

➤ 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.

DEUX APPROCHES POUR RELANCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue (*la voie en gris*) – a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches (*en bleu*) pour doper les défenses de l'hôte contre une tumeur.

POURQUOI LA NATURE A BESOIN D'AIDE

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît **1**, mais, en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer **2**, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes **3**.

APPROCHE 2: EMPÊCHER LE SUICIDE CELLULAIRE

En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche ces cellules de se détruire.

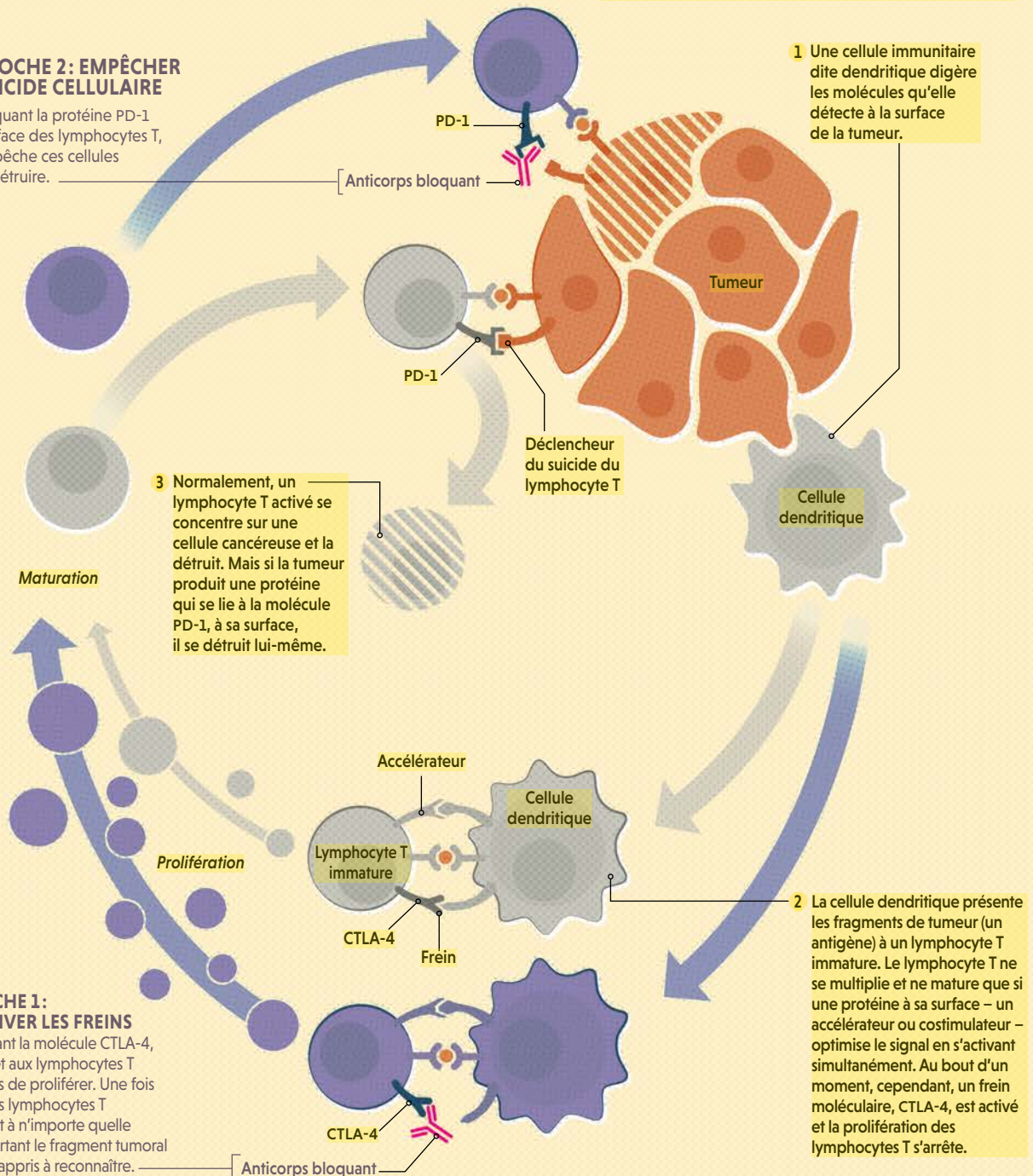
3 Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il se détruit lui-même.

1 Une cellule immunitaire dite dendritique digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

2 La cellule dendritique présente les fragments de tumeur (un antigène) à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mature que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.

APPROCHE 1: DÉSACTIVER LES FREINS

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont appris à reconnaître.



➤ On comprend la nécessité de tels moyens de contrôle en les supprimant. Des souris modifiées génétiquement pour ne pas exprimer la protéine CTLA-4 meurent à l'âge de trois ou quatre semaines: sans aucun frein, les cellules T activées s'infiltrant dans tous les organes sains et les détruisent. Cette découverte, en 1995, montre que l'absence permanente de cette molécule provoque une réponse auto-immune dévastatrice.

La même année, James Allison, alors à l'université de Californie, à Berkeley, a émis l'hypothèse que si l'on arrivait à lever temporairement le frein CTLA-4, le système immunitaire serait en mesure de lancer une attaque plus vigoureuse contre les cellules cancéreuses. L'équipe de James Allison a testé cette idée en injectant à des souris un anticorps de synthèse qui bloque CTLA-4.

De fait, l'inactivation de CTLA-4 entraîna la régression de plusieurs types de tumeur (cancer du côlon, sarcomes...) qui avaient été greffés aux rongeurs. Dans d'autres expériences, ce sont des mélanomes qui ont considérablement régressé: cette fois, James Allison et ses collègues ont traité les souris avec un anticorps bloquant CTLA-4 et un vaccin expérimental conçu pour déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce type de cancer (ici, un vaccin constitué de cellules de mélanome modifiées pour qu'elles produisent des cytokines, des molécules qui stimulent le système immunitaire).

L'étape suivante consistait à tester cette approche chez l'humain. Avec la collaboration de l'entreprise Medarex (rachetée en 2009 par Bristol Myers Squibb), qui développa une version humaine de l'anticorps de blocage de CTLA-4 (d'abord nommé MDX-010 et aujourd'hui connu sous le nom ipilimumab), James Allison a commencé les essais cliniques sur des patients atteints de cancers à des stades très avancés ne répondant pas aux autres traitements.

DES RÉSULTATS TROMPEURS ?

Dès les premiers essais et tout au long des expériences, les tumeurs de plusieurs patients ont considérablement régressé. Pourtant, auparavant, des tests préliminaires avaient livré de curieux résultats. Les chercheurs ont ainsi appris qu'en matière d'immunothérapie les moyens usuels pour estimer la réussite d'un traitement anticancéreux apportent des résultats parfois trompeurs.

En général, les oncologues savent assez vite si un patient répond bien à un traitement anticancéreux. On utilise différentes techniques d'imagerie pour mesurer la taille de la tumeur juste avant le début du traitement, puis environ six semaines plus tard. Si celle-ci a diminué, on continue le traitement. Sinon, on envisage une autre approche ou on arrête le traitement.

Prendre ce type de décision dans le cas de l'immunothérapie n'est pas aussi simple. D'abord, il faut laisser au système immunitaire

le temps de s'activer : en général, on ne mesure la taille de la tumeur que douze semaines après le début du traitement. Mais même avec ces six semaines supplémentaires de traitement et d'observation, les résultats des expériences avec CTLA-4 laissaient les chercheurs perplexes. Les examens montraient clairement une amélioration chez certains patients, tandis que, chez d'autres, les tumeurs préexistantes avaient grossi et de nouvelles étaient même apparues. Pourtant, certains patients ayant des tumeurs plus grosses se sentaient mieux.

Une « tempête » thérapeutique serait parfaite pour tuer les cellules cancéreuses et doper le système immunitaire

Avec le recul, le grossissement des tumeurs après immunothérapie s'explique de deux façons: soit le traitement ne fonctionne pas, soit un grand nombre de lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires ont envahi la tumeur. En d'autres termes, des tumeurs plus grosses pourraient, paradoxalement, signifier que le traitement fonctionne ! Les progrès étant difficiles à évaluer pendant une immunothérapie, les chercheurs utilisent désormais le taux de survie des patients (leur durée de vie) comme critère principal.

Les résultats des derniers essais cliniques montrent que chez un peu plus de 20% des patients atteints d'un mélanome métastatique et traités avec l'ipilimumab, la maladie est contrôlée sur le long terme: ils sont encore en vie plus de trois ans après le début du traitement. C'est important car, avant les immunothérapies, l'espérance de vie moyenne en cas de mélanome métastatique était de sept à huit mois. De fait, certains des premiers bénéficiaires, telle Shirley, sont en vie plus de cinq ans après le traitement.

Pendant ce temps, la recherche a progressé sur un autre frein du système immunitaire, la protéine PD-1 parsemée à la surface de nombreux lymphocytes T. Lorsqu'elle est liée à certaines molécules, la protéine PD-1 conduit la cellule qui la porte à se détruire – un processus ➤