

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 21 mars 2017

Hôpital cantonal de Genève

Immunothérapie du cancer pour les praticiens

Prof. N. Mach, Dr E. Fernandez

Jusqu'à présent, contre le cancer nous avons la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les immunothérapies passives (p.ex. les antiCD20 dans certains lymphomes...), les thérapies ciblées (p.ex. le Sorafenib qui est une antityrosine kinase, dans les cancers hépatocellulaires)...et depuis peu nous avons l'immunothérapie active...

Pour comprendre comment ça marche, il faut se rappeler qu'il y a essentiellement 3 acteurs : la cellule dendritique ou le macrophage (CPA: cellule présentatrice de l'Ag tumoral), le lymphocyte T et la cellule tumorale.

Il y a 2 rencontres : la CPA et le lymphocyte T, puis le lymphocyte T et la cellule tumorale...

C'est au niveau de ces 2 rencontres que la réponse immunitaire va pouvoir être accentuée.

En effet, pour que la rencontre aboutisse à une « activation » il faut plusieurs signaux avec en particulier des accélérateurs et des freins de l'activation de la réponse immune.

On peut agir au niveau du frein ...en le bloquant...au moyen d'anticorps monoclonaux.

Dans la réaction entre la cellule présentatrice d'Ag et le lymphocyte T...ce système s'appelle CTLA-4/CD28...et la molécule qui « bloque le frein » s'appelle Ipilimumab (ou Yervoy®)... « L'Ipilimumab bloque les signaux inhibiteurs induits par la voie de signaux CTLA-4 sur la cellule T. Cela augmente le nombre de cellules T effectrices réagissant à la tumeur, qui peuvent alors attaquer directement la tumeur ».

Entre le lymphocyte T et la cellule tumorale, c'est au niveau du récepteur PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) qui a la faculté de désamorcer la réponse immune chez le lymphocyte T que ça se passe...En bloquant le récepteur avec un anticorps monoclonal, on « booste » le lymphocyte T, en lui permettant de détruire la cellule cancéreuse...La molécule s'appelle Pembrolizumab ou Keytruda®, « en inhibant la liaison du récepteur PD-1 avec ses ligands, Keytruda réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la tumeur dans le microenvironnement de celle-ci, et donc l'immunité anti-tumorale ».

Il y a aussi le Nivolumab ou Opdivo® qui agit presque de la même façon au niveau du récepteur PD-1.

Ces molécules ont été testées dans le mélanome métastatique, soit l'Ipilimumab seul, soit en combinaison Ipilimumab + Nivolumab avec un succès remarquable chez deux tiers des patients, avec un plateau de survie à 3 ans...qui semble ne plus fléchir...

Même chose dans les cancers pulmonaires réfractaires à la chimiothérapie...très nette amélioration de la survie à 12 mois dans le groupe Nivolumab, par rapport au groupe Docetaxel (idem pour Pembrozilumab versus chimiothérapie).

Lorsque la tumeur exprime PD-L1 ou PD-1 (ce qui ne semble pas être le cas de toutes les tumeurs), l'amélioration est nette, aussi dans la qualité de vie, par rapport à la chimiothérapie.

Pour le moment, les indications à l'immunothérapie sont le mélanome métastatique, le cancer bronchique, les cancers ORL, les cancers de la vessie, le cancer du rein et la maladie de Hodgkin réfractaire.

Il y a d'autres indications à l'étude que je n'ai pas eu le temps de noter...

En tout cas, l'immunothérapie ne marche malheureusement pas (pour le moment) dans les cancers du sein, de l'ovaire et du pancréas.

On nous cite 2 exemples genevois...

Une femme de 1963 avec un cancer pulmonaire métastatique, hospitalisée et sous oxygène, qui grâce au Nivolumab, a pu rentrer chez elle et se passer de l'oxygène...

Une autre femme de 56 ans avec une tumeur ORL métastatique progressive malgré chirurgie, radio et chimiothérapie, s'améliorant de façon spectaculaire sous Pembrozilumab.

Cependant tous ces succès ont un prix, et bien que les effets secondaires soient moins importants de ceux secondaire à la chimiothérapie, il faut bien s'attendre à ce que « en bloquant les freins », il y ait des risques des dérapages...en assistant à une suractivité des lymphocytes T.

On parle surtout de myocardites, de colites, d'atteinte tubulo-interstitielles rénales ou pulmonaire, ou d'atteinte cutanée.

Pour les antiCTLA-4/CD28 on estime que 80% des patients vont présenter des effets secondaires immunomédiés...essentiellement cutanés, digestifs et pulmonaires.

Pour les anti PD-1 c'est moins fréquent, et c'est surtout au niveau de la peau, du tube digestif et des articulations.

Les effets secondaires sévères (<5%) sont digestifs, pulmonaires, endocriniens et hépatiques.

Les antiCDLA-4 agissent au niveau des ganglions lymphatiques alors que les antiPD-1 agissent au niveau du tissu tumoral.

Il est donc logique d'associer les 2 traitements, mais la toxicité est alors plus importante...

C'est-à-dire que 99% des patients signalent une toxicité et 68% une toxicité de grade 3-4

10% des patients présentent des diarrhées et une colite
10% présentent une élévation des transaminases...

Grade 3 : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Avec la chimiothérapie, la toxicité apparaît dans les 1ères heures sous forme de nausées, et après quelques semaines apparaissent les complications hématologiques et infectieuses...Avec les immunothérapies c'est environ 4 semaines après pour les anti CTLA-4 et après 6-8 semaines pour les anti PDL-1 que la toxicité apparaît...pour ce qui est de l'atteinte rénale, ça peut aller jusqu'à 3-4 mois après le début du traitement.

Comme exemple, on nous cite l'exemple de la colite, répondant à des bolus de stéroïdes iv et à un traitement par antiTNF alpha, et d'une hypophysite, se manifestant par une hyponatrémie et une TSH et prolactine effondrée, confirmée à l'IRM.

Il y a des « pneumonites » fébriles avec un infiltrat posant le diagnostic différentiel infectieux, tumoral, ou iatrogène (cf effet secondaire)...nécessitant bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire pour exclure l'infection et mettre en place une corticothérapie entraînant une amélioration spectaculaire après 48 hres.

Il peut y avoir aussi des atteints du SNC avec, par exemple, une méningite aseptique et des troubles de la marche...

On nous décrit aussi une myocardite...

Bref...l'immunothérapie c'est bien, mais les freins c'est quand même utile pour la conduite...et si on bloque les freins il faut s'attendre à des sorties de route...

Soyons donc vigilant, et n'hésitons pas à aborder les effets secondaires en pluridisciplinarité avec les spécialistes concernés.



les freins c'est quand même utile parfois...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch