

L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer

Synthèse issue du groupe de travail Cancer

Rédaction : Françoise Moreau-Gachelin (moreau.francoise@gmail.com), Dominique Duménil (domarie.dumenil@gmail.com), Danièle Nabias (fnabias@wanadoo.fr), Claude Boyer (florence.boyer14@orange.fr) et Claude Desgranges (claudedesgranges@orange.fr), Chercheuses ScienSAs'

Illustrations : Frédérique Koulikoff, Graphiste Inserm



Groupe
de travail
Cancer

L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer

Le traitement des tumeurs par immunothérapie consiste à mobiliser nos propres défenses contre les cellules cancéreuses. Un tournant majeur a été franchi avec l'arrivée de nouvelles molécules agissant sur le système immunitaire (système de défense d'un organisme vis-à-vis d'un agent pathogène) et efficaces dans certains cancers. L'utilisation de ces nouvelles molécules a permis d'observer une régression tumorale chez certains patients atteints de mélanome cutané. L'immunothérapie aura donc une place de plus en plus importante aux côtés des traitements classiques, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

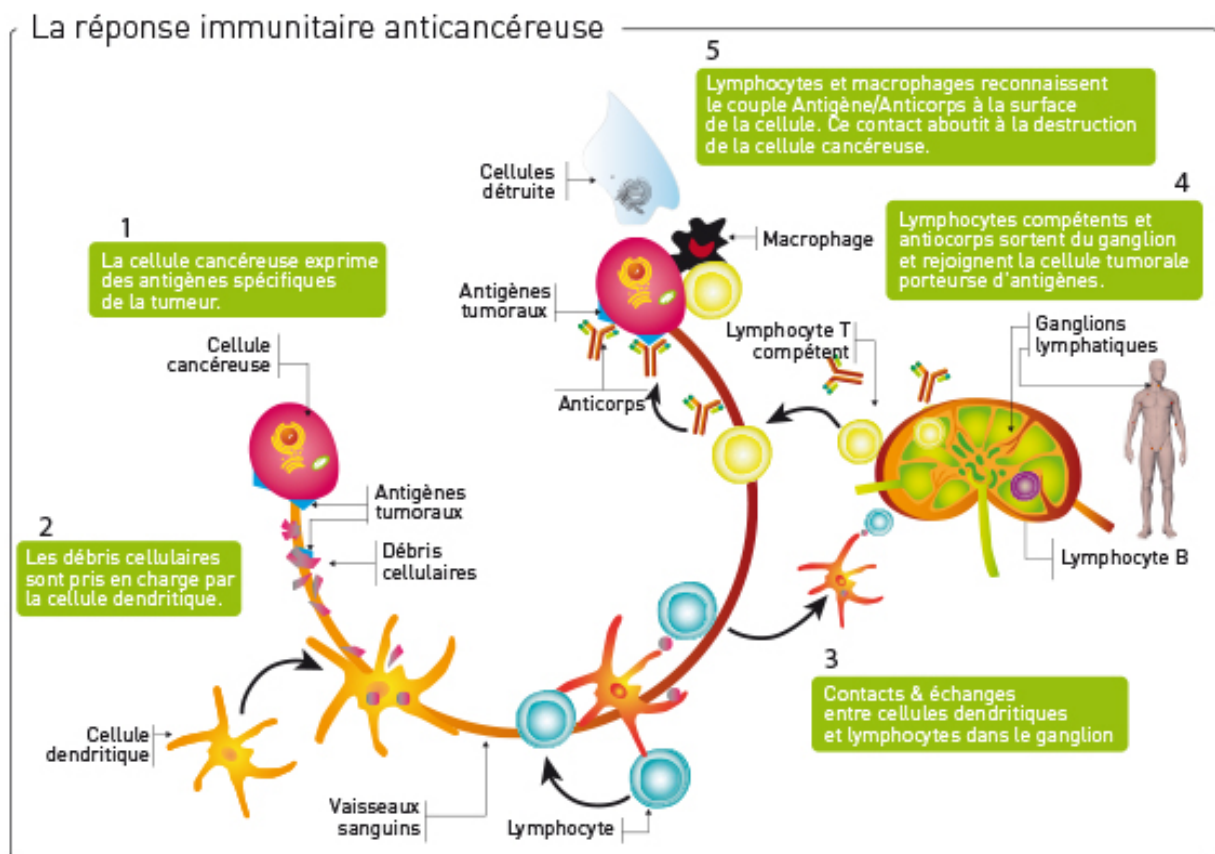
Le système immunitaire : à quoi ça sert ? Comment ça marche ?

Lorsqu'une cellule est modifiée par introduction d'un corps étranger (infection virale ou bactérienne) ou par une molécule anormale qu'elle produit (après mutation d'un gène par exemple), le système immunitaire est stimulé. Il produit des molécules et des cellules capables de détruire les cellules anormales et ainsi l'organisme se défend contre les corps étrangers ou anormaux.

Les défenses de l'organisme qui sont stimulées par l'immunothérapie dans le cadre d'un traitement anti-cancéreux font partie du système immunitaire. Le système immunitaire est un système très complexe. A l'inverse des organes localisés en un lieu précis (foie, poumon, cœur, etc.), il est réparti dans tout l'organisme : les cellules immunitaires qui le constituent (lymphocytes, cellules dendritiques...) sont véhiculées par la circulation sanguine et lymphatique. Ces cellules immunitaires sont produites par les organes lymphoïdes primaires (la moelle osseuse et le thymus) et circulent vers les organes lymphoïdes secondaires (la rate et les ganglions) où se produit la réaction immunitaire. Notre système immunitaire est composé à la fois de cellules actives ayant différentes fonctions et de molécules qui servent à la communication entre cellules (les anticorps, les antigènes).

Légende de la figure 1 :

La cellule dendritique se comporte comme une sentinelle ; elle patrouille dans la circulation sanguine, reconnaît les corps étrangers (antigène tumoraux par exemple), les prend en charge et va les présenter aux lymphocytes dans le ganglion. Les lymphocytes se comportent comme des soldats. Certains d'entre eux (les lymphocytes B) vont fabriquer des anticorps contre ces corps étrangers, d'autres, les lymphocytes T, après leur rencontre avec les cellules dendritiques et les antigènes vont se mobiliser et devenir compétents pour reconnaître l'ennemi, le couple antigène/anticorps présent à la surface de la cellule tumorale. En collaboration avec les macrophages, les lymphocytes détruiront la cellule tumorale.



Comment l'immunothérapie va-t-elle stimuler le système immunitaire pour lutter contre le cancer ?

1) Autour des années 1970, une immunothérapie non spécifique a été utilisée

La stimulation du système immunitaire du patient pour combattre le cancer est une idée ancienne (autour des années 1970). Ainsi, l'injection du BCG a été efficace chez des patients présentant des tumeurs de la vessie. Cependant, ce type de stimulation est resté d'une faible efficacité parce qu'elle fait appel à une **immunothérapie non spécifique** qui s'appuie sur la stimulation générale du système immunitaire sans être capable de cibler spécifiquement la tumeur.

2) L'immunothérapie spécifique

A partir de 1991, l'immunothérapie **spécifique** a été appliquée aux patients. Elle induit une réponse immunitaire **particulière et propre aux cellules tumorales**.

L'immunothérapie spécifique des tumeurs a été mise en évidence grâce aux travaux de l'équipe de T Boon qui ont démontré que des molécules sont présentes uniquement à la surface des cellules tumorales (**antigènes tumoraux**) et peuvent être reconnues par des lymphocytes. Ainsi, l'activation de la réponse immunitaire spécifique contre ces antigènes tumoraux peut aboutir à la suppression de la tumeur. Cette immunothérapie spécifique peut

être passive ou active. L'immunothérapie passive consiste à injecter des cellules ou des molécules du système immunitaire qui ont été produites en laboratoire. L'immunothérapie active consiste à injecter des molécules ou des cellules qui vont stimuler le système immunitaire du patient *in vivo*.

- **L'immunothérapie passive est réalisée**

- soit par injection **d'anticorps monoclonaux** dirigés contre des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Ils se fixeront sur les cellules tumorales qui seront éliminées par des cellules effectrices immunologiques (Macrophages, Natural killer). Deux exemples : le Rituximab pour certaines leucémies et lymphomes ou l'Herceptine pour le cancer du sein.

- Les anticorps monoclonaux (**voir tableau**) sont similaires aux anticorps produits par le système immunitaire, mais ont été conçus en laboratoire et sont dirigés contre un seul motif (antigène) identifié à la surface des cellules tumorales.

- soit par **transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (CTL)**, qui reconnaissent un antigène particulier et peuvent être amplifiés *in vitro*.

- Ce type de transfert est pratiqué dans le cas du mélanome et dans certains cas de leucémies.

- **L'immunothérapie active ou vaccinale :**

- Elle est réalisée par injection d'un antigène capable d'initier ou de stimuler une réponse immunitaire spécifique.

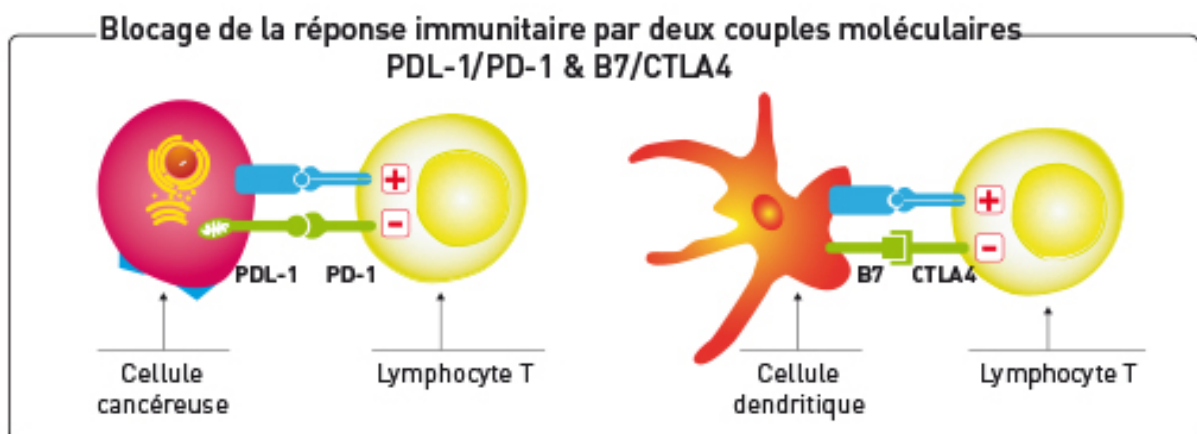
- Dans ce cas, un échantillon de la tumeur est prélevé et analysé pour identifier les antigènes tumoraux présents à la surface des cellules tumorales et absentes à la surface des cellules normales. Ensuite, le système immunitaire du patient sera éduqué pour reconnaître ces antigènes tumoraux. Il produira des anticorps dirigés spécifiquement contre la tumeur ce qui aboutit à la destruction des cellules tumorales.

- Les antigènes tumoraux injectés sont de natures diverses : peptides, protéines, acides nucléiques... Ces antigènes peuvent aussi être chargés artificiellement sur des cellules dendritiques prélevées chez le patient puis réinjectées.

Actuellement, quelles sont les avancées prometteuses ?

Des résultats récents de la recherche fondamentale montrent que, chez les patients porteurs de tumeur, un mécanisme d'échappement se développe qui empêche les cellules du système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales (état d'anergie). Des molécules à la surface

des cellules tumorales « endorment ou anesthésient » les lymphocytes de telle sorte qu'ils deviennent incapables d'éliminer les cellules cancéreuses. Ces molécules à la surface des cellules tumorales trouvent une molécule partenaire à la surface des lymphocytes : par exemple, dans le cancer du poumon, PDL1/PD1 forment un couple moléculaire, PDL1 étant à la surface de la cellule tumorale et PD1 à la surface du lymphocyte. L'interaction de PDL1 avec PD1 endort le lymphocyte. Un autre exemple est le couple moléculaire CTLA4/B7 dans le mélanome métastatique. L'immunothérapie a pour objectif de briser les effets inhibiteurs de ces couples moléculaires pour rétablir une réponse immunitaire efficace.



Légende de la figure 2 :

Les interactions entre cellules se font par l'intermédiaire de couples moléculaires. Certains couples activent le système immunitaire (+), d'autres le bloquent et l'inhibent (-). Les couples moléculaires (CTLA4/B7 entre cellules dendritiques et lymphocytes T et PDL1 et PD1 entre cellules tumorales et lymphocytes T) inhibent la réponse immunitaire. Ce sont ces verrous que l'immunothérapie essaie de lever pour améliorer la réponse immunitaire contre les cellules tumorales.

Les données cliniques récentes montrent que :

° L'administration d'anticorps dirigés contre l'une des molécules du couple moléculaire (CTLA-4) permet de lever l'état d'anergie des lymphocytes et donne des résultats cliniques spectaculaires. Ainsi un traitement **par l'anticorps anti-CTLA-4** (*cytotoxic T-lymphocyte antigen*, Ipilimumab) a démontré son efficacité chez des patients atteints de mélanomes métastatiques. L'administration d'un anticorps anti-CTLA-4 associé à la chimiothérapie de référence augmente la survie des patients à 20.8% à 3 ans alors que seuls 12.2% des patients ne recevant que la chimiothérapie étaient présents à cette même date. Cet anticorps est aujourd'hui commercialisé.

° Des anticorps bloquant **les molécules PD-1** (le Pembrolizumab) **ou PDL-1** qui ont obtenus des autorisations de mise sur le marché en 2014 ont également entraîné des réponses

cliniques objectives chez 18 à 30% de patients atteints de mélanomes métastatiques, de cancer du rein et de cancer du poumon.

Exemple d'anticorps monoclonaux approuvés et utilisés en thérapeutique en oncologie depuis la fin des années 1990

- anticorps chimérique Rituximab : Mathéra dirigés contre le CD20 pour les Lymphome non-hodgkinien LNH (1997-98).
- anticorps humanisé : Trastumab : Herceptine dirigé contre HER2/neu) pour le cancer du sein (1998).
- anticorps humanisé : Gemtuzumab Ozogamicin : Mylotarg dirigé contre le CD33 pour les LAM (2000).
- anticorps humanisé : Alemtuzumab : Campath dirigé contre le CD52 pour les LLC (2001)
- anticorps murin conjugué à Iode 131 : Tosimumomab : Bexxar dirigé contre le CD20 pour les LNH résistants au rituximan (2002)
- anticorps murin conjugué à Y90 et In 111 : Ibritumomab Tiuxetan : Zevalin dirigé contre le CD20 pour les LNH résistants. (2003).
- anticorps chimérique : Cetuximab : Erbitux dirigé contre le récepteur de l'EGF.
- anticorps humanisé : Bevacizumab : Avastin dirigé contre le VEGF pour les cancers du colon métastatiques (2004).
- anticorps humain : Panitumab : Vestibix dirigé contre le récepteur de l'EGFR (HER1) pour les cancers du colon métastatiques (2006).
- anticorps de souris et de rat : Catumaxomab dirigés contre EpCAM et CD3 pour les ascites malins. (2009)
- anticorps humain : Ofatumumab : Arzerra dirigé contre le CD20 pour les LLC résistants. (2009)
- anticorps humain : Ipilimumab : Yervoy dirigé contre CTLA-4 pour les mélanomes. (2011).
- anticorps chimérique : Brentuximab : vedotin dirigé contre le CD30 pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et lymphomes de Hodgkin. (2011).
- anticorps humanisé : Pertuzumab : Omnitarg, Perjecta dirigé contre HER2 (domaine de dimérisation) pour les cancers du sein métastatiques (2012).
- anticorps humain : Denosumab : XGEVA dirigé contre RANKL (médiateur de la destruction osseuse) pour les métastases des cancers solides (2012).
- anti-PD1 Nivolumab (2013) dans le cas de mélanome et cancer du poumon.

ScienSAs'

Scientifiques Seniors et Associations de malades



ScienSAs' est un réseau de l'Inserm entre scientifiques à la retraite et associations de malades.

ScienSAs' apporte la garantie que les chercheurs, ingénieurs et les associations inscrits sont connus de l'Inserm.

Soutenue par le Groupe de réflexion avec les associations de malades (Gram), ScienSAs' est une action lancée par la Mission Inserm Associations, du département de l'Information scientifique et de la communication, avec la collaboration du département des Ressources humaines.

Pour être membre du réseau

scienzas.inserm.fr

