

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 20 septembre 2022

## **30 ans d'oncologie : du prêt-à-porter au sur-mesure**

*Pr P-Y. Dietrich*

L'objectif est de démontrer les révolutions conceptuelles en oncologie des dernières décennies.

De 1970 à 2000 l'oncologie s'est intéressée à la cellule tumorale comme fonctionnant toute seule. Cela a mené à un développement considérable des chimiothérapies qui ciblent les cellules en division.

Cependant, un tel traitement cible aussi les cellules saines qui se divisent fréquemment, comme dans les systèmes digestif et pileux.

La chimiothérapie reste très importante dans le traitement de certains cancers...

Depuis l'an 2000 de nouveaux concepts biologiques permettent l'avènement de la thérapie ciblée et l'immunothérapie, dont la conjonction nous amène vers l'oncologie de précision.

La cellule tumorale n'est pas seule. Elle se trouve dans un microenvironnement qui la soutient, est entourée de cellules non-tumorales qui participent à sa croissance.

L'interaction avec l'environnement a lieu à travers des ligands, qui activent des protéines transmembranaires, provoquant une cascade de réactions dans le cytoplasme, régies par le transfert d'un ion phosphate. C'est la cascade des tyrosines kinases.

Les nouvelles thérapies ciblent cette cascade, soit avec des anticorps qui fixent les ligands à l'extérieur de la cellule, soit avec des petites molécules qui viennent empêcher le transfert du ion phosphate. Ce sont les inhibiteurs de tyrosines kinases (TKI).

### Les anticorps

#### **Trastuzumab - Herceptin**

Cet anticorps qui se fixe au récepteur HER2 a changé la donne pour le cancer du sein. Auparavant, les cancers qui développent des récepteurs aux hormones avaient un pronostic défavorable.

C'est une arme importante lors de métastases, et c'est sous forme adjuvante qu'elle est le plus remarquable, avec des résultats consolidés (20 ans de suivi) qui montrent qu'une seule injection permet de réduire de 10% le risque de récurrence.

C'est similaire à l'histoire du Rituximab, qui a révolutionné le traitement des lymphomes et est utilisé dans de nombreux domaines en médecine.

### Les anticorps conjugués

Un anticorps est lié à une molécule de chimiothérapie, celui-ci est internalisé dans la cellule, ce qui permet de cibler le cytotoxique et d'épargner au mieux les cellules normales.

En 2012, le trastuzumab-emtansine montre des résultats timides, qui sont toutefois majeurs pour une population sans grand espoir (échec du premier traitement).

Depuis, la 2ème génération, le trastuzumab-deruxtecan, dans la même situation de cancer HER2 métastatique avec rechute, montre un bénéfice clinique majeur.

### Les inhibiteurs des tyrosines kinases

#### **Imatinib - le 1er TKI**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est le cancer dans lequel une translocation de gène mène à un gène de fusion: le bcr-abl.

Ce gène code pour une protéine avec une activité kinase et l'imatinib prend la place des phosphates, empêchant la réaction.

Ce fut une véritable révolution, avec un taux de rémission considérable. Dans les années 2000, 60% des greffes de moelle étaient pour le traitement de la LMC, ce qui ne représente que 2-3% aujourd'hui.

#### **iBRAF**

Les TKI sont restés des molécules orphelines pendant 10 ans, avant de connaître un renouveau dans le traitement du mélanome métastatique. En 2010, celui-ci donnait une espérance de vie de ~6 mois.

Il est alors découvert que la mutation de BRAF, une des étapes de la cascade des tyrosines kinases, concerne >50% des mélanomes.

Des TKI ciblant spécifiquement cette mutation sont développés en 3 ans, un temps record, avec une réponse dans tous les sites touchés par une métastase, notamment dans le foie.

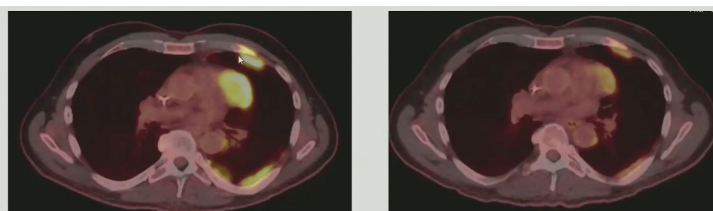
Pour un maximum d'effet, il faut bloquer la voie de signalisation sur plusieurs étapes, ce que fait la combinaison Vemurafenib-Cobimetinib, avec une survie de 60-70% à 2 ans.

### La thérapie ciblée

Le cancer du poumon métastatique a une très mauvaise réputation. Jusqu'en 2012, tous recevaient la même chimio... Puis un profilage génétique devient possible pour cibler le traitement.

Aujourd'hui, l'arsenal des TKI dans l'adénocarcinome du poumon contient une 30aines de molécules, qui permettent de traiter 40% des cas.

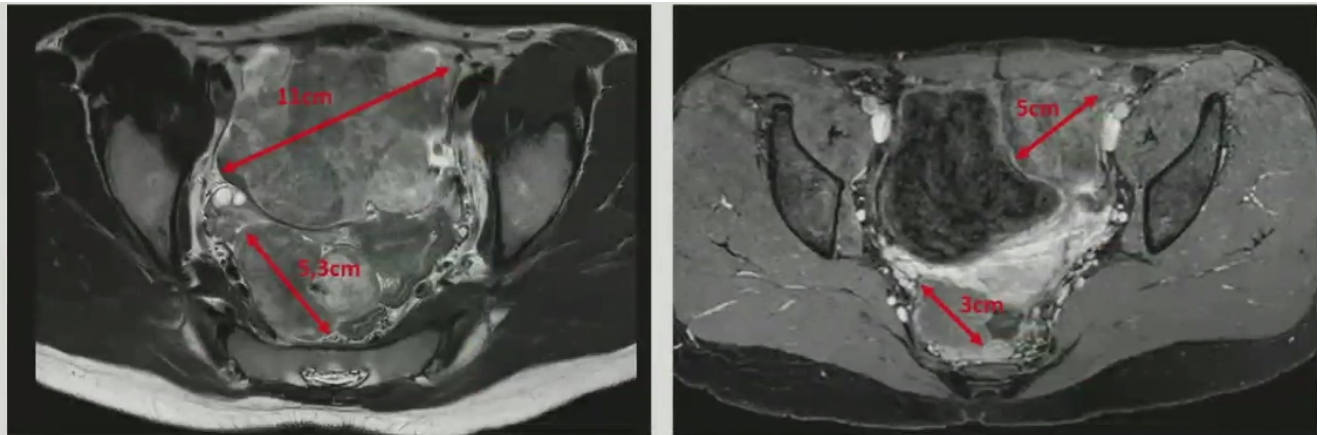
Ces TKI sont également utiles dans le traitement de maladies rares: par exemple, un carcinome thymique montre une mutation de cKIT au profilage, ce qui le rend sensible à l'imatinib.



En 2 mois, l'amélioration clinique est nette et celle-ci se maintient durant 2 ans, avant un échappement qui demande une adaptation.

Une jeune femme de 22ans présente une polyurie depuis 3 mois. Elle présente une tumeur myofibroblastique inflammatoire. Avant 2015, c'est un traitement chirurgical avec ablation du côlon, de l'utérus et de la vessie.

Une mutation premièrement découverte dans un lymphome, la translocation ALK, permet de la traiter par Crizotinib, un inhibiteur de translocation ALK. Après 3 mois:

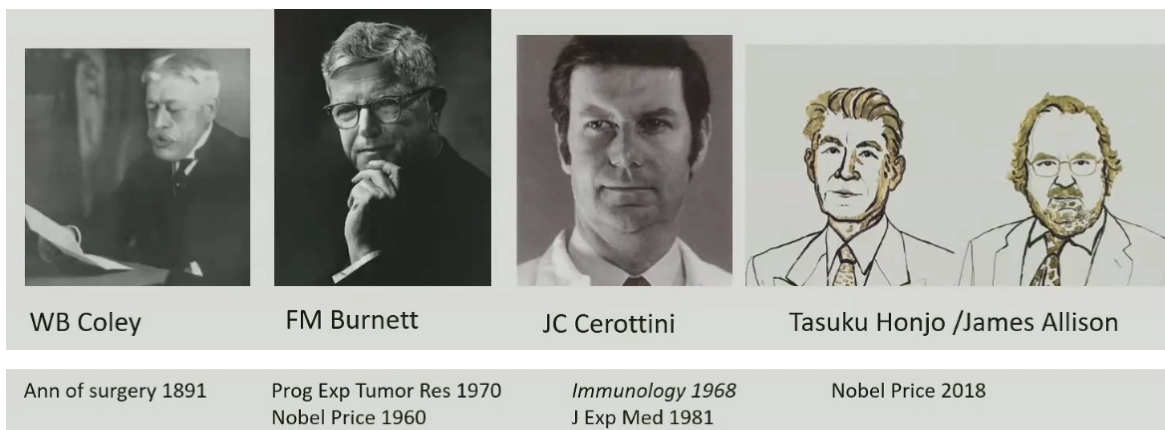


Elle est aujourd'hui en rémission, avec tous ses organes....

L'évolution de l'oncologie passe d'un traitement par organes touché initialement, à l'identification de la mutation qui caractérise le cancer.

Il est estimé qu'en 2018, pour les patients avec une mutation identifiée, 50% vont bénéficier du traitement ....cela ne concerne que 20% des patients totaux. La recherche reste donc essentielle.

L'immunothérapie oncologique - 130 ans pour passer de l'illusion à la réalité (1891-2020)



Coley, un chirurgien, observe la régression spontanée de cancers lorsque les patients présentent un érysipèle, et expérimente avec les toxines de streptocoque.

Burnett imagine le concept d'immuno-surveillance anti-tumorale avant même la connaissance des lymphocytes T et B.

C'est dans les années 70 que le train prend de la vitesse, avec Cerottini, qui identifie la capacité des lymphocytes à tuer des cellules tumorales. Il est suivi en 2018 des prix Nobel Honjo-Allison qui découvrent les molécules checkpoint.

## Checkpoints inhibiteurs

Les lymphocytes T (LT) sont capables de tuer des cellules tumorales, de les envahir, de provoquer des rémissions spontanées. Le pronostic est meilleur lorsqu'il y a des LT activés dans la tumeur.

Ils sont appuyés par les cellules dendritiques (DC, ou présentatrices d'antigènes) qui repèrent les cellules tumorales et migrent dans les ganglions pour présenter des peptides de la tumeur aux lymphocytes à travers les molécules HLA.

Les LT activés retournent ensuite dans la tumeur pour la détruire (dans un monde idéal).

Les checkpoints, précédemment appelés co-stimulation positive/négative, sont des récepteurs qui renforcent ou freinent le signal de la DC au LT.

Les checkpoint inhibiteurs vont venir lever le frein en inhibant les stimulations négatives, afin de ré-activer les LT.

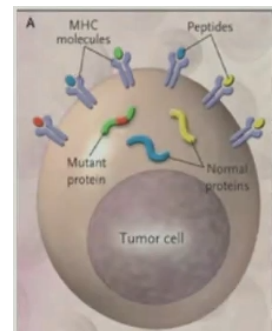
Pour le mélanome métastatique, cela représente un pronostic de survie de 50% à 7 ans, avec 1-2 checkpoint inhibiteurs.

Pour le cancer du poumon, la survie à presque 2 ans passe de 50% sous chimiothérapie à presque 70% sous Pembrolizumab seul.

5-10% des cancers du côlon présentent un déficit de réparation de l'ADN, ce qui engendre des microsatellites instables (MSI), provoquant la création de **néo-antigènes**...

Pour ces cancers, le Pembrolizumab, comparé à la chimiothérapie, améliore la survie de 10% à 40% à 4 ans.

L'immunothérapie représente un potentiel de conservation d'organes considérable.



## Effets secondaires des checkpoints

Ces molécules sont des bombes...elles sont difficiles à manipuler, les effets secondaires sont rares, mais peuvent être très difficiles et se présentent différemment de la chimiothérapie.

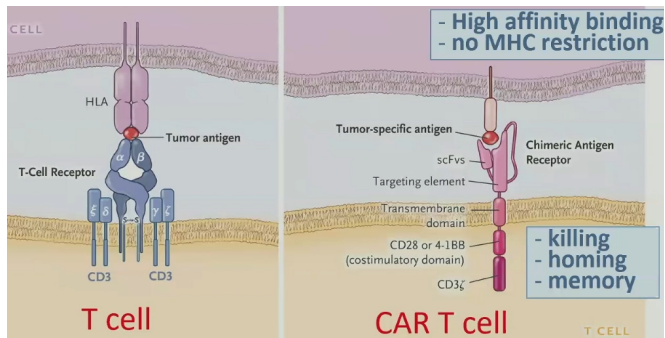
Comme elles éveillent les lymphocytes de façon non spécifique, les EI mettent des semaines à se manifester....avant une atteinte de l'ensemble des organes: rash, prurit, toxicité hépatique, diarrhée, colites, hypophysite...

Cela demande une bonne connaissance des molécules et une éducation importante, car tout médecin de famille y sera confronté et devra gérer ses effets secondaires...

La quantité de molécules augmente de façon très rapide.

A part pour le mélanome, le lymphome de Hodgkin et les cancers MSI, le taux de réponse reste modeste (<25%).

## CAR T cell - Lymphocytes T à récepteurs chimériques



Le récepteur (Rc) du LT se lie à la cellule cible en reconnaissant un antigène présenté sur une molécule de HLA.

Les récepteurs de LT chimériques, sont une technologie qui permet un lien plus puissant avec la cellule cible, et qui n'est pas dépendant d'une présentation par le HLA.

En pratique c'est similaire à une greffe de moelle: Les LT du patient sont isolés puis reprogrammés à l'aide d'un virus. Celui-ci induit une modification génétique par transduction, provoquant la production des récepteurs chimériques. Ils sont ensuite perfusés au patient.

C'est complexe, et onéreux..

Une étude de 2014 publiée dans le NEJM montre, chez des jeunes et des enfants, de très bons résultats dans une situation sans espoir: la rechute de leucémie lymphoblastique aiguë.

27 patients sur 30 présentent une rémission complète, avec une survie globale à 6 mois de 78%. A ce jour, 50% de la cohorte est toujours en rémission.

Swissmedic a retenu 4 indications.

- Rechute de leucémie lymphoblastique aiguë (ou réfractaire)
- Certains lymphomes diffus à grandes cellules
- Lymphomes du manteau
- Myélome multiple

### Perspectives

Le génie génétique est sans limites et l'on pourrait imaginer tout types de modifications... C'est le début d'une nouvelle aventure!

Les possibilités pour les CAR-T cell comprennent: la reconnaissance de plusieurs cibles, une meilleure circulation, prolifération, survie, inhibition de checkpoints...

Le développement arrive lentement dans le domaine des cancers solides comme pour le cancer gastrique et de la prostate...

! Exige une prise en charge multidisciplinaire, car très complexe → soins intensifs, nombreux spécialistes...

### Les T cell engagers (BiTEs)

Ceux-ci font le lien entre les traitements ciblés (TKI) et l'immunothérapie.

Ces anticorps bi-spécifiques reconnaissent d'un côté la cellule tumorale, et de l'autre, un lymphocyte T. Ils ciblent ainsi la tumeur tout en recrutant le LT, ce qui favorise la lyse.

Plus de limite de développement technologique, uniquement clinique....



Actuellement, il y a une 60aine de molécules en cours de développement dans le cancer du poumon.

Un étude publiée en août 22, sur 165 patients avec un myélome multiple 3x résistants, montre un taux de réponse à 60% sous BiTEs (Teclistamab), de durée médiane de 18 mois.

S'attendre à ce que ces molécules envahissent peu le quotidien des médecins...

### Défis des 10 prochaines années

La diversité de diagnostics et de thérapies mène à l'oncologie de précision. Dans le service qui sera repris par le Prof Michielin, cela représente une contribution des données individuelles pour construire un set de référence collective, qui servira à l'individu à nouveau.

Les coûts et la disponibilité des traitements rendent le traitement compliqué.

Enjeux humains et sociétaux: de plus en plus de personnes vivent avec un cancer ou en rémission...une évolution rapide qui demande un rattrapage par la société, notamment dans le monde du travail.

Le défi scientifique est l'instabilité génétique qui régit l'apparition des cancers.

L'immunothérapie représente un bon espoir pour une adaptation à cette instabilité, un peu comme à l'image d'un caméléon....



Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)