

Avertissement : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 20 octobre 2015

Hôpital cantonal de Genève

Cancer immunotherapy : 2 grands pas en avant...maintenant et demain

Prof. P.Y. Dietrich



Même si la couverture de « Science » date la percée de 2013...c'est déjà en 1893 que Cooley observait une régression de certaines tumeurs pulmonaires après injection de toxine streptococcique chez certains patients...Sans vous citer toutes les étapes intermédiaires, il devint de plus en plus clair que le système immunitaire avait son rôle à jouer comme « surveillant antitumoral » et parfois « curateur »...

Aujourd'hui on va parler de « Immune check point inhibitors » et de « CAR T cells »...vous comprendrez que je reste un peu à la surface de l'argument qui me dépasse quelques peu...

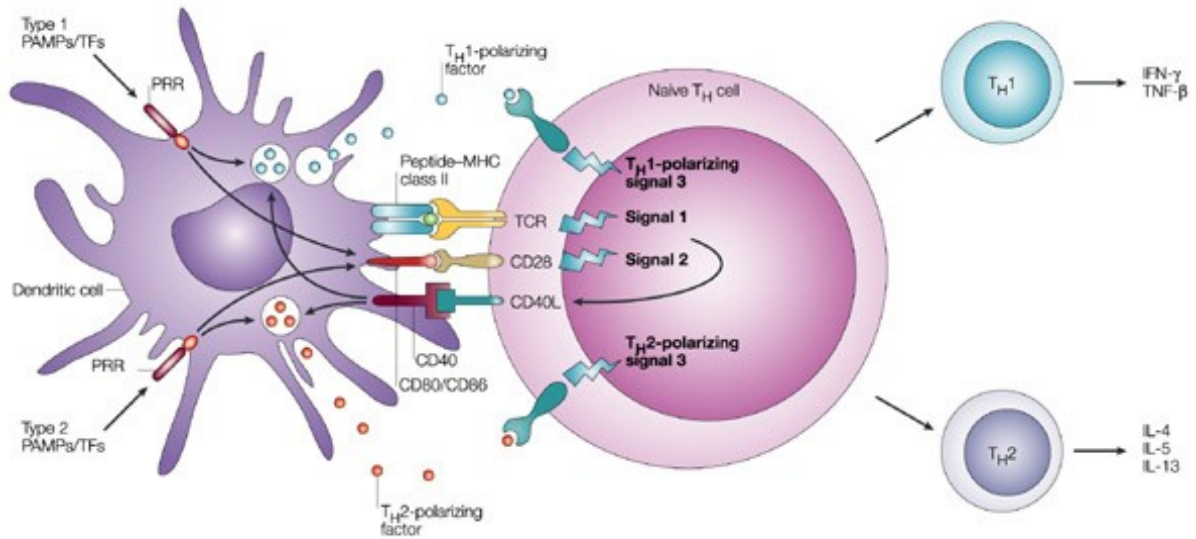
On sait que l'incidence des cancers augmente dans toute situation d'immunodéficience : aussi bien chez la souris de laboratoire que chez l'enfant immunodéficient à la naissance, que lors d'infection HIV, ou bien encore après une transplantation.

Ce sont les lymphocytes T, les killer cells qui sont les cellules effectrices de ce nettoyage antitumoral chez l'individu en bonne santé.

C'est grâce aussi aux lymphocytes T que l'on peut assister parfois à la régression spontanée de certains mélanomes, et l'on sait que lorsque ces lymphocytes sont activés, le pronostic tumoral s'améliore.

C'est la cellule dendritique (du système réticulohistiocytaire), qui reconnaît les antigènes tumoraux et va les présenter au lymphocyte T après migration vers les ganglions lymphatiques.

Ensuite le lymphocyte T retourne vers sa cible et devient une cellule effectrice (killer cell)



...ça c'est la rencontre de la cellule dendritique (à gauche) et la présentation d'antigènes au Lymphocyte T (à droite)...

De son côté, la tumeur est comme une forteresse, c'est à dire qu'elle a différentes façon de se défendre...il y a des inhibiteurs de contact, des médiateurs solubles, des médiateurs cellulaires...je n'entre pas dans le détail...mais on comprendra aisément que le travail de l'oncologue est de faire pencher la balance du côté du système immune antitumoral en potentialisant les attaquants et en inhibant les défenses tumorales...

Un exemple est la protéine CTLA-4, stockée dans le lymphocyte T et exprimée à sa surface après quelques heures de stimulation, T, et qui fonctionne comme « immune checkpoint inhibitor» c'est à dire qu'elle freine l'agressivité du lymphocyte T...

L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal contre le CTLA-4, il rétabli l'agressivité du lymphocyte T et augmente son effet antitumoral.

Son efficacité a été démontrée chez des patients avec un mélanome métastatique (Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. [Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma \[archive\]](#), N Engl J Med, 2010;363:711-723) en améliorant leur survie, mais au prix d'effets secondaires parfois dévastateurs : atteinte cutanée, colite, hépatite et hypophysite...

Ce n'est que le 1^{er} « check point inhibitor » à avoir été bloqué...On comprendra que la complexité du système immune laisse entrevoir une multitude de blocages possibles, sûrement avec moins d'effets secondaires...Affaire à suivre... ([Nat Rev Cancer](#). 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239.The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.[Pardoll DM](#)1.).

Une autre approche concerne la protéine PD-L1 pour « programmed death-ligand 1 » qui est transmembranaire et parfois exprimée à la surface de la cellule tumorale.

Cette protéine lorsqu'elle rencontre le récepteur PD-1 sur le lymphocyte T va aussi entraîner un signal inhibiteur à l'égard du lymphocyte dont l'agressivité va diminuer...

Là aussi un anticorps monoclonal anti PD-1 devrait empêcher cette inhibition et réactiver le lymphocyte...et c'est ce que fait le Nivolumab...qui fait « fondre » les mélanomes, les cancers pulmonaires Non petites cellules, et les cancer du rein...
Idem pour le Pembrolizumab qui est aussi dirigé contre PD-1.

(cf : Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. Julie Brahmer, N Engl J Med 2015; 373:123-135).

Plus la cellule tumorale contient de peptides mutés (c'à d. « non soi »)plus la tumeur est sensible à une immunothérapie.

(cf : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

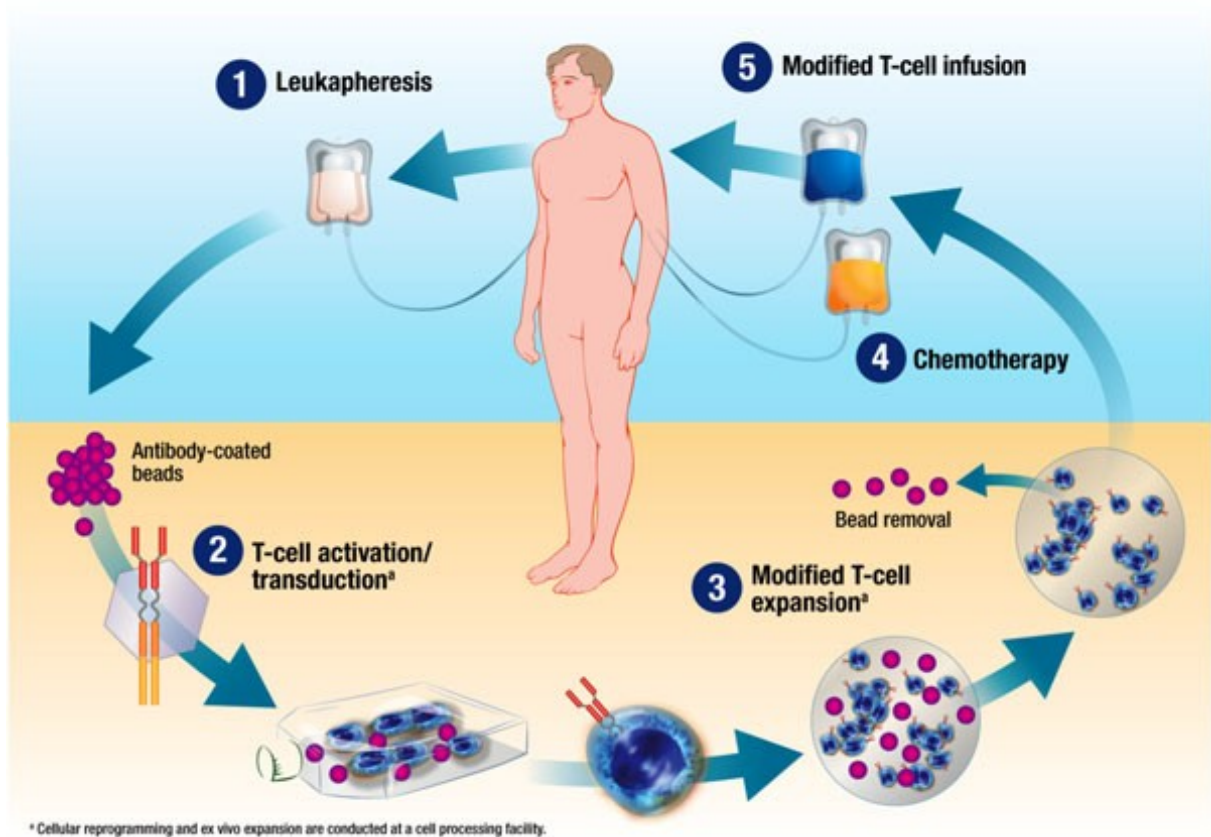
Dung T. Le, N Engl J Med 2015; 372:2509-2520).

L'avenir non préparera sans doute des cocktails d'anticorps monoclonaux pour des blocages simultanés ou séquentiels, en combinaison ou en alternance avec de la chimiothérapie plus traditionnelles...

Le CAR-T Cell (Chimeric antigen receptor T cell) est un lymphocyte T sur lequel on a greffé un anticorps correspondant à un antigène tumoral...il devient donc un missile à tête chercheuse...



Pour obtenir une perfusion de CAR-T cell on procédera comme suit...



(cf : Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia Shannon L. Maude, N Engl J Med 2014; 371:1507-1517)...

Donc voilà...Pour les chercheurs on le sent...c'est la guerre des étoiles....ce sont des « Jedi's »...



Pour le patient...c'est souvent moins exaltant...mais ce sont quand même des petits pas qui laissent espérer moins de toxicité et une qualité de vie meilleure (sans parler de la quantité...)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch