antigènes tumoraux ou d'antigènes d'histocompatibilité. Parfois les cellules tumorales manquent également de molécules qui activent les lymphocytes *T* ou des molécules qui participent à la réaction aux cytokines, tel l'interféron gamma, qui favorise la destruction des cellules tumorales.

Par suppression de la réaction immunitaire

Les cellules tumorales peuvent diminuer ou abolir les réactions immunitaires dirigées contre elles, en produisant des immunodépresseurs efficaces, comme le TGF- β .

Par débordement du système immunitaire

Les cellules tumorales peuvent proliférer si rapidement que la réaction immunitaire n'est pas assez rapide pour juguler la croissance cancéreuse.

Par une protection physique

Les réactions immunitaires sont faibles, voire nulles, dans certaines parties de l'organisme, tel le cerveau. Aussi une tumeur en ces endroits se développe impunément. L'épaississement du tissu conjonctif protège également les cellules tumorales.

Par leur discrétion

Les cellules tumorales peuvent se développer sans provoquer de réaction.

malades. Les lymphocytes *T* transmis entre deux individus sont généralement rejetés, contrairement aux cellules de souris transmises entre animaux de même souche. Aussi les malades sont-ils à la fois donneurs et receveurs de leurs propres lymphocytes *T*. Évaluée cliniquement par Steven Rosenberg, à l'Institut américain de cancérologie, l'immunothérapie adoptive est très étudiée par des équipes qui cherchent à la rendre plus efficace, moins coûteuse et plus rapide à mettre en œuvre.

Elle semble surtout utile contre les infections et les cancers viraux, chez des personnes dont le système immunitaire a été affaibli par la maladie et les traitements. Ainsi on traite certaines leucémies en tuant toutes les cellules cancéreuses par chimiothérapie ou par radiothérapie, avant de procéder à une greffe de moelle osseuse; toutefois l'immunodépresseion qui résulte du traitement rend les malades très sensibles aux infections, telle celle que cause le cytomégalo-virus. Apparemment des injections de lymphocytes *T* spécifiques

du cytomégalo-virus réduisent le risque d'infection par ce virus chez les patients greffés. En outre, l'injection de lymphocytes provenant de donneurs sains fait régresser de façon spectaculaire les lymphomes d'origine virale qui se déclenchent chez les personnes transplantées : ces cellules étant épargnées par les drogues immunodépresseives, elles restent capables de s'attaquer aux cellules de lymphomes.

Malgré les espoirs que suscité l'immunothérapie, les traitements immu-

nologiques du cancer sont difficiles, car les cellules cancéreuses échappent de diverses façons au système immunitaire (voir le tableau ci-contre).

Pour combattre le cancer, on devra donc l'attaquer sur plusieurs fronts. On utilisera, par exemple, des vaccins dirigés contre plusieurs antigènes simultanément (vaccins polyvalents), des traitements où l'injection d'anticorps épaulera une stimulation immunitaire par des vaccins, et des combinaisons d'immunothérapies (spécifiques ou non) avec d'autres types de traitements.

Les cancérologues devront se préoccuper des effets secondaires des traitements, telles les atteintes aux cellules normales mentionnées précédemment. De surcroît, on sait que certaines maladies «auto-immunes» se déclenchent lorsque le système immunitaire attaque les cellules normales de l'organisme. Des polyarthrites rhumatoïdes, des scléroses en plaque et certaines maladies rénales sont peut-être la rançon d'une vaccination efficace contre le cancer.

Au cours de la longue histoire de l'immunologie tumorale, les chercheurs ont tant de fois espéré, et ils ont été si souvent déçus, que nous sommes aujourd'hui très prudents. En revanche, tant de possibilités nouvelles sont prometteuses que l'espoir de trouver enfin de puissantes thérapies immunologiques se renforce chaque jour.

Ces traitements produiront peut-être des guérisons, mais les cancérologues seraient déjà heureux si le cancer devenait seulement une maladie chronique, contrôlable durant toute la vie du patient. L'idéal ne serait pas atteint, mais quelle différence pour les personnes qui sont aujourd'hui incurables!

Lloyd OLD dirige le Centre cancérologique Ludwig, à New York.

T. BOON et al., *Tumor Antigens Recognized by T Lymphocytes*, in *Annual Review of Immunology*, sous la direction de W.E. Paul, C.G. Fathman et J. Metzger, vol. 12, pp. 337-366, 1994.

U. SAHIN et al., *Human Neoplasms Elicit Multiple Specific Immune Responses in the Autologous Host*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*,

vol. 92, n° 25, pp. 11810-11813, 5 décembre 1995.

Biologic Therapy of Cancer, sous la direction de V.T. DeVita et al., Lippincott-Raven, 1994.

J.P. MACH, *Monoclonal Antibodies*, in *Oxford Textbook of Oncology*, vol. 1, sous la direction de J. Peckham, et al., Oxford University Press, 1995.

Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies, sous la direction de David M. Goldenberg, CRC Press, 1995.

