



Canberra

6. À LA SUITE DES ATTENTATS DU 11 SEPTEMBRE 2001, des milliers de portiques de détection de radioactivité fonctionnant à base d'hélium 3 ont été installés aux États-Unis et ailleurs. Les réserves américaines d'hélium 3 se sont alors effondrées, provoquant une pénurie de cet isotope et une hausse vertigineuse de son prix.

réfrigérateurs à dilution, qui permettent d'obtenir des températures proches du zéro absolu et qui ne peuvent fonctionner que grâce à l'hélium 3, sont arrêtés ou attendent une hypothétique livraison de gaz pour démarrer.

Comme le souligne Henri Godfrin, chercheur du CNRS à Grenoble et spécialiste des recherches aux ultrabasses températures, l'hélium 3 sert de fluide cryogénique afin d'atteindre des températures très proches du zéro absolu, de l'ordre d'une centaine de microkelvins. Des températures indispensables notamment à la sensibilité de détecteurs de particules cosmiques destinés à traquer la matière noire et l'énergie noire, dont on pense qu'elles constituent la plus grande partie de l'Univers. H. Godfrin, comme d'autres chercheurs de sa spécialité, recycle l'hélium 3 dont il dispose. Certaines équipes en empruntent dans le cadre de collaborations avec d'autres instituts. L'hélium 3 étant un isotope stable, on peut le rendre à son propriétaire une fois les travaux terminés.

La recherche en imagerie médicale reste le dernier secteur, en dehors de la sécurité des États-Unis, à bénéficier de quelques privilèges en matière d'approvisionnement. Inhalé par le patient, l'hélium 3 (après polarisation magnétique) permet d'obtenir des images intéressantes des voies respiratoires des poumons, par la technique d'ima-

gerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Cette technique d'IRM sur l'hélium 3 n'en est toutefois pas encore au stade clinique, et n'est pas incontournable.

Recherches bloquées et avenir incertain

Aujourd'hui, il est devenu presque impossible de lancer de nouvelles recherches nécessitant de l'hélium 3. Il est même simplement trop coûteux de l'envisager. Des efforts sont par conséquent portés sur un meilleur recyclage de cet isotope et sur une recherche d'alternatives possibles. Le gouvernement américain a sollicité les industriels pour fournir un nouveau matériel de détection de matières nucléaires fonctionnant sans hélium 3. Mais le choix est limité. Le seul autre matériau qui permet de détecter efficacement des neutrons est le bore. Une autre option est un matériau scintillant tel que le lithium 6, qui émet de la lumière lorsque les neutrons absorbés créent des particules chargées. Des détecteurs prototypes utilisant le bore 10 ont montré que l'on pouvait atteindre un assez haut niveau de détection des neutrons, et le gouvernement américain devrait prendre une décision définitive prochainement.

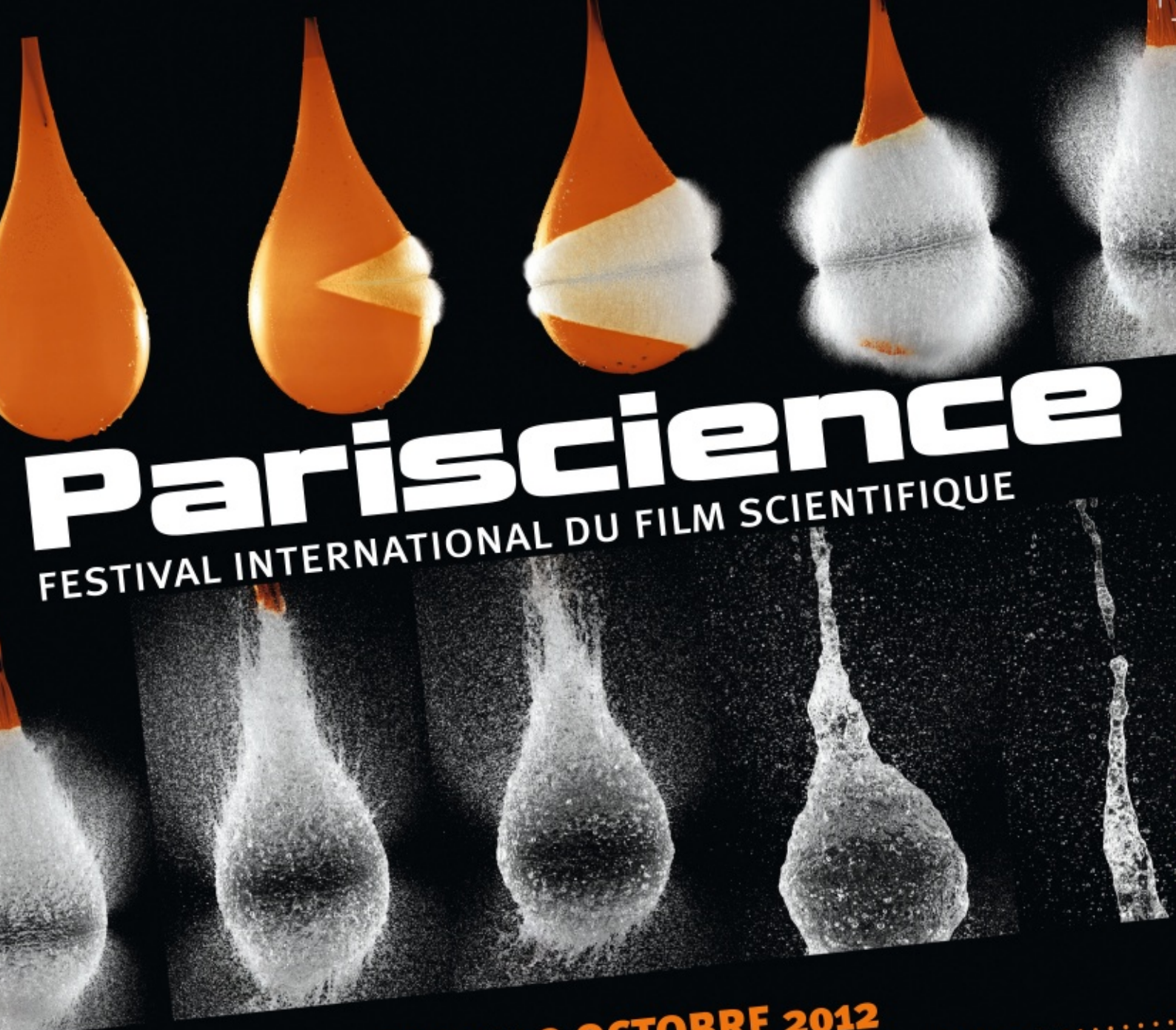
Toutefois, même si les futurs détecteurs de neutrons fonctionneront sans

hélium 3, l'offre globale de cet isotope restera probablement inférieure aux besoins des scientifiques – 65 000 litres par an, alors que sa production est actuellement de 10 000 à 20 000 litres par an, selon une étude du ministère américain de l'Énergie (*Department of Energy*). L'urgence est donc maintenant d'augmenter la production.

Aux États-Unis, le recyclage et la purification du tritium contenu dans les ogives nucléaires devraient produire 8 000 à 10 000 litres d'hélium 3 par an, alors que les besoins américains seuls sont estimés à 13 000-15 000 litres par an ! Un supplément provenant du site de stockage de Savannah River, en Caroline du Sud, site de traitement des matériaux nucléaires, devrait fournir environ 10 000 litres, mais de façon ponctuelle.

Quelles sont alors les autres alternatives ? L'une serait de faire appel à des accélérateurs de particules. On peut en effet créer de nouveaux isotopes grâce à des collisions très énergétiques. La spallation nucléaire est ainsi une réaction nucléaire dans laquelle un noyau atomique est frappé par une particule incidente (neutron, proton, etc.) ou une onde électromagnétique de grande énergie. Par la violence de l'impact (énergie mise en jeu), le noyau cible se brise en produisant des jets de particules plus légères : neutrons, protons, ou noyau léger de deutérium ou d'hélium... mais cette solution n'est ni facile à mettre en œuvre ni bon marché.

Certains proposent même l'exploitation minière de la Lune. En effet, les missions *Apollo* ont ramené des roches dont l'analyse a montré qu'elles contenaient de l'hélium 3. D'où provient-il ? Le Soleil expédie dans l'espace interplanétaire, sous forme de « vent solaire », des particules – surtout des protons, des électrons et des noyaux d'hélium 3. En passant au voisinage de la Terre, ce vent solaire est dévié par le bouclier magnétique terrestre. Sur la surface lunaire, il s'accumule. Les scientifiques estiment qu'environ un million de tonnes d'hélium 3 se trouvent sur la Lune. Les Chinois envisageraient d'établir une base lunaire en 2024 et de commencer à extraire l'hélium 3 dès l'année suivante, si tant est que la technologie nécessaire soit mise au point d'ici là... Il reste qu'à ce jour, pour de nombreux scientifiques utilisateurs d'hélium 3, l'avenir reste incertain. Davantage encore que pour ceux d'hélium 4. ■



Pariscience

FESTIVAL INTERNATIONAL DU FILM SCIENTIFIQUE

8^E EDITION . DU 4 AU 9 OCTOBRE 2012

Jardin des Plantes
Muséum national
d'Histoire naturelle

Entrée gratuite

Réservation conseillée sur
www.pariscience.fr

Six jours de projections, de débats, de rencontres
et de découvertes... pour le grand public et les scolaires.

Six prix décernés, dont le Prix Pierre-Gilles de Gennes
doté par le CNRS, remis au film qui valorise le mieux
la recherche et la diffusion des connaissances.

Des films en compétition, un hommage à Albert Jacquard,
des séances spéciales (« L'eau, l'or bleu », « Science et racisme »)...

MAIRIE DE PARIS

universcience

SCIENCES
SUR SEINE

PROCIREP

arte



Inserm

SCIENCES
AVENIR

SCIENCE

île de France

cnes

Quotidien

Le Monde

Nature
& Découvertes

Le Monde



Muséum
national
d'Histoire
naturelle





Système immunitaire contre cancer

Eric von Hofe

Et si notre meilleur allié contre le cancer était... notre propre organisme ? Des traitements visant à apprendre au système immunitaire à reconnaître et à combattre les tumeurs sont en cours de développement.

Depuis les années 1970, les cancérologues proposent à leurs patients trois traitements principaux : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces traitements, agressifs pour l'organisme, ont été peu à peu perfectionnés, afin d'atténuer leurs effets secondaires et d'augmenter leur efficacité. En outre, de nouveaux médicaments ciblés, tel *Herceptin*, sont apparus. Ils attaquent seulement les cellules cancéreuses, tandis que la chimiothérapie détruit toutes les cellules à croissance rapide (ce qui explique notamment qu'elle fasse tomber les cheveux). Pour le groupe des cancers invasifs (qui ne restent pas localisés), le taux moyen de survie à cinq ans est passé de 50 à 66 pour cent au cours des 40 dernières années. Malgré ces progrès, de nombreuses personnes qui passent ce cap ont une durée de vie diminuée.

Les chercheurs considèrent depuis longtemps qu'une piste de traitement prometteuse consiste à inciter le système immunitaire à mieux combattre les tumeurs. Toutefois, des décennies d'efforts se sont soldées par une succession d'échecs. Dans les années 1980, par exemple, on pensait que des molécules du système immunitaire nommées interférons pouvaient stimuler les défenses de l'organisme au point de guérir la plupart, voire la totalité, des cancers, mais l'espoir s'est vite évanoui. Aujourd'hui, si les interférons sont employés pour traiter certains cancers, ils n'ont pas l'efficacité et la polyvalence espérées. Durant les années 2000, de nombreux essais cliniques ont testé différentes approches fondées sur des vaccins (des substances visant à stimuler le système immunitaire du malade), mais sans succès. On commençait à croire que cette piste n'aboutirait jamais...

Pourtant, en 2010, un succès a enfin été obtenu : la FDA (*Food and Drug Administration*), l'Administration américaine qui délivre les autorisations de mise sur le marché des médicaments et des produits alimentaires, a validé le premier vaccin destiné au traitement du cancer (il n'est pas autorisé en Europe pour l'instant). Nommé *Provenge*, il ne guérit pas le cancer, mais, associé à une chimiothérapie, il allonge de plusieurs mois la vie d'hommes atteints d'un cancer avancé de la prostate.

Pour développer ce vaccin, les scientifiques ont réexaminé la façon dont le système immunitaire agit contre les cellules cancéreuses et celle dont les tumeurs se défendent contre ses attaques. Aujourd'hui, les cancérologues affichent un optimisme prudent sur leur capacité à développer des traitements immunostimulants spécifiques, utilisables en même temps que la chirurgie.



Dan Saelinger

gie, la chimiothérapie et la radiothérapie, avec des effets secondaires guère plus graves qu'un mauvais rhume.

Beaucoup d'entre nous se concentrent sur les vaccins thérapeutiques. Ceux-ci diffèrent de la plupart des vaccins usuels, dits préventifs, qui empêchent certaines infections dont les conséquences peuvent être graves (rougeole, hépatite B, poliomyélite, etc.). En effet, les vaccins thérapeutiques anticancéreux apprennent à l'organisme à reconnaître et à détruire les cellules tumorales présentes dans ses tissus.

La plupart des vaccins préventifs entraînent une simple réaction fondée sur les anticorps, efficace contre de nombreux types d'infections. Les anticorps sont des molécules qui se fixent sur les agents pathogènes, tels les virus de la grippe, et les empêchent d'infecter les cellules. Toutefois, de telles réactions ne sont en général pas assez puissantes pour détruire des cellules cancéreuses. Pour ce faire, le système immunitaire doit stimuler un groupe de cellules nommées lymphocytes T. Ces derniers se répartissent en deux types principaux, distingués par leurs récepteurs (des protéines situées sur leurs membranes externes). Les lymphocytes qui seraient les plus efficaces pour détruire les cellules cancéreuses présentent des récepteurs dits CD8 (on les nomme CD8+). Le second type est constitué des lymphocytes CD4+, qui portent des récepteurs CD4.

L'idée d'un vaccin contre le cancer n'est pas nouvelle. À la fin du XIX^e siècle, le chirurgien américain William Coley a cherché un tel vaccin, après avoir été informé de cas de rémissions ayant suivi des infections potentiellement mortelles chez des cancéreux. Pour simuler ces infections sans risque, Coley a chauffé un mélange de deux souches de bactéries mortelles, de façon à les tuer pour les rendre inoffensives, puis l'a injecté à des patients. La préparation déclenchait de fortes fièvres, que Coley prolongeait par des injections quotidiennes. Il constata que la survie à long terme était supérieure chez les cancéreux ayant reçu sa préparation.

Une idée qui remonte à plus d'un siècle

Il émit l'hypothèse que les fortes fièvres de ses patients suractivaient leur système immunitaire affaibli, de sorte qu'il reconnaissait et attaquait les tumeurs. Il avança, de façon en partie justifiée, que sa préparation était une sorte de vaccin contre le cancer.

On utilisa quelque temps cette préparation, qu'on nomma toxine de Coley, contre divers cancers. Mais dans les années 1950, des médecins ont commencé à obtenir de meilleurs résultats avec la chimiothérapie. La toxine de Coley cessa alors d'être employée et la recherche de vaccins contre le cancer connut un coup d'arrêt.

L'ESSENTIEL

- Les traitements classiques du cancer (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) ont amélioré la survie des malades, mais beaucoup ne sont pas guéris.
- On cherche à stimuler leur système immunitaire pour qu'il combatte les tumeurs, une technique nommée immunothérapie.
- De nombreux essais ont échoué, mais une nouvelle génération de produits est en cours de développement. L'un d'eux est déjà commercialisé aux États-Unis.

Cependant, l'étude du système immunitaire et de son éventuel rôle dans le cancer s'est poursuivie. Le biologiste allemand Paul Ehrlich avait suggéré en 1909 que le système immunitaire surveille et détruit en permanence les nouvelles cellules cancéreuses et, peu à peu, les chercheurs ont accumulé des preuves en faveur de cette théorie, dite de la surveillance immunitaire. En particulier, dans les années 1960, ils ont montré que le nombre de mutations spontanées dans les cellules humaines devrait entraîner bien plus de tumeurs malignes qu'on ne l'observe. D'une façon ou d'une autre, l'organisme décèle et détruit régulièrement des cellules cancéreuses.

Les preuves d'une réaction immunitaire

Même lorsqu'une tumeur résistait à l'éradication et s'implantait, le système immunitaire semblait continuer à la combattre, mais avec moins d'efficacité. En outre, on constata que les tumeurs étaient souvent infiltrées par des cellules immunitaires. D'autres expériences ont montré qu'à mesure de sa croissance, une tumeur libérait de plus en plus de substances qui supprimaient les lymphocytes *T*. Dès lors, comment renforcer l'efficacité de ces lymphocytes, capables d'éradiquer la tumeur ?

Une équipe de l'Institut américain du cancer (NCI, ou *National Cancer Institute*) a trouvé un début de réponse en 2002 : elle a montré que les lymphocytes *T* du type CD4+ sont essentiels pour que la réponse anticancéreuse soit efficace. Ce sont un peu les généraux du système immunitaire : ils donnent les ordres aux fantassins, qui, dans ce scénario, sont les lymphocytes *T* de type CD8+, chargés de détruire les cellules tumorales.

L'équipe américaine, dirigée par Steven Rosenberg, a prélevé des lymphocytes *T* des deux types chez 13 patients présentant un mélanome avancé (un cancer de la peau ou des muqueuses), dont les tumeurs s'étaient développées dans tout l'organisme. Les chercheurs ont « activé » sélectivement les lymphocytes prélevés, en leur présentant des fragments de cellules de mélanome, pour qu'ils attaquent ces cellules. Ils ont ensuite cultivé de grandes quantités de ces lymphocytes, puis les ont réinjectés aux patients. Cette

Les recherches sur la stimulation du système immunitaire pour lutter contre le cancer ont commencé il y a plus de 120 ans.

Les années 1890

William Coley stimule le système immunitaire de patients cancéreux en leur injectant des mélanges de bactéries détruites.

1975

On crée des anticorps dits monoclonaux, capables de reconnaître précisément des fragments de pathogènes ou de tumeurs.

1909

Paul Ehrlich suggère que le système immunitaire peut empêcher le développement de tumeurs.



AP Photo

approche, nommée immunothérapie adoptive, est une sorte d'autotransplantation

de cellules immunitaires, artificiellement modifiées hors du corps ; elle diffère de la vaccination, qui suppose la création par le système immunitaire de ses propres cellules sélectives au sein de l'organisme.

Les traitements antérieurs d'immunothérapie adoptive, qui n'utilisaient que des lymphocytes CD8+, avaient échoué, mais l'ajout de lymphocytes CD4+ au mélange a conduit à la régression des tumeurs chez six malades. La plupart des patients ont ressenti des symptômes grippaux temporaires dus à leur traitement. Quatre d'entre eux ont aussi souffert d'une réaction auto-immune complexe, ayant dépigmenté en partie la peau.

Les résultats ont montré qu'il est possible de stimuler artificiellement une réponse immunitaire exploitant les lymphocytes *T*, de façon à détruire des tumeurs. Le nombre de cellules immunitaires clonées nécessaires dans cette expérience était énorme : plus de 70 milliards de lymphocytes CD8+ par patient. Mais au moins la communauté scientifique croyait-elle désormais que la thérapie immunitaire contre le cancer pouvait être efficace. L'étape suivante consistait à obtenir le même résultat de façon plus simple, c'est-à-dire sans devoir prélever des cellules du corps, les cultiver en grandes quantités et les réinjecter par la suite. Il fallait donc que l'organisme produise lui-même la plupart des cellules dont il a besoin.

Avec mes collègues de la Société *Antigen Express*, nous avons émis la même hypo-

■ L'AUTEUR

Eric VON HOFÉ dirige la Société *Antigen Express*, à Worcester, aux États-Unis.

■ SUR LE WEB

Entretien avec Eric von Hofe : ScientificAmerican.com/oct2011/cancervaccine-podcast

1980

Des chercheurs font produire en masse une molécule immunostimulante nommée interféron à des bactéries, qu'ils ont modifiées génétiquement.



Gary Reherford Photo Researchers, Inc.

1998

La FDA autorise l'anticorps *Herceptin* pour le traitement de certains cancers du sein.



Photo Researchers, Inc.

2002

Des chercheurs montrent que des lymphocytes *T* peuvent lutter contre le cancer. Deux types de lymphocytes *T* sont nécessaires : les CD8+ (en jaune, en train d'attaquer une cellule cancéreuse) et les CD4+.

1986

L'administration compétente américaine (la FDA) autorise l'interféron pour traiter la leucémie dite à tricholeucocytes. C'est la première immunothérapie contre le cancer validée.

1997

La FDA approuve le premier traitement par anticorps contre le cancer. Commercialisé sous le nom de *Rituxan* (*MabThéra* en France), il concerne une forme de cancer du système lymphatique.

2010

La FDA approuve *Provenge*, premier vaccin stimulant le système immunitaire contre des tumeurs existantes. Il combat le cancer de la prostate.

thèse que le groupe de S. Rosenberg, à savoir qu'un vaccin contre le cancer devra stimuler à la fois la production de lymphocytes *TC*D4+ et celle de lymphocytes *TC*D8+. L'élaboration d'un tel vaccin passe par trois étapes. La première nécessite d'identifier une structure moléculaire associée à la tumeur maligne que le système immunitaire puisse identifier comme étrangère et, par conséquent, comme cible à détruire; on nomme antigène une telle structure déclenchant une réponse immunitaire. La deuxième étape consiste à présenter l'antigène au système immunitaire, afin de l'activer contre les cellules cancéreuses pour qu'il les attaque efficacement. Enfin, lors de la troisième étape, il faut décider quels patients traiter et à quel stade de la maladie administrer le vaccin.

Quels antigènes pour le vaccin ?

Les mutations génétiques responsables de la prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses entraînent aussi une production élevée de certaines protéines. Celles-ci sont donc susceptibles de jouer le rôle d'antigènes. Durant les dernières années, les biologistes ont examiné une large gamme de ces molécules, ainsi que des fragments de protéines (nommés peptides). À l'issue de cette phase, environ dix sociétés, dont la nôtre, ont sélectionné divers peptides, qui pourraient être directement injectés dans l'organisme. D'autres préparations ont aussi été étudiées, tels des fragments de matériel génétique codant des protéines

de cellules cancéreuses, voire des cellules cancéreuses entières (préalablement irradiées pour les détruire).

Dans la perspective d'un vaccin synthétisable facilement et en grande quantité, les peptides ont de multiples atouts : ils sont petits, bon marché et faciles à manipuler. En outre, les peptides identifiés sont présents chez de nombreuses personnes ayant différents types de cancer, de sorte qu'ils pourraient être les antigènes d'un vaccin polyvalent. Les médecins n'auraient pas à composer des vaccins individualisés pour chaque patient. Enfin, tous les vaccins à base de peptides testés jusqu'ici ont des effets secondaires assez légers, tels qu'une irritation passagère au niveau du site d'injection et parfois de la fièvre ou d'autres symptômes grippaux.

Il y a dix ans, des chercheurs de notre société ont modifié un peptide utilisé dans un vaccin expérimental contre le cancer du sein. Nommé HER2, ce peptide est aussi la molécule permettant au médicament ciblé *Herceptin* de reconnaître les cellules tumorales, qu'il combat grâce à un anticorps. Ce médicament est efficace contre certains types de cancer du sein. L'ajout de seulement quatre acides aminés à HER2 augmente notablement sa capacité à stimuler les lymphocytes *T* CD4+ et CD8+, qui attaquent les cellules cancéreuses produisant ce peptide. En 2011, une autre équipe a publié des données préliminaires comparant notre vaccin à deux autres, aussi fondés sur des peptides et stimulant uniquement les

cellules CD8+ ; ces données suggèrent que nous sommes sur la bonne voie.

Certaines sociétés, telle *Dendreon* (le fabricant de *Provenge*, récemment approuvé par la FDA), ont parié sur d'autres solutions. Elles insèrent l'antigène dans un type de cellules immunitaires nommées cellules dendritiques. Disséminées dans

L'AJOUT DE QUATRE ACIDES AMINÉS au peptide HER2 augmente notablement sa capacité à stimuler les lymphocytes.

tout le corps, notamment dans les tissus en contact avec le monde extérieur (telles la peau ou la muqueuse du système digestif), les cellules dendritiques sont les sentinelles du système immunitaire. Elles comptent parmi les premiers défenseurs de l'organisme et alertent les lymphocytes *T* lorsqu'elles détectent un intrus : en leur présentant les antigènes, elles leur apprennent à reconnaître l'ennemi.

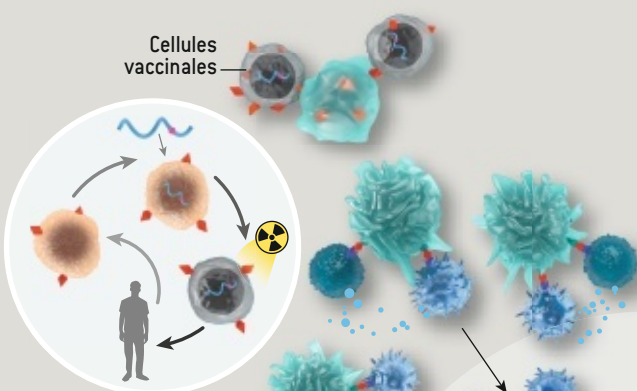
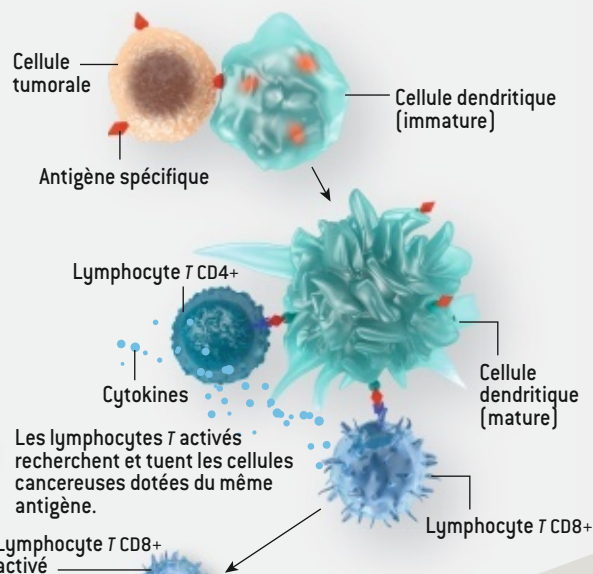
Les cellules immunitaires ne recevant d'ordres que de la part d'autres cellules immunitaires génétiquement identiques, les cellules dendritiques doivent être prélevées chez chaque patient, exposées à l'antigène, puis cultivées pour qu'elles se multiplient et réinjectées. Un traitement complet coûte environ 70 000 euros. Parmi les effets secondaires, on note de la fièvre, des maux de tête et, plus rarement, un accident vasculaire cérébral. Une étude clinique a montré que des sujets atteints de cancer de la prostate à un stade avancé vivent en moyenne quatre mois de plus

TROIS STRATÉGIES POUR UN VACCIN THÉRAPEUTIQUE

Le système immunitaire n'identifie pas facilement les cellules cancéreuses comme des agents dangereux, comme il le fait avec les microbes. Des biologistes renforcent les défenses immunitaires en inondant l'organisme de cellules immunitaires nommées lymphocytes T, prélevées, puis modifiées et cultivées en dehors de l'organisme. Toutefois, les chercheurs préféreraient développer un vaccin thérapeutique, qui apprendrait au système immunitaire à attaquer vigoureusement les tumeurs. Trois des approches utilisées sont décrites ici.

Réponse immunitaire normale aux cellules tumorales

Une cellule immunitaire dite dendritique ingère une cellule tumorale, puis en présente des fragments nommés antigènes (en rouge) à deux autres types de cellules immunitaires : les lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les premiers libèrent des cytokines, qui contribuent à l'activation des seconds. Les lymphocytes T CD8+ attaquent alors les cellules portant le même antigène. Malheureusement, cela ne suffit pas toujours à éliminer la tumeur.

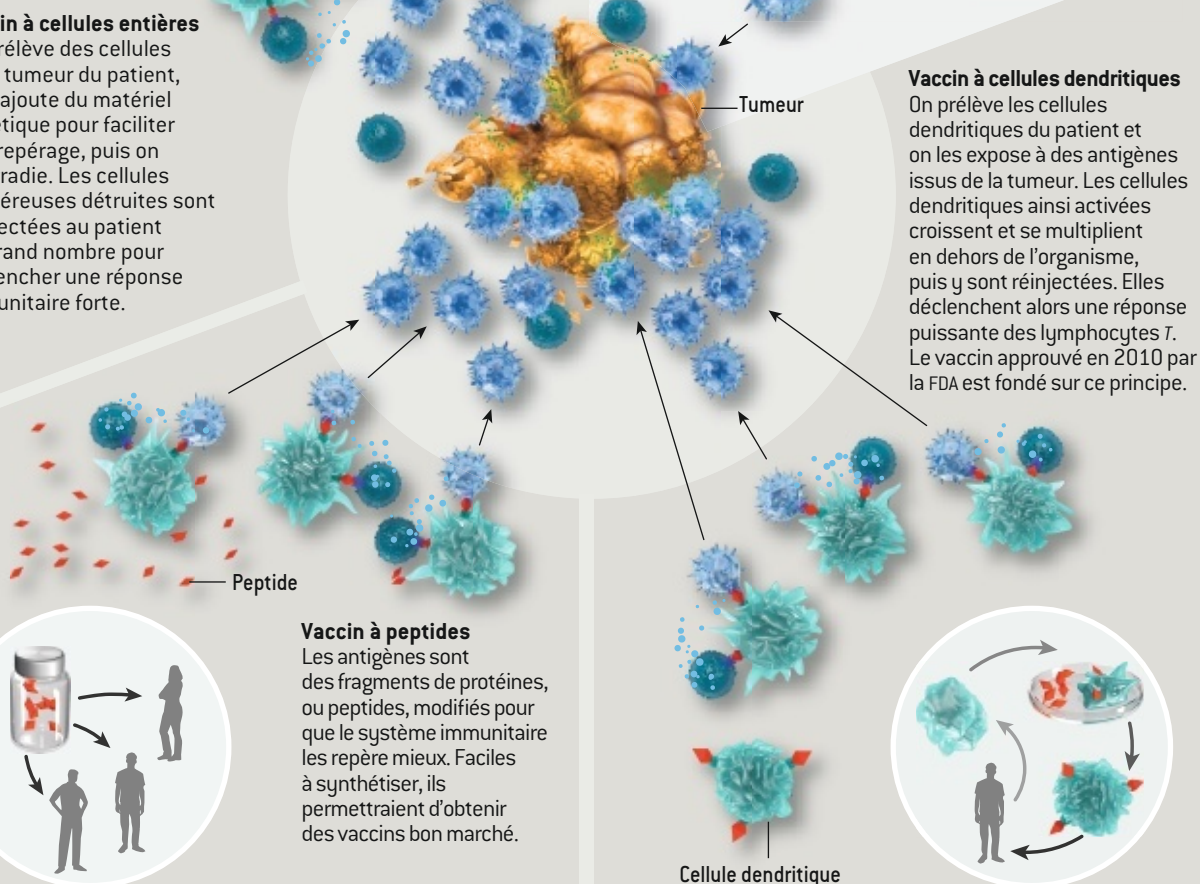


Vaccin à cellules entières

On prélève des cellules de la tumeur du patient, on y ajoute du matériel génétique pour faciliter leur repérage, puis on les irradie. Les cellules cancéreuses détruites sont réinjectées au patient en grand nombre pour déclencher une réponse immunitaire forte.

Vaccin à cellules dendritiques

On prélève les cellules dendritiques du patient et on les expose à des antigènes issus de la tumeur. Les cellules dendritiques ainsi activées croissent et se multiplient en dehors de l'organisme, puis y sont réinjectées. Elles déclenchent alors une réponse puissante des lymphocytes T. Le vaccin approuvé en 2010 par la FDA est fondé sur ce principe.



Vaccin à peptides

Les antigènes sont des fragments de protéines, ou peptides, modifiés pour que le système immunitaire les repère mieux. Faciles à synthétiser, ils permettraient d'obtenir des vaccins bon marché.

(26 mois au lieu de 22) lorsqu'ils sont traités avec *Provenge*.

L'approbation de *Provenge* par la FDA et les résultats préliminaires prometteurs des études cliniques sur divers autres produits suggèrent que le développement de vaccins contre le cancer entre dans une ère nouvelle. À mesure que les études s'accumulent, on s'aperçoit cependant que l'efficacité de la thérapie immunitaire ne doit pas être évaluée de la même façon que celle de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Ces dernières agissent assez vite : en quelques semaines, on peut juger de leur succès ou de leur échec en regardant si les tumeurs ont diminué. En revanche, lors d'un traitement par un vaccin anticancéreux, il semble qu'il faille attendre, parfois jusqu'à un an, avant que la croissance tumorale ne soit freinée.

Ce temps de latence n'est pas surprenant, car le système immunitaire n'attaque pas facilement des cellules qui ressemblent aux cellules normales de l'organisme – bien plus que des bactéries ou des virus. Cette réticence à s'en prendre à des cellules de l'hôte est peut-être le plus grand obstacle à l'élaboration de vaccins thérapeutiques contre le cancer. Les tumeurs paraissent même augmenter parfois de taille après le traitement par des vaccins. Mais cette augmentation serait due à l'invasion de la tumeur par des cellules immunitaires et non à la division des cellules tumorales.

Quand administrer le vaccin ?

La lenteur avec laquelle le système immunitaire semble répondre aux vaccins anticancéreux en cours de développement a deux conséquences importantes. D'abord, ces vaccins seront probablement plus efficaces aux premiers stades de la maladie, quand les tumeurs ne sont pas assez volumineuses pour affaiblir le système immunitaire et que ce dernier dispose d'assez de temps pour déclencher une réponse puissante. En second lieu, lorsque la maladie est à un stade avancé, il faudra probablement réduire les tumeurs par un traitement classique avant d'administrer le vaccin. Cela facilitera le travail du système immunitaire, car les tumeurs sont d'autant mieux armées qu'elles sont grosses et anciennes. Elles contiennent alors davantage de cellules libérant des substances immunosuppressives, lesquelles sont plus variées et relâchées en plus grande quantité. Toutefois, le cancer risque d'être incurable

Combattre sur tous les fronts		
Une des difficultés pour mettre au point des vaccins thérapeutiques anticancéreux est que les tumeurs humaines sont très différentes de celles des souris utilisées lors des études précliniques. En effet, pour ces études, on greffe des tumeurs aux souris, ce qui entraîne une inflammation et la libération d'une grande quantité d'antigènes. Les tumeurs humaines, quant à elles, croissent sans endommager les tissus environnants et ont une structure (notamment vasculaire) différente. La situation est en train de changer : au cours des dernières années, plusieurs études ont été publiées sur des souris modifiées génétiquement qui développent « spontanément » des tumeurs. Elles devraient permettre de tester les vaccins de façon plus fiable.	Autre difficulté, le système immunitaire considère une tumeur comme un tissu quasi normal : les mécanismes de régulation (d'inhibition) qui l'empêchent de s'en prendre à l'organisme qu'il doit défendre freinent alors les réponses immunitaires antitumorales. Au cours des deux dernières années, plusieurs équipes ont inhibé certains de ces mécanismes et montré que cela favorisait la survie des patients atteints de certains types de tumeurs. Une autre piste prometteuse est née de l'observation – controversée – que le système immunitaire est stimulé par certains médicaments utilisés en chimiothérapie. Lorsqu'elles sont éliminées par de l'anthracycline, par exemple, les cellules tumorales semblent relâcher des substances qui activent les lymphocytes T.	Dès lors, on cherche à associer tous les types de thérapies, pour renforcer l'efficacité du traitement : les chimiothérapies et les thérapies ciblées détruisent les cellules tumorales, qui libèrent alors des antigènes. En parallèle, des vaccins thérapeutiques apporteraient des antigènes artificiels encore plus efficaces et des substances inhibitrices empêcheraient les mécanismes de régulation négative du système immunitaire de bloquer l'attaque contre les tumeurs. Les nouveaux modèles précliniques de souris devraient permettre un premier tri dans les multiples combinaisons thérapeutiques à tester, avant de passer aux essais cliniques chez l'homme. Olivier Lantz, Laboratoire d'immunologie, Institut Curie, Paris

au stade terminal, quand les cellules cancéreuses sont trop nombreuses.

Malgré les obstacles, on sait maintenant que le système immunitaire d'un patient peut être mis à contribution pour combattre le cancer. Ce constat a ravivé les espoirs des chercheurs, tant dans les universités que dans l'industrie. De précédentes études cliniques, considérées comme des échecs, sont réexaminées et l'on vérifie qu'une réponse immunitaire n'est pas passée inaperçue. De fait, un vaccin potentiel contre le cancer de la prostate (*Prostvac*) a été partiellement réhabilité : bien que le composé n'ait pas atteint son objectif initial en matière de réduction des tumeurs, on a constaté qu'il augmentait la survie des patients. Cette découverte a eu lieu après la faillite de la petite société de biotechnologie ayant développé *Prostvac*. Heureusement, une autre société avait acquis les droits sur le médicament.

Des années de résultats frustrants nous ont appris à ne pas faire trop de promesses. Cependant, les avancées récentes poussent de plus en plus de chercheurs à croire aux vaccins thérapeutiques contre le cancer. Aux côtés de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie, ils pourraient jouer un rôle important pour traiter certains cancers au cours de la décennie à venir. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

J. Brahmer *et al.*, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer, *The New England Journal of Medicine*, vol. 366, pp. 2455-2465, 2012.

M. DuPage *et al.*, Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting, *Nature*, vol. 482, pp. 405-409, 2012.

M. Vergati *et al.*, Strategies for cancer vaccine development, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2010, 2010.

S. Perez *et al.*, A new era in anticancer peptide vaccines, *Cancer*, vol. 116 [9], pp. 2071-2080, 2010.

Les langues du monde : un même débit d'information

Le débit de parole varie selon les langues, mais plus il est rapide, moins chaque syllabe véhicule d'information. Ainsi, quelle que soit la langue, la vitesse de transmission de l'information est quasi constante.

François Pellegrino, Christophe Coupé et Egidio Marsico

L'ESSENTIEL

- Grâce à la mesure du débit syllabique (le nombre de syllabes prononcées par seconde) et de la densité syllabique d'information (la quantité d'information portée par chaque syllabe), on évalue le débit d'information de différentes langues.
- Ce débit est presque constant d'une langue à l'autre. Il correspondrait à une vitesse de transmission adaptée aux besoins de la communication.
- Pour l'instant, seules sept langues ont été étudiées. Ce nombre doit être augmenté pour confirmer et étendre les résultats.

À la terrasse d'un café, dans le brouhaha ambiant, votre attention est soudain attirée par un voisin parlant une langue étrangère. Sa voix vous semble traînante ou, à l'inverse, empressée. Cette impression, qu'on pourrait croire subjective, correspond à une réalité mesurable : le débit syllabique (le nombre de syllabes prononcées par seconde) varie d'une langue à l'autre. Nous l'avons récemment montré en comparant les débits syllabiques d'une soixantaine de locuteurs s'exprimant dans sept langues d'Europe et d'Asie.

L'impression que les Espagnols parlent vite, par exemple, est fondée : en moyenne, ils prononcent 26 pour cent de syllabes en plus par seconde que les locuteurs de l'anglais et 50 pour cent de plus que ceux du chinois mandarin. Pour autant, une même histoire durera-t-elle une fois et demie plus longtemps en mandarin qu'en espagnol ?

Non, car nous verrons que la différence de débit syllabique est compensée par la quantité d'information portée par chacune des syllabes (on parle de densité syllabique d'information) : une langue rapide recourt à un plus grand nombre de syllabes qu'une langue lente pour raconter la même histoire, chaque syllabe portant moins d'information. Finalement, les locuteurs des

différentes langues échangent des informations à un débit comparable. Pour le montrer, nous présenterons d'abord les ensembles de syllabes (les inventaires syllabiques) à disposition des langues et nous préciserons la notion d'information dans ce contexte.

Des contraintes façonnant les langues

Au cours du XX^e siècle, les linguistes ont étudié plusieurs centaines de langues, en insistant tantôt sur leurs différences et tantôt sur leurs ressemblances. En 1957, le linguiste américain Martin Joos a affirmé que les langues peuvent différer les unes des autres sans aucune limite et de façon imprévisible. À l'inverse, Noam Chomsky a supposé qu'elles sont toutes sous-tendues par une même grammaire innée et universelle, dont elles seraient des reflets déformés. Plus récemment, la linguistique dite fonctionnelle a adopté un point de vue différent : elle décrit à la fois la diversité des langues et les tendances qu'elles partagent comme résultant de la compétition entre des contraintes variées. Celles-ci peuvent être physiologiques (imposées par le système vocal), cognitives (issues notamment de la capacité du cerveau à traiter l'information), communicatives (on