

## Des vaccins prometteurs

Dans les immunothérapies que nous avons considérées, les anticorps injectés sont produits chez les animaux ;

à l'avenir, ils pourraient être synthétisés *in vitro*. Toutefois, quel que soit le type de préparation retenu, l'immunothérapie est passive : les molécules immunitaires ne sont pas produites par

les patients, mais leur sont injectées. Les vaccins, au contraire, sont des traitements actifs : ils provoquent une réaction immunitaire chez les personnes traitées.

## L'analyse des réactions antitumorales

**P**ourquoi les cellules cancéreuses qui portent des antigènes étrangers ne sont-elles pas éliminées systématiquement par le système immunitaire ? Habituellement, lorsque des cellules, par exemple infectées par un virus, contiennent des protéines différentes des composants du «soi», elles sont reconnues par certains lymphocytes *T* CD8, qui se divisent, puis se différencient et tuent les cellules infectées. Les expériences *in vitro* ont montré que les cellules tumorales sont sensibles à cette destruction par des lymphocytes *T* cytotoxiques. Pourtant, les régressions spontanées de tumeurs sont exceptionnelles chez les personnes souffrant de cancer.

De nombreuses explications à ce phénomène ont été avancées (voir le tableau de la page 114), mais, si chacune s'applique dans un modèle expérimental de cancer, chez l'animal, on ignore généralement laquelle est valable dans les divers cancers humains. Cela gêne le développement de thérapies efficaces : une tumeur qui échappe à la réaction immunitaire par perte d'antigène ne répondra pas aux mêmes types de traitements qu'une tumeur qui produit des molécules immunosuppressives.

Afin de répondre à la question, nous avons mis au point, dans le laboratoire dirigé par Philippe Kourilsky à l'Institut Pasteur, une nouvelle approche pour l'analyse des réactions antitumorales. Cette méthode, nommée immunoscope, repose sur des techniques de biologie moléculaire, essentiellement la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) : on détermine la distribution des réarrangements pour les gènes qui codent les récepteurs des lymphocytes *T* (ces gènes sont constitués de sous-unités réarrangées de manières très diverses au cours de la maturation des lymphocytes). L'originalité de la méthode tient notamment au fait qu'elle per-

met de mesurer environ 2 000 paramètres d'une façon largement automatisable, de sorte qu'on peut l'appliquer à un grand nombre d'échantillons. Un de ses principaux avantages par rapport aux techniques classiques d'analyse des cellules cytotoxiques est qu'elle permet de détecter, avec une très grande sensibilité, des cellules spécifiques des tumeurs dans n'importe quel tissu, indépendamment de l'état fonctionnel de ces cellules et sans imposer des étapes de culture *in vitro*. Elle permet aussi d'évaluer l'état d'activité des cellules immunitaires dans ces tissus, grâce au dosage des ARN messagers de cytokines. Son champ d'application dépasse d'ailleurs largement le domaine de l'immunité antitumorale.

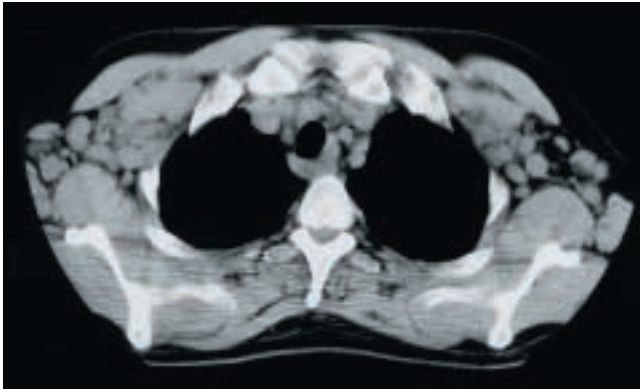
Appliquée chez la souris, cette méthode a fourni des résultats inattendus. On sait, de longue date, immuniser des souris contre certaines lignées tumorales, telles que le mastocytome P815. Si l'on inocule à ces souris vaccinées des cellules tumorales par voie sous-cutanée, un nodule apparaît au site d'injection, mais il est bientôt infiltré par de nombreuses cellules immunitaires, et régresse, puis disparaît. Parmi ces cellules infiltrantes, on observe notamment des lymphocytes *T* cytotoxiques, spécifiques de cette souche tumorale, qui sont les principaux artisans de la destruction de la tumeur. La même souche tumorale, inoculée à une souris non vaccinée, provoque l'apparition d'une tumeur dont la croissance est régulière et qui provoque la mort de l'animal. Pourtant, nous avons observé que ces tumeurs en croissance sont également infiltrées par des cellules *T* spécifiques de la tumeur, apparemment identiques à celles qui détruisent les tumeurs rejetées.

Cette observation suggère que ces lymphocytes potentiellement cyto-

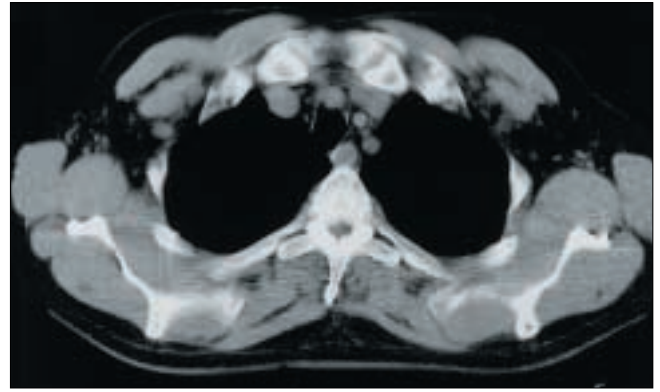
toxiques pourraient présenter des différences fonctionnelles majeures, selon les conditions dans lesquelles elles rencontrent l'antigène tumoral – il est même concevable que ces cellules, au lieu d'un rôle de destruction, puissent jouer un rôle de protection des cellules cancéreuses, hypothèse proposée il y a longtemps, mais que nous sommes désormais en mesure de vérifier expérimentalement. Nous étudions également le rôle que jouent les cellules immunitaires dites non spécifiques, tels les macrophages, les cellules NK, les granulocytes, prépondérantes dans la réaction précoce contre la tumeur, et qui orientent probablement la réaction finale.

**C**hez l'homme, l'immunoscope constitue un outil de choix pour le suivi des protocoles d'immunothérapie. Nous l'utilisons en collaboration avec des cliniciens pratiquant en France des essais cliniques d'immunothérapie de divers cancers, à l'Institut Curie ou à l'Institut Gustave Roussy notamment, ainsi qu'à l'étranger. On peut en effet, à partir de prélèvements sanguins successifs, mesurer rapidement la taille de la population d'un ou plusieurs clones de cellules cytotoxiques spécifiques de la tumeur, ce qui permet de savoir si les traitements ont, ou non, induit une multiplication de ces cellules. L'analyse de tumeurs excisées chirurgicalement, ou même de biopsies, peut aussi fournir de précieuses indications sur la nature des lymphocytes *T* infiltrants et sur l'état immunologique du patient. De telles informations seront sans doute utiles pour aider à évaluer les approches d'immunothérapie, de plus en plus prometteuses, qui font aujourd'hui l'objet d'essais cliniques.

J.-P. LEVRAUD et Ch. PANNETIER  
Unité de biologie moléculaire  
du gène – Institut Pasteur, Paris



**3. LE TORSE d'un malade âgé de 41 ans, avant et après traitement d'un lymphome par une radioimmunothérapie à l'aide d'anticorps anti-CD20, apparaît en coupe transversale sur ces images obtenues par tomographie par rayons X. Les deux gros disques noirs correspon-**



**dent aux poumons. Malgré trois chimiothérapies, le cancer restait actif, comme le montrent les nodules lymphatiques importants de l'image de gauche. Après un seul traitement immunologique, les traces de maladie ont disparu (vue de droite).**

Les premières tentatives de vaccination contre le cancer datent des débuts de l'immunologie. Depuis ces temps reculés, les médecins ont injecté des cellules malignes à des centaines de malades ; on irradiait ces cellules, prélevées aux malades eux-mêmes ou à des personnes en bonne santé, afin

d'éviter une prolifération ultérieure. Malgré quelques résultats encourageants, cette vaccination a des inconvénients. Notamment, on n'a aucun moyen de contrôler l'effet du vaccin sur le système immunitaire. Quand on cherche des vaccins contre des maladies infectieuses, telle la poliomyélite,

on détermine l'efficacité des préparations obtenues en analysant les anticorps produits par l'organisme. Encore récemment, cette évaluation était impossible dans le cas des antigènes tumoraux ; aussi ne pouvait-on savoir pourquoi le traitement est efficace dans certains cas, et pas dans d'autres. Les

## Les vaccins contre le cancer chez l'homme

Les vaccins antitumoraux servent à activer les lymphocytes T et d'autres composants immunitaires, afin de détruire les tissus malins.

### Les cellules cancéreuses

Des cellules cancéreuses inactivées et leurs extraits stimulent parfois le système immunitaire. Les cellules cancéreuses à qui l'on fait sécréter des cytokines telles que l'IL-2 ou le GM-CSF peuvent également stimuler la réaction immunitaire contre les tumeurs. Les cellules à qui l'on fait synthétiser des molécules de stimulation comme le B-7 augmentent la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T.

### Les peptides

On utilise des peptides tumoraux, c'est-à-dire des fragments de protéines tumorales, afin d'amplifier les réactions immunitaires.

### Les protéines

Les cellules présentatrices d'antigènes incorporent les protéines tumorales injectées et les dissocient en peptides qui sont reconnus par les lymphocytes T.

### Les cellules dendritiques

On isole du sang ces cellules présentatrices d'antigènes, on les met en contact avec des peptides tumoraux, on les modifie afin de leur faire produire les protéines tumorales, puis on les réinjecte.

### Les gangliosides

L'homme produit des anticorps contre ces molécules (telle GM2) qui sont exprimées à la surface des cellules tumorales. Des essais cliniques ont montré que les patients atteints de mélanome et ayant des anticorps anti-GM2 ont un meilleur pronostic.

### Les protéines de choc thermique

Ces constituants cellulaires se lient normalement à des peptides. L'injection de protéines de choc thermique isolées de tumeurs augmente l'immunité antitumorale chez la souris.

### Les vecteurs viraux et bactériens

On introduit les gènes codant des antigènes tumoraux dans le génome viral ou bactérien. Ces virus ou bactéries génétiquement modifiés provoquent, après injection, une réaction immunitaire contre eux-mêmes et contre les produits étrangers qu'ils expriment.

### L'ADN et l'ARN

Les fragments d'acides nucléiques codant des antigènes tumoraux induisent la production de ces antigènes par les cellules normales.