

L'immunothérapie, en cancérologie

●●● Par Dr Soraya Wafia Talha -Pr Adda Bounedjar *

Traiter le cancer en utilisant notre propre système de défense, le système immunitaire: ce concept, c'est l'immunothérapie, traitement qui vise à stimuler les défenses de l'organisme, contre les cellules cancéreuses.

DÉFINITION

L'immunothérapie est un traitement qui consiste à administrer des substances, qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme, afin de lutter contre différentes maladies. Par extension, l'immunothérapie désigne, également, toute thérapie utilisant des protéines produites par les cellules du système immunitaire; en particulier, les immunoglobulines, sans que l'objectif de cette thérapie soit, nécessairement, la stimulation de l'immunité.

Les premiers essais d'immunothérapie remontent aux années **1970** et utilisaient des anticorps polyclonaux. Actuellement différentes molécules sont utilisées: en premier lieu, les immunoglobulines monoclonales, les interférons et les interleukines. On distingue deux types d'immunothérapies: l'immunothérapie locale (peu utilisée) et l'immunothérapie générale (beaucoup plus fréquente).

HISTOIRE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Depuis le début des années **2010**, la définition du cancer a évolué. Longtemps considérée comme une anomalie de la prolifération cellulaire, la maladie est, aussi, liée à un dysfonctionnement du système immunitaire. Ce changement de paradigme a permis d'imaginer un nouveau type de traitement: **l'immunothérapie**, susceptible d'agir contre un grand nombre de tumeurs.

En théorie, elle pourrait, même, avoir un effet sur la quasi-totalité des cancers. Il s'agit d'éduquer et d'activer les défenses immunitaires de la personne concernée, de façon à ce qu'elles éliminent elles-mêmes les cellules cancéreuses. L'approche est, pour l'instant, validée dans certains cancers.

Ces traitements continuent à être étudiés, seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques, et les résultats, qui s'accroissent depuis plusieurs années, sont très prometteurs.

L'histoire n'est, pourtant, pas nouvelle. Son origine remonte, même, à plus d'un siècle et demi. En **1863**, le médecin Berliinois Rudolph Virchow décrivait l'infiltration de tumeurs humaines par des lymphocytes, qui sont d'importants éléments du système immunitaire. Il fut le premier anatomo-pathologiste à les observer à l'intérieur de tumeurs.

Un siècle plus tard, en 1973, le Canadien **Ralph Steinman** découvrait les cellules dendritiques; ce qui lui a valu un prix Nobel, en **2011**. Régulièrement baptisées sentinelles de l'immunité, ces cellules patrouillent l'organisme, à la recherche des intrus.

En 2010, une molécule baptisée "**anti-CTLA4**" a montré, pour la première fois, son efficacité dans **15%** des cas de mélanome métastatique avancé. Il s'agit d'un anticorps thérapeutique. Il lève un des freins naturels du système immunitaire, détourné, à leur avantage, par les cellules cancéreuses. Le traitement améliore la survie globale de plusieurs personnes atteintes

de mélanome métastatique. Après plusieurs années de recul, les chercheurs ont, aussi, observé que l'efficacité de ce traitement se prolonge longtemps. Il a été, officiellement, mis à disposition des patients, en **2011**.

Quatre ans plus tard, d'autres médicaments immunothérapeutiques sont approuvés. Ils agissent sur la voie PD-1 (pour Programmed Death 1)/PD-L1 (pour Programmed Death-Ligand 1), un point de contrôle du système immunitaire plus spécifique.

MÉCANISME D'ACTION

1. immunothérapie non-spécifique:

La stimulation du système immunitaire du patient, pour combattre le cancer, est une idée ancienne (autour des années **1970**). Ainsi, l'injection du BCG a été efficace, chez des patients présentant des tumeurs de la vessie. Cependant, ce type de stimulation est resté d'une faible efficacité, parce qu'elle fait appel à une immunothérapie non-spécifique, qui s'appuie sur la stimulation générale du système immunitaire, sans être capable de cibler spécifiquement la tumeur.

2. L'immunothérapie spécifique:

A partir de **1991**, l'immunothérapie spécifique a été appliquée aux patients. Elle induit une réponse immunitaire particulière et propre aux cellules tumorales.

L'immunothérapie spécifique des tumeurs a été mise en évidence, grâce aux travaux de l'équipe de T Boon, qui ont démontré que des molécules sont présentes uniquement à la surface des cellules tumorales (antigènes tumoraux) et peuvent être reconnues par des lymphocytes.

Ainsi, l'activation de la réponse immunitaire spécifique contre ces antigènes tumoraux peut aboutir à la suppression de la tumeur.

Cette immunothérapie spécifique peut être passive, ou active. L'immunothérapie passive consiste à injecter des cellules, ou des molécules du système immunitaire, qui ont été produites en laboratoire. L'immunothérapie active consiste à injecter des molécules, ou des cellules, qui vont stimuler le système immunitaire du patient in vivo.

L'immunothérapie passive est réalisée:

- **soit** par injection d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes, exprimés par les cellules tumorales. Ils se fixent sur les cellules tumorales, qui seront éliminées par des cellules effectrices immunologiques (Macrophages, Natural killer). Deux exemples: le Rituximab, pour certaines leucémies et lymphomes, ou l'Herceptine, pour le cancer du sein. Les anticorps monoclonaux sont similaires aux anticorps produits par le système immunitaire, mais ont été conçus en laboratoire et sont dirigés contre un seul motif (antigène) identifié à la surface des cellules tumorales.

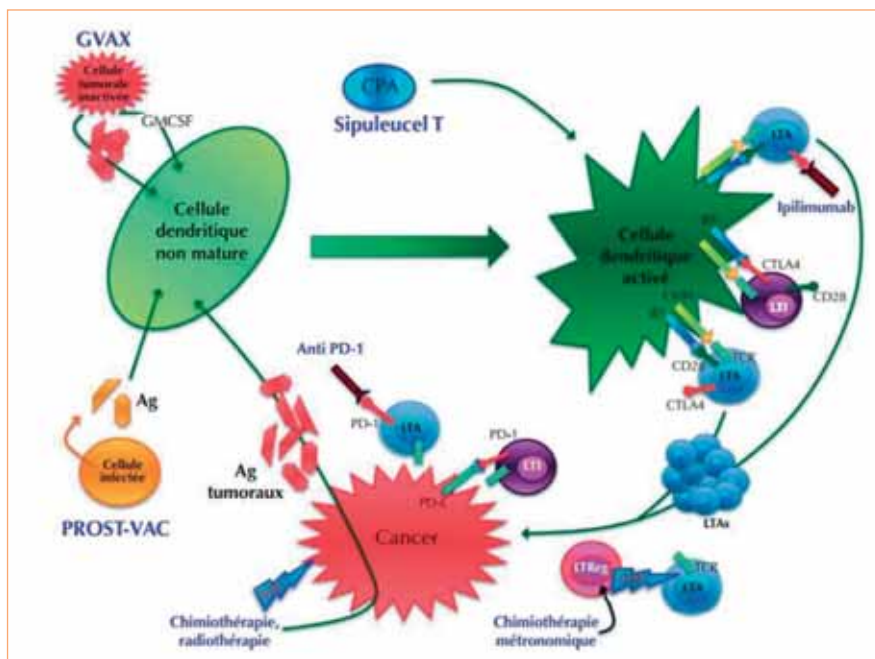


Figure 1: Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies, dans le cancer

- soit par transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (CTL), qui reconnaissent un antigène particulier et peuvent être amplifiés in vitro. Ce type de transfert est pratiqué dans le cas du mélanome et dans certains cas de leucémies.

L'immunothérapie active, ou vaccinale:

Elle est réalisée par injection d'un antigène capable d'initier, ou de stimuler une réponse immunitaire spécifique. Dans ce cas, un échantillon de la tumeur est prélevé et analysé, pour identifier les antigènes tumoraux présents à la surface des cellules tumorales et absentes à la surface des cellules normales. Ensuite, le système immunitaire du patient sera éduqué, pour reconnaître ces antigènes tumoraux. Il produira des anticorps dirigés spécifiquement contre la tumeur; ce qui aboutit à la destruction des cellules tumorales. Les antigènes tumoraux injectés sont de natures diverses: peptides, protéines, acides nucléiques... Ces antigènes peuvent, aussi, être chargés artificiellement sur des cellules dendritiques, prélevées chez le patient; puis, réinjectées.

VACCINATION ANTI-TUMORALE

Les vaccins thérapeutiques anti-tumoraux sont conçus pour stimuler les cellules immunitaires, qui ciblent spécifiquement les antigènes tumoraux, et sont, ainsi, associés à une toxicité minimale. Lorsque les cellules T lysent ces cellules-cibles, grâce à l'activation par un vaccin, de nouveaux antigènes tumoraux sont libérés et peuvent être capturés par les cellules présentatrices d'antigènes. Et donc, au contraire des traitements standards anti-cancéreux, le système immunitaire peut élargir sa réponse à de multiples antigènes tumoraux, avec le temps, et non seulement celui présenté par la construction vaccinale.

Quelques succès de la vaccination anti-tumorale:

Sipuleucel-T® est le premier vaccin thérapeutique commercialisé chez l'homme, et a été approuvé par la FDA, en juin 2010. Il est destiné à des patients atteints de cancer de la prostate résistant aux anti-androgènes, mais sans métastase viscérale.

LES AVANCÉES EN IMMUNOTHÉRAPIE

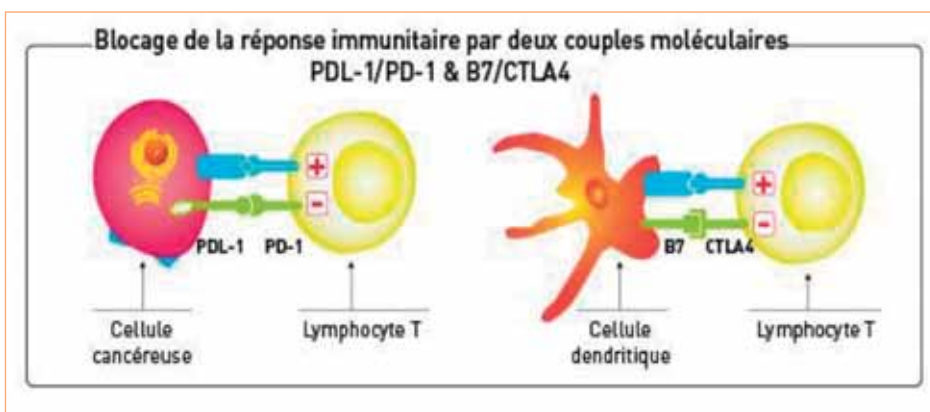
Des résultats récents de la recherche fondamentale montrent que, chez les patients porteurs de tumeur, un mécanisme d'échappement se développe, qui empêche les cellules du système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales (état d'anergie).

Des molécules, à la surface des cellules tumorales, "endort ou anesthésie" les lymphocytes, de telle sorte qu'ils deviennent incapables d'éliminer les cellules cancéreuses. Ces molécules, à la surface des cellules tumorales, trouvent une molécule-partenaire à la surface des lymphocytes.

Par exemple, dans le cancer du poumon, PDL1/PD1 forment un couple moléculaire, PDL1 étant à la surface de la cellule tumorale et PD1 à la surface du lymphocyte. L'interaction de PDL1 avec PD1 endort le lymphocyte.

Un autre exemple est le couple moléculaire CTLA4/B7 dans le mélanome métastatique.

L'immunothérapie a pour objectif de briser les effets inhibiteurs de ces couples moléculaires pour rétablir une réponse immunitaire efficace



CONCLUSION

En un siècle, l'immunothérapie des cancers est devenue le cinquième pilier du traitement des cancers (après la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la radiothérapie et la chirurgie). Non seulement, l'amélioration et l'activation des réponses anti-tumorales, mais aussi, la guérison des patients métastatiques, sont en ligne de mire des immunothérapies. Elles ont déjà changé, et vont probablement changer, à jamais, la prise en charge des patients atteints de cancer ■

* Dr Soraya Wafia Talha -Pr Adda Bounedjar,
Service d'oncologie médicale - CHU de Blida.