

# L'immuno-oncologie, une avancée majeure dans le traitement des cancers

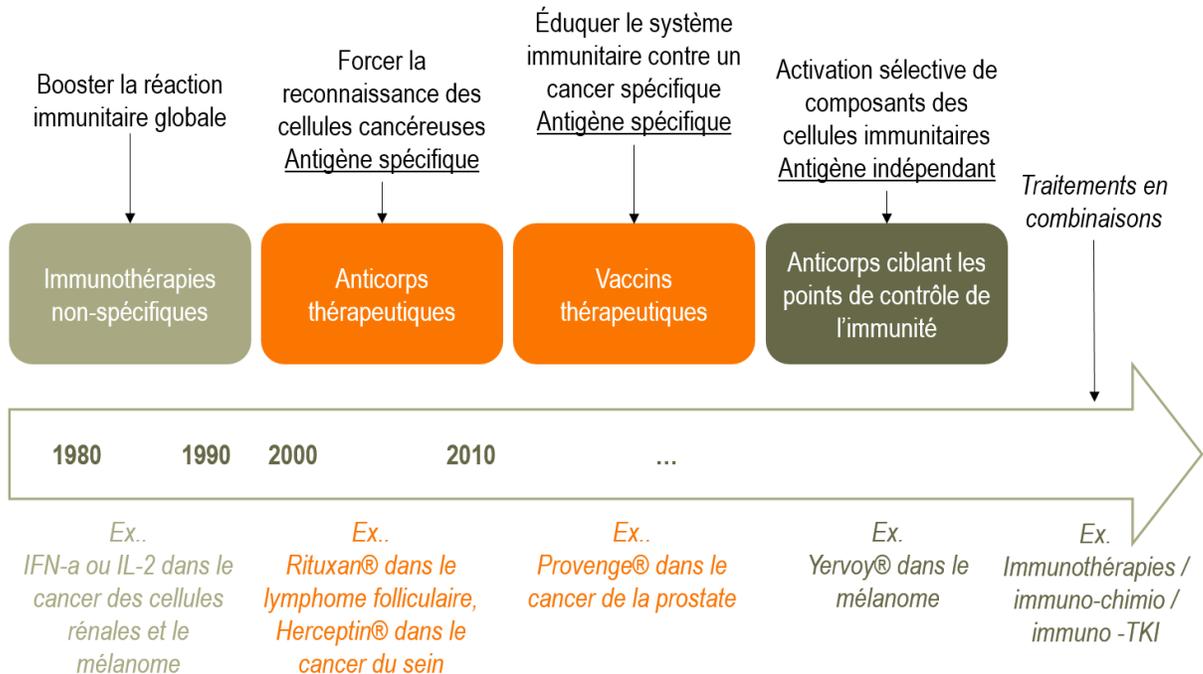
## A. Un peu d'histoire

A la fin du XVIIIe siècle, Edward Jenner, à l'origine du concept de l'immunologie posa les bases de cette science en découvrant que l'inoculation d'un virus de la vaccine permettait une protection contre la variole. Cette théorie est élargie au XIXe siècle lorsque Louis Pasteur conçoit un vaccin contre le choléra des poules et contre la rage.

Pendant de nombreuses années, le rôle du système immunitaire a été restreint à la protection de l'hôte contre les agressions extérieures des agents pathogènes (38).

William Coley, chef de service au Memorial Hospital de New-York à la fin du XIXe et au début du XXe siècle, fut le premier à injecter des produits bactériens à des patients atteints de cancer pour stimuler le système immunitaire et réduire les tumeurs. **(Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Mais c'est au cours des années 1950 qu'est né le concept d'immunosurveillance des tumeurs par la mise en évidence du rôle sentinelle des lymphocytes dans la reconnaissance et l'élimination constante des cellules tumorales (38).



**Figure 26– Histoire de l'immuno-oncologie (39)**

Mais c'est au cours des années 1950 qu'est né le concept d'immunosurveillance des tumeurs par la mise en évidence du rôle sentinelle des lymphocytes dans la reconnaissance et l'élimination constante des cellules tumorales (38).

On classe les stratégies d'immunothérapie en deux parties :

- Non spécifique : stimulation générale du système immunitaire
  - Injection de cytokines stimulatrices (IFN)
  - Inhibition de cytokines inhibitrices
  - Inhibition de cellules immunosuppressives
- Spécifique : active (administration d'un Ag pour initier une réponse immunitaire adaptative) ou passive (administration d'effecteurs cellulaires spécifiques d'antigènes tumoraux)
  - Passive : injection d'Ac monoclonaux (Rituximab Rituxan®, Trastuzumab Herceptin®) ou transfert adoptif de CTL
  - Active : vaccination permettant d'induire des CTL tumeur spécifiques in vivo

Remarque: nomenclature des Acms (anticorps monoclonaux) selon leur « origine » :

<b>Murins</b>		...omab = mouse Ex: murinomab
<b>Chimériques</b>		...ximab = chimeric Ex: rituximab
<b>Humanisés</b>		...zumab = humanized Ex: alemtuzumab
<b>Humains</b>		...mumab = human Ex: adalimumab

C'est sur cette base qu'est née l'immuno-oncologie avec l'émergence de thérapies permettant de booster le système immunitaire.

## **B. Principes de l'immuno-oncologie**

Comme précisé ci-dessus, il a été montré que le système immunitaire semble être à la fois impliqué dans la protection de l'hôte contre les agents pathogènes mais également dans la mise en place du foyer cancéreux.

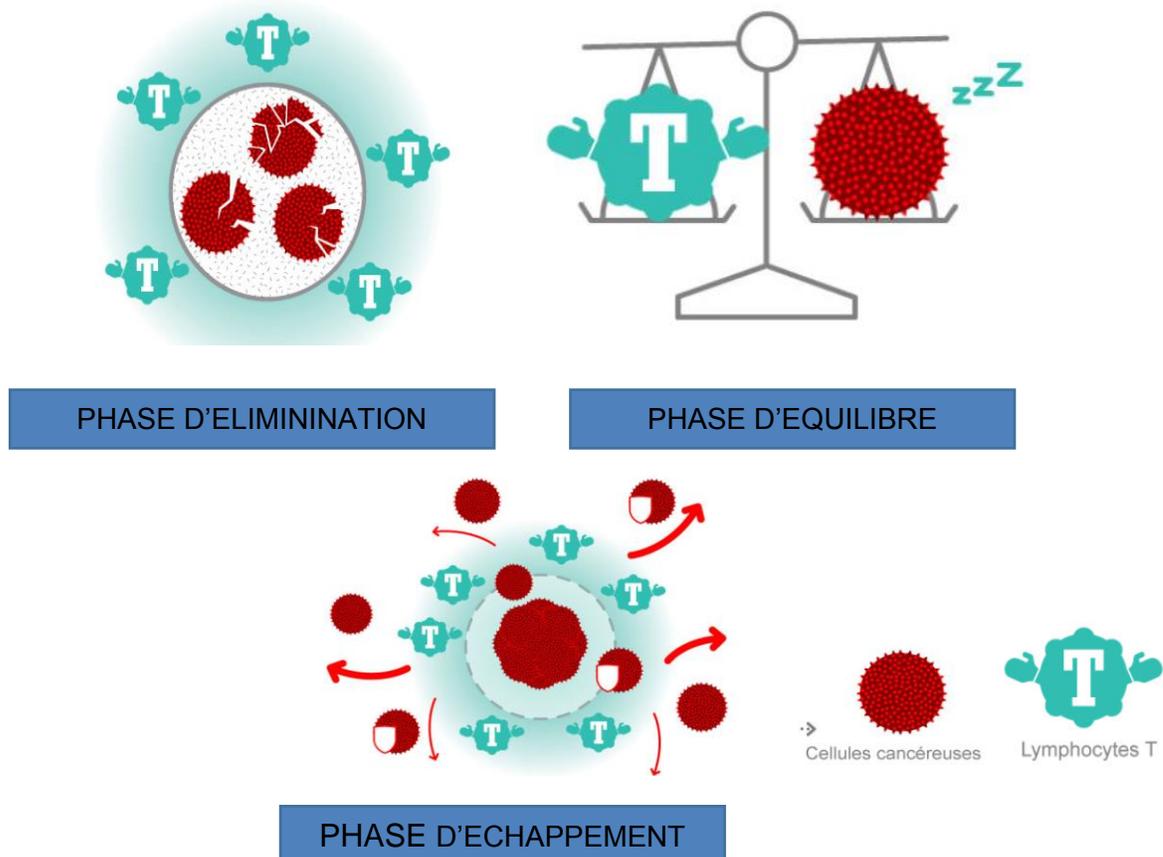
Son rôle dans le développement des cancers est double: il a en effet la capacité de prévenir le développement des cellules tumorales mais peut également contribuer au développement de celles-ci.

Ce mécanisme antagoniste répond à la règle des trois E :

- **Elimination** : phase au cours de laquelle le système immunitaire va permettre la destruction de la tumeur (immunosurveillance)

- **Equilibre** : phase d'équilibre dynamique entre le système immunitaire et les variants tumoraux ayant survécu. Lors de cette phase, des mutations génétiques vont avoir lieu permettant le développement d'un clone résistant aux attaques du système immunitaire. Cette phase d'équilibre peut durer indéfiniment, ou bien se rompre.
- **Echappement** : au cours de cette phase, les variants tumoraux insensibles au système immunitaire entrent dans une phase de croissance, conduisant ainsi au développement d'une tumeur.

Les cellules cancéreuses possèdent en effet différents mécanismes par lesquels elles tentent d'échapper au système immunitaire : elles peuvent se rendre invisibles à ses yeux ou lui envoyer de fausses informations. (40)



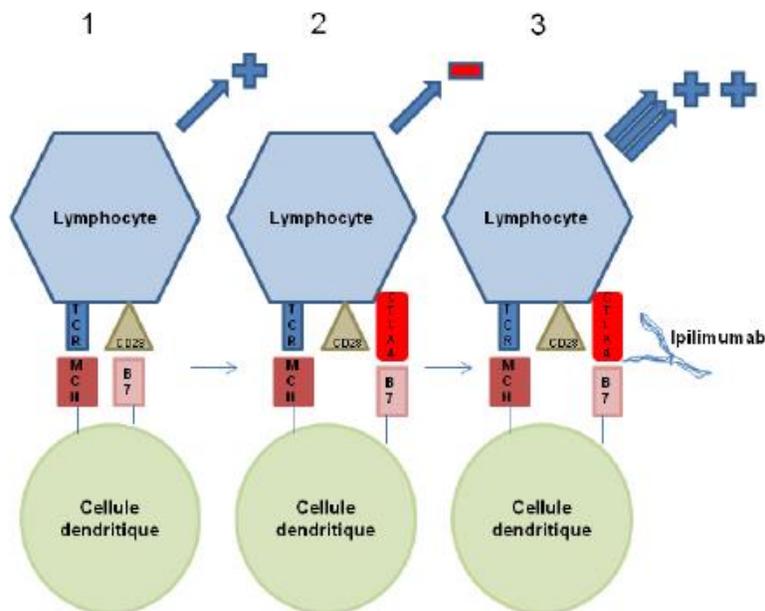
**Figure 27– Rôle du système immunitaire dans le développement des cancers (40)**

Ce mécanisme d'échappement au système immunitaire constitue la base de l'immuno-oncologie car en stimulant le système immunitaire, en lui redonnant le pouvoir de se défendre contre les attaques cancéreuses, il est possible de rétablir l'équilibre.

## C. Deux modes d'actions des immunothérapies

### 1) Anti-CTLA4

La première immunothérapie mise sur le marché était l'ipilimumab YERVOY®, anticorps ciblant l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA4). L'ipilimumab va bloquer le signal inhibiteur des cellules T (induit par la voie du CTLA4), conduisant ainsi à une augmentation du nombre de cellules T effectrices et une augmentation de l'attaque immunologique directe par les cellules T effectrices contre les cellules cancéreuses. (41)



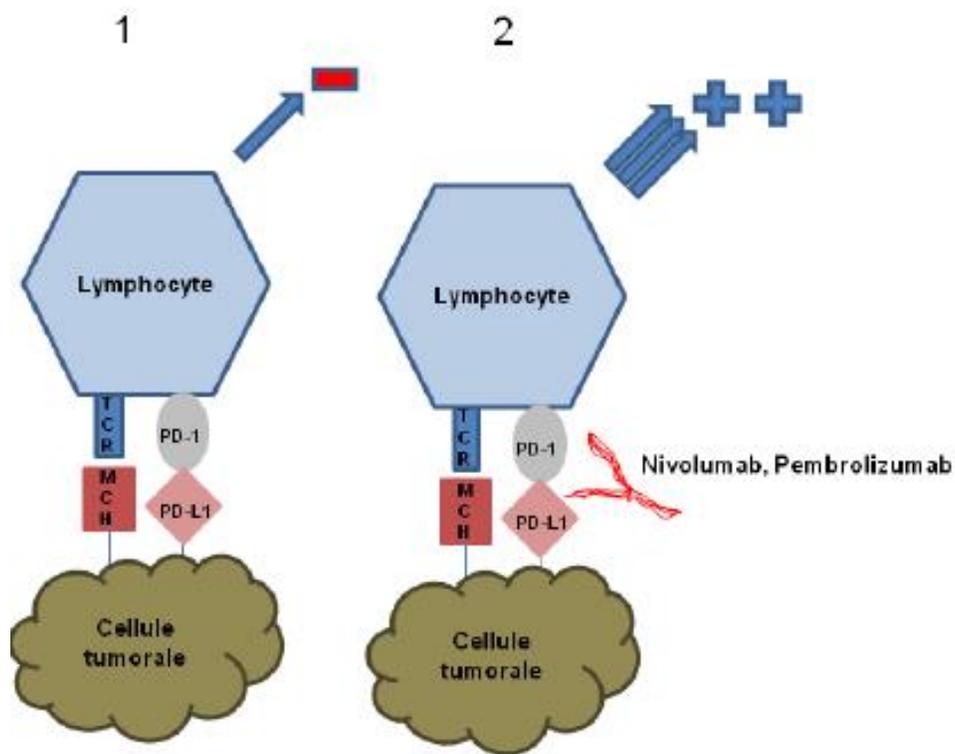
**Figure 28 – Mécanisme d'action anti-CTLA4 (ipilimumab) (41)**

### 2) Les antis PD1

Plus récemment, les anti-PD1 ont vu le jour avec l'arrivée de nivolumab Opdivo® et pembrolizumab Keytruda®.

Le récepteur Program Death PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. La liaison de PD-1 avec son ligand PD-L1 et PD-L2 (exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène, des tumeurs ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral) entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T.

En bloquant la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, les anti-PD1 vont potentialiser les réponses des cellules T, y compris les réponses anti tumorales. (41)



**Figure 29 - Mécanisme d'action des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) (41)**

L'arrivée des immunothérapies a apporté un bénéfice réel dans le traitement des cancers, et notamment du mélanome avancé. La figure ci-dessous donne une

idée précise de la réduction tumorale que l'on a pu observer lors des essais cliniques au bout de quelques semaines de traitement :



**Figure 30 – Evolution tumorale après 108 semaines de traitement par immunothérapie**