

---

# Les défenses naturelles contre le cancer

W. H. Fridman

---

## **Introduction**

Le *système immunitaire* est le principal système de défense de l'organisme. Il assure, de façon souvent efficace, la protection vis-à-vis d'infections bactériennes ou virales. Cette protection découle de la discrimination entre le soi et le non soi exercée par des molécules de reconnaissance des lymphocytes. Une réaction immunitaire comprend trois étapes :

- La reconnaissance d'une structure (antigène) à l'aide de récepteurs lymphocytaires spécifiques.
- Le développement contrôlé de réactions vis-à-vis de cet antigène, soit production d'anticorps, soit génération de cellules cytotoxiques ou phagocytaires.
- La destruction de l'agent infectieux.

Au cours du développement des cancers, un rôle du système immunitaire a été postulé dans le cadre de la théorie de la "surveillance immunitaire" (1). Cette théorie postule qu'une cellule cancéreuse porte à sa surface des structures particulières, différentes de celles trouvées sur des cellules normales provenant du même tissu, pouvant être reconnues comme "antigènes" par le système immunitaire. Dans la majorité des cas, une réaction immunitaire serait induite qui détruirait les cellules malignes. Dans des circonstances particulières (tumeurs peu antigéniques, sanctuaires protégés, déficits immunitaires) les cellules transformées échapperaient à l'attaque immune et un cancer se développerait. Cette théorie, ainsi que la possibilité d'utilisation du système immunitaire en thérapeutique (immunothérapie) qui en découle, requiert trois propriétés principales correspondant aux trois étapes d'une réaction immunitaire :

- L'existence de structures associées aux tumeurs pouvant être reconnues comme antigéniques.
- L'existence d'un système immunitaire fonctionnel chez les malades.
- La sensibilité des cellules tumorales à la destruction immunologique.

Le rôle du système immunitaire dans la défense de l'organisme vis-à-vis de cancers a souvent été controversé, aucune démonstration directe de la théorie de la surveillance immunitaire n'ayant été apportée. Cependant, de nombreux arguments cliniques et expérimentaux sont en faveur d'un rôle majeur du système immunitaire dans la défense anti-tumorale.

### **a) Arguments cliniques**

Sur le plan clinique, l'incidence accrue de cancers aux âges extrêmes de la vie, lorsque le système immunitaire n'a pas son efficacité maximale constitue un premier argument, renforcé par la haute incidence de cancers chez les sujets immuno-déprimés. Qu'il s'agisse de déficits immunitaires congénitaux ou acquis à la suite d'irradiations par exemple, ou d'infections virales, un nombre élevé de cancers, souvent des cellules hématopoïétiques, est observé. L'exemple du SIDA est démonstratif avec une évolution de 30 % des malades vers le développement de lymphomes ou de sarcomes de Kaposi.

Faisant pendant à la haute incidence de cancers chez les sujets immunodéprimés, un argument thérapeutique souligne aussi le rôle du système immunitaire : à la suite des rares guérisons spontanées observées dans différentes localisations tumorales, se sont développées des tentatives d'immunothérapie utilisant d'abord des dérivés bactériens (BCG, *Coryneae Bacterium Parvum*) et aujourd'hui les cytokines, médiateurs physiologiques du système immunitaire (IL2, IFN). La mise en évidence de réponses objectives (de 50 % à 100 % de régressions des métastases) chez 30 à 40 % des malades présentant des mélanomes ou des adénocarcinomes du rein métastatique (6), ou encore des lymphomes, à la suite d'une manipulation immunologique (l'activation et la prolifération des lymphocytes tueurs induits par l'IL2) établit l'immunothérapie comme voie thérapeutique d'avenir et démontre un rôle du système immunitaire dans la défense vis-à-vis de certaines tumeurs.

### **b) Arguments expérimentaux**

Sur le plan expérimental, les arguments sont encore plus forts :

- Incidence élevée de cancers chez certaines souris. Il s'agit de certaines souris de la sélection Biozzi et non pas des souris nues sans thymus qui possèdent un nombre élevé de cellules NK très efficaces vis-à-vis de cellules tumorales.
- Infiltration lymphocytaire des tumeurs par des cellules cytotoxiques spécifiques.
- Capacité de vacciner une souris par l'injection de cellules tumorales irradiées vis-à-vis de l'injection de cellules vivantes de la même tumeur.
- Possibilité de guérir des souris par immunothérapie, avec des cellules tumorales transfectées avec un gène de cytokine (IL2, IL4, IL7, IFNg, GM-CSF, IL12)

L'ensemble de ces arguments cliniques et expérimentaux qui établissent le rôle du système immunitaire appelle à discuter la question des structures antigéniques reconnues sur les cellules tumorales.

### c) Existe-t-il des antigènes spécifiques de tumeurs ?

Un *antigène spécifique de tumeurs* est un antigène présent sur une cellule tumorale et absent de la cellule normale dont elle dérive. La quête de ces antigènes a occupé les immunologistes du cancer pendant des décennies. La découverte de tels antigènes sur des tumeurs humaines constitue une des avancées spectaculaires de ces dernières années et ouvre la voie à la vaccination thérapeutique. L'approche utilisée a consisté à rechercher les molécules cibles de cellules T cytotoxiques du malade. Des protéines, et des peptides, présentes par certaines molécules HLA ont ainsi été identifiées, initialement par le groupe de T Boon (7) dans le mélanome puis sur d'autres tumeurs.

**Tableau - Antigènes tumoraux, cibles de cellules T cytotoxiques**

Antigène	Tumeurs	Tissus normaux
<b>MAGE (1, 2, 3...)</b>	Mélanomes Sein, poumon, O.R.L.	Testicules
<b>MART 1</b>	Mélanome	Mélanocytes
<b>Tyrosinase</b>	Mélanome	Mélanocytes, œil
<b>gp 100</b>	Mélanome	Mélanocytes
<b>MUC 1 Pancréas</b>	Sein	
<b>EBV</b>	Burkitt	Quelques lymphocytes B
<b>Ras muté</b>	Pancréas, côlon, thyroïde, poumon	

Le tableau résume nos connaissances actuelles sur les antigènes tumoraux qui sont, soit des molécules de différenciation cellulaire, soit des molécules viro-induites, des oncogènes ou des molécules dont l'origine est encore inconnue (9). De l'identification des antigènes tumoraux et de la mise au point de protocoles efficaces de vaccination, dépend le développement d'un traitement vaccinant spécifique du cancer.

En conclusion, bien que l'on ne connaisse pas toujours les structures tumorales interagissant avec les récepteurs exprimés sur les lymphocytes T, B ou NK, le système immunitaire peut être activé par des cellules cancéreuses à développer une réponse aboutissant à une destruction de la tumeur. Cette propriété forme la base de l'immunothérapie des cancers. De la définition des groupes de cancers qui expriment les structures reconnues par le système immunitaire (ce n'est probablement pas le cas de tous) et des groupes d'individus répondeurs à ces antigènes, dépendra en grande partie l'établissement de l'immunothérapie comme la quatrième voie de traitement des cancers (6).

Document Medespace - 1999

Source : *Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.

#### Références

- 1- Burnet F.M. Cancer : a biological approach. Br. Med. J. 1957;1 : 779. Immunological surveillance in neoplasia. Transpl. Rev. 1971;7 : 3.
- 2- Fridman W.H. 500 gènes, 50 millions de protéines : Susumu Tonegawa et le réarrangement des gènes d'immunoglobulines. Path. Biol. 1988;36 : 117.
- 3- Fridman W.H. Le cerveau mobile, Éd. Hermann, Paris, France.
- 4- Bach J.F. Traité d'immunologie, Médecines Sciences. Flammarion, France.
- 5- Roitt I., Brostoff J., and Male D. Immunologie fondamentale et appliquée. Éditions Medsi, Paris, France.
- 6- Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Chang A.E., Avis F.P., Leitman S., Linehan W.M., Robertson C.N., Lee R.E., Rubin J.T., Seipp C.A., Simpson C.G. and White D.E. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. N. Engl. J. Med. 1987;316 : 889.
- 7- Boon T., Cerottini J.C., Van den Eynde B., Van de Bruggen P., Van de Pel A. Tumor and antigens reorganized by T lymphocytes. Annu. Rev. Immunol., 1994;12 : 337.
- 8- Pardoll D.M. Tumour Antigens, a new look for the 1990's, Nature 1994;369 : 357.
- 9- Papadopoulos E.B., Ladanyi M., Emanuel D., Mackinnon S., Boulad F., Carabasi M.H., Castro-Malaspina H., Childs B.H., Gillio A.P., Small T.N., Young J.W., Kernan N.A., O'Reilly R.J. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med. 1994;330 : 1185.

<http://www.medespace.com//cancero/doc/defense.html>