

Immunothérapie des cancers, E. Tartour

Introduction :

L'immunothérapie a déjà été évoquée dès la fin du 19e siècle, mais restait assez anecdotique. On observe donc une émergence de nouvelles molécules ces dernières années. Il existe à l'heure actuelle de nombreux exemples d'anticorps utilisables dans les tumeurs, certains fonctionnent par pontage entre cellule tumorale et cellules du système immunitaire (ex : cellules NK).

Une infiltration par des T CD8 est associé à un bon pronostic dans les cancers, leur activation est possible par IL-2 ou stimulation par des vaccins, mais ce processus reste cependant très marginal. La stratégie des CAR : *chimeric antigen receptor* est quand à elle un nouveau processus plus intéressant: les cellules du patient sont greffées par un CAR puis ré-injectées (meilleure sensibilité pour les cellules tumorales)

Une nouvelle approche :

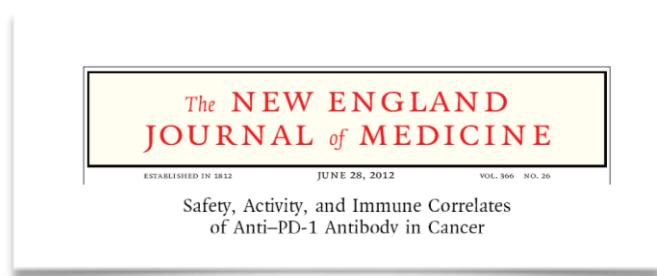
La présence de cellules régulatrices dans le micro-environnement tumoral a été mise en évidence, celles-ci expriment des molécules telles que PD1, CTLA4 inhibant les cellules effectives. Les stratégies initiales d'activation des cellules effectrices (DC, lymphocyte T Th1, lymphocyte TCD8, NK), ont laissé place à l'inhibition de la réponse des cellules inhibitrices (Treg, lymphocytes T anergiques, macrophage M2,...).

Ce postulat repose sur le fait que les antigènes présents sur les cellules cancéreuses persistent et entraînent ainsi la persistance des molécules inhibitrices, empêchant une immunité anti-cancéreuse efficace.

Deux nouveaux anticorps monoclonaux sur le marché :

Anti-CTLA4 : Ipilimumab

Cet anticorps inhibe l'interaction avec CD80/86, il lève l'anergie du lymphocyte T mais les études ont montré qu'il n'était pas efficace dans tous les cancers



Anti-PD1 en 2012, 2 molécules disponibles actuellement.

PD1 est exprimée sur les cellules tumorales et interagit avec les lymphocytes T régulateurs. Les patients atteints de mélanome métastatique qui ont à court terme une survie très diminuée peuvent maintenant bénéficier d'un traitement par anti-PD1 (nivolumab) qui a montré un taux de réponse

plus important ainsi qu'une stabilité de la réponse.

Il est devenu traitement de référence ! C'est également le traitement de 2e ligne dans le cancer du poumon, il a démontré une survie améliorée par rapport au traitement conventionnel. De plus il y a une persistance de l'effet après arrêt du traitement grâce aux lymphocytes T mémoires.

D'autres études ont prouvées une supériorité et une moindre fréquence d'effets secondaires dans de nombreuses autres tumeurs (rein, Hodgkin, ...)

C'est une véritable révolution dans le traitement du cancer. Beaucoup d'essais cliniques sont en route pour élargir les indications de ces nouvelles molécules.

Effets secondaires :

Le profil clinique de la réponse est atypique, en effet, il existe parfois une augmentation du volume tumoral qui diminue par la suite : ceci s'explique par la création d'une inflammation et d'une infiltration par des cellules immunitaires.

La levée des systèmes immunorégulateurs entraîne par ailleurs une apparition de phénomènes d'auto-immunité. Cette toxicité semble plus importante avec les anti-CTLA4 car leur action se situe surtout au niveau des ganglions lors de l'initiation de la réponse immunitaire alors que les anti-PD1 agissent plutôt en périphérie.

Pour quels patients?

Etant donné le coût du traitement (80 000\$ par an), il est nécessaire de trouver des biomarqueurs pour cerner les patients qui seront répondeurs à ces traitements.

L'expression de PDL1 par la tumeur semble être un bon marqueur d'efficacité dans le cancer du poumon mais d'autres publications montrent des résultats divergents. Les écueils sont principalement un manque de standardisation des tests et la non spécificité de PDL1. L'INCA travaille actuellement à améliorer la mesure de l'expression de PDL1 qui reste un marqueur potentiel.

Etude du mécanisme :

Une analyse des biopsies avant et après traitement montre qu'il existe une prolifération des lymphocytes T après traitement par levée de l'inhibition du système immunitaire. A l'inverse chez les patients non répondeurs : il n'y a généralement pas de lymphocytes T sur la biopsie au diagnostic et donc pas de prolifération possible après traitement. Une réponse immunitaire pré-existante est donc nécessaire à l'efficacité de ces nouveaux anticorps.

Les tumeurs répondant le mieux à ces traitements sont celles qui ont le plus de mutations. En effet, plus la cellule tumorale a de mutations (par rapport à une cellule normale) et plus elle sera reconnue comme étrangère par le système immunitaire qui sera stimulé.

Quel anticorps choisir? Peut-on les associer ?

Le choix se fera en fonction de l'expression des molécules cibles dans le micro-environnement tumoral (ganglionnaire, périphérique). L'association peut avoir un intérêt mais la toxicité de type auto-immunité est alors plus importante (grade 3 à 4)...

Patients non répondeurs :

Il est nécessaire d'amplifier la réponse immunitaire par des vaccins et/ou des cytokines avant d'utiliser le traitement anti-inhibiteur (attention les vaccins et les cytokines amplifient la réponse immunitaire mais ne la créent pas). Les essais chez la souris reposant sur une activation du système immunitaire par un vaccin associé à un anti-PDL1 ont pu confirmer cette théorie.

Conclusion :

Ces médicaments révolutionnaires attendent encore 15 à 20 indications potentielles mais il est primordial trouver un biomarqueur prenant en compte les caractéristiques de la tumeur (expression du ligand cible) ainsi que celles du micro-environnement (état de la réaction immunitaire anti-cancéreuse). D'autres cibles d'anticorps sont en cours de développement, la problématique étant toujours le coût élevé de ces traitements d'avenir.