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

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 11 novembre 2025

Comment diriger le système immunitaire contre les tumeurs cérébrales

Prof. Denis Migliorini, Oncologie

Les gliomes de haut grade, dont les glioblastomes, sont parmi les tumeurs cérébrales les plus agressives. Malgré chirurgie, radiochimiothérapie... la majorité des patients décèdent dans les deux ans suivant le diagnostic. Il y a 40-70 cas/an à Genève (~26'000 cas/an USA).

Ces tumeurs se caractérisent par:

- Infiltration très pauvre en lymphocytes T (LT) - presque pas de "tueurs de pathogènes"
- Microenvironnement très immunosuppresseur, ++ macrophages et /c* myéloïdes
- ↓ passage des cellules immunitaires et molécules par la barrière hémato-encéphalique
- Matrice extracellulaire qui offre une trame de développement aux /c tumorales.
- Hétérogénéité antigénique élevée, rendant les cibles thérapeutiques instables

Immunothérapies classiques

Les approches suivantes n'ont pas démontré d'efficacité clinique dans le glioblastome: vaccins peptidiques, virus oncolytiques, inhibiteurs de checkpoint, modulateurs du microenvironnement...

L'attention se tourne désormais vers les thérapies cellulaires: multiplications ex-vivo des TILs (LT infiltrant la tumeur), adapter les Rc des LT, ou en greffer de nouveaux (CAR-T).

CAR-T cells

Les CAR-T sont des lymphocytes T modifiés pour exprimer un récepteur chimérique combinant un anticorps, ainsi qu'un signal d'activation intracellulaire.

Un vecteur viral (lentivirus) est utilisé pour intégrer CAR au génome du LT, lui permettant de reconnaître un marqueur spécifique de la tumeur, et d'envoyer la réponse cytotoxique. Certains LT deviennent des LB qui assurent une immunosurveillance durable (→ 10ans).

Leur succès dans les hémopathies ne s'est pas encore traduit dans les tumeurs cérébrales.

Trois études majeures testent l'application clinique pour les glioblastomes:

- City of Hope (Californie, n:65): CAR-T monospécifique ciblant IL13Rα2. Plusieurs voies testées (intra-thécale, intra-tumorale, intra-ventriculaire), réponses rares.
- Boston et Philadelphie (n:18) : CAR ciblant deux antigènes, réponses radiologiques spectaculaires: ø prise de contraste 24h après infusion, perte de masse confirmée. Cependant, récidives fréquentes à 3 - 6 mois, liées à la perte rapide de persistance des CAR-T dans le LCR (ø à 1 mois).

Principaux défis CAR-T/glioblastomes

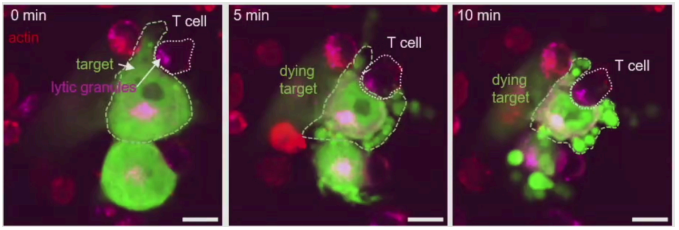
- Localisation et accès tumoral → choix de la voie d'injection
- Hétérogénéité antigénique de la tumeur, besoin d'être spécifique (↓ toxicité)
- Épuisement des CAR-T, persistance et biodistribution encore mal connue

A Genève

Les travaux actuels ont permis d'identifier des marqueurs spécifiques grâce à la description de 32 patients opérés à Genève. Les études initiales visaient un vaccin, celui-ci initiait une réponse immunitaire, mais restait sans impact.

L'orateur a repris certains peptides pour développer des CAR-T:

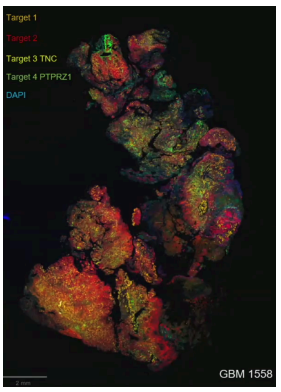
- **PTPRZ1**: récepteur associé à la prolifération tumorale. Les CAR-T contre PRPZ1 prolongent la survie de souris avec glioblastome et détruisent aussi des cellules tumorales qui n'expriment pas la cible (effet de voisinage).
- **Tenascine-C** (TNC), glycoprotéine du microenvironnement tumoral (nombreux isoformes, impliqué dans la fibrose post-radiothérapie,...). +++ glioblastomes et tumeurs solides.
  Fonctions: invasion, neovascularisation, prolifération, immunomodulation. (*Tenace!)*
  Les CAR-T anti-TNC ont une cytotoxicité accrue, même sur les cellules négatives pour le marqueur, via la sécrétion de molécules pro-inflammatoires (effet de voisinage).



En imagerie cellulaire, ces CAR-T établissent des contacts directs et libèrent leurs granules lytiques. Chez la souris, ils ralentissent la progression tumorale mais la tumeur récidive rapidement.

Les autopsies montrent une surexpression de marqueurs d'épuisement, suggérant une fatigue fonctionnelle des CAR-T.

Combiné avec des inhibiteurs de checkpoint, le contrôle tumoral et la survie sont améliorés.



Grâce à un programme de don post-mortem, des tranches tumorales viables (3-4j) sont co-cultivées avec des CAR-T pour tester la réponse inflammatoire. Ces modèles confirment une activation intense (interféron-γ).

Une banque de tissus (UNIGE/HUG) regroupe désormais des tumeurs primaires et récidivantes, permettant d'identifier les combinaisons d'antigènes optimales pour la plupart des patients, avec des CAR-T multispécifiques.

Un essai de phase 1 est en préparation à Genève et Lausanne:

- Patients nouvellement diagnostiqués, opérés avec prélèvement tumoral et de LT.
- Fabrication et cryoconservation de CAR-T personnalisés, infusion ultérieure via réservoir au sein du ventricule (Ommaya).
- Études parallèles et fondation d'un programme translationnel aux HUG pour comprendre les mécanismes de réponse et d'échappement.

Perspectives

- Collaborations internationales (UPenn, Harvard, Unil) pour renforcer les modèles.
- Combinaisons avec d'autres thérapies (checkpoint inhibiteurs, /c dendritiques augmentée en production d'IL-12, activation de macrophages).
- Raviver les LT de personnes âgées pour les rendre plus efficaces.

- Biomatériaux libérant localement des molécules pro-inflammatoires après résection.

A retenir

Les glioblastomes demeurent un défi majeur. Les CAR-T représentent une approche prometteuse, mais leur efficacité dépendra de la capacité à surmonter l'hétérogénéité tumorale et à maintenir leur activité dans un environnement hautement immunosuppresseur. Les travaux en cours à Genève ouvrent la voie à une immunothérapie cellulaire personnalisée, potentiellement applicable à d'autres tumeurs solides.

Merci aux 74 personnes qui ont déjà répondu au sondage! Il restera actif une semaine de plus.

Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch

*Acronymes:
/c: cellule, LT: lymphocyte T, Rc: Récepteur, CAR: Chimeric Antigen Receptor, LCR: Liquide Céphalo-Rachidien