

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 CARREÑO
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).

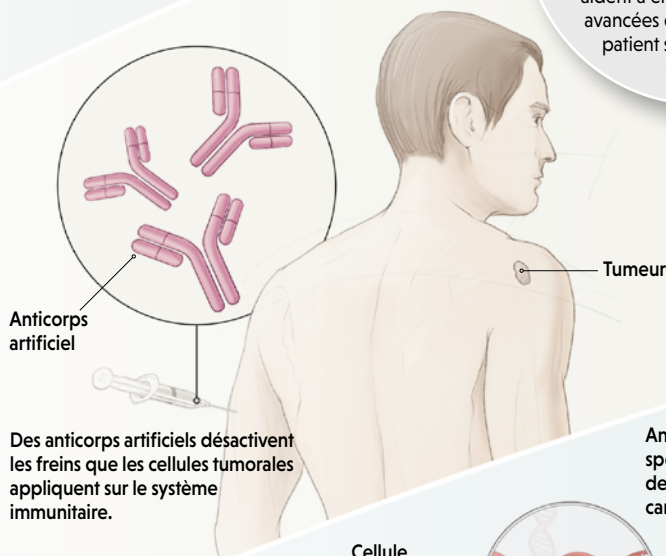
Qu'en est-il des tumeurs solides? Elles posent d'autres problèmes, car elles sont souvent entourées d'une matrice qui empêche les cellules immunitaires d'entrer dans la masse tumorale. De plus, la pression interne d'une tumeur solide est souvent supérieure à celle de son environnement (*voir l'entretien 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.



Des anticorps artificiels désactivent les freins que les cellules tumorales appliquent sur le système immunitaire.

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

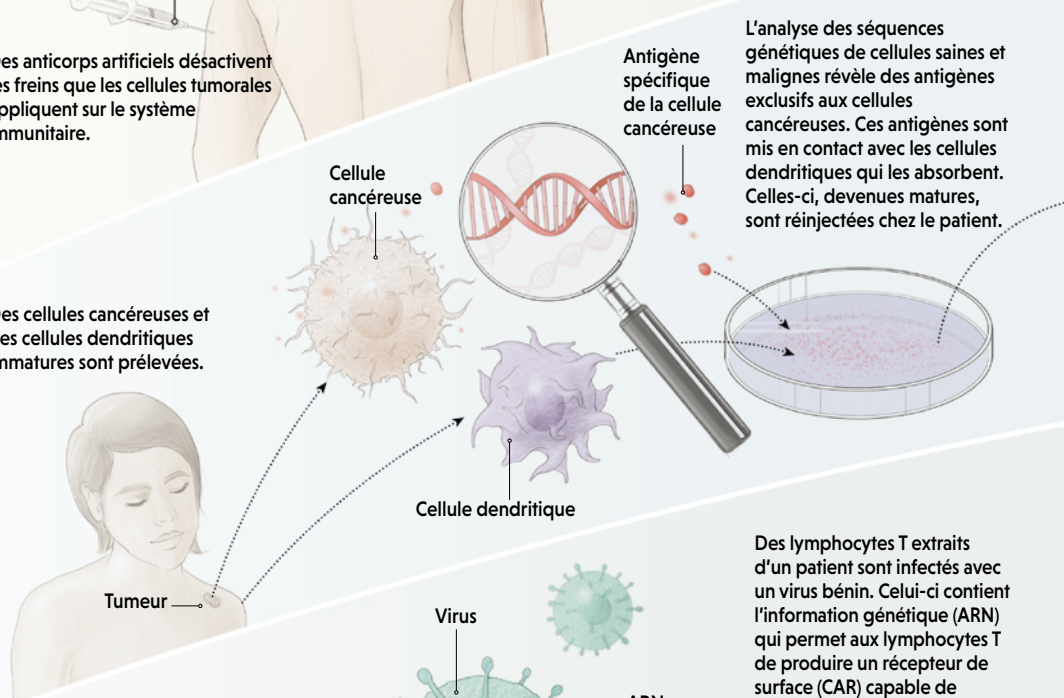
Protéine tumorale qui inhibe les lymphocytes T

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 DENDRITIQUES

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.

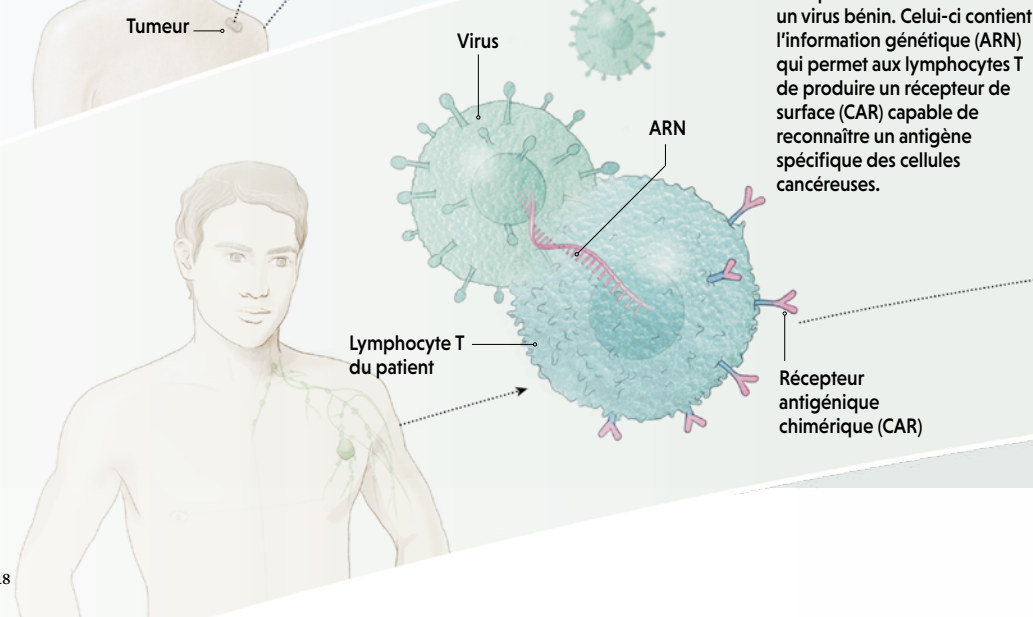
Des cellules cancéreuses et des cellules dendritiques immatures sont prélevées.



L'analyse des séquences génétiques de cellules saines et malignes révèle des antigènes exclusifs aux cellules cancéreuses. Ces antigènes sont mis en contact avec les cellules dendritiques qui les absorbent. Celles-ci, devenues matures, sont réinjectées chez le patient.

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.



Des lymphocytes T extraits d'un patient sont infectés avec un virus bénin. Celui-ci contient l'information génétique (ARN) qui permet aux lymphocytes T de produire un récepteur de surface (CAR) capable de reconnaître un antigène spécifique des cellules cancéreuses.