

VACCINS, IMMUNOTHÉRAPIE ET CANCERS

Une révolution est en cours dans le traitement du cancer. Au cœur de ces avancées majeures : notre système immunitaire. **Sebastian Amigorena** montre comment la recherche fondamentale en immunologie ouvre ces horizons inédits.

Le système immunitaire nous protège efficacement contre les infections. Les enfants porteurs de défauts génétiques conduisant à une absence de système immunitaire meurent souvent d'infections en bas âge, même si on les garde dans des bulles de protection. Le système immunitaire est souvent insuffisant pour nous protéger contre des infections graves telles que la diphtérie, le tétanos ou la rougeole.

TRIBUNE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciens nous montrent comment des théories, des résultats ou des applications peuvent dépasser ce qui avait été imaginé par les chercheurs... ouvrant ainsi de nouvelles et insoupçonnables perspectives.

AU DÉBUT ÉTAIT LA VACCINATION

Les vaccins permettent une protection efficace en provoquant une première réponse immunitaire contre un agent infectieux injecté sous une forme atténuée, inoffensive. Ainsi, les vaccins génèrent une forme de « mémoire » immunitaire. Cette mémoire permet aux individus de se protéger plus efficacement lors de la deuxième rencontre avec l'agent infectieux naturel, qui est plus dangereux que la forme vaccinale. Cette mémoire est dirigée contre des structures chimiques (qu'on appelle des antigènes) caractéristiques de chaque virus ou bactérie. Un vaccin contre le tétanos ne protège pas contre la poliomyélite ou la variole. Mais le système immunitaire ne nous protège pas efficacement contre le cancer. Pourquoi ?

La réponse à cette question est complexe. L'idée de stimuler le système immunitaire pour soigner les patients atteints de cancer est ancienne. À la fin du XIX^e siècle, W. B. Cooley, à New York, injecta des préparations de bactéries (de streptocoques) directement dans les tumeurs. Ces expériences portaient de l'hypothèse, encore floue à l'époque et encore d'actualité, que les tumeurs contiennent des antigènes pouvant être reconnus par le système immunitaire. Une stimulation globale non spécifique dans la tumeur par des produits bactériens provoquerait une réponse contre ces antigènes. Les résultats furent mitigés, avec quelques succès marquants mais rares et souvent des toxicités. Ces travaux sont à l'origine du traitement actuel de certains cancers superficiels de la vessie, qui répondent bien à l'injection de BCG. Mais l'induction de réponses immunitaires contre les cancers en général s'est avérée très difficile.

DONC LE SYSTÈME IMMUNITAIRE PEUT LE FAIRE...

Tout d'abord, contrairement aux vaccins classiques, qui sont administrés à des individus sains et les protègent contre un nombre limité d'infections ultérieures (vaccins dits « prophylactiques »), la grande diversité et la faible fréquence de chaque type de cancer rendent impossible une vaccination de ce type. Chaque patient atteint d'un cancer doit être traité par un vaccin visant à déclencher une réponse immunitaire contre sa tumeur particulière. Il s'agit de vaccins dits « thérapeutiques ».



PROFIL

Immunologiste, **Sebastian Amigorena** est membre de l'Académie des sciences. À la tête de l'unité Immunité et cancer à l'Institut Curie, il étudie comment le système immunitaire peut reconnaître et détruire les tumeurs. Il a reçu de nombreuses distinctions, dont le prix Léopold-Griffuel de la Fondation ARC (2007) et le grand prix Claude-Bernard de la Ville de Paris (2017).

Malgré des efforts importants fournis par des centaines de services cliniques et de groupes de recherche dans le monde entier, de la fin des années 1970 jusqu'au début des années 2010, les résultats sont décevants. Seuls certains patients atteints de mélanomes cutanés métastatiques répondent aux vaccinations, mais cela ne dépasse pas 10 % d'entre eux. C'est insuffisant pour que les traitements se généralisent, mais cela confirme l'idée que le système immunitaire peut combattre les cancers.

Cette idée est renforcée par des travaux, menés en parallèle, utilisant des cellules immunitaires (appelées lymphocytes) présentes dans les tumeurs. Les chercheurs cultivent et amplifient au laboratoire ces cellules isolées à partir des tumeurs d'un patient particulier, puis les réinjectent en grand nombre au même patient. Les réponses sont beaucoup plus spectaculaires, mais la toxicité est aussi plus grande. Cette toxicité et la lourdeur des procédures de fabrication rendent ces traitements difficiles à généraliser sous cette forme. Ces résultats, néanmoins, seront à l'origine d'un traitement révolutionnaire de certaines leucémies aiguës, les CAR T-Cells (les lymphocytes de patients sont armés par thérapie génique pour attaquer sélectivement les cellules tumorales).

Quoi qu'il en soit, la démonstration que le système immunitaire peut être manipulé pour vaincre le cancer est faite. Un important effort de recherche, concerté, à la fois fondamentale (pour comprendre les mécanismes impliqués) et translationnelle (pour définir la manière d'appliquer les résultats aux patients) est réalisé au niveau international.

Les chercheurs fondamentaux étudient comment fonctionne le système immunitaire. Tout d'abord, en utilisant des souris de laboratoire, ils comprennent que le système immunitaire façonne les tumeurs en éliminant certaines cellules tumorales. Le système immunitaire, qui est la plupart du temps incapable de rejeter les tumeurs chez les patients, n'ignore pas les cellules cancéreuses, comme on le croyait jusque-là. Au contraire, il existe un équilibre dynamique entre tumeurs et système immunitaire, ce qui conduit à envisager l'immunothérapie sous un angle nouveau.

DES CELLULES TUMORALES INHIBITRICES

La deuxième avancée majeure qui va aboutir à une série révolutionnaire de médicaments pour traiter les cancers découle de la compréhension des mécanismes de régulation de la réponse immunitaire. Des mécanismes actifs très puissants empêchent le système immunitaire de reconnaître les propres constituants de l'organisme afin d'éviter les maladies auto-immunes. Il était connu depuis un certain temps que les cellules tumorales inhibent les réponses immunitaires par des mécanismes similaires à ceux utilisés par les tissus normaux pour éviter les réponses auto-immunes. La notion nouvelle apportée par les travaux de Jim Allison (prix Nobel de médecine 2018) est que ces mécanismes peuvent être inhibés à titre thérapeutique pour traiter les cancers.

L'équipe de Jim Allison puis d'autres montrent que le blocage de certains régulateurs négatifs du système immunitaire (comme CTLA-4 ou PD-1) déclenche chez les souris de laboratoire des réponses immunitaires efficaces conduisant au rejet de tumeurs établies. Le déblocage du système immunitaire réussit ainsi ce qu'une stimulation par des vaccins n'arrive pas à réaliser ! Ces travaux vont changer la façon dont est conçue l'immunothérapie. Des équipes de recherche translationnelle, composées de chercheurs et de médecins, avec l'aide de l'industrie pharmaceutique, vont mettre en place des dizaines d'essais cliniques qui vont aboutir à une véritable révolution)))

Le système immunitaire, qui est la plupart du temps incapable de rejeter les tumeurs chez les patients, n'ignore pas les cellules cancéreuses, comme on le croyait.

C'est une révolution car, pour la première fois, des cas de cancer avancé sont traités avec succès en agissant sur les cellules normales du patient (son système immunitaire), et non pas sur les cellules tumorales elles-mêmes.

))) (encore en cours aujourd'hui) des traitements des patients atteints de cancer.

C'est une révolution à plusieurs titres. Tout d'abord, des patients atteints de cancers métastatiques jusqu'alors difficilement traitables (mélanomes cutanés ou adénocarcinomes du poumon, par exemple) répondent. Et cela, avec des réponses thérapeutiques de longue durée, parfois définitives. Ensuite, c'est une révolution car, pour la première fois, des cas de cancer avancé sont traités avec succès en agissant sur les cellules normales du patient (son système immunitaire), et non pas sur les cellules tumorales elles-mêmes. La chirurgie et la radiothérapie, puis la chimiothérapie et les thérapeutiques dites ciblées, les piliers principaux du traitement du cancer depuis le début du XX^e siècle, sont peu efficaces dans les stades métastatiques de la plupart des tumeurs solides. Et voilà que le déblocage du système immunitaire chez certains patients résistants à tous ces traitements entraîne des réponses thérapeutiques stables. Contrairement aux approches thérapeutiques classiques, l'immunothérapie semble produire des résultats moins immédiats, mais plus durables, comme si les patients atteignaient un nouvel équilibre qui contrôle la croissance de leur tumeur à long terme.

DES AVANCÉES PAR À-COUPS

Révolution, oui, mais révolution qui débute. Ces réponses thérapeutiques sont limitées à certains cancers, et même quand les patients répondent, cela concerne seulement 20 % à 40 % des patients, selon le type de cancer. Après des débuts enthousiasmants, et l'espoir d'étendre rapidement ces réussites à d'autres types de cancer et à plus de patients, les derniers résultats montrent que le chemin vers une généralisation de l'immunothérapie sera difficile. Un nombre impressionnant (des centaines) d'essais cliniques de nouvelles immunothérapies et de traitements combinant différents traitements entre eux, incluant aussi la chimiothérapie et la radiothérapie, a été réalisé ou est en cours. Pour l'instant, les avancées sont partielles. Mais les résultats d'essais cliniques de combinaisons qui pourraient être efficaces, comme celles avec la vaccination thérapeutique ou la thérapie cellulaire, ne sont pas encore disponibles, même si ces essais soulèvent beaucoup d'espoir.

Dans ce domaine, cette évolution saccadée, par à-coups, n'est pas rare. Il est probable qu'encore une fois de nouvelles avancées déterminantes viendront de la recherche fondamentale. La raison pour laquelle la majorité des patients traités par immunothérapie ne répondent pas ou deviennent résistants aux traitements est inconnue. Comment choisir parmi les traitements disponibles les combinaisons optimales adaptées à chaque patient ? Devant la multiplicité des combinaisons possibles, les essais cliniques actuels sont souvent conçus sans données expérimentales claires et surtout sans modèle théorique bien défini, et c'est là vraisemblablement la raison principale des difficultés rencontrées.

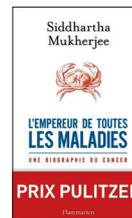
Les réussites actuelles de l'immunothérapie représentent un des exemples les plus spectaculaires de travaux de recherche fondamentale se traduisant en des avancées thérapeutiques majeures, au bénéfice des patients. Mais le cancer n'est pas encore vaincu (comme a pu l'être la variole par la vaccination, par exemple) et il n'est pas évident qu'il le soit un jour. Il est certain, par contre, que la recherche fondamentale et la compréhension du fonctionnement de nos organismes sont de plus en plus indispensables aux avancées de la médecine. ★

EN SAVOIR PLUS

Le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr



« L'Immunothérapie des cancers. Histoire d'une révolution médicale », d'Éric Vivier et Marc Daëron. Éditions Odile Jacob, 2019.



« L'Empereur de toutes les maladies. Une biographie du cancer », de Siddhartha Mukherjee. Éditions Flammarion, 2013. Prix Pulitzer de l'essai.

Les résultats obtenus semblent plus durables, comme si les patients atteignaient un équilibre capable de contrôler la tumeur à long terme.



ISTOCK / GETTY IMAGES