

## La femme enceinte, plus vulnérable face au cancer

**En cas de grossesse, tumeurs et métastases se disséminent de manière fulgurante pour aboutir à un cancer généralisé qui ne laisse que peu de chance de survie à la mère. Ce phénomène jusqu'alors inexpliqué trouve aujourd'hui réponse dans une étude menée par le Prof. Ivan Stamenkovic de l'Institut de pathologie de l'UNIL-CHUV. Les résultats sont publiés sur le site du *Journal of Clinical Investigation*.**

Mise à part la maladie, la grossesse constitue l'un des plus grands chamboulements que notre organisme puisse connaître. Afin de limiter au mieux les risques de rejet du fœtus, le corps de la mère est sujet à une baisse sensible de son immunité, notamment de l'immunité native. Transmise par les génomes maternel et paternel, l'immunité native, dite aussi immunité innée, est opérationnelle dès la naissance. Elle ne nécessite aucun apprentissage ou contact antérieur avec un agent pathogène et constitue, par le biais de ses fidèles soldates, les cellules tueuses naturelles ou «natural killer (NK) cells», une première ligne de défense efficace.

Les mécanismes entraînant une baisse de l'activité de ces cellules NK lors de la grossesse n'ont, jusqu'à présent, été que partiellement élucidés. L'étude du Prof. Ivan Stamenkovic, pilotée par les Drs Laetitia Mauti et Marie-Aude Le Bitoux, révèle que cette diminution est en fait déclenchée par l'infiltration de cellules immunosuppressives provenant de la moelle osseuse, les MDSC pour «myeloid-derived suppressor cells».

Le rôle capital joué par les cellules NK dans la destruction des cellules tumorales est connu depuis plus de trente ans. De nombreux groupes de recherche dans le monde s'y intéressent dans l'espoir de trouver là un moyen de prévenir ou freiner l'évolution des tumeurs et métastases. Les chercheurs lausannois se sont pour leur part demandés dans quelle mesure la baisse naturelle d'immunité native induite chez la femme enceinte peut accroître sa perméabilité à diverses formes de cancers. Les résultats obtenus confirment l'existence d'un rapport de cause à effet.

### **Un état physiologique propice à la progression des tumeurs et métastases**

«Nos recherches ont pu démontrer que chez les souris en gestation déclarant un cancer, le taux et le degré de dissémination des tumeurs et métastases augmentent de manière substantielle, indépendamment du type de cancer ou de l'organe atteint. Cet accroissement est intimement lié à la baisse tant quantitative que qualitative de l'activité des cellules NK, elle-même induite par une infiltration de MDSC dans les tissus», confirme Ivan Stamenkovic.

«En d'autres termes, oui, la grossesse constitue une condition physiologique propice à la progression des tumeurs et des métastases, que ce soit en termes de nombre, taille ou degré de dissémination des colonies tumorales».

Dans le détail, la formation de métastases, qui constituent la première cause de décès liés au cancer, est un processus qui s'opère en plusieurs étapes. Dans un premier temps, des cellules malignes doivent se détacher de la masse tumorale primaire, puis migrer pour infiltrer les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, survivre ensuite dans la circulation, avant de franchir la barrière endothéliale pour finalement établir de nouvelles colonies dans des organes distants de la tumeur originelle. Ce mécanisme complexe est, a priori, peu efficace, puisque moins de 0.1% des cellules tumorales qui pénètrent dans la circulation forment au final des colonies métastatiques.

### **Des niches pré-métastatiques sont formées par la tumeur mais aussi par la grossesse**

De récentes études ont néanmoins démontré que les cellules tumorales sont capables de préparer le terrain en formant des sortes de «niches pré-métastatiques» à l'intérieur du tissu hôte. Ces niches peuvent abriter les cellules tumorales et les maintenir en vie pendant de longues périodes, allant probablement jusqu'à plusieurs années. «Lorsque d'importants changements physiologiques, induits par exemple par l'âge, surviennent dans ces microenvironnements, les cellules tumorales qui s'y trouvent peuvent commencer à se diviser et à développer de nouvelles masses tumorales», détaille Ivan Stamenkovic. «Ce que nous comprenons maintenant est que la grossesse elle-même induit des changements microenvironnementaux dans divers organes qui correspondent à des niches pré-métastatiques».

### **Vers une thérapie préventive**

Si la réponse immune native est capable d'inhiber la croissance tumorale, elle est aussi à même de la favoriser via différents mécanismes. Une approche thérapeutique longuement convoitée est ainsi de permettre aux mécanismes inhibiteurs d'agir plus efficacement en freinant les mécanismes favorisant la tumeur. La prochaine étape pour les scientifiques de l'UNIL-CHUV consistera notamment à mieux comprendre comment les MDSC agissent sur les cellules NK. «L'idée, à terme, serait de pouvoir mettre au point des médicaments capables, dans le cas de tumeur primaire, de cibler spécifiquement les MDSC pour contrecarrer leurs effets. Cela permettrait de rebooster la réponse immune native et par conséquent de rendre les tissus encore sains plus résistants à la colonisation métastatique», conclut le professeur.

#### **Pour en savoir plus:**

Prof. Ivan Stamenkovic, Institut  
de Pathologie UNIL-CHUV

079 556 79 95

Géraldine Falbriard, relations  
médias UNIL

079 897 30 14