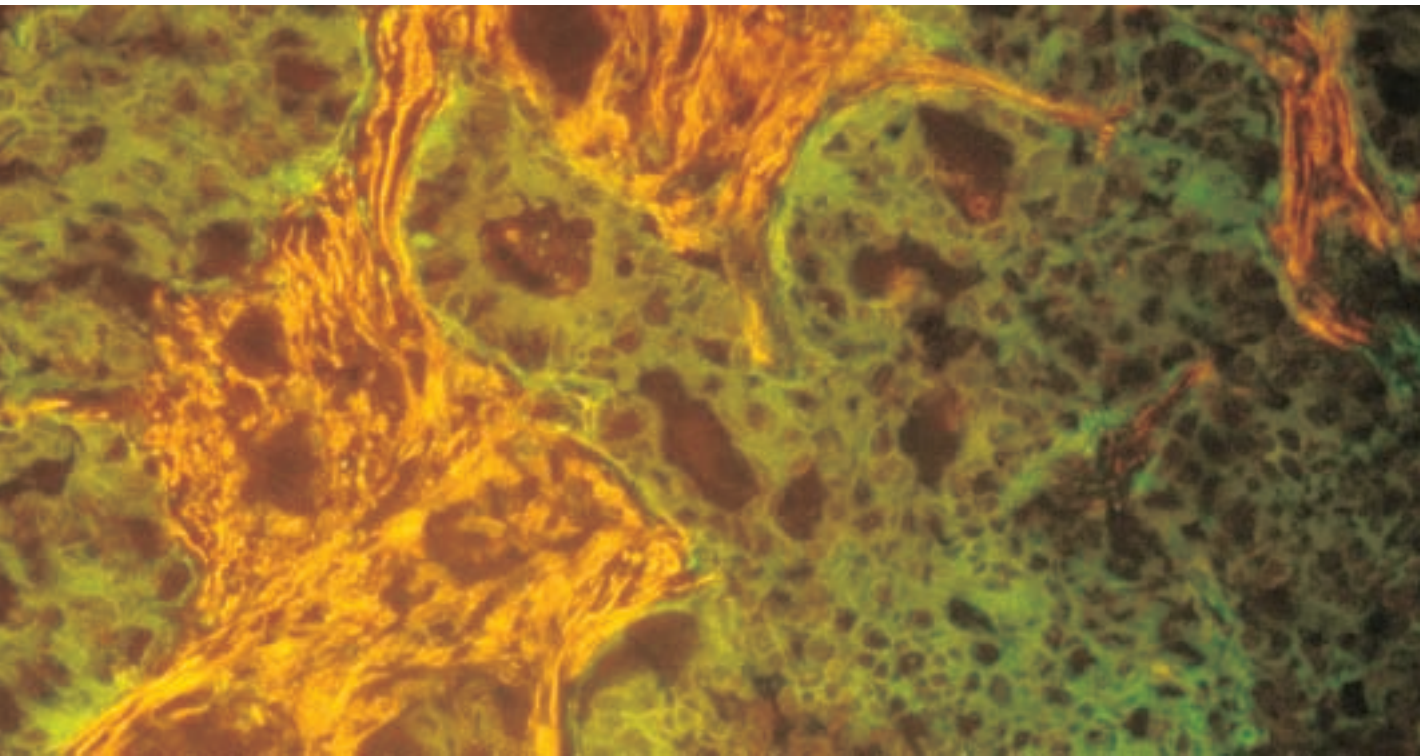




Avec l'autorisation de Pilar Garín-Chesa Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

que dans la vessie). Or la plupart des cancers sont mortels, parce qu'ils se dispersent et engendrent des tumeurs à distance de la tumeur initiale. Pour empêcher la croissance de ces métastases, les immunothérapies doivent atteindre les tumeurs naissantes dans tout l'organisme. Aussi, dans les années 1970 et 1980, les cancérologues ont testé des molécules produites quand l'organisme est infecté par des virus et par des bactéries. Ces molécules, nommées cytokines (elles comprennent les interférons, les interleukines et le facteur nécrosant des tumeurs, ou TNF), sont des protéines qui orchestrent la défense immunitaire. Les cancérologues attendaient beaucoup des cytokines, mais les tests cliniques les ont déçus : les immunothérapies par les cytokines ne se sont révélées profitables qu'à peu de patients.

Les antigènes

Les cytokines pourraient être plus intéressantes si on les administrait en même temps que d'autres traitements. Toutefois on a plutôt cherché des approches plus ciblées contre les cellules tumorales. Pour être spécifique, une immunothérapie doit distinguer les cellules cancéreuses et les tissus normaux. Le système immunitaire fait cette dis-

tinction en détectant des molécules, nommées antigènes, à la surface des cellules. Depuis longtemps, on suppose que les cellules cancéreuses portent des molécules qui signalent leur nature anormale ; en conséquence, on espérait utiliser ces antigènes pour déclencher des réactions immunitaires spécifiques : ces antigènes seraient la cible d'une attaque immunitaire, de la même manière que des antigènes viraux ou bactériens signalent à l'organisme la présence d'agents étrangers pathogènes.

Les anticorps, découverts à la fin du XIX^e siècle, sont des outils de recherche de ces antigènes spécifiques du cancer, ainsi que des constituants importants des thérapies anticancéreuses. Les anticorps sont des molécules immunitaires qui circulent dans le sang et se lient aux antigènes étrangers. Ainsi ils signalent la présence d'éléments à détruire aux cellules de voirie de l'organisme (les macrophages) et à des protéines du sang collectivement nommées système du complément.

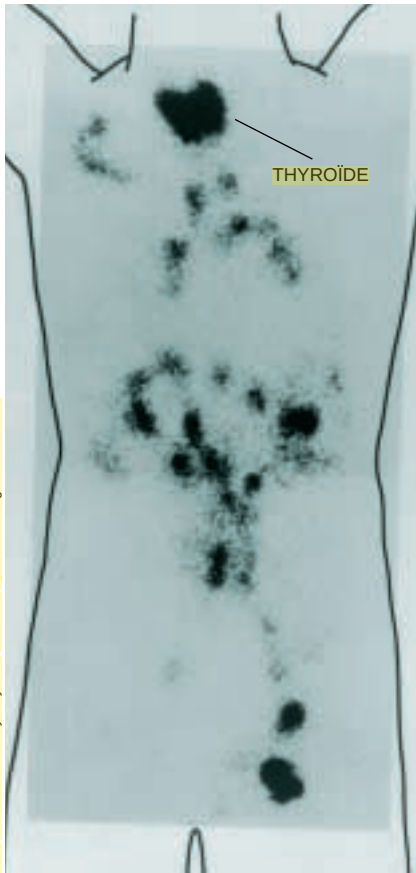
Capables de reconnaître les différences moléculaires les plus ténues, les anticorps sont devenus très utiles dans la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. Au cours des 100 dernières années, les immunologistes ont injecté

1. CETTE TUMEUR du côlon a été marquée avec deux anticorps monoclonaux. Chaque anticorps reconnaît des protéines spécifiques, à la surface de populations particulières de cellules. Sur cette photographie, les cellules cancéreuses sont en vert, le tissu conjonctif en orange. Capables de reconnaître des cellules spécifiques, les anticorps peuvent être utilisés pour repérer et détruire les tumeurs, ainsi que leurs tissus nourriciers.

des cellules cancéreuses humaines à d'innombrables animaux (chevaux, moutons, lapins, souris et rats) et ont analysé les anticorps produits en réaction, dans l'espoir de trouver des anticorps qui réagiraient contre les cellules cancéreuses, mais pas contre les cellules normales. Ces anticorps auraient alors permis d'identifier des antigènes utilisables comme cibles d'une immunothérapie spécifique. De nombreux immunologistes ont effectué de telles expériences et annoncé l'identification d'antigènes spécifiques du cancer, mais aucune des découvertes n'a résisté à une analyse rigoureuse.

L'ère des anticorps monoclonaux

À Cambridge, une découverte de César Milstein et Georges Köhler a bouleversé la biologie et, notamment, l'immunologie du cancer : C. Mil-



Avec l'autorisation de Sydney West Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

2. DES MÉTASTASES d'un cancer du côlon sont révélées par un marquage à l'aide d'un anticorps monoclonal (A33), marqué radioactivement. Les tissus sains absorbent également l'anticorps A33, mais ils ne le stockent pas. L'accumulation sélective d'anticorps monoclonal dans les cancers permet d'espérer que les traitements ciblés auront moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques.

stein et G. Köhler ont démontré que les cellules productrices d'anticorps deviennent immortelles quand on les fusionne à des cellules cancéreuses. Leur technique de création d'«hybridomes», qui leur a valu le prix Nobel de physiologie et de médecine, donne accès à des quantités illimitées d'anticorps identiques (ou monoclonaux) : chaque cellule productrice ne synthétise qu'un seul type d'anticorps. Cette avancée a bouleversé l'immunologie anticancéreuse de plusieurs façons. Tout d'abord, elle a fourni un instrument puissant pour la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. En outre, elle a procuré des anticorps spécifiques en quantités suffisantes pour tester les thérapies fondées sur ceux-ci.

Cette technique a suscité des espoirs considérables : des immuno-

logistes croyaient avoir enfin trouvé, avec les anticorps, des «missiles à tête chercheuse». Ils espéraient que les anticorps monoclonaux se fixeraient aux cellules cancéreuses (par l'intermédiaire d'antigènes spécifiques) et déclencheraient des attaques immunitaires qui détruiraient les cellules cibles, mais pas les cellules normales, dépourvues d'antigènes spécifiques du cancer. Certains imaginaient même que ces missiles pourraient être chargés de composants toxiques, que les anticorps transporteraient directement dans les tumeurs et qui tueraient les cellules cancéreuses. Cet enthousiasme conduisit l'industrie pharmaceutique à investir des sommes considérables dans la recherche de ces «immunotoxines», mais les difficultés renversèrent les opinions, et de nombreux investisseurs conclurent hâtivement à l'inefficacité de la technique. Pourtant cette recherche progresse : l'idée de base est saine, et les thérapies à base d'anticorps se perfectionnent.

À l'aide d'anticorps monoclonaux, les immunologistes ont identifié de nombreux antigènes présents sur les cellules cancéreuses. Toutefois la plupart de ces antigènes existent aussi sur les cellules normales, qui seraient endommagées si l'on administrait aux malades des anticorps spécifiques de ces antigènes. Une immunothérapie utilisant ces antigènes est-elle condamnée ? Sans doute pas, car les antigènes sont parfois inaccessibles aux anticorps circulant dans les tissus normaux ; parfois encore, les cellules cancéreuses expriment plus abondamment les antigènes que les cellules normales ; enfin les dommages causés aux cellules normales par les anticorps pourraient être réversibles.

Les anticorps pourraient également agir indirectement contre d'autres types cellulaires ou contre des molécules nécessaires à la croissance tumorale. Par exemple, des anticorps peuvent inhiber le développement des tumeurs en neutralisant les facteurs de croissance (des substances qu'utilisent les cellules cancéreuses pour proliférer ou se procurer des substances nutritives). D'autres peuvent attaquer le tissu de soutien (stroma) des cellules tumorales, qui forme parfois plus de 60 pour cent de la masse tumorale. Dépourvues de

stroma, les tumeurs resteraient microscopiques, et sans danger. Au Centre cancérologique *Memorial Sloan Kettering*, à New York, nous avons identifié un antigène nommé FAP-alpha qui est fortement exprimé par les cellules stromales de cancers humains variés. FAP-alpha, ainsi que d'autres antigènes spécifiques du stroma et des vaisseaux sanguins tumoraux, sont des cibles intéressantes de thérapies à base d'anticorps.

Aujourd'hui, on obtient généralement les anticorps monoclonaux en injectant des cellules cancéreuses humaines à des souris. Lors des tests cliniques, les personnes traitées ont généralement une réaction immunitaire qui inactive les molécules que l'on a prélevées aux souris. Aussi des immunologistes ont-ils cherché des anticorps humains qui ne provoqueraient pas ces réactions. Entretemps, des équipes modifiaient les anticorps murins, afin de les faire ressembler aux anticorps humains. On obtient cette transformation en remplaçant les structures non essentielles des anticorps de souris par les motifs humains correspondants. Les tests montrent que les anticorps résultant de cette «humanisation» ont échappé à la surveillance du système immunitaire humain. Aujourd'hui le travail se poursuit : des biochimistes cherchent à modifier les molécules humanisées afin d'augmenter leur affinité pour les antigènes.

L'évaluation clinique des anticorps

La découverte d'antigènes cibles d'anticorps spécifiques n'est qu'un préalable de la recherche clinique, qui doit encore mettre au point des méthodes d'éradication des cellules tumorales. On utilise deux stratégies : soit on détruit les cellules cancéreuses à l'aide des anticorps, soit on utilise les anticorps pour conduire un composé antitumoral (un médicament, un composé radioactif, une toxine végétale ou bactérienne) dans la tumeur.

Aujourd'hui les antigènes cibles identifiés et les anticorps réalisés sont si nombreux qu'il est impossible de tous les tester cliniquement. Pour décider si un anticorps mérite d'être testé, on cherche s'il se lie plus aux tumeurs