



L'immunothérapie en hématologie

SSMG

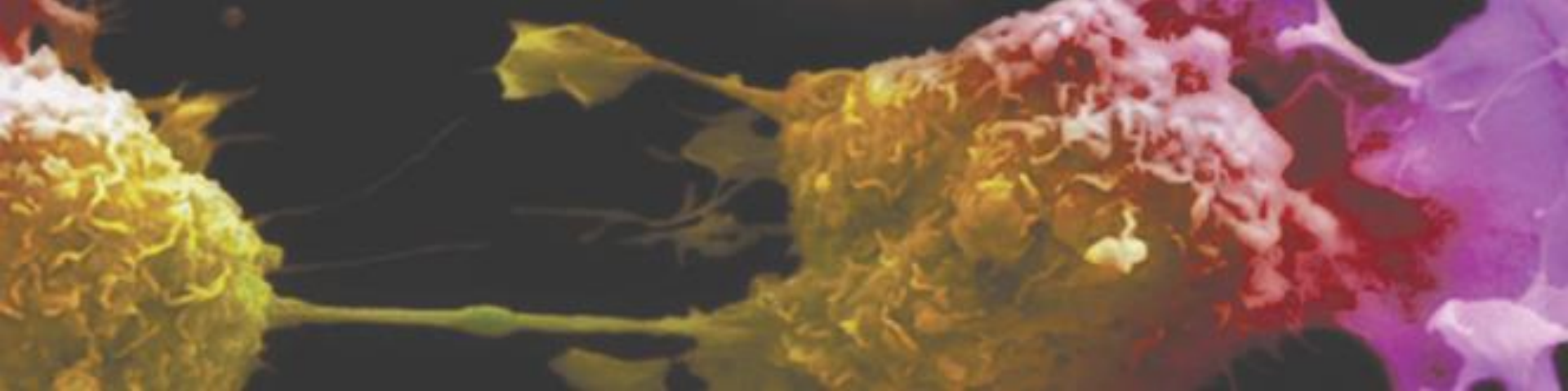
18 novembre 2017

Professeur Carlos Graux

Service d'hématologie, CHU UCL Namur – site Godinne

CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérasse, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)

Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth



Immunité et cancer

L'immunité anti-tumorale: un peu d'histoire

- De William Coley (1862-1936) ...
...aux instillations intravésicales de BCG
- Lignées pures de souris (ATST)
- Souris nude
- Immunosupprimés (SIDA, greffes, maladies A-I...)
- Tumor-infiltrating lymphocytes (**TILs**)



Tumor infiltrating lymphocytes (TILs)

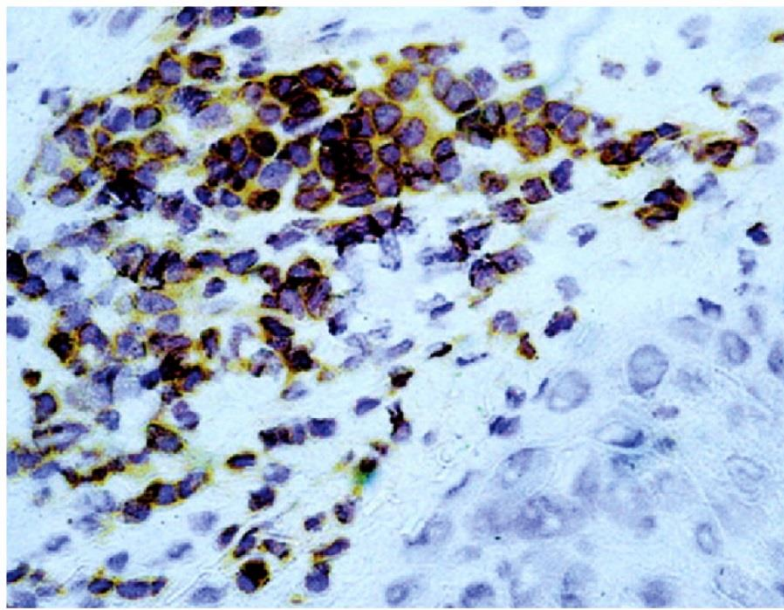


Figure 15.19a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)



Marquage d'un carcinome de la cavité orale par des anticorps anti-CD3 révélant une abondance de TILs au sein de la tumeur

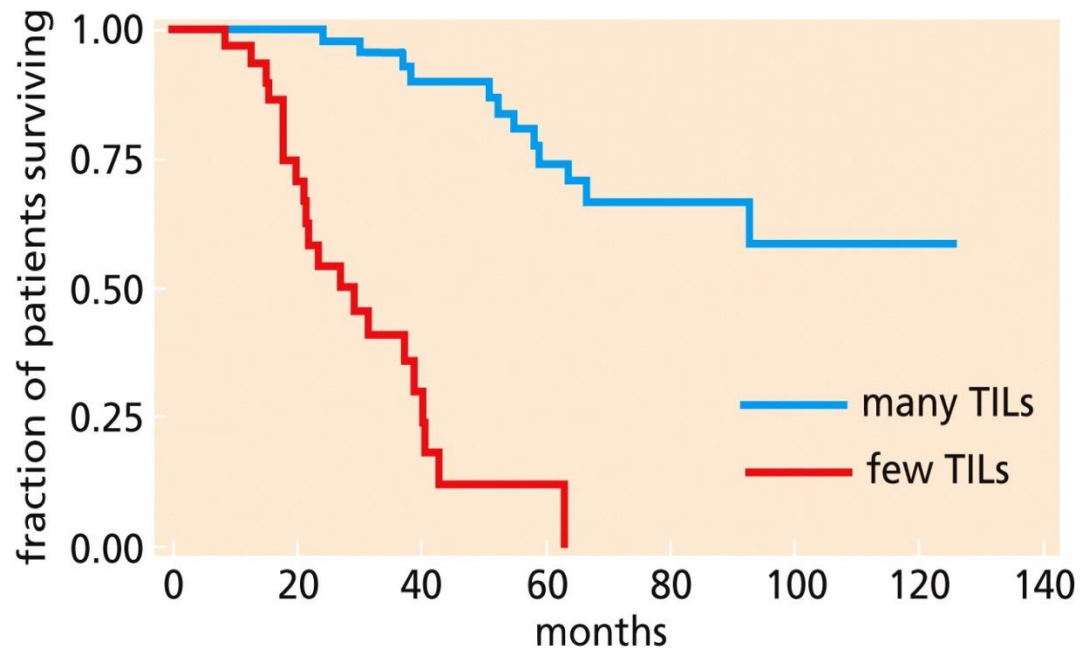


Figure 15.19d The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Survie nettement meilleure pour les patientes présentant un carcinome ovarien infiltré par des TILs. Une telle corrélation a pu être établie pour des mélanomes et d'autres tumeurs. Ces études sont corrélatives et ne prouvent donc pas l'implication directe de ces lymphocytes dans la défense antitumorale

Les antigènes associés aux tumeurs

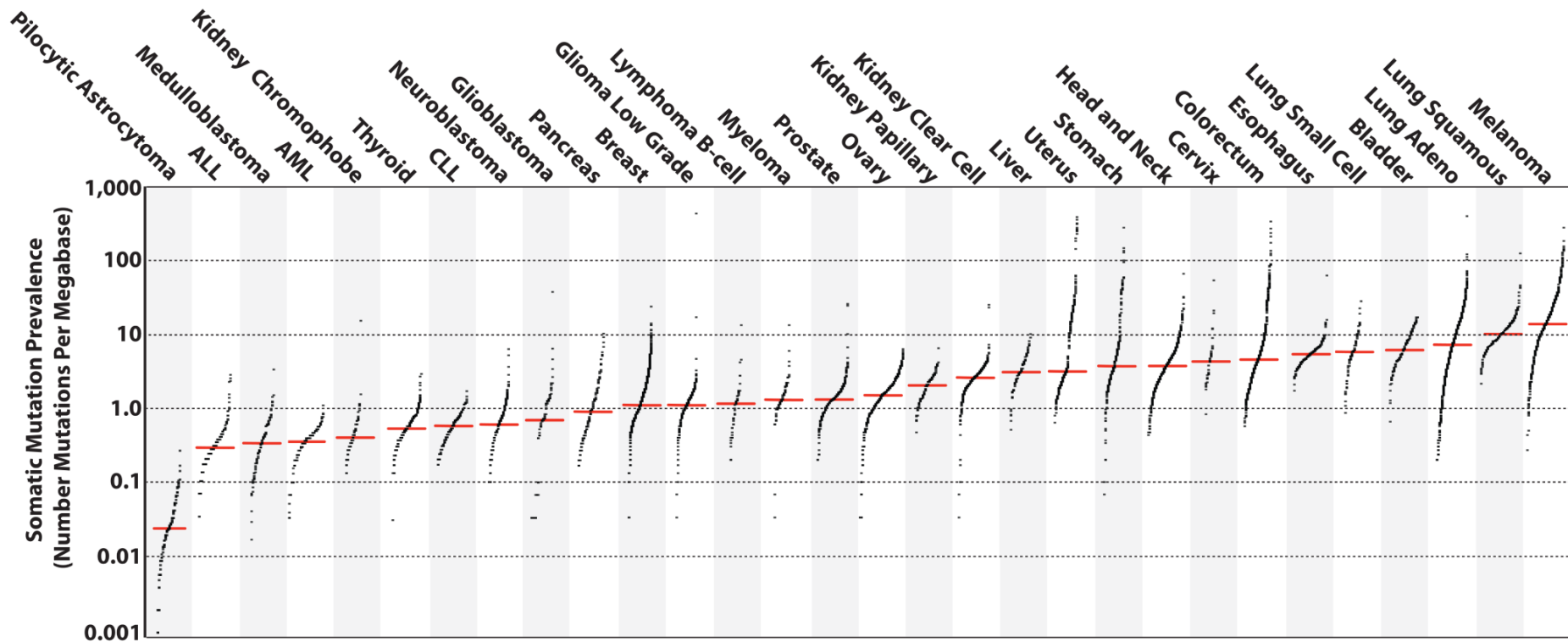
- Antigènes codés par des gènes mutés
- Antigènes viraux
- Antigènes onco-foetaux
- Antigènes de différenciation
- Antigènes codés par des gènes surexprimés dans des tumeurs
- Antigènes spécifiques et partagés (MAGE, ...)

Dépigmentation auto-immune révélant un mélanome



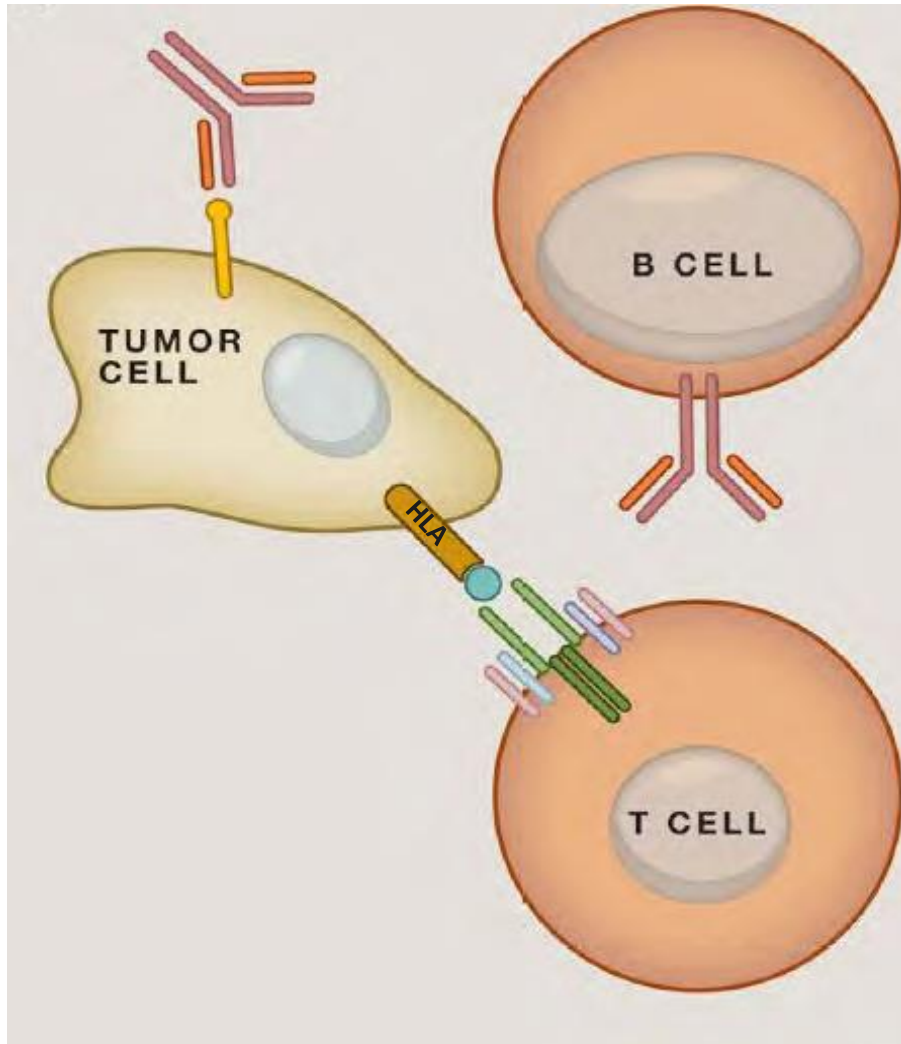
Figure 15.25 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Corrélation entre la réponse à l'immunothérapie et le nombre de mutations dans la tumeur



Alexandrov L. et al. Nature 2013

Les acteurs de l'immunité antitumorale



Les **lymphocytes B** fabriquent des anticorps qui vont reconnaître des antigènes exprimés spécifiquement à la surface des cellules tumorales. La fixation des anticorps à leur surface les marquent (tag) pour le système immunitaire qui sait alors qu'il faut les éliminer

Remarque: ces anticorps pourraient potentiellement être utilisés pour un même type de tumeur chez un autre individu. D'où l'utilisation d'anticorps monoclonaux dans le traitement de nombreux cancers

Les **lymphocytes T cytotoxiques (CTL)** reconnaissent des fragments de protéines tumorales (bleu) présentés à la surface des cellules cancéreuses par les molécules HLA (qui sont spécifiques à chaque individu). Ils tuent ensuite leur cible par contact direct en libérant des substances qui vont activer l'apoptose (mort cellulaire programmée)

Remarque: ces lymphocytes ne reconnaissent les fragments de protéines tumorales que dans le contexte d'une présentation par les molécules HLA propre à l'individu. Ils ne sont donc pas transférables à un autre individu présentant le même type de tumeur

Immunoévasion

- Instabilité génomique
- Hétérogénéité intratumorale
- Pression de sélection (immuno-editing)
- Immunoévasion
 - perte d'expression des molécules HLA
 - perte de l'expression d'antigènes associés à la tumeur
 - induction/ recrutement de ly T régulateurs
 - expression de ligands de PD-1 (PD-L1/PD-L2)
 -

Induction de lymphocytes T régulateurs par la tumeur

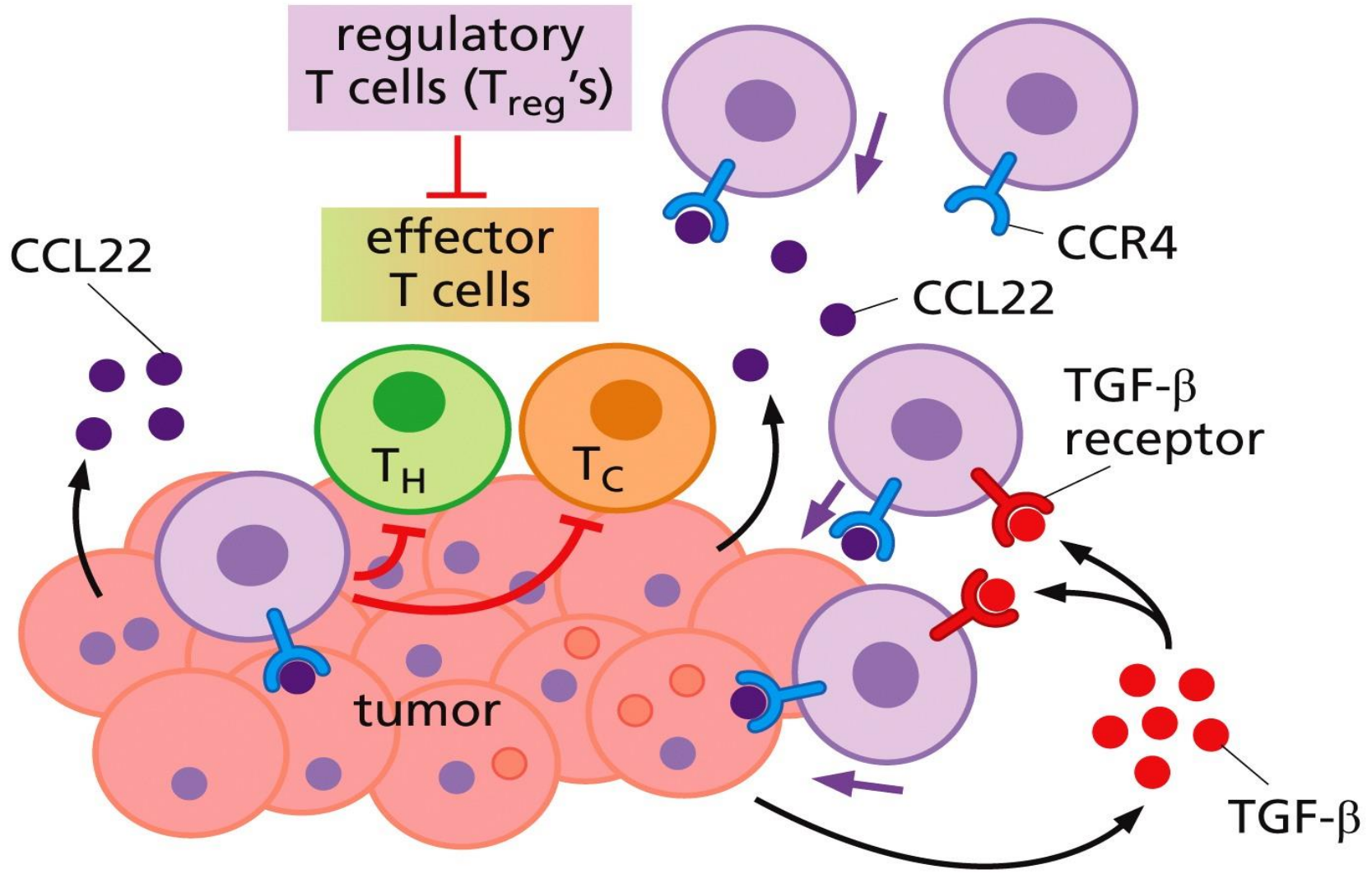
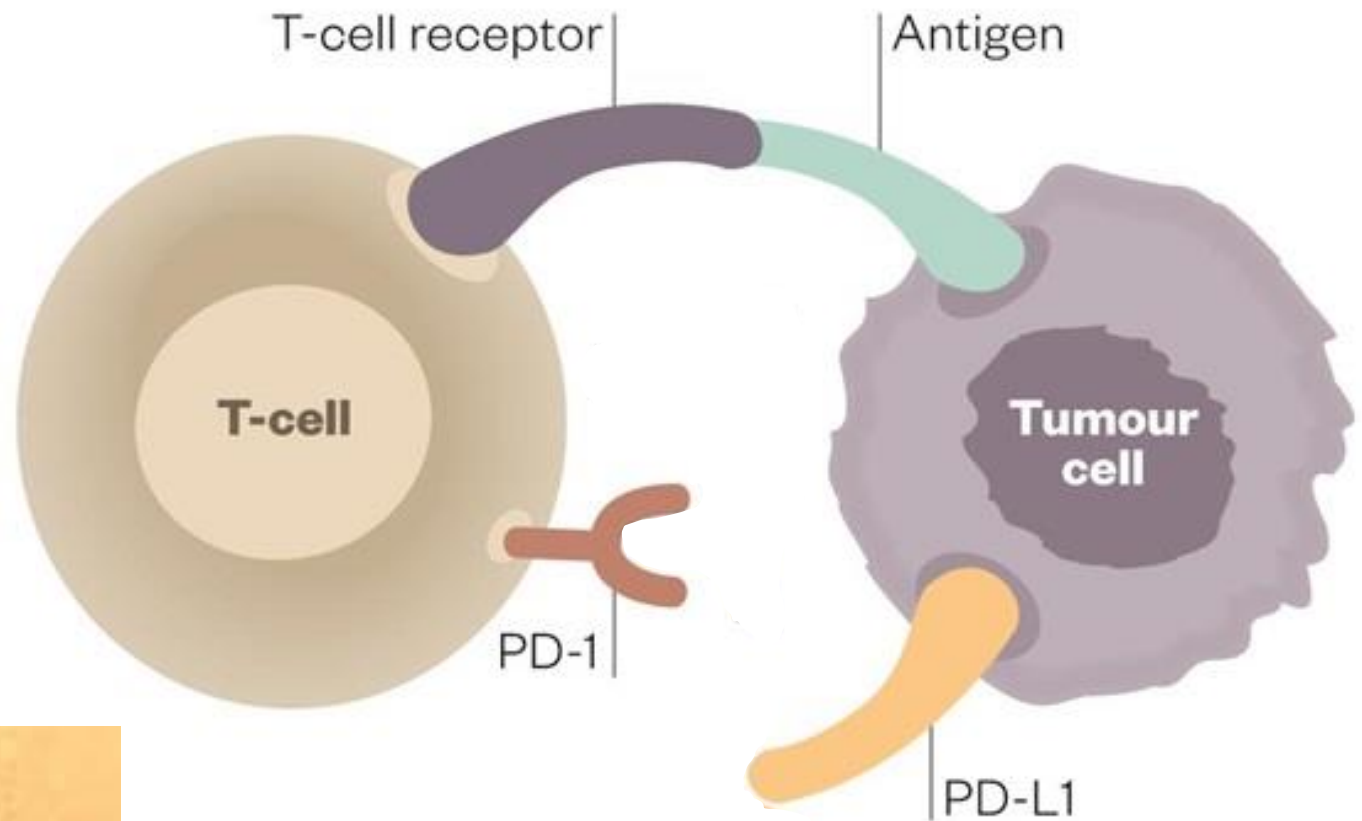
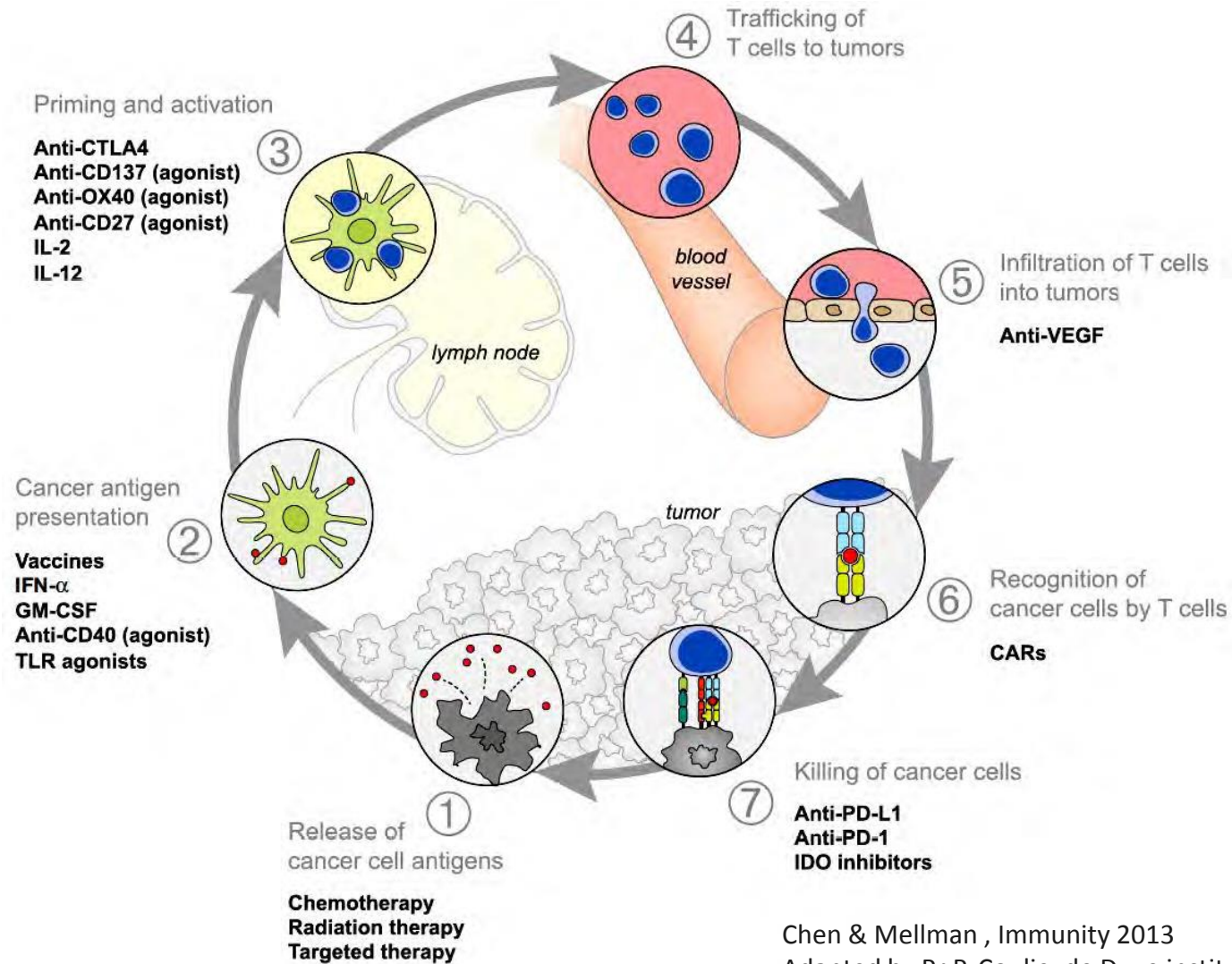


Figure 15.34a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Expression de ligands de PD-1 par la tumeur

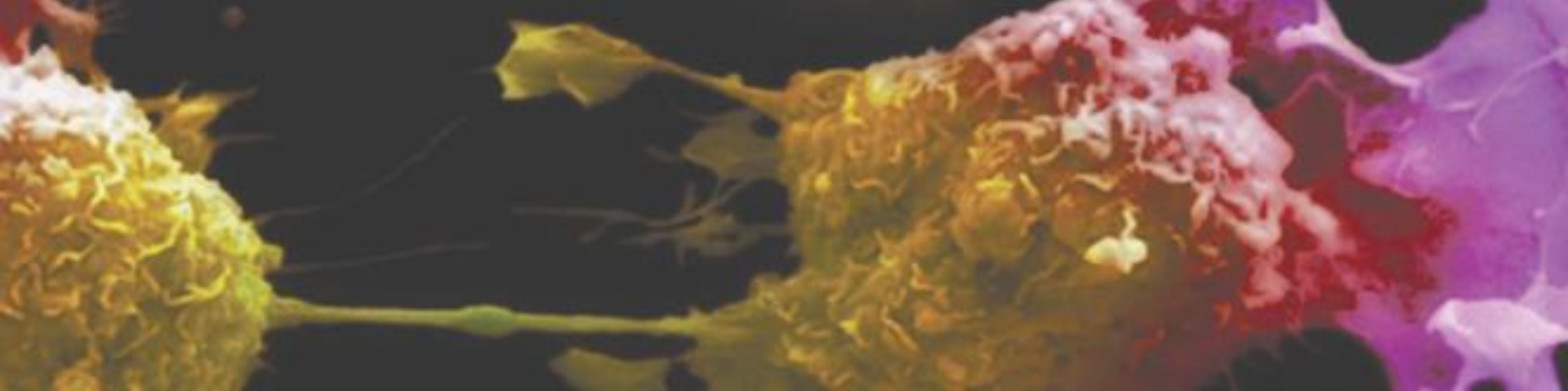


La réponse immunitaire anti-tumorale



Chen & Mellman , Immunity 2013

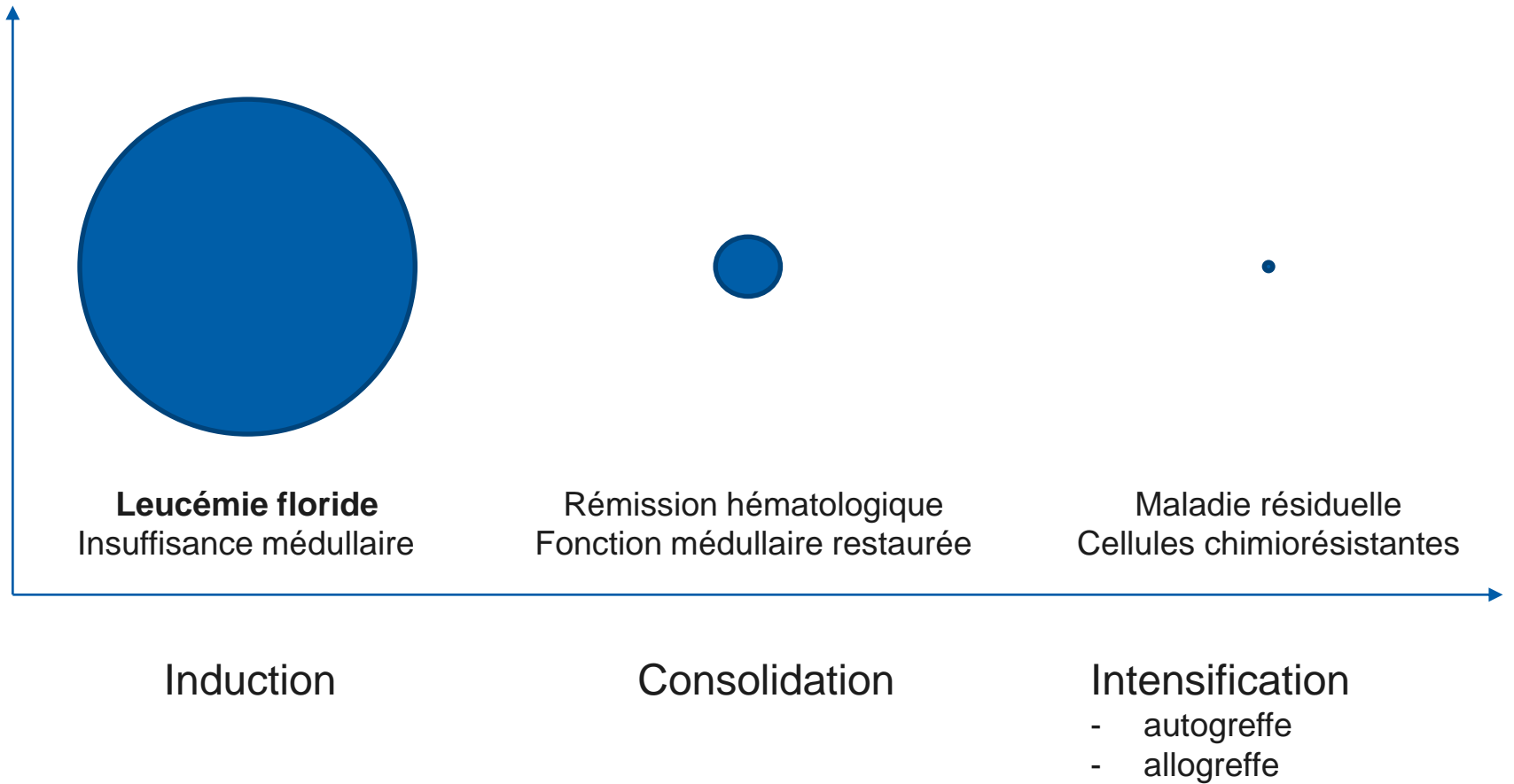
Adapted by Pr P. Coulie, de Duve institute, Brussels, Belgium



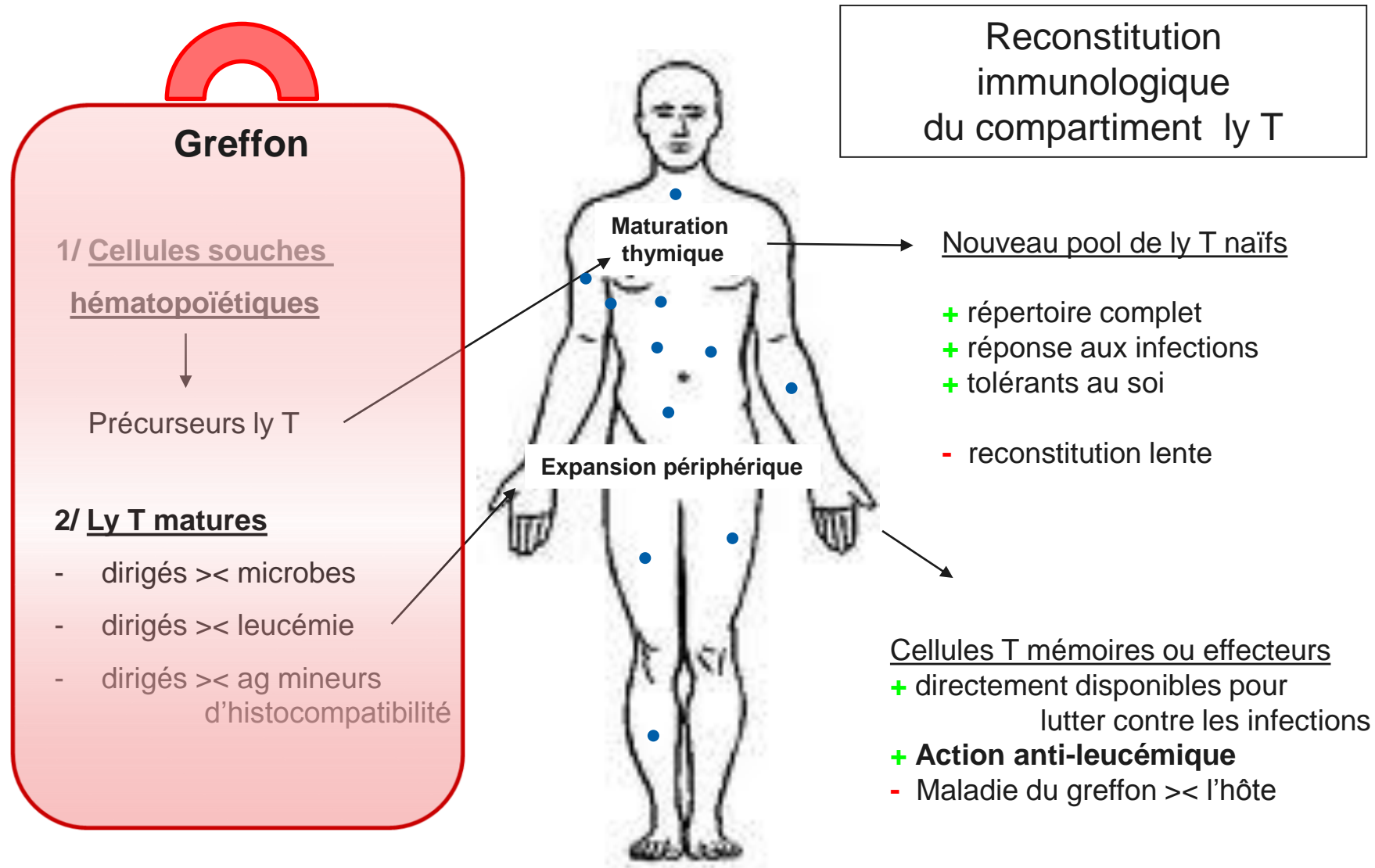
Immunothérapie du cancer

La greffe de moelle

L'allogreffe comme traitement de leucémie myéloïde aiguë

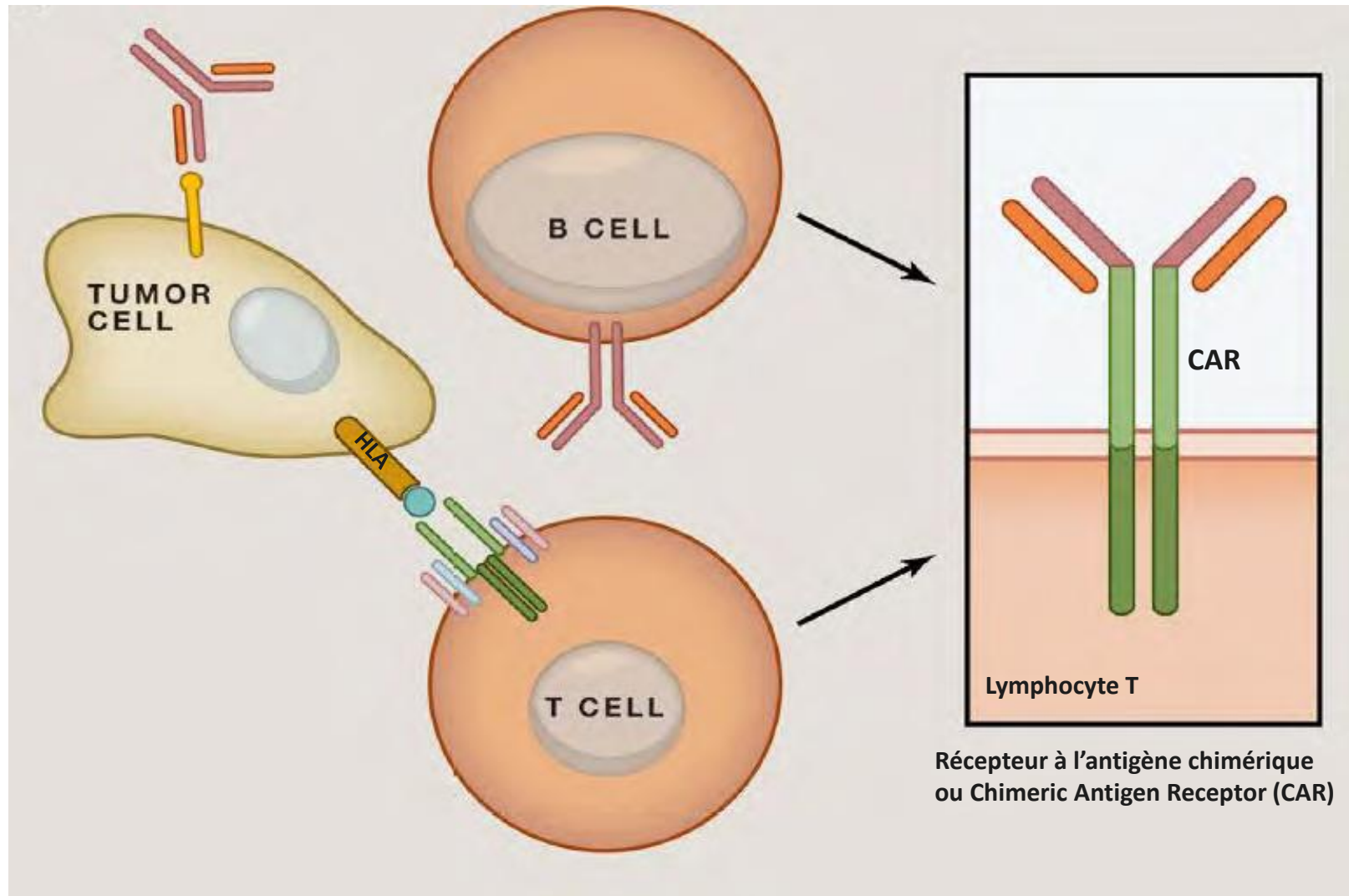


L'allogreffe: la forme ultime d'immunothérapie

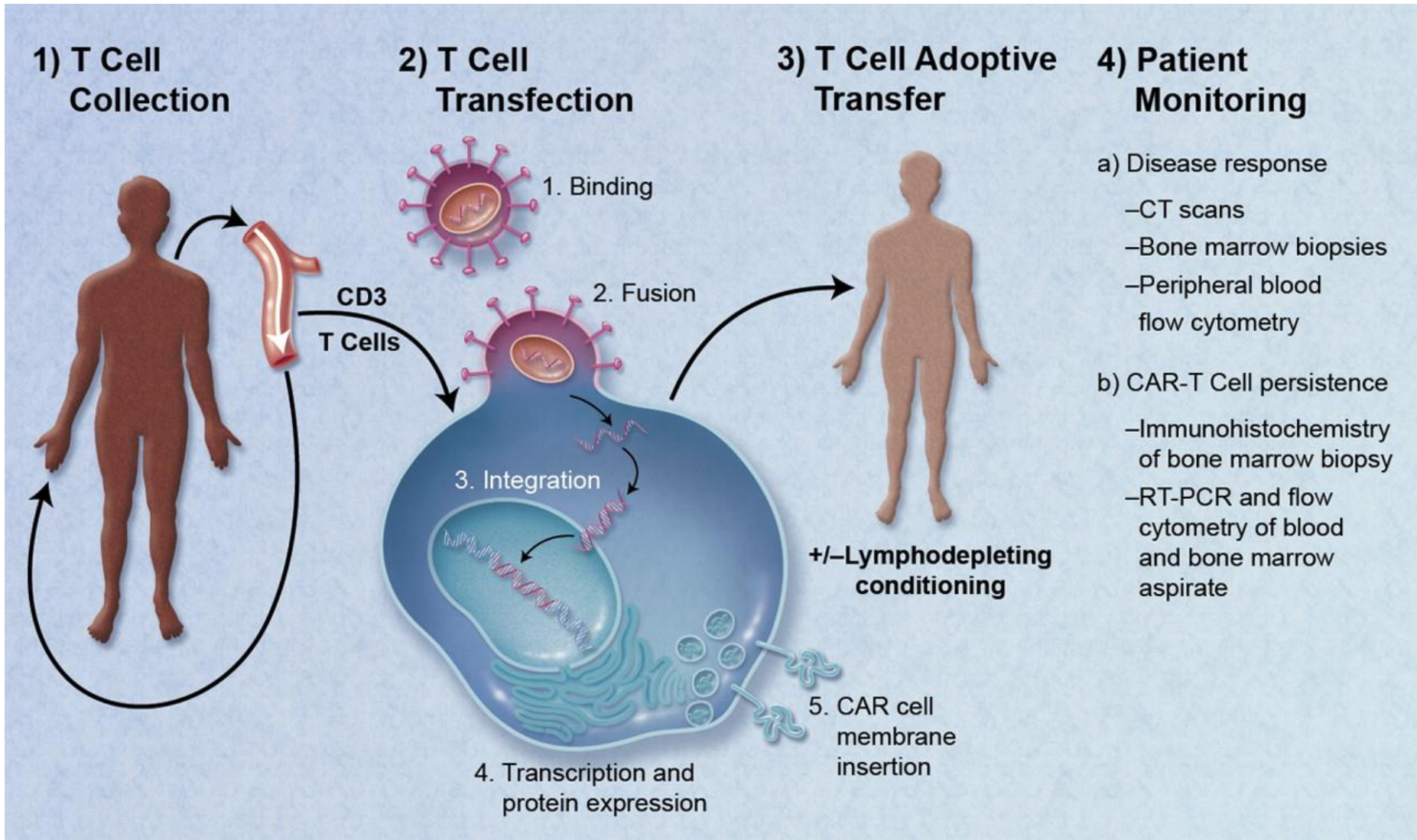


Les CARs T cells

Manipulation des lymphocytes *in vitro*: les « CAR T cells »



Traitement de la leucémie par les « CAR-T cells »



Les « CARs T cells » pour le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë B (LAL-B)



Emma in April 2012...



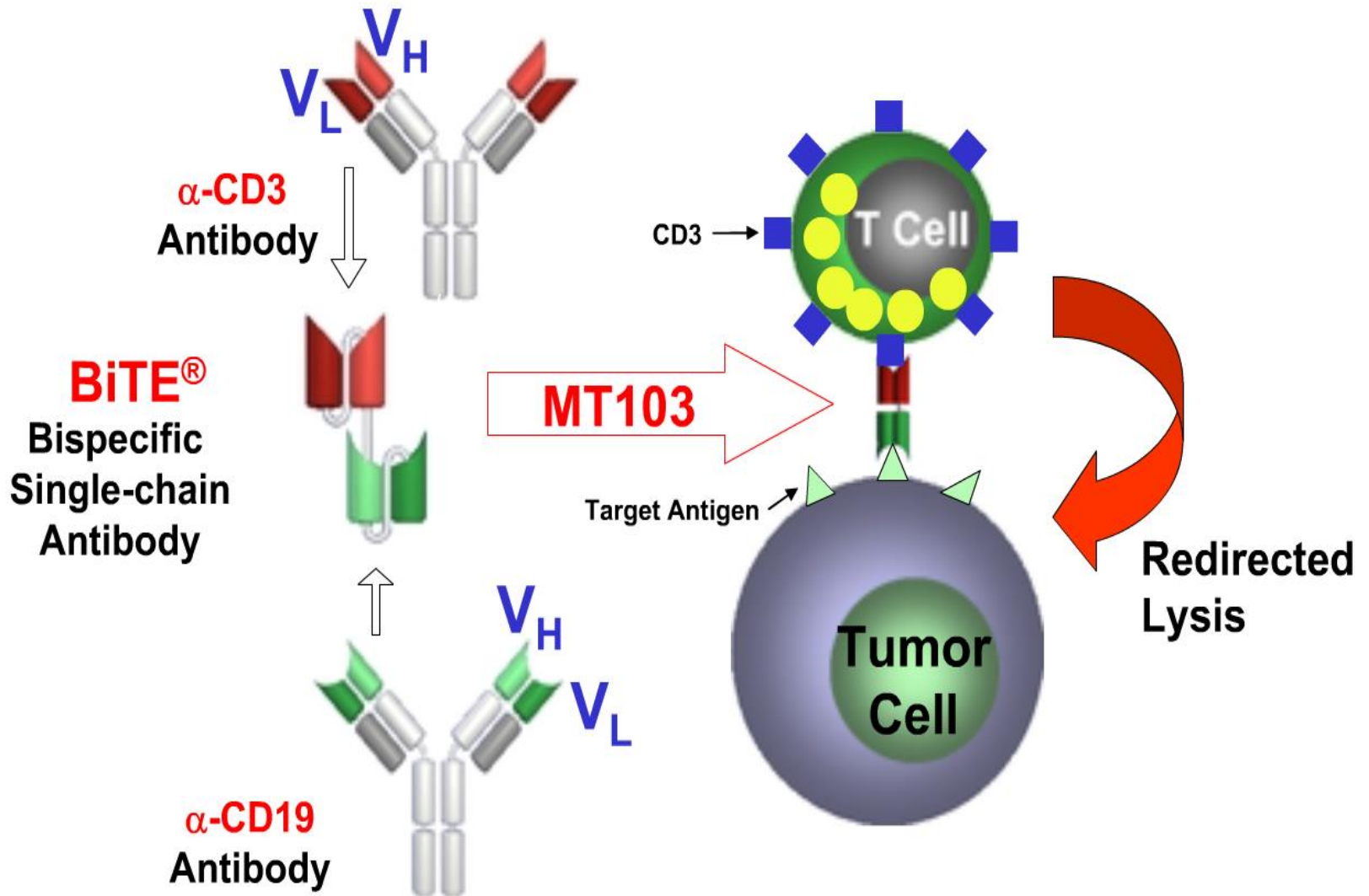
Emma today...

Les « CARs T cells » pour le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë B

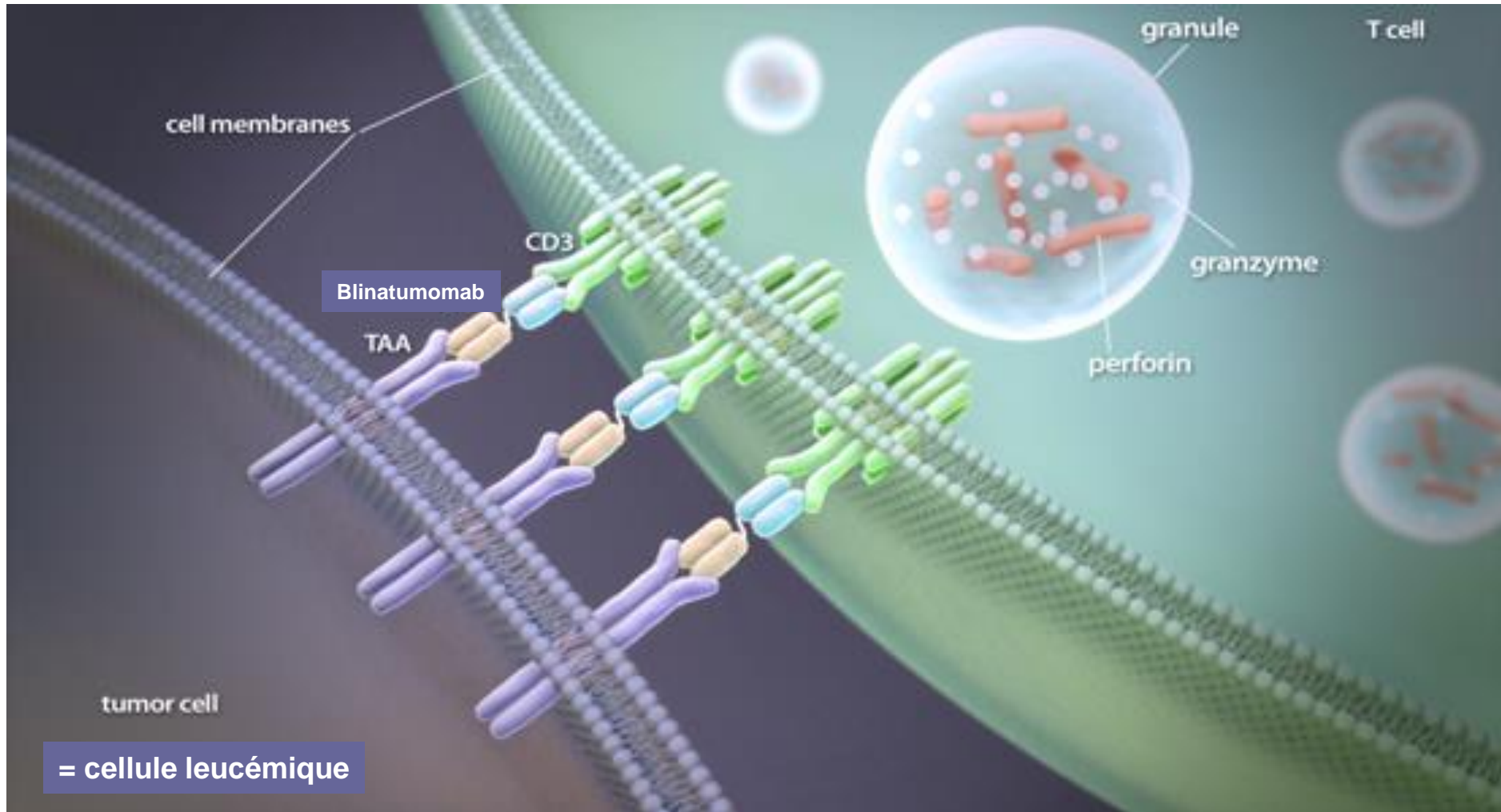
- Pas encore disponibles en Europe en dehors de protocoles cliniques
- Demande une prise en charge hyperspécialisée des effets secondaires
 - Syndrome de relargage des cytokines requérant souvent une prise en charge en USI
 - Réactions neurologiques sévères parfois fatales
 - Délai d'administration suite à la complexité du processus de « fabrication »
 - Enjeu de l'accessibilité vu le prix...
 - Sécurité à long terme (vecteur viral, ...)
 - ...

Les anticorps bi-spécifiques

Détournement des lymphocytes *in vivo*: les anticorps bi-spécifiques dans la leucémie



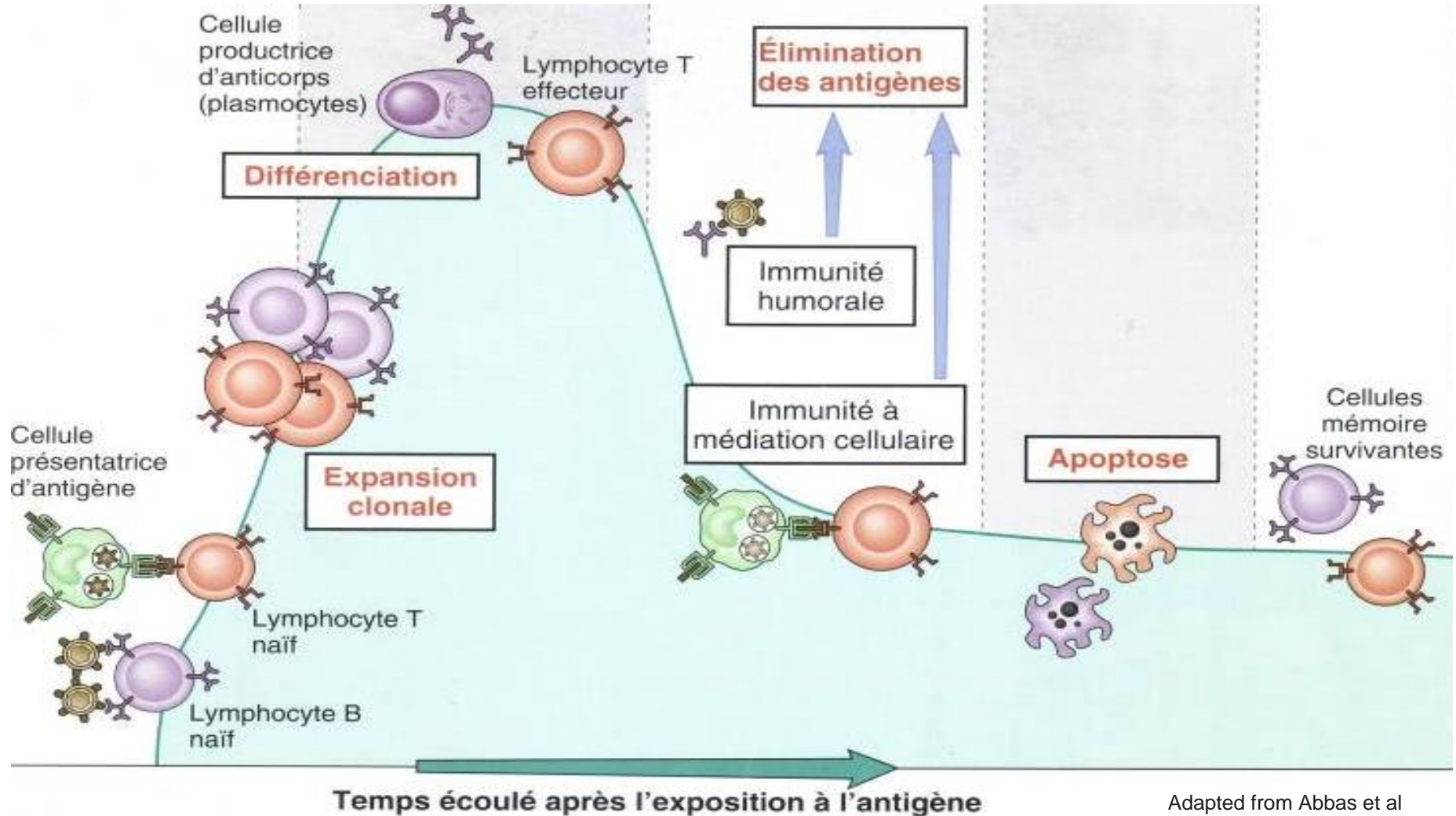
L'exemple du blinatumomab pour le traitement de la LAL-B



Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Le contrôle (homéostasie) de la réaction immunitaire

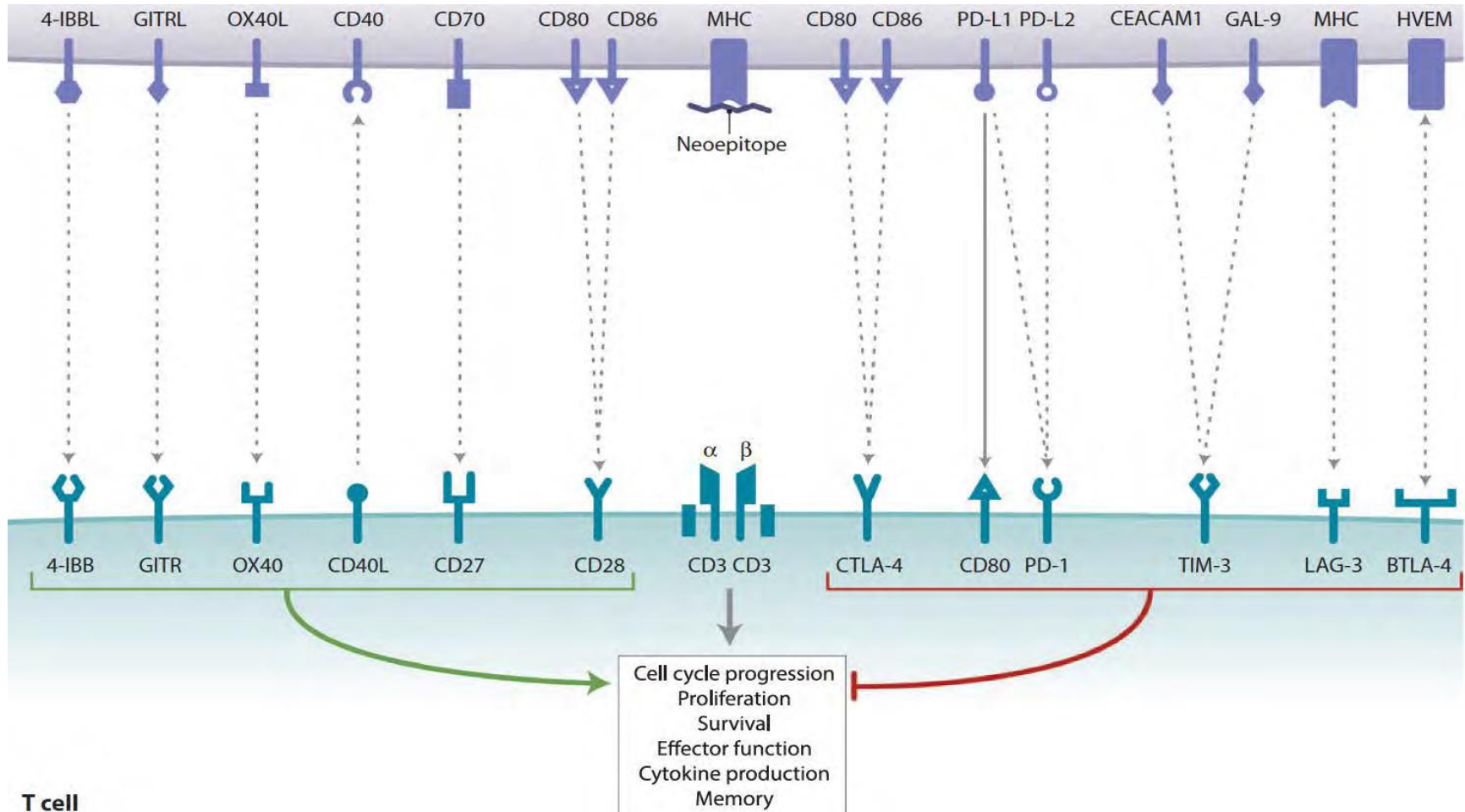
Recognition → activation → prolifération → maturation → effectrice phase → **homeostasis** → memory



Adapted from Abbas et al

Balance entre signaux activateurs et inhibiteurs

Cellule dendritique (= cellule présentatrice d'antigènes)

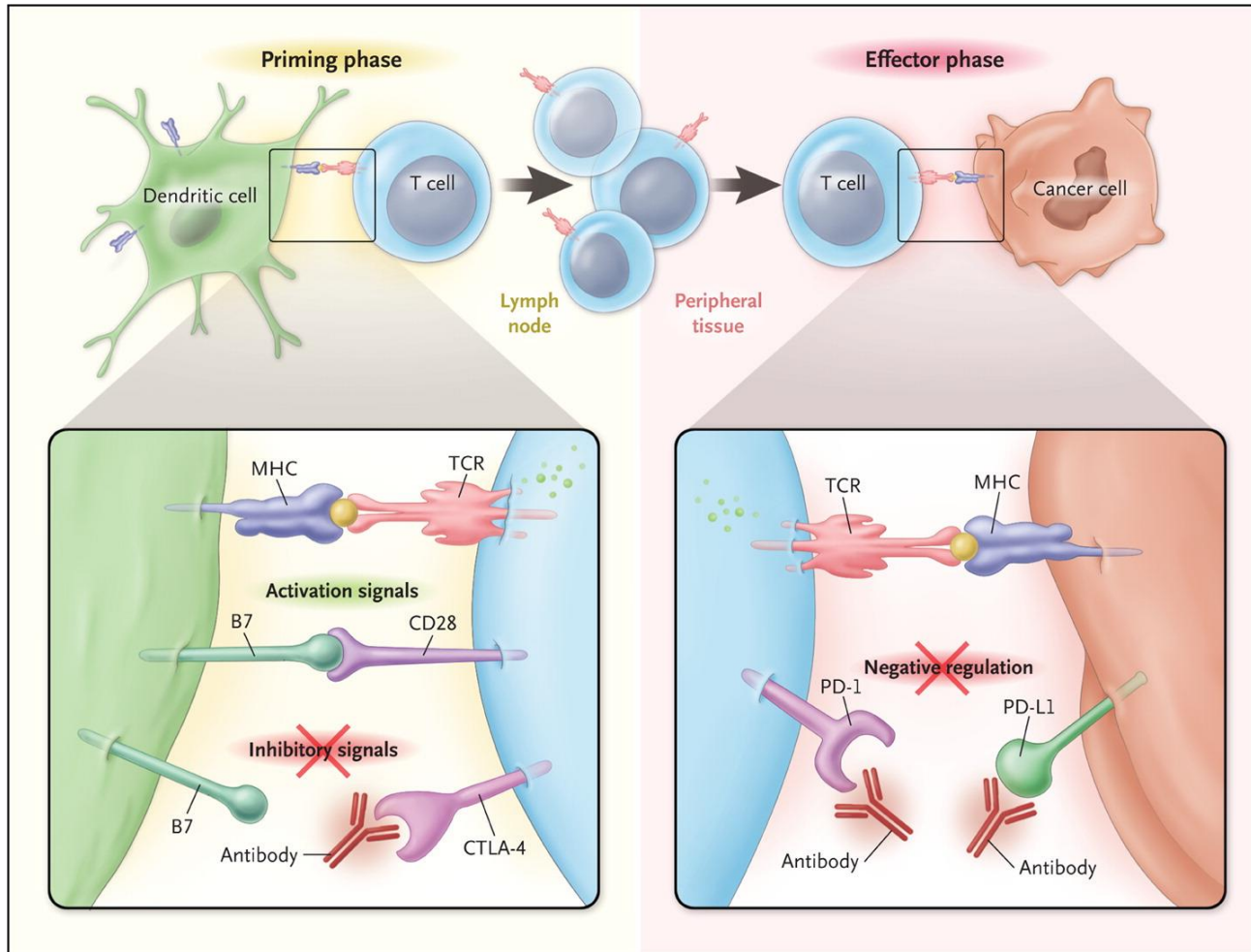


T cell

Lymphocyte

Vogelstein et al. Science 2013

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire



Nivolumab
(BMS)

Pembrolizumab
(Merck)

MEDI0680
(MedImmune)

Atezolizumab
(Roche)

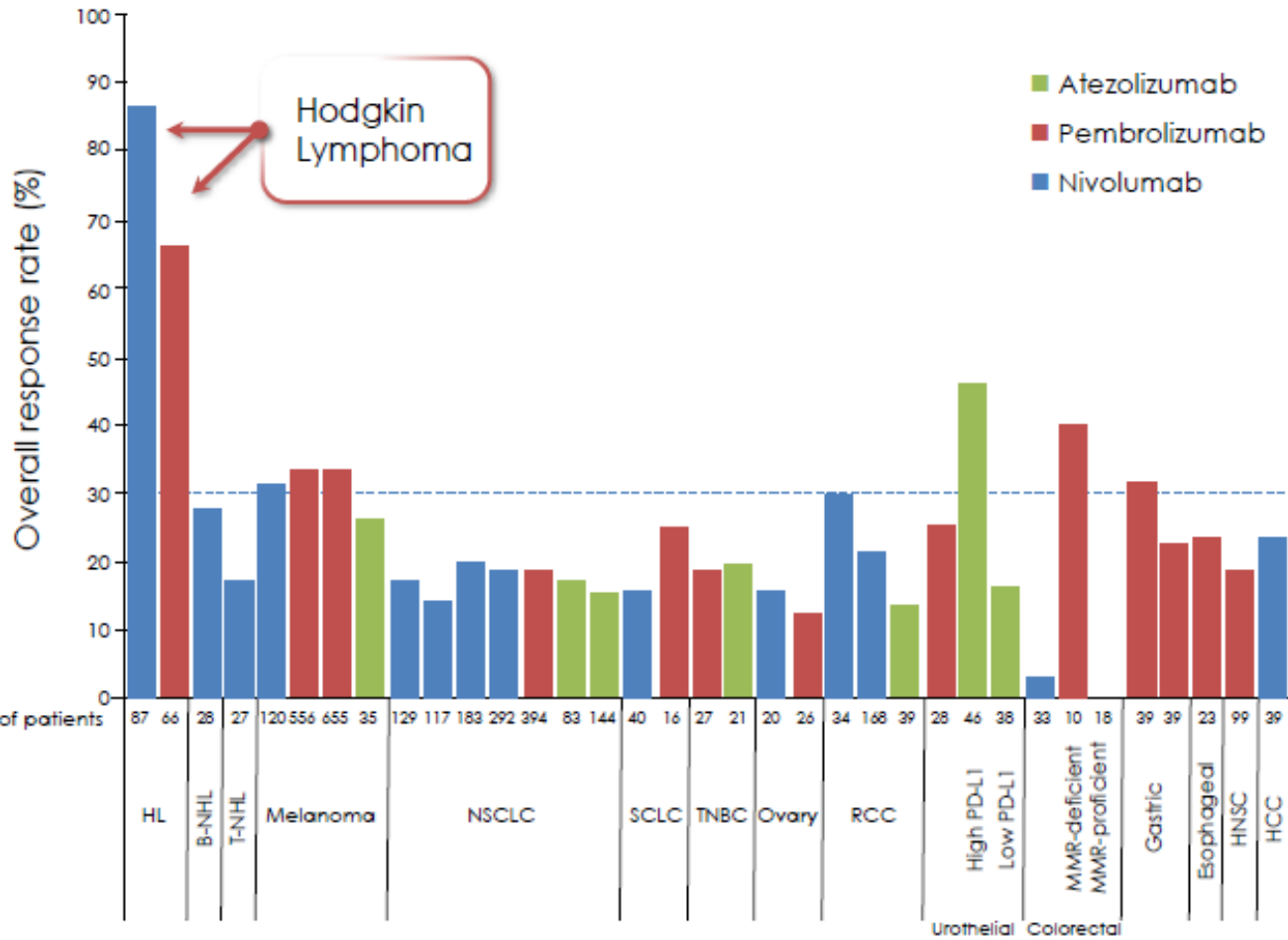
BMS936559
(BMS)

Avelumab
(Pfizer)

Durvalumab
(MedImmune)

Ribas et al. NEJL 2012

Activité en monothérapie des inhibiteurs PD1/L1 dans des cancers en rechute ou réfractaires



HL= Hodgkin lymphoma
 B-NHL : B non-Hodgkin lymphoma
 T-NHL : T non-Hodgkin lymphoma
Melanoma
 NSCLC: non-small cell lung cancer
 SCLC: small cell lung cancer
 TNBC: triple negative breast cancer
Ovary cancer
 RCC: Renal cell carcinoma
Urothelial cancer
Colorectal cancer
Gastric cancer
Oesophageal cancer
 HNSC: head-and-neck skin cancer
 HCC: hepatocellular carcinoma

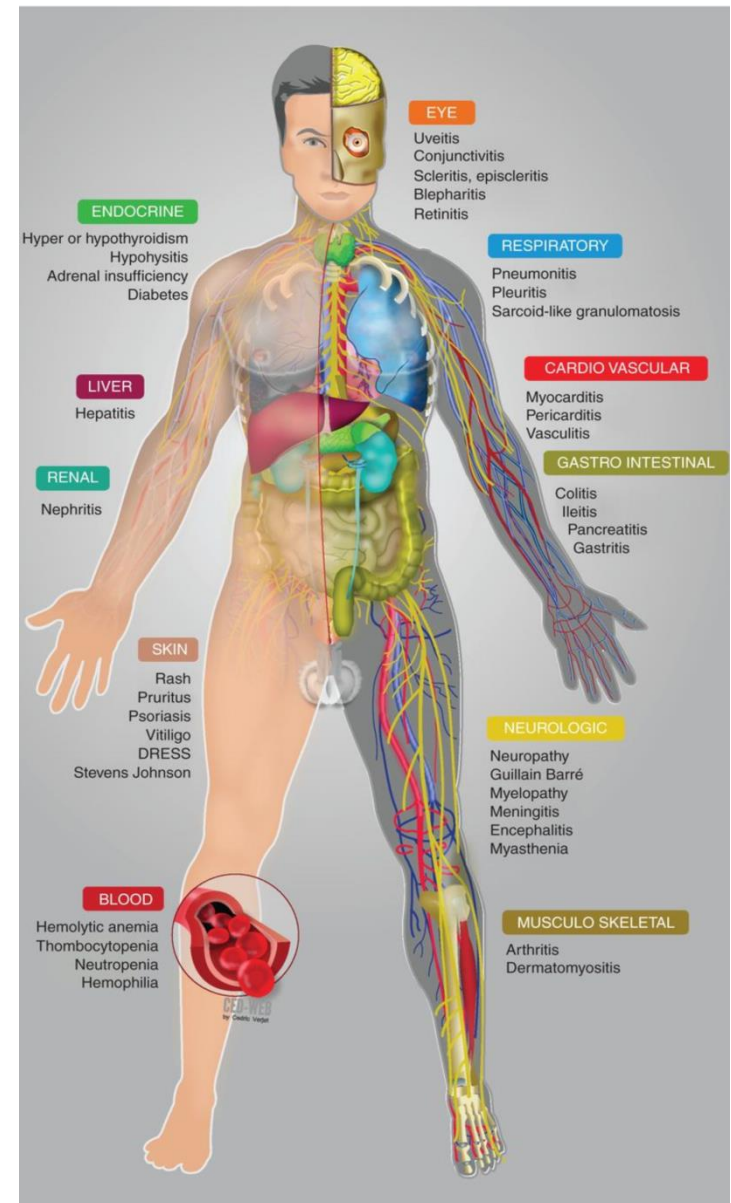
Toxicités

Frequent (>10%) ICB toxicities

- Ipilimumab (anti-CTLA4): diarrhea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite and abdominal pain
- Nivolumab (anti-PD1): fatigue, rash, pruritus, diarrhea and nausea
- Pembrolizumab (anti-PD1): diarrhea, nausea, pruritus, rash, arthralgia and fatigue

Rare (<10%) life-threatening ICB toxicities

- Colitis and risk of gastrointestinal perforation
- Acute interstitial pneumonia/acute respiratory distress syndrome
- Infusion reaction and anaphylactic shock
- Type 1 diabetes and risk of diabetic ketoacidosis
- Severe skin reactions, DRESS, Stevens Johnson syndrome
- Hemolytic anemia, immune thrombocytopenia (hemorrhagic risk)
- Neutropenia and sepsis risk
- Encephalopathy and neurological sequelae
- Guillain–Barré syndrome and respiratory risk
- Myelitis and motor sequelae
- Myocarditis and cardiac insufficiency
- Acute adrenal insufficiency and hypovolemic shock
- Pleural and pericardial effusion
- Nephritis



Champiat et al. Ann Oncol. 2015;27(4):559-574

Gestion des toxicités

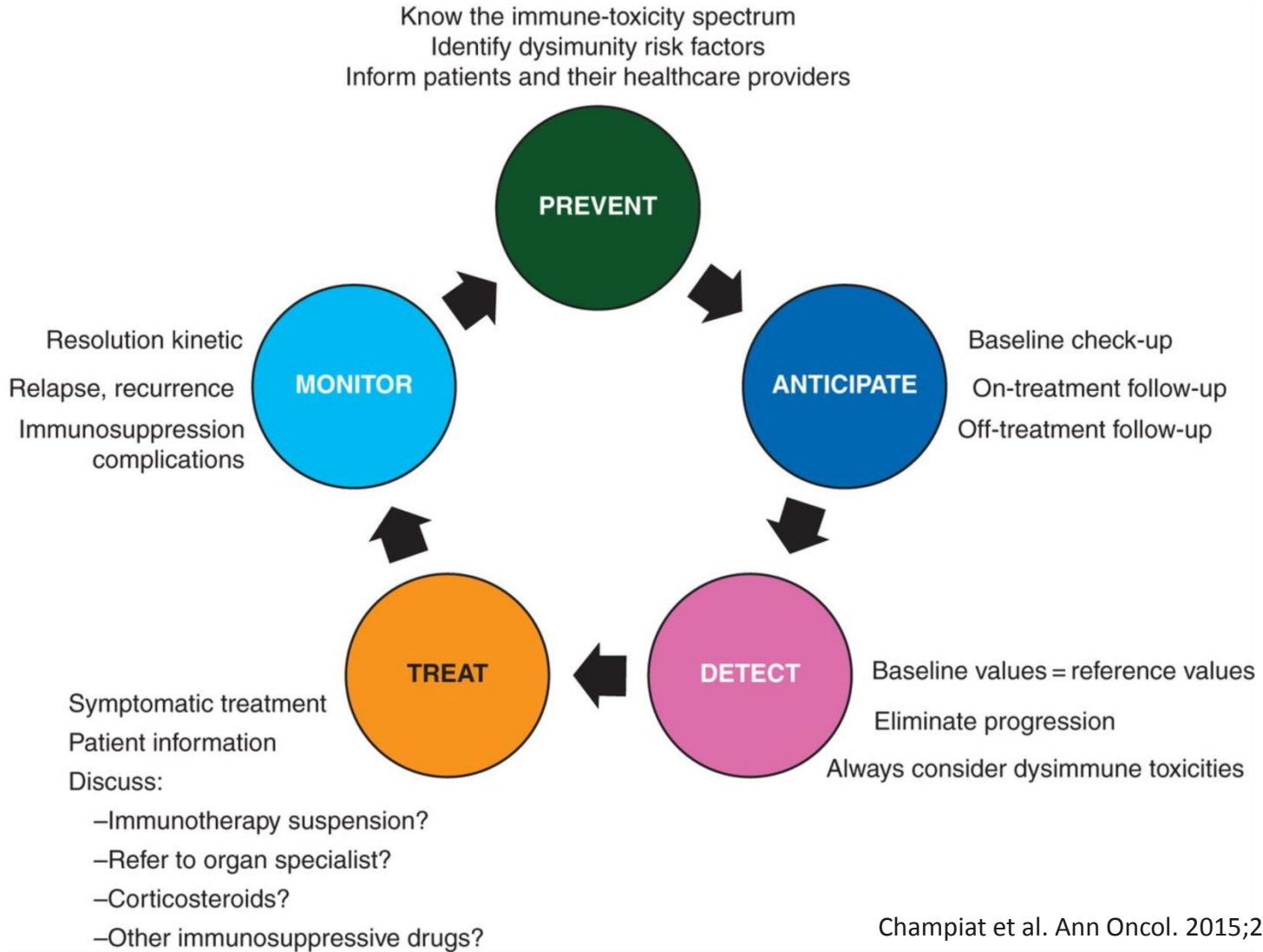
Avant de prescrire :

- Antécédents de maladies auto-immunes?
- Localisation de la tumeur (lymphangite carcinomateuse, ...)?
- Infection virale ou bactérienne chronique (hépatite, endocardite, TBC, ...)?
- Co-médications (anti-arythmiques, anti-hypertenseurs, anti-épileptiques, ...)?
- Informer le patient, le médecin traitant et le personnel infirmier

Pendant le traitement :

- Surveiller les symptômes suivants: diarrhées, éruption cutanée, essoufflement, douleurs articulaires ou musculaires, céphalées, troubles de la vision, variation inexpiquée du poids,

Gestion des toxicités



Champiat et al. Ann Oncol. 2015;27(4):559-574

Conclusion

- Le patient détient en lui le potentiel de vaincre les cellules tumorales
- Aujourd'hui, la forme « suprême » d'immunothérapie, c'est l'allogreffe de moelle qui implique le remplacement complet du système immunitaire
- Demain, la forme « suprême » d'immunothérapie consistera peut-être, dans un contexte autologue, à éduquer les lymphocytes T du patient pour créer ou restaurer une immunité anti-tumorale efficace, tout en évitant les aléas de l'allogreffe
- L'immunothérapie a ses limites en termes d'efficacité et d'effets secondaires
- Il reste beaucoup d'inconnues comme la position de l'immunothérapie dans les schémas actuels de chimiothérapie, ...
- Le fruit de la ténacité de pionniers chercheurs



Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth

www.chuucnamur.be



CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérasse, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)