

Contrôle des cancers par le système immunitaire. Mythe ou réalité ?

Wolf Hervé FRIDMAN *

INTRODUCTION

La question d'un contrôle du système immunitaire sur le développement des cancers reste posée malgré de très nombreux travaux tout au long du siècle dernier. Il s'agit d'une question cruciale. En effet, les cancers restent un fléau à l'aube du XXI^e siècle. Ils représentent 10 millions de nouveaux cas par an à l'échelle mondiale. En France, en l'an 2000, 263 000 cas de cancers ont été diagnostiqués et 150 000 patients en sont morts. En 20 ans, l'incidence des cancers a augmenté de 63 % et la mort par cancer de 20 %. Ces chiffres indiquent que la population française vieillit – puisque le cancer est généralement une maladie du dernier tiers de la vie –, que le diagnostic est mieux posé, mais aussi que les agents cancérogènes sont plus nombreux et que les thérapeutiques piétinent. À ce titre, si le système immunitaire est naturellement capable de contrôler le développement de cancers, il devient possible de le stimuler ou de l'utiliser comme outil pour combattre l'invasion tumorale et les métastases, responsables du décès des patients. L'approche conceptuelle de la relation immunité-cancer repose, en fait, sur une théorie, celle de la surveillance immunitaire qui postule que, dans la majorité des cas, les cellules transformées sont identifiées et détruites par le système immunitaire, et ce n'est que lorsque la réaction immunitaire est défaillante qu'un cancer se développe. À l'appui de cette théorie, s'inscrivent une série d'arguments cliniques comme l'incidence accrue de cancers chez les immunodéprimés, la réactivation de cancers "dormants" dans des reins greffés chez des patients recevant des médicaments immuno-suppresseurs ou le succès thérapeutique des greffes de moelle allogéniques (contenant des lymphocytes actifs) dans les leucémies aiguës. Elle a connu une démonstration chez des souris chez lesquelles le système immunitaire a été totalement invalidé et qui développent toutes des tumeurs.

Chez l'homme, il manquait des démonstrations directes en raison de la difficulté d'analyser les interactions de ces deux systèmes complexes que sont les cancers et le système immunitaire. Le développement des techniques de biologie à haut débit rend ces analyses possibles aujourd'hui au site des tumeurs et, tout en permettant de souligner le rôle de la réaction immunitaire locale, ouvre la voie aux nouveaux médicaments du cancer, **les thérapeutiques ciblées**, qu'elles soient ou non immuno-

* De l'Académie nationale de chirurgie dentaire.

logiques. À partir de quelques exemples, la présente revue résumera les données récentes et présentera les nouvelles pistes thérapeutiques.

HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE DES CANCERS

Les outils d'analyse à haut débit des gènes exprimés dans les cellules tumorales ont permis d'identifier, pour un cancer donné, des groupes de patients dont le pronostic est très différent. Ainsi, les patients atteints de cancer du poumon ont été classés en trois groupes selon les gènes exprimés dans leurs cellules tumorales : un groupe de bon pronostic, un groupe de mauvais pronostic et un groupe intermédiaire. La même étude a été réalisée dans d'autres cancers, comme les lymphomes, ou les cancers du sein avec des résultats similaires. La connaissance des produits des gènes associés à un bon ou à un mauvais pronostic permettra de créer des médicaments agissant sur les cibles moléculaires les plus intéressantes pour la cancérogenèse, pour les bloquer et induire la mort des cellules tumorales.

De tels médicaments existent déjà pour des cancers où une cible moléculaire a été identifiée. Le *Glivec* inhibe une enzyme essentielle à la prolifération de cellules tumorales. Il est utilisé avec succès dans certaines formes de leucémies, et il est en cours d'essai dans d'autres cancers. L'acide t-trans-rétinoïque est un agent "différenciant" qui normalise certaines cellules leucémiques, leur faisant perdre leur caractère malin, aboutissant à l'arrêt de leur prolifération.

CANCERS ET VASCULARISATION TUMORALE

Pour qu'une tumeur se développe, elle a besoin d'énergie et de nutriments. Ceux-ci lui sont apportés par les vaisseaux sanguins et les cellules tumorales produisent des facteurs – au premier rang desquels le V-EGF – qui induisent la mise en place, *de novo*, de vaisseaux sanguins au sein et en périphérie de la tumeur. Ce phénomène, appelé "néovascularisation tumorale", est un élément essentiel de la croissance et de la dissémination tumorale, les cellules métastatiques empruntant ces nouveaux vaisseaux sanguins. Le rêve de nombreux biologistes d'étouffer la tumeur en bloquant cette néovascularisation vient de voir un début de réalisation par la production d'un anticorps qui neutralise le V-EGF et qui, déjà utilisé avec succès dans le traitement du cancer colorectal, et expérimenté dans d'autres tumeurs.

LA RÉACTION IMMUNITAIRE LOCALE INFLUENCE L'APPARITION DES MÉTASTASES

Dans une étude réalisée dans mon laboratoire, Franck Pagès et Jérôme Galon, en collaboration avec des chirurgiens digestifs et les anatomopathologistes de l'Hôpital européen Georges Pompidou (Anne Berger et Paul Cugnenc, Diane Damotte), et

des bio-informaticiens de l'université de Graz, en Autriche (Zoltan Tragonoski), ont analysé l'infiltrat immunitaire de 959 tumeurs colorectales provenant de patients suivis depuis plus de 15 ans. Ils ont posé la question de savoir si un type particulier d'infiltrat immunitaire était associé aux premiers stades de l'invasion métastatique, à savoir la détection de cellules tumorales dans un vaisseau sanguin, un vaisseau lymphatique vu autour d'une terminaison nerveuse. Ils ont montré, dans un manuscrit récemment publié (*Pagès et al, New England J. Med., 2005, 353, 2654-2666*), qu'une population lymphocytaire particulière, appelée "T effecteur-mémoire", était fortement associée à la présence ou non d'embolies métastatiques. Ainsi, lorsqu'une forte densité de ces cellules est retrouvée au site de la tumeur, le risque d'invasion métastatique est faible et les récurrences tumorales rares ; en revanche, lorsque le nombre de ces cellules diminue au site de la tumeur, le risque de métastase devient important, ce qui a une incidence majeure sur la durée de vie des malades. Les observations sont bien en phase avec la théorie de la surveillance immunitaire qui prédit qu'une diminution de la réaction immunitaire serait associée à une évolution délétère.

Des observations de même type ont été réalisées par mon laboratoire et d'autres à travers le monde, établissant qu'une bonne réaction immunitaire locale est associée à un pronostic favorable dans de nombreux cancers.

LA TUMEUR ÉCHAPPE AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les tumeurs apprennent à croître malgré une réaction immunitaire hostile. Elles utilisent pour cela de nombreux mécanismes d'échappement, comme de faire disparaître leurs antigènes pour ne plus être "vues" par le système immunitaire. Elles produisent aussi des substances immunosuppressives qui inhibent la réaction immunitaire. Elles peuvent aussi, dans certains cas, détourner la réaction immunitaire à leur profit en faisant produire aux cellules immunocompétentes des facteurs utiles à la tumeur ou en induisant des lymphocytes régulateurs qui bloquent les réactions immunitaires antitumorales. La connaissance de ces mécanismes d'échappement est essentielle pour développer des thérapeutiques immunologiques efficaces.

L'AUBE D'IMMUNOTHÉRAPIES EFFICACES

Depuis quelques années, les approches d'immunothérapie connaissent un développement impressionnant. Longtemps stagnantes, avec quelques rares succès, comme l'utilisation du BGG dans les cancers superficiels de la vessie et celles des cytokines (interféron, interleukine 2) dans les hémopathies ou les cancers du rein, l'immunothérapie se développe en devenant spécifique. Deux approches sont particulièrement investies.

- Les thérapies cellulaires, issues des greffes de moelle, utilisent aujourd’hui des populations cellulaires pures (lymphocytes T, lymphocytes NK, macrophages) et sont expérimentées dans de nombreux types de cancers.
- Les anticorps monoclonaux sont la plus grande réussite récente des biotechnologies. Dix-huit d’entre eux sont sur le marché aujourd’hui, dont dix pour le traitement des cancers. Les avancées technologiques récentes permettent de disposer d’anticorps monoclonaux humanisés, voire complètement humains, ce qui diminue les réactions de rejet vis-à-vis des premiers anticorps murins. Qu’ils soient dirigés contre des antigènes présents sur les cellules tumorales pour les détruire (*Herceptine*, *Rituximab*), ou vers des constituants du microenvironnement des tumeurs (anticorps anti-CTLA-4, *Avastin* anti V-EGF), les anticorps monoclonaux représentent des outils spécifiques, à diffusion large au sein de l’organisme et à vie longue (plusieurs semaines), ce qui en fait des auxiliaires précieux de l’arsenal thérapeutique anticancéreux, surtout pour dénicher les cellules métastatiques ou modifier leur environnement.

En conclusion, les découvertes de la biologie fondamentale de la cellule tumorale, associées à une meilleure connaissance du système immunitaire, ouvrent la voie à la génération des médicaments ciblés, ayant pour objectif de contrôler la tumeur, avec le minimum d’effets sur l’organisme. Nous sommes à l’aube de leur développement...