

## **Immunothérapie en oncologie: l'essentiel**

Dr BEN AISSA Assma, Oncologie

### Introduction

Le cancer est une maladie dont la complexité ne cesse de s'expandre, en particulier durant la dernière décennie.

Ses caractéristiques biologiques essentielles sont bien connues: résistance à la mort cellulaire, la dissémination locale et à distance, résistance à la destruction par le système immunitaire...

Le dernier papier de [Swanton et al](#) montre qu'il faut s'intéresser au micro-environnement, mais également au macro-environnement, comme le rythme circadien, l'âge, l'obésité... comme des éléments participant aux caractéristiques du cancer.

Le micro-environnement tumoral contient des cellules immunitaires plutôt bénéfiques ( Lymphocyte T, B et NK ), mais aussi certaines qui sont pro-tumorales (certains macrophages, myeloid-derived suppressor).

L'état de la tumeur dépend donc des équilibres au sein du micro-environnement. C'est le concept de *Cancer immuno-editing*, qui a trois phases: Élimination / Équilibre / Echappement

Les lymphocytes anti tumoraux reconnaissent les néo-antigènes qui sont spécifiques à chaque cancer, présentés sur le CMH.

Trois signaux sont nécessaires pour activer leurs fonctions: différenciation, survie, mémoire...

- Co-stimulation: des molécules et récepteurs membranaires stimulent où inhibent l'activation du LT pour en réguler la fonction. Les cellules tumorales produisent plus de molécules de co-inhibition pour échapper aux LT.  
→ Prix Nobel 2018 en médecine: James Allison et Tasuku Honjo → développent des anticorps bloquant ces molécules inhibitrices, ce sont les premiers *immune checkpoint inhibitors*.

### Thérapies disponibles en 2024

#### **Immune checkpoint inhibitors (ICI)**

Ce sont des anticorps qui se fixent et bloquent les molécules inhibitrices sur les lymphocytes T et les cellules tumorales, relevant le frein à la réponse anti-tumorale.

4 anticorps sont actuellement utilisés: anti-CTLA4, anti-LAG3, anti-PD1 et anti-PD1-L1

Ils sont utilisés quotidiennement et dans de nombreux cancers, améliorant la survie sans progression et globale. Le mélanome est celui qui en a le plus bénéficié, car il est très immunogénique.

Utilisables en traitement: adjuvant, néo-adjuvant, cancer métastatique, seul ou combiné.

Exemples:

- Mélanome avancé: [Étude](#) compare nivolumab + ipilimumab à l'ipilimumab seul. Sur 7 ans de suivi, à deux ans: 48% de survie (NIVO + IPI) vs 22% sous IPI seul. Avant les ICI, la survie médiane d'une mélanome métastatique était de 6-8 mois.
- Cancer du poumon localisé: [Étude](#) compare trois cycles néo-adjuvants de chimiothérapie + nivolumab vs chimiothérapie seule. A 2 ans, la survie sans progression concerne 45 % des patients sous chimio et 64% de ceux sous bithérapie. Une réponse complète (absence de tumeur à la résection) est observée chez 2% des premiers contre 24% des deuxièmes.
- Cancer du rein: [Cette étude](#) compare l'utilisation d'un ICI comme adjuvant, le pembrolizumab, à un placebo. A 4 ans, la survie sous pembrolizumab est de 91% vs 86% sous placebo.

Effets secondaires: Les ICI activent les lymphocytes, qui peuvent s'emballer, et provoquer des troubles divers et variés. Certains sont plus fréquents, comme la toxicité endocrinienne (dysthyroïdie, hypophysite), cutanée (rash, prurit, vitiligo), digestive (diarrhée, hépatites) et pulmonaire (toux, fièvre, désaturation). ([Liste de tous les effets](#))

Traitement: corticoïdes à hautes doses, ou substitution hormonale. Arrêt si trop sévère.

Dans [une étude](#) sur le mélanome métastatique en première ligne, 60% des patients en double immunothérapie ont des effets sévères de grade 3-4, contre 26% sous monothérapie.

- Résistance primaire: peu de lymphocytes dans la tumeur, néo-antigènes mal présentés (e.g.mutation sur le CMH)...
- Résistance secondaire: expression d'autres inhibiteurs de co-stimulation, perte du néo-antigène...

Il faut donc une alternative pour les patients présentant une résistance...

### **Thérapie cellulaire adoptive**

Des cellules immunitaires du patient, actuellement des lymphocytes T, sont extraites, multipliées ex-vivo, puis ré-infusées au patient pour combattre le cancer.

Deux types existent: Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL), extraits au sein de la tumeur par biopsie et ne nécessitent pas de modification génétique, et les Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T cells), qui sont génétiquement modifiée vers une cible spécifique.

Le gène pour le CAR est inséré dans le génome des lymphocytes par transduction virale. Après expansion, ils sont infusés avec de l'IL2 haute dose pour assurer leur survie.

- Mélanome métastatique qui progresse sous ICI: [Etude](#) qui compare les TIL aux ICI. La médiane de survie sans progression double de 3 à 7 mois sous TIL, le taux de réponse est de ~30% et le traitement (lifileucel) est alors validé par la FDA. Etude de phase 3 en cours pour TIL + pembrolizumab en première ligne.

- Les CAR-T cells sont surtout utilisés contre les hémopathies malignes: lymphomes B agressifs résistants aux ICI → meilleure survie que par chimio + auto-greffe et plus de réponses complètes.

Beaucoup d'études en cours. plus difficile sur les tumeurs solides, car les CAR-T cells n'arrivent pas à atteindre l'intérieur de la tumeur et leur survie à l'intérieur est incertaine.

Effet indésirable: *cytokine release syndrome*

Réaction inflammatoire aiguë qui survient suite au relargage important et rapide de cytokines par des cellules immunitaires, allant de la simple fièvre au choc.

Traitement: corticostéroïdes haute dose, voir tocilizumab (un anti-IL6), à l'hôpital.

### Anticorps bispécifiques (BiTEs)

Peuvent se fixer sur deux cibles différentes, sur deux cellules différentes, en même temps. Ainsi, ils peuvent rediriger un lymphocyte T vers les cellules tumorales et le néo-antigène.

Tebentafusp (santé?) est utilisé dans le mélanome uvéal, qui répond moins bien aux autres immunothérapies. Dans le cadre métastatique, il marche mieux que les ICI.

Plusieurs BiTEs sont en cours de développement, notamment pour les tumeurs solides, mais aussi les hémopathies malignes et les lymphomes de haut grade.

### Vaccination anti-tumorale

L'objectif est d'augmenter la réponse immune aux cellules cancéreuses.

Le vaccin peut cibler des antigènes associés à la tumeur (sur-exprimés par la tumeur), ou des néo-antigènes (antigènes avec mutation) qui sont spécifiques à chaque tumeur/patient. Ces derniers provoquent une plus grande réponse immune.

Il existe 5 catégories de vaccins thérapeutiques:

ARNm: ne pénètre pas dans le noyau, donc pas d'intégration possible dans le génome.

Peptides: par séquençage de la tumeur

Cellules: Lysat de cellules tumorales

La vaccination tumorale est très en vogue en recherche, même si les stades sont précoces.

Cette [étude de phase 2](#) sur le mélanome, allie un ICI, le pembrolizumab, à un vaccin ARNm personnalisé et le compare au pembrolizumab seul.

34 néo-antigènes sont sélectionnés après séquençage de la tumeur

	<b>TABEAU 2</b>	<b>Avantages et inconvénients des vaccins anticancéreux</b>	
		<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Vaccins anticancéreux</b>			
<b>Vaccins thérapeutiques à base d'ADN</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité de cibler plusieurs néoantigènes</li> <li>• Réponse immunitaire prolongée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'intégration dans le génome</li> <li>• Risque de réaction auto-immune</li> </ul>
<b>Vaccins thérapeutiques à base d'ARNm</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Développement rapide et adaptation facile</li> <li>• Immunogénicité élevée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dégradation rapide</li> <li>• Réaction inflammatoire potentielle</li> </ul>
<b>Vaccins thérapeutiques à base de peptides</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spécificité et sécurité élevées</li> <li>• Faible risque d'auto-immunité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coût élevé</li> <li>• Réponse immunitaire peut être insuffisante sans adjuvant</li> </ul>
<b>Vaccins thérapeutiques à base de virus ou bactéries</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogénicité élevée</li> <li>• Réponse immunitaire prolongée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'immunisation contre le vecteur</li> <li>• Nécessité de condition de stockage spécialisée</li> </ul>
<b>Vaccins thérapeutiques à base de cellules</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation immunitaire forte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fabrication complexe et coûteuse</li> </ul>

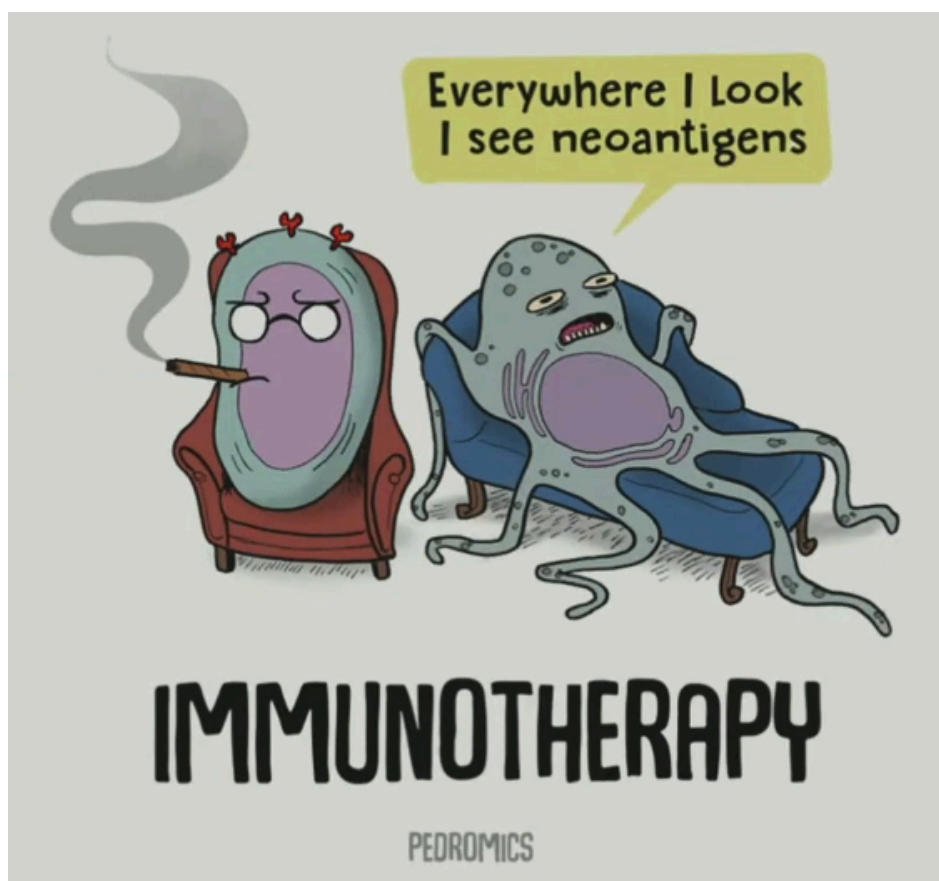
L'association améliore la survie sans progression (56% vs 75% à 30 mois) et la survie sans métastase. Les résultats doivent être confirmés en phase 3.

### Conclusions et perspectives

- Le microenvironnement tumoral joue un rôle important dans la complexité du cancer
- Des traitements plus efficaces sont développés grâce aux nouvelles connaissances et technologies, ce qui complexifie l'environnement thérapeutique.
- L'immunothérapie continue de changer le pronostic des patients, mais n'est pas disponible pour tous les patients ni toutes les tumeurs.
- Des marqueurs moléculaires et cliniques sont nécessaires pour améliorer la personnalisation de l'immunothérapie à chaque patient.
- La gestion des nouvelles toxicités est essentielle, en particulier dans le cadre adjuvant car le pronostic est meilleur.
- L'utilisation de *tumor boards* multidisciplinaires devient essentielle: traitements précédents, déterminer la meilleure séquence et combinaison de traitements selon les caractéristiques du patient et de la tumeur.

TIL: pas encore disponible en europe, mais en suisse oui dans le cadre de la recherche.

Coûts des ICI? double immunothérapie c'est 10'000 CHF, et une simple 4-5000 par injection, avec 1x/sem voire 1x/2sem



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)