

# Immuno-oncologie: une nouvelle ère de traitement

Dr Jean Lépine

23 octobre 2015

# Plan

- Immunité et cancer
- Immunothérapie
  - Anticorps monoclonaux
  - Cytokines
  - Thérapies cellulairesellulaire
  - Vaccin
  - Inhibiteurs des points de contrôle

# Immunothérapie dans le cancer

- 1957: greffe de moelle osseuse
- 1976: BCG (cancer vessie)
- 1983: IL-2
- 1985: interféron alpha
- 1985: thérapie cellulaire
- 1997: rituximab
- 2010: sipuleucel-T (cancer prostate)
- 2010: ipilimumab (mélanome)
- 2013: anti-PD-1, anti-PD-L1

# Défenses immunitaires

- Système inné
  - Macrophages
  - Cellules dendritiques
  - Cellules NK
- Système acquis (adapté)
  - Lymphocytes T (helper, cytotoxique)
  - Lymphocytes B
- Régulateurs
  - Cytokines
  - Interactions cellulaires
  - Cellules régulatrices
    - Lymphocytes Treg,
    - Myeloid-derived suppressor cells(MDSC)
    - etc

# Immunité et cancer

## Surveillance

- La surveillance immunologique est difficile à prouver.
- Les déficits immunitaires, acquis ou congénitaux, entraînent surtout des tumeurs lymphoïdes.
- Les principales défenses contre le cancer sont cellulaires (réparation du DNA, apoptose)
- La progression tumorale correspond habituellement à une évolution clonale (mutations)

# Immunité et cancer

Le système immunitaire peut détecter la présence d'une tumeur et réagir

- Rémission spontanée
- Rémission tardive après cytoréduction
- Valeur pronostique des lymphocytes intratumoraux (TIL)
- Démonstration de lymphocytes cytotoxiques dirigés
- Expérience avec les greffes de cellules souches allogéniques
- Expérience récentes avec l'inhibition des points de contrôle immun

# Immunothérapie

- Mode d'action indépendant des autres traitements cytotoxiques (chimiothérapie, radiothérapie).
- Cibles spécifiques épargnant les tissus sains.
- Efficace dans un large spectre de néoplasie.
- Mécanismes multiples et souvent synergiques.
- Possibilités de mémoire et rémission à long terme.
- On traite « le patient plutôt que la tumeur ».

# Anticorps monoclonaux

- Mode d'action:
  - Lyse via activation du complément
  - Cytotoxicité dépendant d'anticorps
  - Induction d'apoptose
  - Interférence avec la fonction de la cible (ERFR, HER-2, CD20?)
- Action thérapeutique transitoire
- Monothérapie ou avec chimiothérapie
- Cible la tumeur ou une fonction de l'hôte (immunité, vaisseaux, etc)
- Résistance peut survenir
  - Modulation antigénique de la cible
  - Anticorps neutralisants

# Anticorps monoclonaux

- Humanisation
  - Chimérique (...ximab), 65-90% humain
  - Humanisé (...zumab), 90% humain
  - Humain (...umab), 100% humain
- Modifications structurelles
  - Fonctions immunes modifiées
    - Ex: ofutumumab, obinutuzumab
  - Immunotoxines
    - Ex: brentuximab, gemtuzumab
  - Radioimmunoconjugués

# Cytokines

- Molécules de communication et régulation entre les cellules.
- Autocrines, paracrine, endocrine
- Secrétées par les cellules immunes ou autres, incluant les cellules tumorales.
- Agissent souvent en cascades
- Fonctions diverses, parfois antagonistes.
- Exemples connus:
  - Interféron-alpha, IL-2, G-CSF

# Thérapies cellulaires

- Production ex-vivo de lymphocytes cytotoxiques activés
- Création de lymphocytes modifiés
- Greffe allogénique de moelle osseuse
- Infusion de lymphocytes du donneur

# Immunisation in vivo

- Vaccins
  - Cellules dendritiques
  - Antigènes modifiés
  - Adjuvants
- oncolyse

# Inhibition des « points de contrôle »

- Blocage des mécanismes de contrôle des lymphocytes cytotoxiques
- Anti-CTLA-4: maintient les signaux d'activation des lymphocytes T par les cellules dendritiques
- Anti-PD-1 et anti-PD-L1: maintient l'activité cytotoxique des lymphocytes en contact avec la tumeur

# Inhibition des points de contrôle

## Types de réponses

- Réponse rapide
- Maladie stable, puis régression lente et soutenue
- Progression, nouvelles lésions,  
« pseudoprogession, suivi de régression
- Progression

# Anti-CTLA-4: toxicité

- Fréquents (>20%)
  - Rash, prurit
  - Fatigue, fièvre
  - Diarrhées, colite
- Occasionnels (3-20%)
  - Hépatite, « Enzymite »
  - Endocrinopathies
    - Surrénales, thyroïde, hypophyse
- Rares (<2%)
  - Uvéite
  - Pancréatite
  - Neuropathies
  - Pneumonite
  - Néphrite
  - Lymphadénopathies (sarcoïde)
  - Thrombocytopénie
  - Nécrolyse épidermale toxique

# Anti PD-1: toxicité

- Occasionnels (5-20%)
  - Fatigue, fièvre, arthralgies
  - Rash, prurit, vitiligo
  - Colite
  - Hépatite, pancréatite
  - Endocrinopathies
  - Réactions infusionnelles
- Rares (<5%)
  - Pneumonite
  - anémie

# Inhibiteurs de points de contrôle: toxicité

- Survient en moyenne 6-12 semaines après le début du traitement.
- Peut survenir après le premier traitement, après plusieurs mois, ou après la cessation du traitement.
- Les formes les plus sévères sont souvent transitoires si traitées précocement. Leur traitement n'interfère pas nécessairement avec la réponse anti-tumorale.
- Il y a risque de décès avec le retard du traitement.
- Les endocrinopathies surviennent souvent tardivement et sont permanentes.
- 5-10% des patients présentent une augmentation apparente du volume tumoral avant une régression.

# Conclusion

- L'immunothérapie peut induire des rémissions prolongées dans un large spectre de tumeurs
- Les toxicités induites par l'immunothérapie requièrent une nouvelle éducation des patients et du personnel soignant.
- L'utilisation optimale de l'immunothérapie en combinaison avec les autres modes thérapeutiques reste à définir.