

**SOCIETE FRANÇAISE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
ET DE PATHOLOGIE CERVICO-FACIALE**

# **Immunologie Allergie en O.R.L.**

**sous la responsabilité de  
M. WAYOFF et Ch. FRECHIE**

**avec la collaboration de  
J. ACAR, M.C. BENE, D. BERTRAND, A. BOUVET,  
J.M. DE NEUFBOURG, G. FAURE, J.P. GRILLIAT, D. HERMAN,  
M. JAKOBOWICZ, R. JANKOWSKI, Ph. LERAULT,  
J. MELON, D.A. MONERET-VAUTRIN, J.P. MONTEIL,  
Ph. ROMANET, P. ROUVIER, Cl. SIMON, J. TISSERANT.**

**Editions Arnette  
2, rue Casimir-Delavigne  
75006 Paris  
1986**

## Cancer et immunité

### Surveillance immunologique

#### Histoire naturelle des cancers

Différentes observations cliniques ont pour postulat l'existence d'un mécanisme de surveillance immunologique : régression de localisations à distance suite au traitement de la seule lésion primaire, cellules cancéreuses circulantes sans apparition de métastases, latence exceptionnellement longue de certaines récives et disséminations, fréquence de cancers à l'examen post-mortem nettement supérieure à l'incidence réelle dans la population.

Pour rares qu'elles soient, les régressions spontanées constituent la preuve la plus évidente d'un contrôle de l'hôte sur la néoplasie. Parmi les cas recensés, plusieurs observations se rapportent à des cancers du larynx. Ces régressions dites spontanées ont fréquemment fait suite à un événement susceptible de modifier le statut immunitaire du patient : transfusion sanguine, infection bactérienne ou virale... Un taux de survie plus favorable a d'ailleurs été constaté chez des malades ayant présenté une contamination de la plaie de laryngectomie [10].

#### Déficits immunitaires primitifs et acquis

Parmi les patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (ataxie télangiectasique, syndrome de Wiskott-Aldrich), l'incidence des cancers est cent fois plus importante que dans la population générale. De même, les receveurs de greffe d'organe maintenus en immunosuppression (corticoïdes, antimétabolites, sérum anti-lymphocytaire) courent un risque néoplasique 80 fois supérieur à la normale. Lymphomes et sarcomes représentent les types tumoraux les plus fréquents mais les cancers épithéliaux ne sont pas rares et peuvent être multiples.

L'épithélioma spino-cellulaire de la lèvre constitue une localisation classique chez les transplantés rénaux [5].

Le vieillissement s'accompagne d'un déclin graduel des potentialités immunitaires (chute du taux de l'hormone thymique, réduction du nombre et altération de la fonction des lymphocytes T). Parallèlement, l'incidence des cancers de la tête et du cou va croissant avec l'âge.

Plusieurs facteurs étiologiques reconnus (tabac, alcool, malnutrition) possèdent, outre leur action cancérigène, un effet immunosuppresseur avéré.

## **Incompétence immunitaire des patients cancéreux**

La plupart des patients porteurs d'un épithélioma épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures présentent un déficit de l'immunité cellulaire. Ce déficit est plus marqué que pour d'autres localisations (sein, poumon, vessie) et que pour des histologies différentes (adénocarcinome, sarcome, mélanome). Le degré d'incompétence immunitaire possède une valeur pronostique. Contrairement aux autres cancers, la restauration est rarement complète après guérison. Il n'est toutefois pas formellement établi que les modifications observées sont la cause plutôt que la conséquence de l'état néoplasique.

### **Tests in vivo**

#### **Hypersensibilité cutanée retardée primaire**

La réactivité au dinitrochlorobenzène (DNCB) est diminuée ou nulle chez plus de 50 % des patients. L'importance du déficit est proportionnelle au degré d'extension tumorale et à l'envahissement ganglionnaire. Une anergie vis-à-vis de cet antigène primaire n'est rencontrée que dans 5 % d'une population saine de référence.

La signification pronostique du test au DNCB est généralement admise. 94 % des patients anergiques soumis à un traitement chirurgical ont récidivé en un an alors que parmi les malades à réactivité normale, 12 % seulement rechutaient. La survie à deux ans d'une autre série chirurgicale a varié du simple au double en fonction du même critère. Il a été observé que 95 % des répondeurs à une radiothérapie étaient positifs au DNCB alors que 40 % des non-répondeurs étaient négatifs.

#### **Hypersensibilité cutanée retardée secondaire**

Plusieurs études mettent en évidence une diminution de la réponse vis-à-vis d'une batterie d'antigènes de rappel (tuberculine, candidine, streptokinase-streptodornase, antigènes ourlien, diphtérique, tétanique, etc.). 45 % des patients se révèlent négatifs à un ou plusieurs antigènes contre 8 % seulement des témoins. L'hyporéactivité est proportionnelle à l'extension tumorale mais peut également avoir pour cause un mauvais état nutritionnel (alcoolisme, dysphagie, cachexie cancéreuse). Dans ce cas, l'hyperalimentation forcée corrige partiellement les déficits observés.

## Tests in vitro

La lymphopénie est parallèle au stade clinique tumoral mais non ganglionnaire. La proportion de lymphocytes T diminue dans les cas avancés. L'étude des sous-populations T n'a pas fourni jusqu'à présent de corrélation pronostique probante.

On observe régulièrement une réduction du taux de transformation lymphoblastique aux mitogènes (phytohémmagglutinine, concanavalline A, pokeweed), en particulier chez les malades porteurs d'épithéliomas épidermoïdes peu différenciés.

Lors d'une stimulation allogénique en culture mixte, la réactivité lymphocytaire est diminuée dans 50 % des cas. Ce test concorde avec la sensibilité au DNCB et conserve sa valeur pronostique même en l'absence d'anomalie des autres paramètres de la compétence immunitaire.

Un déficit de production de lymphokines a été mis en évidence par les techniques d'inhibition de migration et d'adhérence leucocytaires.

## Relations hôte-tumeur

### Antigènes tumoraux

Les relations hôte-tumeur sont fondées sur l'existence d'une antigénicité spécifique des cellules cancéreuses qui permet leur reconnaissance et provoque une réaction du système de surveillance visant à les éliminer.

Dans le cancer humain, l'étude d'antigènes spécifiques est difficile car les méthodes immunogénétiques utilisées chez l'animal ne sont évidemment pas applicables. Les techniques sérologiques constituent dès lors la principale voie d'investigation (immunofluorescence membranaire, hybridomes, etc.). Les difficultés de mise en culture des cancers ORL rendent compte du caractère fragmentaire des recherches.

Le cancer du rhinopharynx exprime des antigènes membranaires en relation avec le virus d'Epstein-Barr. Cette constatation a suggéré un rôle étiologique possible de ce virus. Des déterminants en rapport avec le virus herpès simplex (type I) ont été identifiés dans des tumeurs cervico-faciales de divers sites. Des réactions croisées ont mis en évidence des antigènes communs à différentes lignées d'épithéliomas épidermoïdes laryngés. Plus récemment, l'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis d'isoler et de caractériser des antigènes tumoraux spécifiques [7]. La réapparition d'antigènes fœtaux a également été constatée (antigène carcino-embryonnaire,  $\alpha$ -fœtoprotéine, etc.).

### Réponse anti-tumorale

Le patient cancéreux a la capacité de réagir contre sa tumeur : cette réponse spécifique met en œuvre le versant cellulaire et le versant humoral de l'immunité.

### Preuves in vivo

L'implantation sous-cutanée de cellules cancéreuses autologues est suivie de leur rejet pour autant que leur nombre ne dépasse pas une valeur critique.

L'injection intra-dermique d'extraits tumoraux provoque dans la plupart des cas une réaction d'hypersensibilité cutanée retardée ; l'injection d'extraits de tissus normaux reste sans effet.

### Réactions *in vitro*

En présence d'antigène tumoral, on observe une inhibition spécifique de la migration des leucocytes ainsi qu'une perte de leur adhérence. Le test de microcytotoxicité montre une lyse des cellules tumorales sous l'action des lymphocytes en provenance du malade. Ces mêmes lymphocytes sont également capables d'inhiber la croissance en colonies d'épithéliomas laryngés mis en culture.

Un effet cytolytique non spécifique implique les cellules NK (« natural killer ») ; son niveau d'activité apparaît souvent réduit dans les cancers ORL. De signification clinique encore incertaine, ce mécanisme pourrait s'opposer à une dissémination hémotogène.

Dans 50 % des cas étudiés, une réaction sérique correspond spécifiquement aux antigènes exprimés par la tumeur [11]. En présence de complément, ces anticorps exercent une action lytique directe. Ils peuvent aussi armer des lymphocytes non sensibilisés (« killer cells ») et des macrophages. Dans le cancer du nasopharynx, cette cytotoxicité cellulaire par l'intermédiaire d'anticorps (ADCC) est en relation avec un décours favorable de la maladie.

### Arguments histologiques

L'aspect histologique de la tumeur et des ganglions lymphatiques plaide en faveur d'une réponse de l'hôte. Des corrélations ont pu être établies avec le pronostic de l'affection. L'infiltration tumorale par des éléments lympho-plasmocytaires correspond à une cytotoxicité lymphocytaire plus marquée et est associée à une évolution plus favorable. Dans le cancer du larynx, l'histiocytose sinusale ganglionnaire constitue un élément positif par opposition à l'hyperplasie nodulaire. A stade local comparable, les tumeurs de la cavité buccale ont un meilleur pronostic lorsque les ganglions de drainage présentent une hyperplasie de la zone corticale interne et une augmentation du nombre des centres germinatifs.

### Mécanismes d'échappement

Par son antigénicité, une tumeur en croissance induit une réponse de l'hôte mais celle-ci reste le plus souvent inopérante.

### Cellules suppressives

Des mécanismes cellulaires entrent en jeu et permettent aux cellules malignes de déjouer la réaction de défense immunologique.

La plupart des études démontrent l'existence d'une catégorie de lymphocytes T capables d'abolir la réponse proliférative et d'inhiber la cytotoxicité des lymphocytes effecteurs. Ces cellules suppressives se retrouvent dans les ganglions lymphatiques cervicaux et dans le sang périphérique.

Une fonction immuno-dépressive est aussi exercée par des éléments monocytaires et des macrophages. La relation semble établie entre une production excessive de prostaglandine E2, sa concentration au niveau tumoral et le déficit de l'immunité cellulaire observé dans les cancers ORL avancés [2].

## Facteurs bloquants

Des facteurs humoraux contribuent également au phénomène d'échappement en jouant le rôle d'agents bloquants par des mécanismes de compétition.

Les taux d'immunoglobulines, en particulier les IgA, sont souvent élevés. L'augmentation des IgA anti-virus d'Epstein-Barr est corrélée à un mauvais pronostic des cancers du nasopharynx [13]. Par fixation, ces anticorps masquent les antigènes tumoraux et empêchent leur reconnaissance par l'hôte.

Une libération excessive d'antigène tumoral peut aussi avoir un rôle de facilitation (« enhancement ») en saturant les récepteurs au niveau des lymphocytes cytotoxiques.

Chez 75 % des malades, des immuns complexes circulants sont identifiables en concentration supérieure à la normale. Leur présence est associée à un déficit de l'immunité cellulaire [3]. La disparition des immuns complexes circulants après chirurgie constitue un élément pronostique favorable.

Plusieurs protéines liées à l'inflammation (« acute phase reactants ») voient leur taux s'élever proportionnellement au stade clinique. *In vitro*, ces molécules (haptoglobine,  $\alpha$ -1 antitrypsine,  $\alpha$ -1 glycoprotéine) ont la propriété de déprimer la réactivité lymphocytaire. En clinique, une plasmaphérèse qui épure le sang de ces protéines provoque une récupération transitoire de l'hypersensibilité cutanée retardée.

## Hétérogénéité cellulaire

L'hétérogénéité cellulaire peut également expliquer en partie l'échappement aux réactions immunitaires de l'hôte. Deux populations cellulaires, l'une dérivée d'une tumeur primaire, l'autre en provenance de ses métastases ganglionnaires cervicales peuvent posséder un rythme de croissance et un potentiel métastatique différents ; certaines cellules perdent des antigènes de surface ou en expriment d'autres. La variation antigénique rend inefficace la réponse cytotoxique par sélection des cellules dépourvues de l'antigène cible.

## Effets des traitements

Les traitements eux-mêmes peuvent avoir des conséquences néfastes sur l'état immunitaire du patient.

### Chirurgie

L'acte chirurgical est responsable d'une immuno-suppression relative [6]. Les tests *in vivo* et *in vitro* se négativent en période post-opératoire ; l'hyporéactivité lymphocytaire T dure 2 à 3 semaines. L'anergie au DNCB est fréquente si une intervention chirurgicale est interposée entre la sensibilisation et l'épreuve de révélation. Le rôle exact de l'anesthésie générale reste mal connu.

### Radiothérapie

La plupart des travaux démontrent un effet supprimeur de la radiothérapie. Le déficit apparaît en cours de traitement et peut se prolonger plusieurs mois après la fin de l'irradia-

tion. Il concerne principalement le nombre et la fonction des lymphocytes T et dépend de plusieurs facteurs : dose, volume-cible, repopulation par des cellules-souches et prolifération compensatoire de la moelle hématopoïétique. L'activité NK est également réduite par rapport au niveau initial. Cependant, il n'est pas prouvé que ces modifications immunitaires aient des conséquences défavorables sur le pronostic de l'affection [4].

## **Chimiothérapie**

Les agents anti-mitotiques agissent également sur les défenses immunologiques. Leurs effets dépendent plus des modalités d'administration que de la dose totale. La récupération intervenant en quelques jours, une chimiothérapie intermittente à haute dose aura moins de conséquences sur la compétence immunitaire qu'un traitement à faible dose mais continu.

## **Cancers seconds**

Les patients porteurs d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures ont une nette propension à développer une néoplasie simultanée ou consécutive. Un cinquième des échecs thérapeutiques est en effet attribuable à un décès par second cancer (poumon, œsophage, autre localisation ORL). Une exposition persistante à des facteurs exogènes pourrait en être la cause, mais aussi un état immunitaire chroniquement déficient, soit primitivement, soit secondairement aux traitements reçus.

## **Immunothérapie**

L'immunothérapie fait appel à l'usage d'agents qui stimulent des mécanismes de réponse intacts ou qui restaurent une capacité de réaction amoindrie.

Les critères d'efficacité de ce traitement adjuvant sont un taux de réponse accru, un allongement de l'intervalle libre ou de la survie. Le bénéfice doit être prouvé par rapport à une série comparative.

D'une manière générale, l'efficacité de l'immunothérapie des cancers de la tête et du cou reste à démontrer. Les essais les plus nombreux ont été conduits chez des patients de stade avancé, porteurs d'une masse tumorale importante et aux défenses profondément déprimées. L'indication de l'immunothérapie doit au contraire se poser dans des conditions de maladie résiduelle imperceptible, où la population cellulaire a été réduite au maximum et où la machinerie immunitaire de l'hôte est en état de réponse.

## **Immunothérapie active non spécifique**

Cette immunothérapie provoque une stimulation généralisée et non spécifique du système immunitaire. La croissance tumorale peut s'en trouver ralentie ou inhibée ; le risque existe toutefois d'induire une réponse suppressive.

## **Bacille de Calmette-Guérin**

Le BCG a été administré en scarifications hebdomadaires comme adjuvant d'une chimiothérapie pour des cas dépassés. Il ne modifie pas le taux de réponse ni la durée de la rémission mais prolonge toutefois la survie du groupe de patients porteurs de métastases. Un essai randomisé a comparé l'efficacité d'un traitement de consolidation par méthotrexate seul ou associé au BCG après traitement curatif radiochirurgical de stades III et IV. Le taux de récurrence était moindre dans la branche immunothérapeutique mais à la limite de la signification statistique [1].

## **Corynebacterium parvum**

Les effets de cet activateur du système réticulo-endothélial apparaissent étroitement dépendants de la compétence immunitaire du patient. Une augmentation significative de la survie après chirurgie est observable dans des cancers ORL aux stades I et II mais le bénéfice disparaît pour des cas plus avancés [12].

## **Immunothérapie active spécifique**

Plusieurs tentatives ont été faites de présenter aux macrophages un matériel antigénique supplémentaire (injections de cellules tumorales stérilisées par irradiation à forte dose). D'autres essais visaient à exalter l'immunogénicité dans le but d'induire une meilleure réponse de l'hôte (traitement des cellules à la neuraminidase). Le danger d'une facilitation sérologique par excès d'antigène circulant ou par formation d'immuns complexes ne doit pas être sous-estimé.

## **Immuno-restauration**

Compte tenu des déficits constatés, la stimulation du système immunitaire est souvent inopérante. Une restauration du potentiel de défense constitue un geste thérapeutique mieux approprié à beaucoup de situations cliniques.

## **Lévamisole**

Le lévamisole a montré une activité variable, limitant son effet bénéfique aux stades avancés avec déficit immunitaire profond. Dans ces cas particuliers, ce dérivé synthétique de l'imidazole allonge significativement la durée de l'intervalle libre.

## **Hormone thymique**

L'hormone thymique est capable de restaurer la compétence immunitaire à son niveau optimum. Chez des patients irradiés, elle permet une récupération plus rapide de la transformation blastique et de la réactivité en culture mixte lymphocytaire. Dans un essai contrôlé, la thymosine (fraction V) a compensé les effets suppresseurs de la radiothérapie et a amélioré la survie à deux ans de 45 % à 64 % [14].



## Interféron

Outre un rôle immunorégulateur, l'interféron est également responsable d'une activation des cellules NK. L'administration systémique répétée de cet agent fait disparaître les papillomes laryngés juvéniles ; son action sur des cancers du rhinopharynx s'est toutefois révélée moins régulière. L'injection intra-lésionnelle d'interféron a provoqué la régression complète, avec preuve histologique, d'épithéliomas de la cavité buccale et de l'oropharynx [9].

## Facteur de transfert

Des extraits de lymphocytes sensibilisés peuvent transférer électivement l'hypersensibilité cutanée retardée. Cette propriété a été appliquée dans des cancers du nasopharynx en utilisant comme donneurs des patients guéris de mononucléose infectieuse. Une régression complète a été observée sur les deux cas traités [8].

## Perspectives

Les anticorps monoclonaux constituent actuellement le développement le plus prometteur de l'immunothérapie. Leur haute spécificité vis-à-vis des déterminants antigéniques de la cellule cancéreuse garantit une action lytique sélective. La répétition de cette immunothérapie passive risque toutefois de provoquer une modulation antigénique et d'épuiser ainsi l'effet cytotoxique.

Les anticorps monoclonaux peuvent également être couplés à des toxines (ricine), à des anti-mitotiques (Vindésine), ou à des isotopes radio-actifs (Iode 131). Ils servent alors de vecteurs à ces agents de destruction cellulaire jusqu'à leur cible (« targeting »).

Des études en cours évaluent les possibilités d'intervention au niveau des cellules suppressives, de la production de lymphokines (interleukine 2), de la libération de prostaglandine...

La liste des agents immunostimulants et immunomodulateurs (« biological response modifiers ») s'allonge sans cesse et avec elle se multiplient les promesses de succès futurs.

Une mise en garde s'impose toutefois envers leur utilisation sans connaissance précise de leur mécanisme d'action exact et surtout sans inventaire préalable de l'état de compétence immunitaire de l'hôte. Un usage indiscriminatoire risque non seulement de ne procurer aucun bénéfice mais encore d'activer des processus suppresseurs induisant un effet opposé au but recherché.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Amiel J.L., Sancho-Garnier H., Vandenbrouck G. et al. - First results of a randomized trial on immunotherapy of head and neck tumors. *Recent Results Cancer Res.*, 1979, 68, 318.
- [2] Balch C.M., Dougherty P.A., Tilden A.B. - Excessive prostaglandin E2 production by suppressor monocytes in head and neck cancer patients. *Ann. Surg.*, 1982, 196, 645-650.
- [3] Baskies A.M., Chrétien P.B., Maxim P.E. et al. - Circulating immune complexes correlate with levels of serum immune reactive proteins and clinical tumor stage in head and neck squamous carcinoma. *Surg. Forum*, 1979, 30, 516-518.
- [4] Baskies A.M., Chrétien P.B., Baer S.B. - Radiation therapy : its effects on immune reactivity. *Prog. Clin. Cancer*, 1982, 8, 215-226.
- [5] Birkeland S.A. - Malignant tumors in renal transplant patients. *Cancer*, 1983, 51, 1571-1575.
- [6] Browder J.P., Chrétien P.B. - Immune reactivity in head and neck squamous carcinoma and relevance to the design of immunotherapy trials. *Sem. Oncol.*, 1977, 4, 431-439.
- [7] Carey T.E., Kimmel K.A., Schwartz D.R. et al. - Antibodies to human squamous cell carcinoma. *Otolaryngology Head Neck Surg.*, 1983, 91, 482-491.
- [8] Goldenberg G.J., Brandes L.J. - *In vivo* and *in vitro* studies of immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma with transfer factor. *Cancer Res.*, 1976, 36, 720-723.
- [9] Padovan I., Brodarec I., Ikić D. et al. - Effect of interferon in therapy of skin and head and neck tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1981, 100, 295-310.
- [10] Schantz S.P., Skolnik E.M., O'Neill J.U. - Improved survival associated with postoperative wound infection in laryngeal cancer : an analysis of its therapeutic implications. Research Forum, American Academy of Otolaryngology, October 1979.
- [11] Sofen H., O'Toole C. - Antisquamous tumor antibodies in patients with squamous cell carcinoma. *Cancer Res.*, 1978, 38, 199-203.
- [12] Szpirglas H., Chastang C., Bertrand J.C. - Adjuvant treatment of tongue and floor of the mouth cancers. *Recent Results Cancer Res.*, 1979, 68, 309-315.
- [13] Wara W.M., Wara D.W., Phillips T.L., Amman A.J. - Elevated IgA in carcinoma of the nasopharynx. *Cancer*, 1975, 35, 1313-1315.
- [14] Wara W.M., Neely M.H., Amman A.J., Wara D.W. - Biologic modifications of immunologic parameters in head and neck cancer patients with thymosin fraction V in : Goldstein A.L., Chérigos M.A. (ed.) *Lymphokines and thymic hormones*, Raven Press, New York, 1981, pp. 257-262.