

CANCER

Lever les freins du système immunitaire

Jedd Wolchok

Dans de nombreux cancers, les cellules tumorales verrouillent le système immunitaire. Des oncologues développent une nouvelle génération de traitements qui visent à le débloquent.

En juin 2004, on m'a demandé d'examiner une jeune femme de 22 ans qui venait de finir ses études, était fiancée et sur le point de se marier. Durant les mois qui avaient précédé la remise de son diplôme, Shirley (le nom a été changé) avait souffert d'une toux persistante.

Une analyse par tomодensitométrie (scanographie aux rayons X) révéla de multiples masses dans ses poumons et autour. Une biopsie permit d'identifier ces masses : il s'agissait de métastases qui s'étaient propagées à partir d'un mélanome, un cancer de la peau, dont Shirley ignorait l'existence. Immédiatement, elle commença une chimiothérapie et reprogramma son mariage à la hâte.

Malheureusement, si les deux sessions de chimiothérapie et les radiothérapies qu'elle reçut durant les deux années

suivantes ralentirent la propagation des tumeurs, elles ne l'empêchèrent pas. Shirley était à court d'options. Je lui ai alors parlé d'une nouvelle étude visant à tester un nouveau médicament, conçu pour stimuler le système immunitaire du patient contre le cancer. C'était un essai randomisé, ce qui signifie que tous les participants ne recevraient pas le nouveau médicament, appelé MDX-010 à l'époque, mais Shirley fut d'accord pour y prendre part. Après quatre traitements, toute trace de mélanome avait disparu, selon une nouvelle série d'analyses par tomодensitométrie. À ce jour, Shirley est en complète rémission ; elle a deux enfants en bonne santé et, selon ses propres mots, a « retrouvé une vie normale ».

De mon côté, la transformation de Shirley a validé des années d'espoir qu'un jour

de puissantes thérapies contre le cancer fonctionneraient en orientant le système immunitaire contre les cellules tumorales. L'optimisme a gagné la communauté médicale en 2013, lorsque ce traitement et d'autres immunothérapies ont conduit à des succès similaires sur des patients à des stades avancés de leucémie et de cancers des reins et des poumons. Même si l'immunothérapie n'est en aucun cas la panacée, les récentes percées devraient nous aider à progresser davantage contre les stades avancés du cancer dans les prochaines décennies que durant les dernières.

L'idée que le système immunitaire pourrait endiguer le cancer n'est pas nouvelle. Les premières tentatives pour exploiter les défenses de l'hôte contre les tumeurs remontent à plus de cent ans, lorsque William Coley, un chirurgien au

EN THÉORIE, les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire (en mauve), devraient apprendre à reconnaître les cellules cancéreuses (en rouge) et les détruire. Toutefois, il est fréquent que les cellules cancéreuses bloquent l'action des lymphocytes T en déclenchant l'autodestruction de ces derniers.

Gary Images/TIM VERNON/SCIENCE PHOTO LIBRARY

New York Cancer Hospital (aujourd'hui le Memorial Sloan Kettering Cancer Center), essaya d'utiliser des bactéries inactivées par la chaleur. Ayant 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, Coley a émis l'hypothèse que les défenses intrinsèques mobilisées contre l'agent responsable de l'infection étaient susceptibles de perturber la tumeur.

Depuis, les biologistes ont beaucoup appris sur les cellules qui composent ce système de protection 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 potentiellement dangereux tels que des bactéries ou des virus. Par ailleurs, ils ont identifié les mécanismes de régulation qui, en temps normal, indiquent au système immunitaire de limiter sa réaction de manière à ne pas trop endommager le tissu sain au passage. Dans l'ensemble, ils ont acquis des connaissances détaillées sur la façon dont le système réagit au cancer et dont ce dernier le perturbe.

Plusieurs lignes de défense

La première ligne de défense contre les agents pathogènes est une réponse non spécifique contre les bactéries et les virus, coordonnée par des globules blancs nommés neutrophiles et monocytes. Ces cellules, dites de l'immunité innée, reconnaissent, à l'échelle moléculaire, certains motifs anatomiques communs à toutes les bactéries et tous les virus, tels que des éléments de leur paroi extérieure ou des particularités structurales des molécules d'ADN ou d'ARN qui les distinguent des autres organismes. 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, nommés antigènes, que les autres protagonistes du système immunitaire perçoivent comme étrangers.

Ces antigènes activent les cellules responsables de la deuxième ligne de défense – le système immunitaire dit adaptatif. La réponse déclenchée, bien plus ciblée que

la première, crée, si elle l'emporte, une mémoire de l'envahisseur microbien qui facilitera l'élimination de ce dernier lors d'une nouvelle attaque. Deux différents types de globules blancs – les lymphocytes T et B – sont au cœur de cette réponse adaptative.

Plusieurs sortes de lymphocytes T existent, mais ils proviennent tous des mêmes précurseurs issus du thymus, un petit organe situé juste au-dessus du cœur, au centre de la poitrine. Les cellules B, quant à elles, sont dérivées de la moelle osseuse et produisent des anticorps à leur surface. De même que certaines protéines à la surface des cellules T, les anticorps sont des molécules qui 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.

Les cancers ne sont bien sûr pas des infections. Ils apparaissent lorsque des cellules de l'organisme subissent des changements génétiques ou autres. Néanmoins, le système immunitaire devrait être capable de 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. On s'est aperçu en effet que, parfois, les tumeurs cancéreuses piratent les interrupteurs du système immunitaire – les mécanismes qui régulent son activité – et, ce faisant, freinent les réponses immunitaires antitumorales. Les nouvelles approches tentent de 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 une protéine nommée 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

L'ESSENTIEL

■ Tandis que les thérapies classiques contre le cancer attaquent directement les tumeurs, l'immunothérapie recrute les propres défenses de l'organisme.

■ À ce jour, la plupart des stratégies consistent à doper une réponse immunitaire existante, mais trop faible.

■ Une nouvelle approche vise à relâcher les freins qui, normalement, empêchent le système immunitaire de s'emballer.

■ Des essais cliniques ont fourni des résultats positifs durables dans des cas de mélanome métastatique et de cancer du rein ou du poumon à des stades avancés.