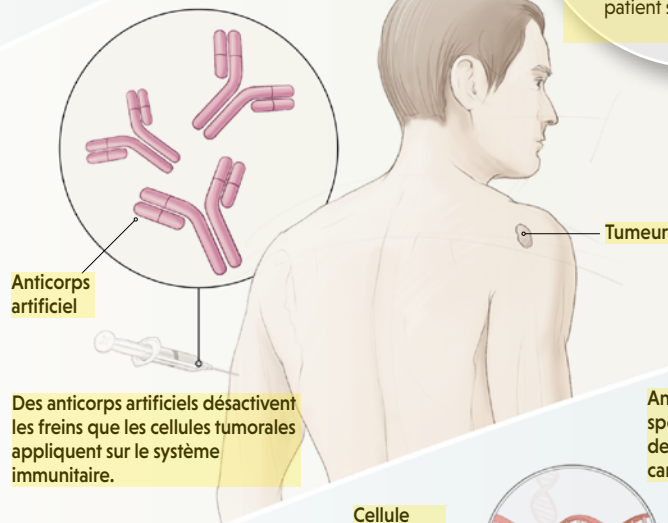


TROIS STRATÉGIES IMMUNITAIRES

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

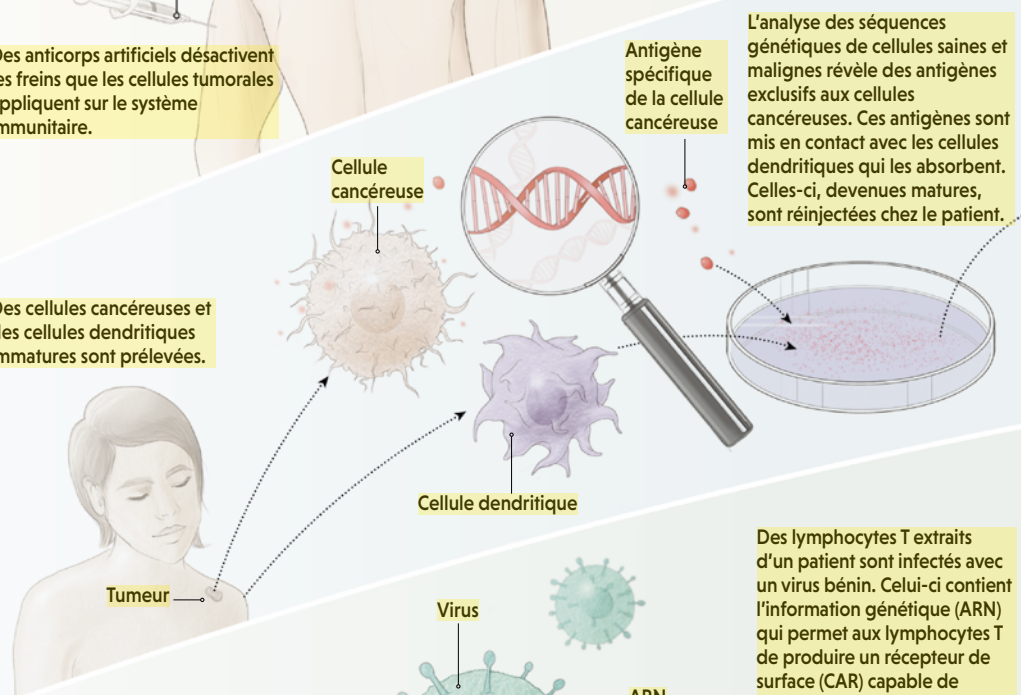
Protéine tumorale qui inhibe les lymphocytes T

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

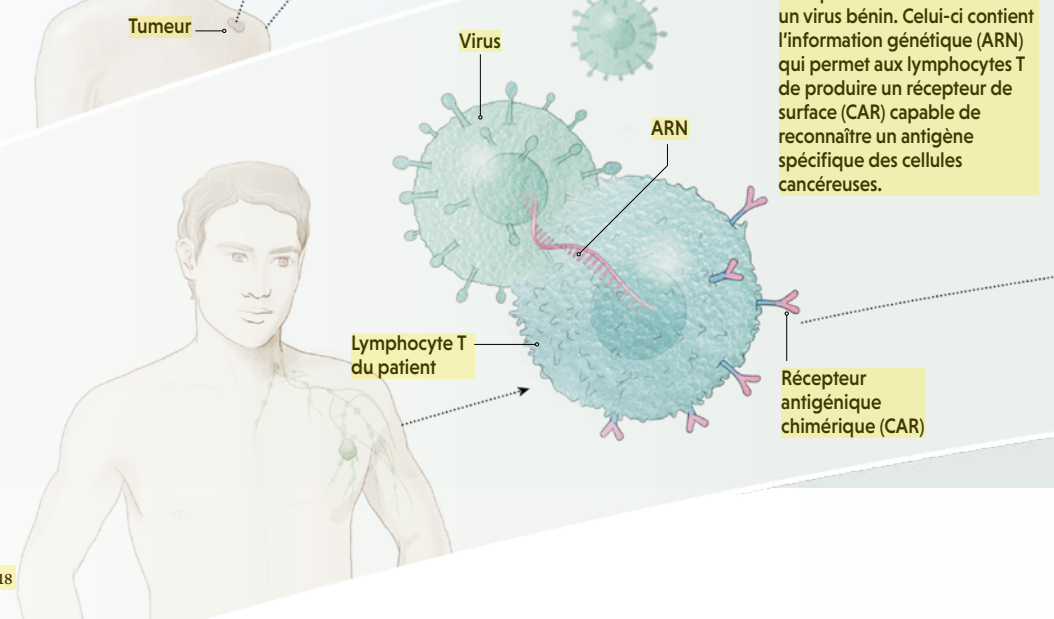
Les cellules dendritiques patrouillent à la recherche de morceaux de protéines, des antigènes, qui auraient l'air étrangers. Elles les présentent ensuite à d'autres cellules immunitaires, les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ qui attaquent alors toute cellule dotée de ces antigènes. Avec des antigènes 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

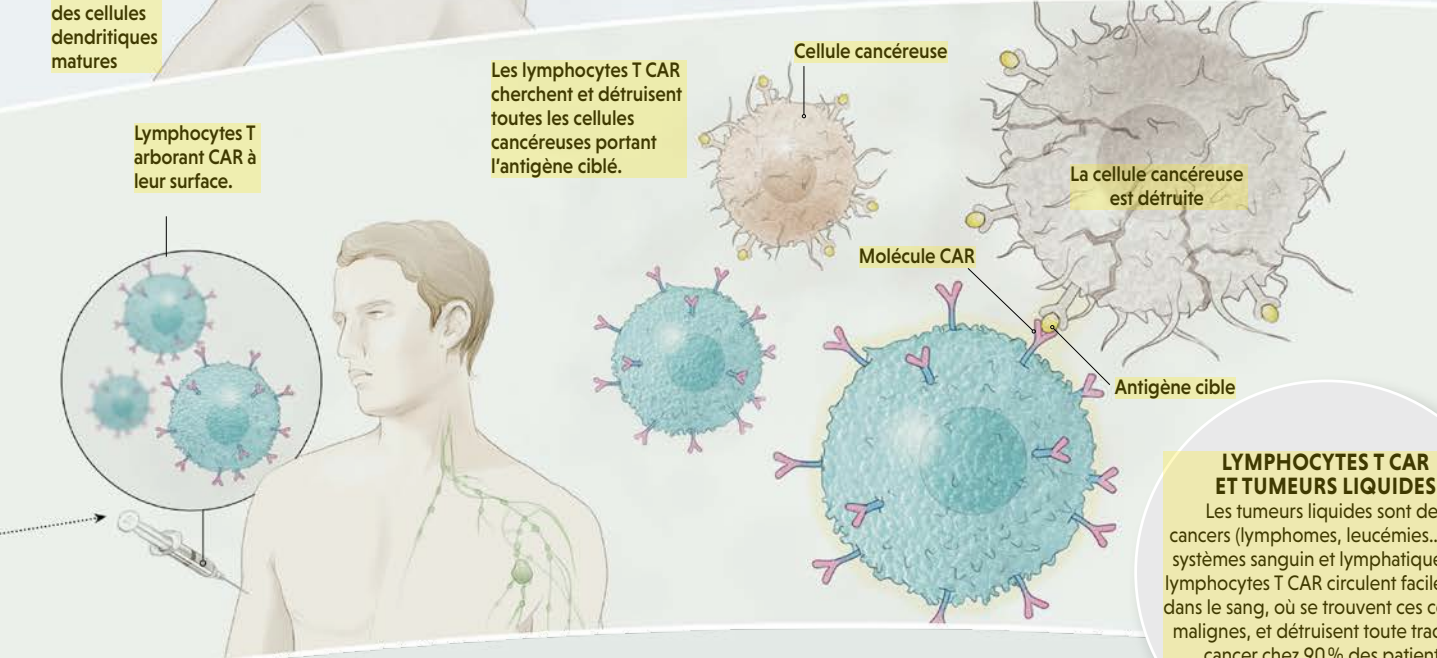
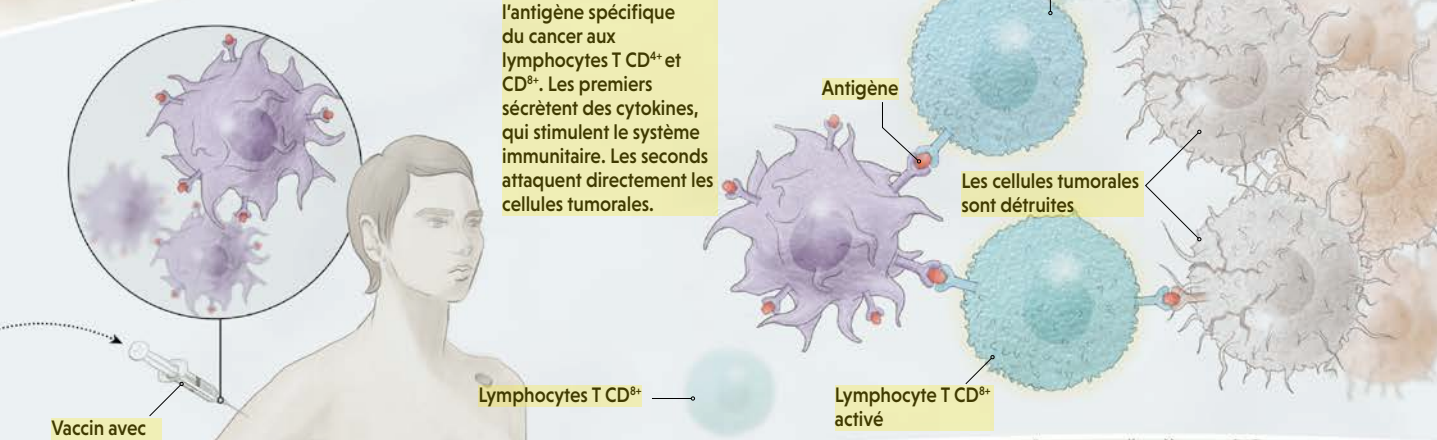
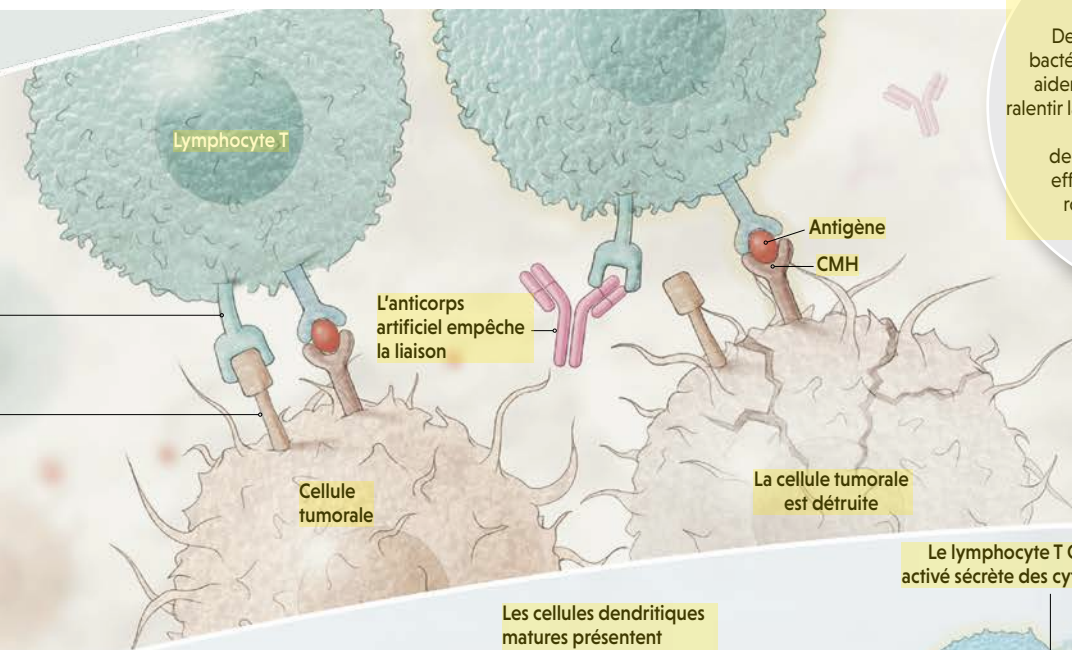
Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (T CAR) combinent les attributs des lymphocytes T et B. Leurs récepteurs sont un hybride de ceux que l'on trouve sur ces deux cellules. Grâce à la protéine CAR, cette cellule s'accroche à l'antigène sélectionné et détruit toutes les cellules qui le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

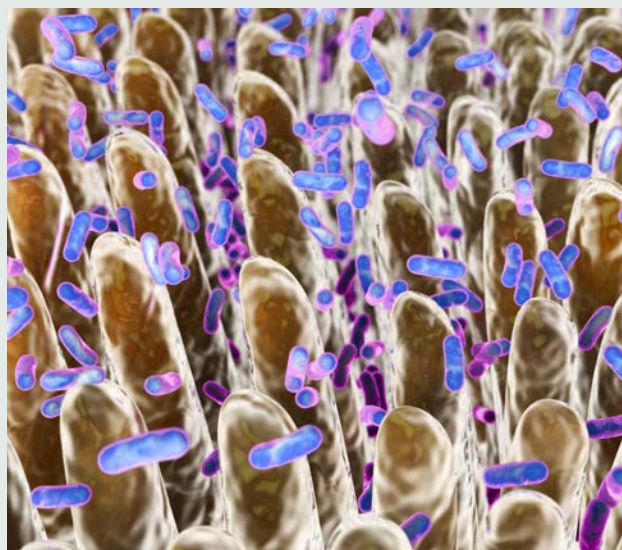


LYMPHOCYTES T CAR ET TUMEURS LIQUIDES

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 du 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.