

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

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

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

PLUSIEURS LIGNES DE DÉFENSE

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

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

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

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

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

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

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