

ÉVOLUTION DE LA MÉDECINE ONCOLOGIQUE DE PRÉCISION

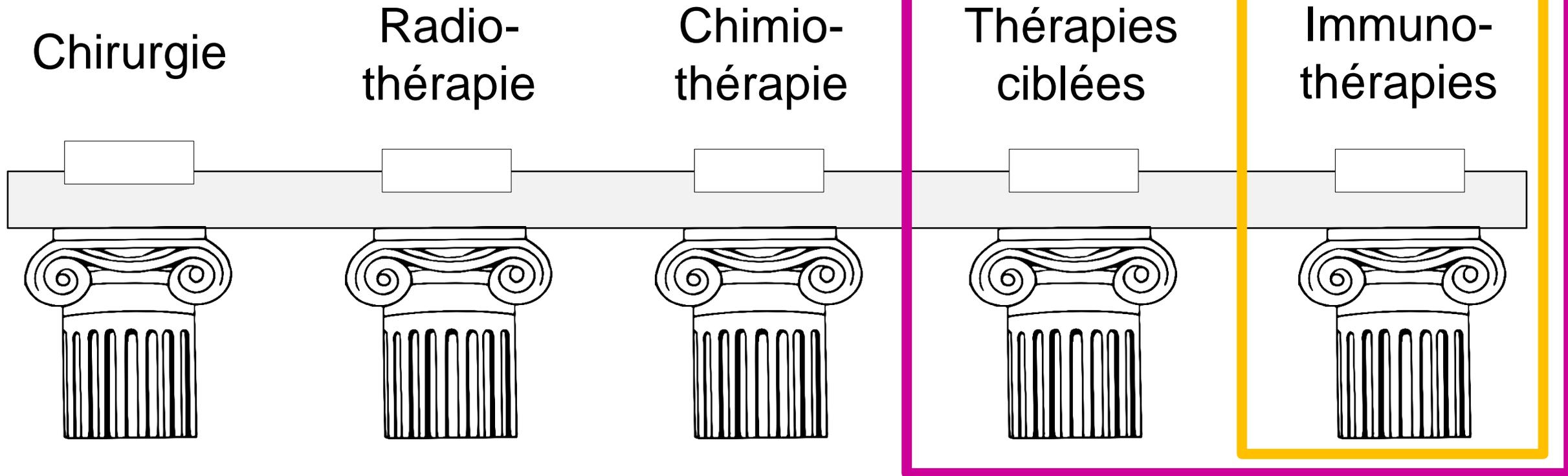
Sara COLOMER-LAHIGUERA, PhD

4^{ème} Journée de formation continue des
infirmier(ère)s du réseau romand d'oncologie
10 mai 2019



Les piliers du traitement contre le cancer

Médecine de précision



Trouver les vulnérabilités spécifiques de chaque cancer



Les objectifs de cette séance

*Celui qui ne sait pas **d'où il vient**
ne peut savoir **où il va**
car il ne sait pas **où il est.***

En ce sens le passé est la rampe de lancement vers l'avenir.

Archiduc Otto d'Habsbourg-Lorraine.

Aperçu historique

Concepts basiques

systeme immunitaire et cancer

différentes stratégies de traitements en immuno-oncologie



L'arrivée de l'immuno-oncologie

2003

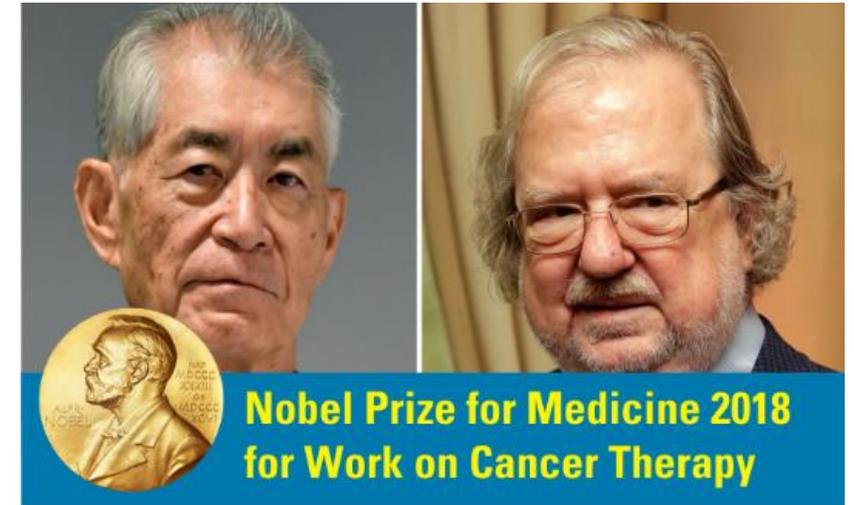
BREAKTHROUGH OF THE YEAR 2013



2015



TASUKU HONJO & JAMES P. ALLISON



Pour leurs études sur les cellules cancéreuses et les points de contrôle immunitaires

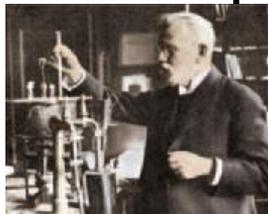




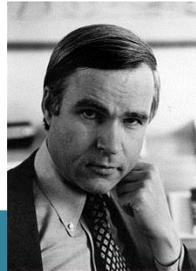
1863: Virchow fait le premier lien entre immunologie et cancer



1891: Coley injecte le premier patient avec des streptocoques



1909: Ehrlich suggère que les cellules immunitaires patrouillent activement le corps pour réprimer la croissance des cellules cancéreuses



1959: Lloyd J. Old utilise le vaccin de la tuberculose (Bacillus Calmette-Guérin; BCG) et démontre la répression de la croissance tumorale dans des souris



1976: Alvaro Morales: vaccin BCG pour traiter des patients avec cancer de la vessie



1987: Rosenberg premières évidences sur l'utilisation des TILs sur des patients

1986: Interferon alpha (IFN-α), premier traitement d'immunothérapie approuvé par le FDA

1990: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) est approuvé pour le cancer de la vessie

1992: IL-2 approuvé pour le cancer du rein

2010: Sipuleucel-T Vaccin approuvé pour le cancer de la prostate

2008: premier vaccin approuvé pour le cancer du rein: Oncophage® (Russie)

2011: Ipilimumab approuvé pour le mélanome

2014-2015: Nivolumab; Pembrolizumab approuvés pour le mélanome et NSCLC

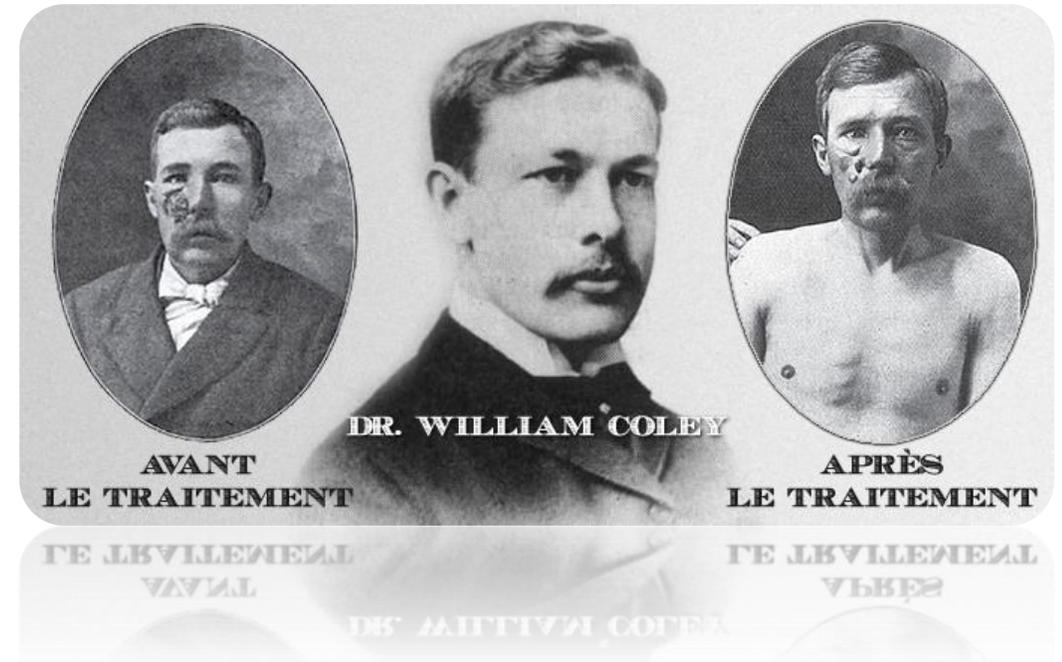


L'immunothérapie

... repose sur l'idée que le système immunitaire d'un patient peut être stimulé ou amélioré pour attaquer les cellules tumorales.

William B. Coley, un chirurgien du sarcome osseux, a noté que souffrir d'une infection après la chirurgie pouvait entraîner la régression de la tumeur.

En 1891, il a injecté à son premier patient des organismes streptococciques et a remarqué le rétrécissement d'une tumeur maligne.

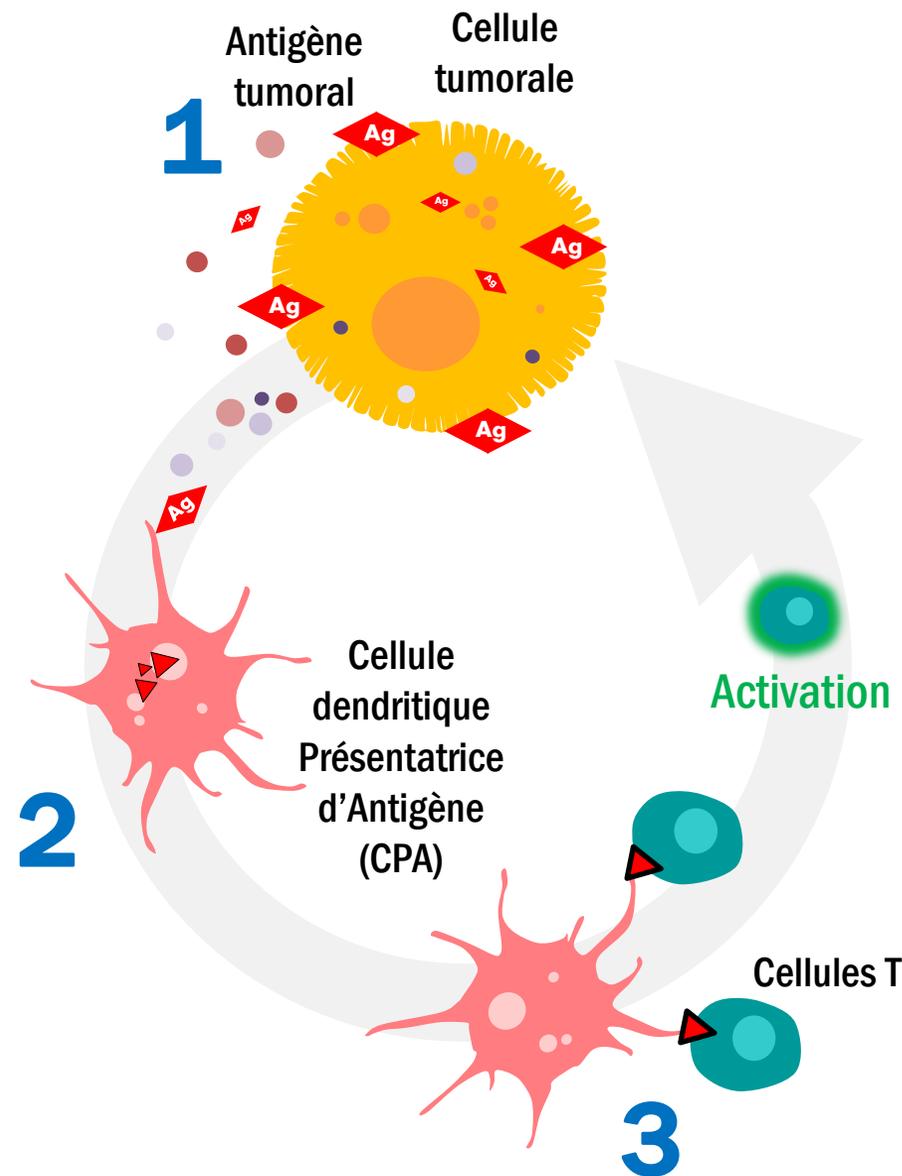
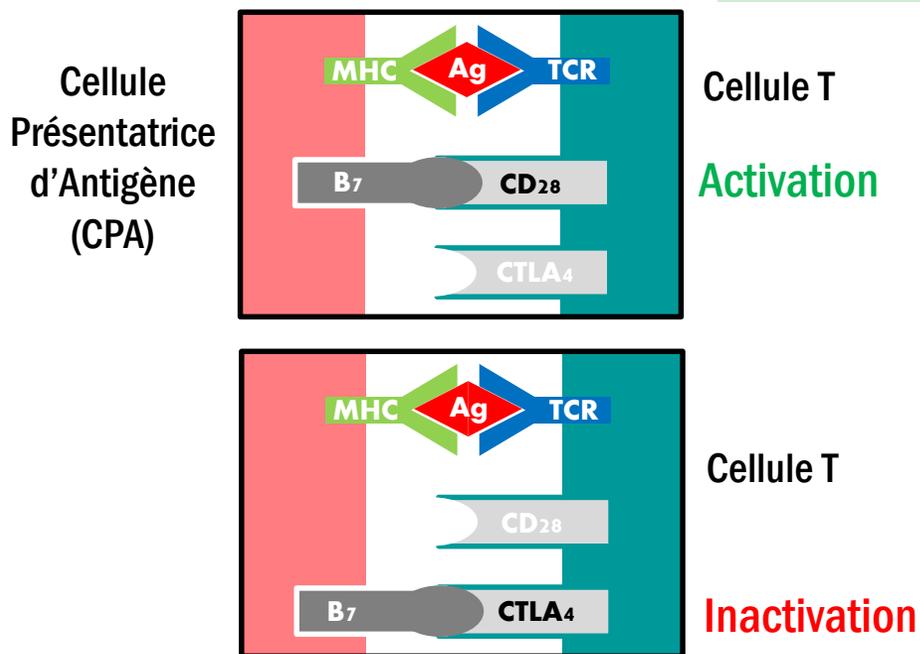


La science moderne a montré que les principes de Coley étaient corrects et que certains cancers sont sensibles à un système immunitaire amélioré.



Comment nous protège notre système immunitaire

- 1 Les cellules «étrangères» ou tumorales expriment des protéines spécifiques = **antigènes**
- 2 Le système immunitaire détecte les cellules «étrangères» = **immunosurveillance**
- 3 Deux signaux sont nécessaires pour **activer les cellules T**

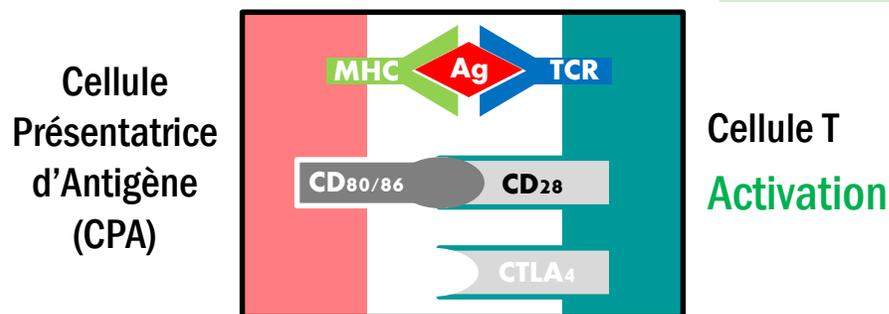


Comment nous protège notre système immunitaire

1 Les cellules «étrangères» ou tumorales expriment des protéines spécifiques = **antigènes**

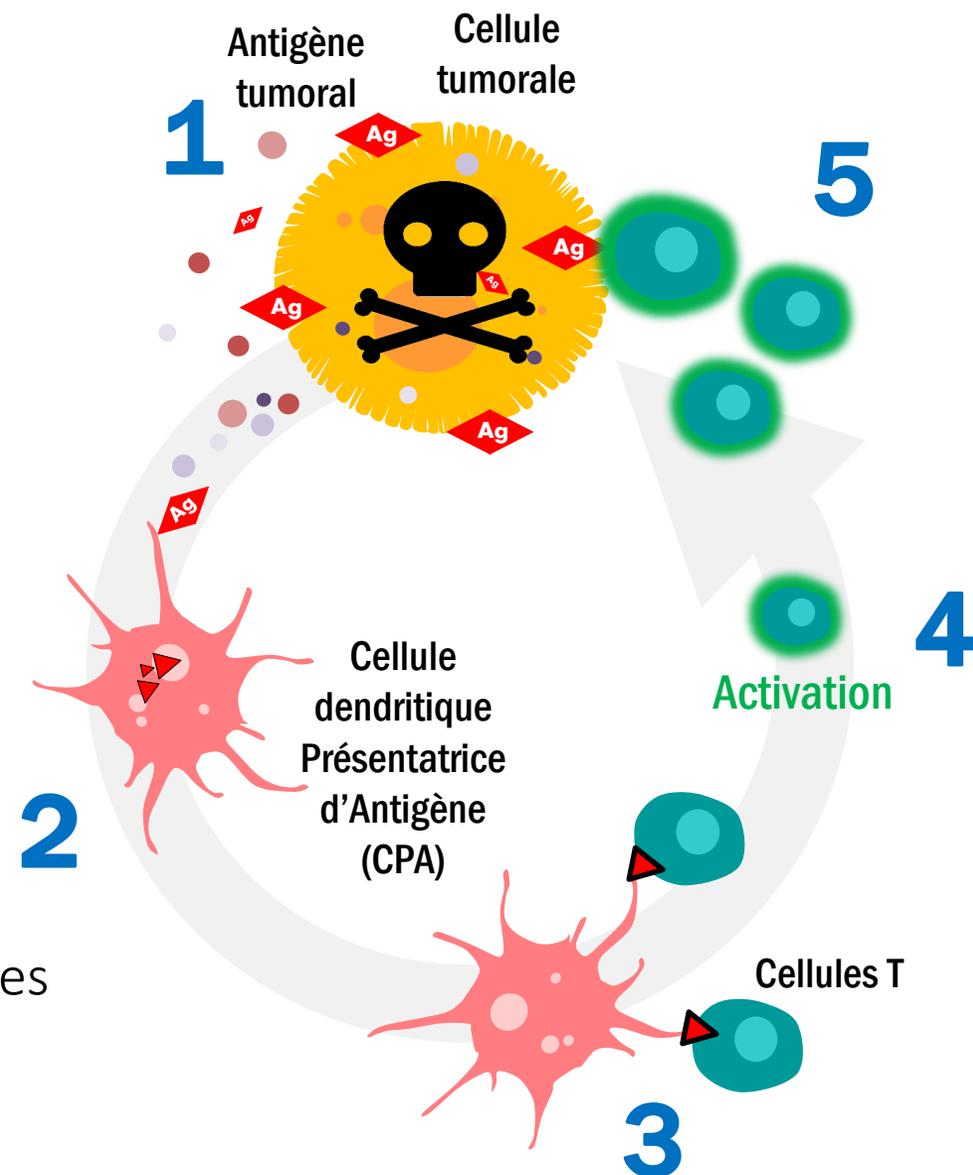
2 Le système immunitaire détecte les cellules «étrangères» = **immunosurveillance**

3 Deux signaux sont nécessaires pour **activer les cellules T**



4 Les cellules T vont à la **rencontre** des cellules qui expriment ces antigènes

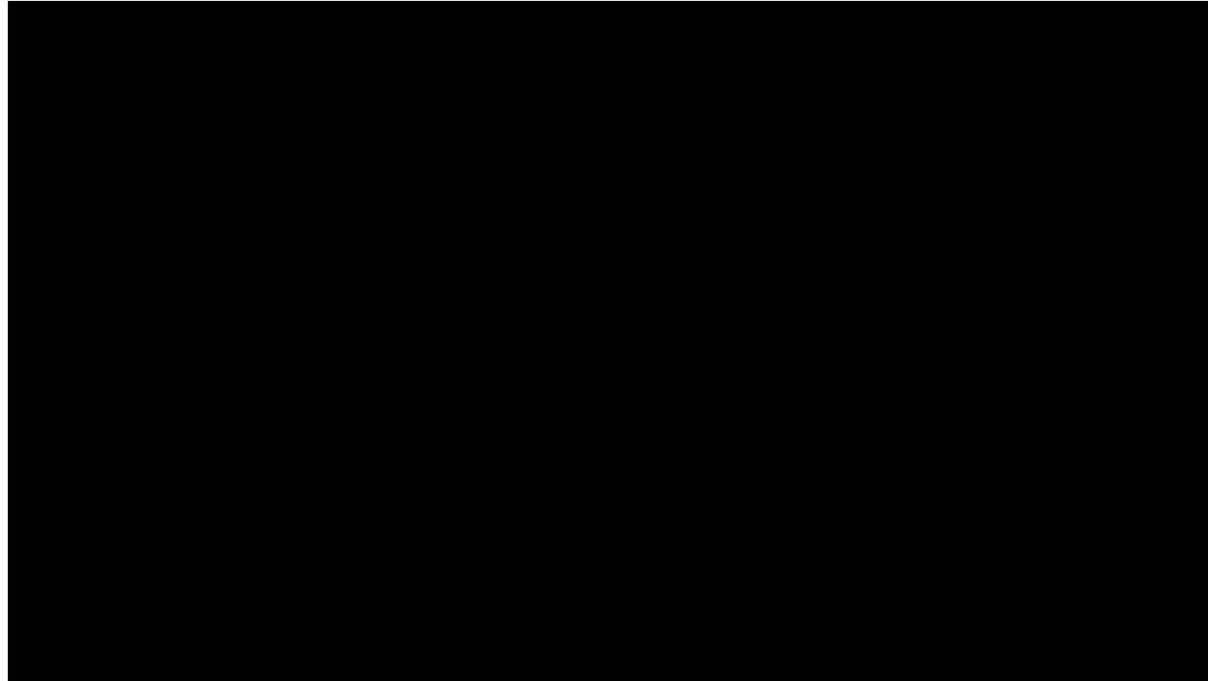
5 ...et les **attaquent**



Comment nous protège notre système immunitaire

Cellules T

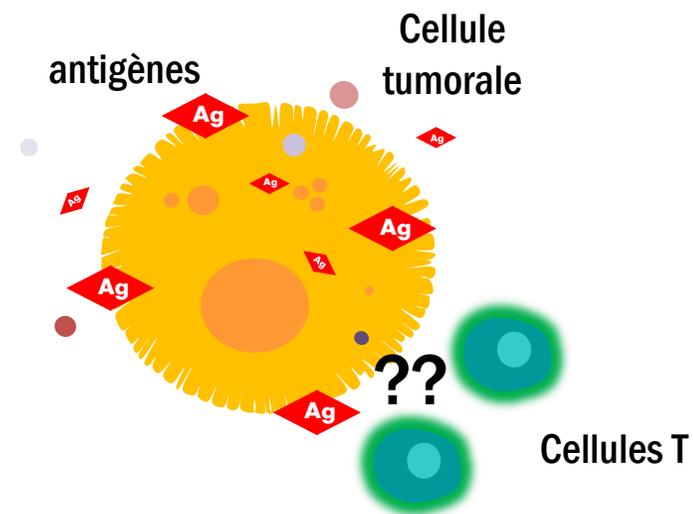
Cellules
tumoraux



L'évasion tumorale

Parfois les cellules tumorales arrivent à échapper au contrôle du système immunitaire = **évasion tumorale**

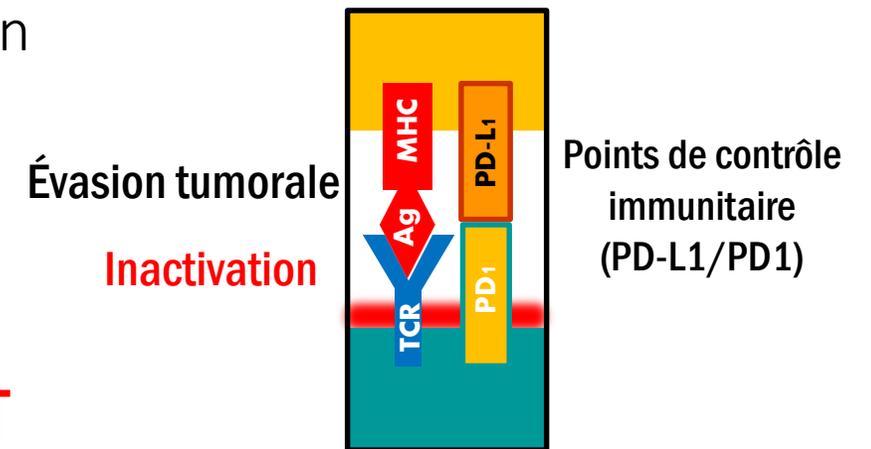
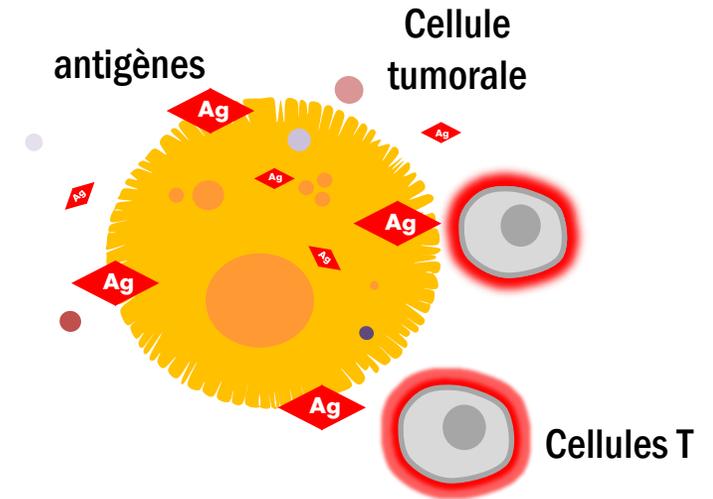
- En perdant l'expression ou présentation des antigènes



L'évasion tumorale

Parfois les cellules tumorales arrivent à échapper au contrôle du système immunitaire = **évasion tumorale**

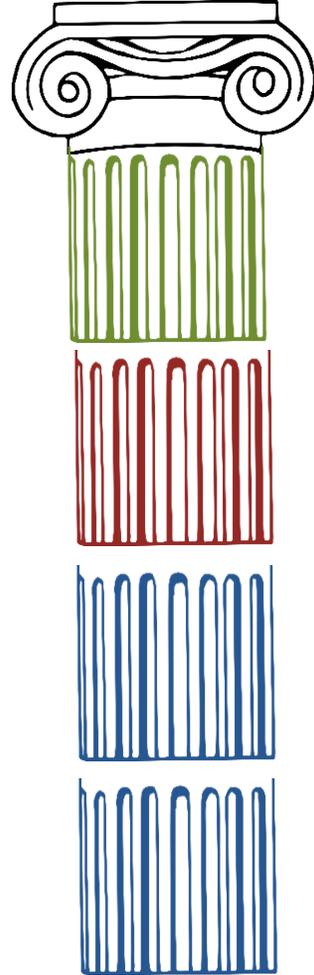
- En perdant l'expression ou présentation des antigènes
- En régulant négativement les populations de cellules T: en activant des points de contrôle immunitaire



Le but de l'immunothérapie est que les cellules T soient le plus efficace possible pour tuer le cancer



Quelles sont les différentes stratégies?



1. une qui s'appuie sur les molécules

POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

2. une qui s'appuie sur les virus

VIRUS ONCOLYTIQUES

3. une qui s'appuie sur les cellules

VACCINS

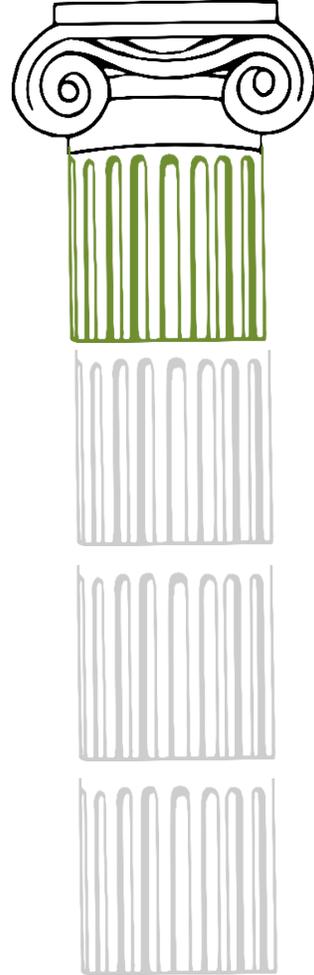
à base de cellules tumorales ou dendritiques

THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

à base de lymphocytes T (CAR-T et TILs)



Quelles sont les différentes stratégies?



1. une qui s'appuie sur les molécules

POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

2. une qui s'appuie sur les virus

VIRUS ONCOLYTIQUES

3. une qui s'appuie sur les cellules

VACCINS

à base de cellules tumorales ou dendritiques

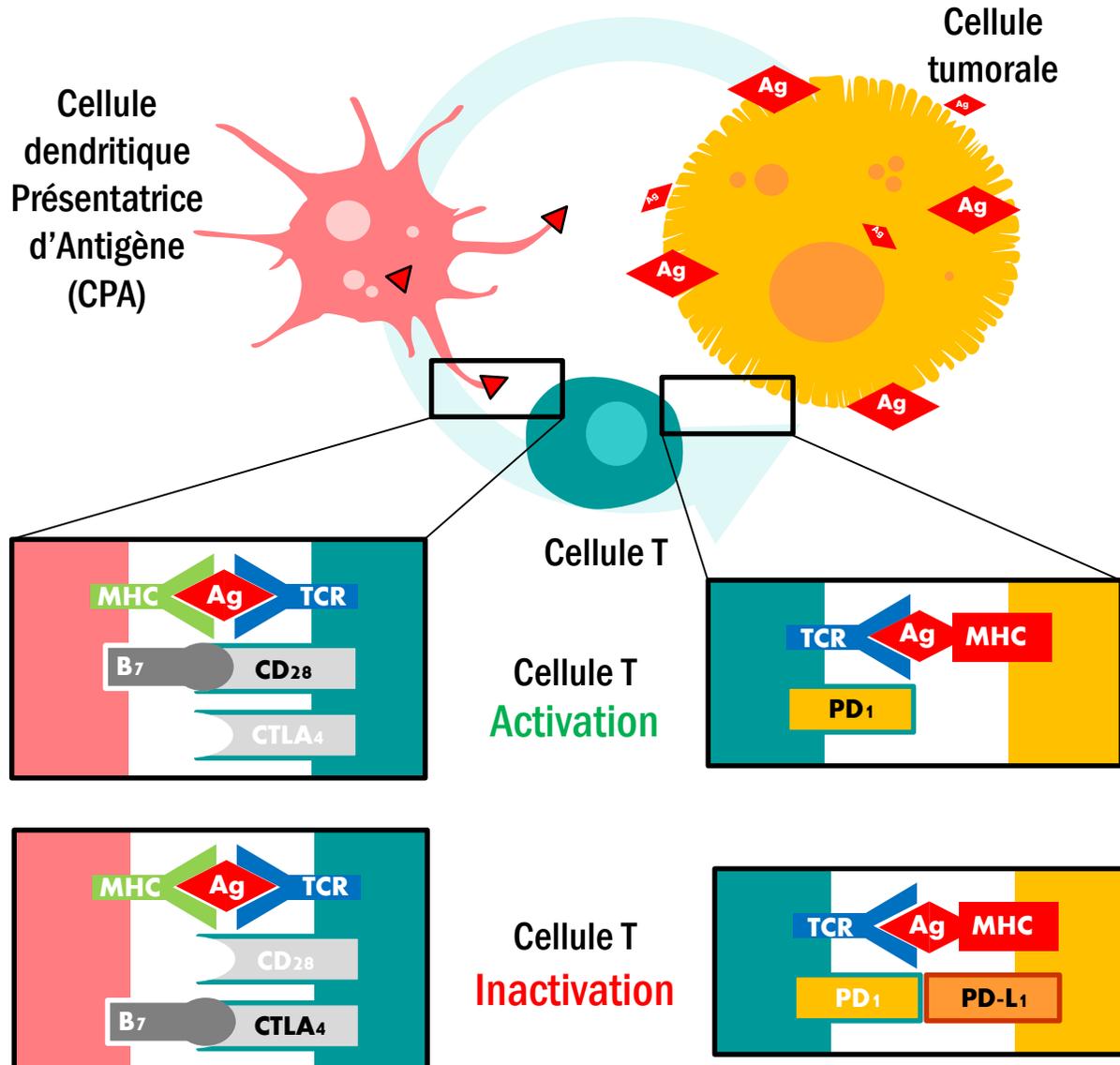
THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

à base de lymphocytes T (CAR-T et TILs)



Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

...ou comment lever les freins du système immunitaire



Cible	Médicaments approuvés
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)
PD-1	Nivolumab (Opdivo®)
	Pembrolizumab (Keytruda®)
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq®)
	Avelumab (Bavencio®)
	Durvalumab (Imfinzi®)

INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Différents mécanismes d'action

- Inflammation/Auto-immunité

Cinétiques différentes

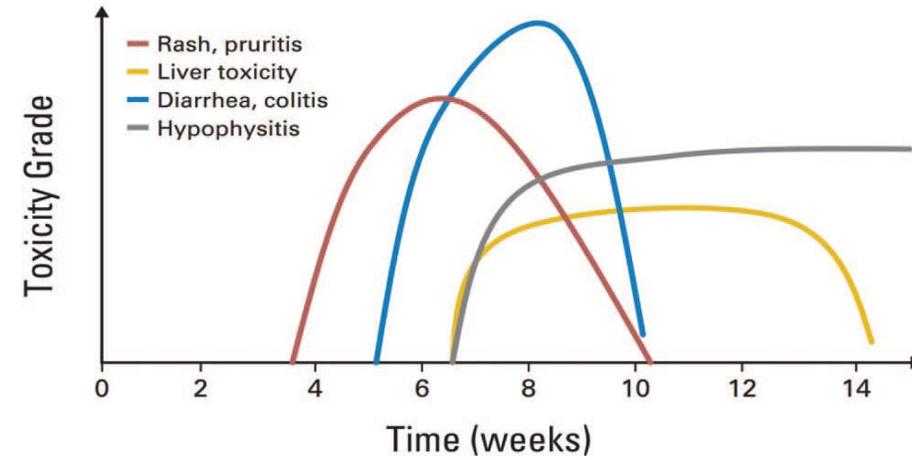
- Temps auquel apparaissent les effets indésirables
- Effets indésirables tardifs/persistants

Réponses

- Pseudo-progression
- Réponse tardive

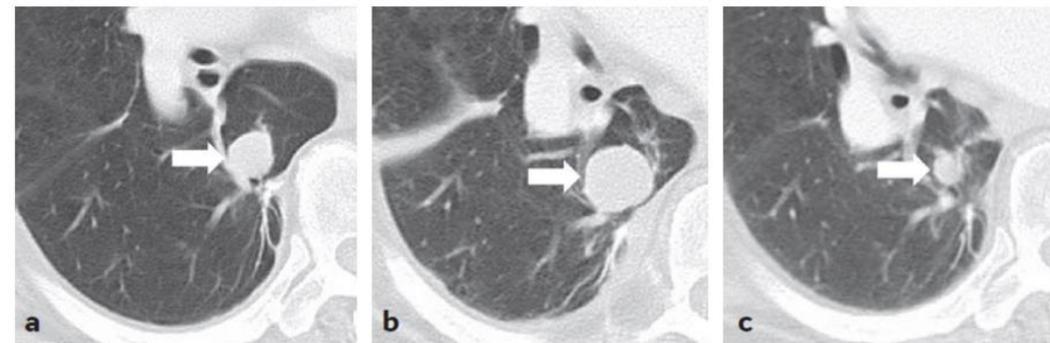
ATELIERS à 13h.

Apparition des effets indésirables liés à l'immunité



Weber J, et al.; *J Clin Oncol*, 2012

Réponse après un élargissement initial de la tumeur dans un patient avec mélanome avancé traité avec ipilimumab



a Baseline

b 12 semaines
(augmentation de 53%)

c 24 semaines
(réduction)

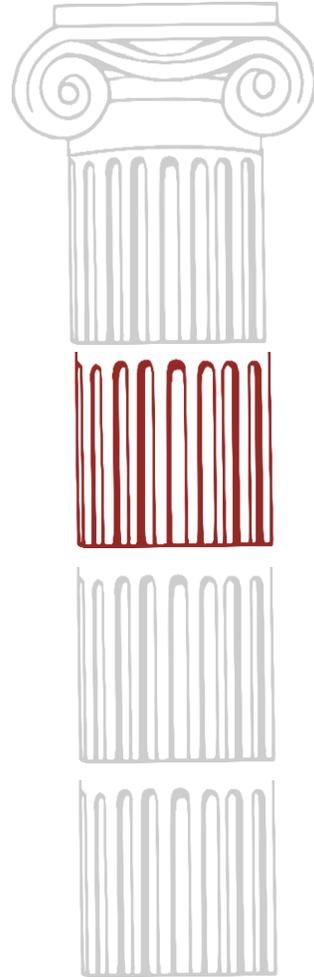
Nishino et al., *Eur. J. Radiol.* 2015

Quelles sont les différentes stratégies?

1. une qui s'appuie sur les molécules

2. une qui s'appuie sur les virus

3. une qui s'appuie sur les cellules



POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

VIRUS ONCOLYTIQUES

VACCINS

à base de cellules tumorales ou dendritiques

THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

à base de lymphocytes T (TILs ou CAR-T)



Le talimogène laherparepvec (T-VEC, Imlygic)

Les virus oncolytiques peuvent infecter et détruire les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules normales.

Le **virus de l'herpès simple (VHS) est génétiquement modifié** pour inciter les cellules du mélanome à produire le **facteur de stimulation des colonies de macrophages et granulocytes (GM-CSF)**

Cela aide le corps à reconnaître les cellules du mélanome et à agir contre elles.

Les **effets secondaires** les plus courants comprennent

- la fatigue
- symptômes de type grippal: frissons, fièvre, douleurs articulaires et musculaires, maux de tête
- Douleurs /rougeur au point d'injection
- symptômes d'infection par herpès: les douleurs dans les extrémités, les vertiges, la douleur dans la bouche et la gorge, la perte de poids.

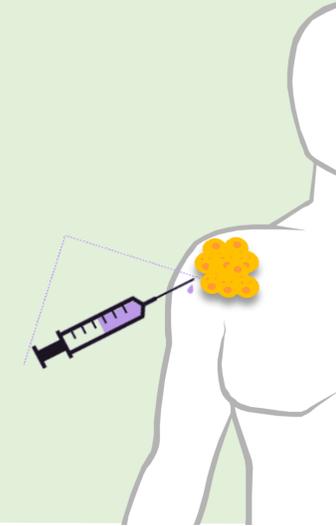
Le talimogène laherparepvec (T-VEC, Imlygic™)

1 Manipulation génétique du VHS-1 pour introduire le gène de GM-CSF

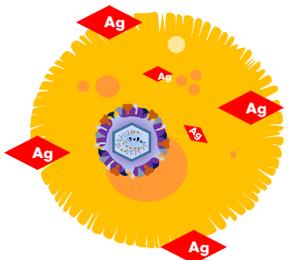


2

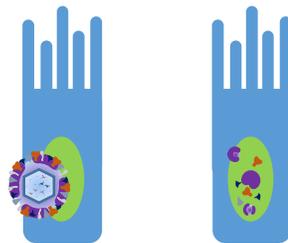
T-VEC est injecté directement dans le mélanome



3 T-VEC envahi les cellules normales et les cellules tumorales

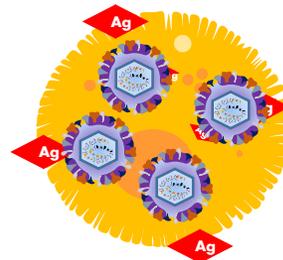


Cellule tumorale

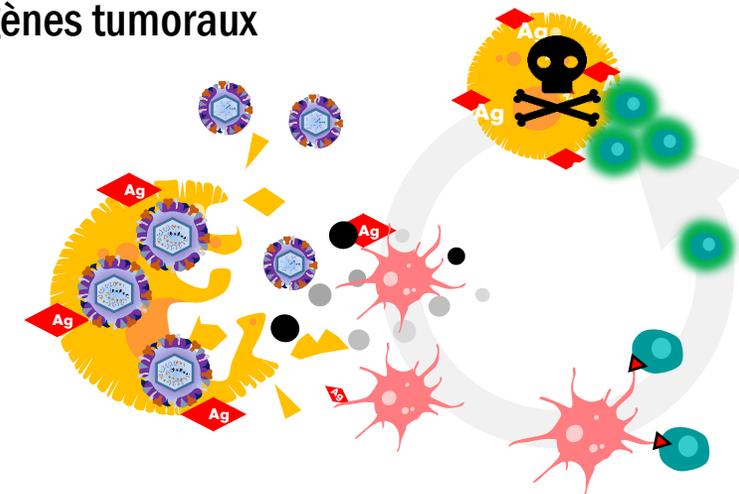


Cellule normale

4 T-VEC se réplique sélectivement dans les cellules tumorales et n'affecte pas les cellules normales



5 La rupture des cellules tumorales libère des virus répliqués et GM-CSF, et favorise l'exposition des antigènes tumoraux

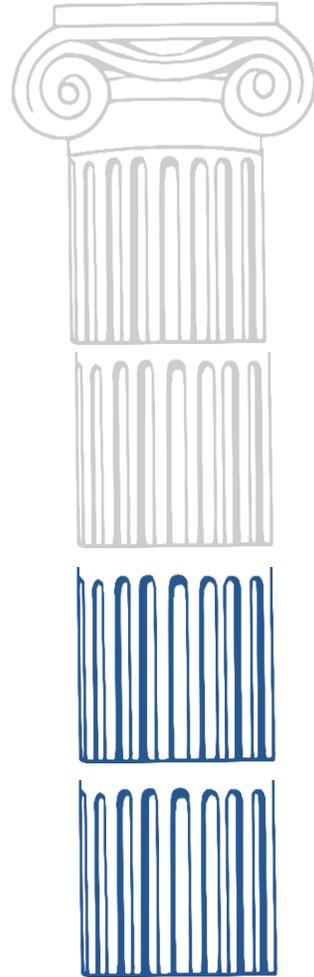


Effet local

Effet systémique

Quelles sont les différentes stratégies?

1. une qui s'appuie sur les molécules
2. une qui s'appuie sur les virus
3. une qui s'appuie sur les cellules



POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

VIRUS ONCOLYTIQUES

VACCINS

à base de cellules tumorales ou dendritiques

THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

à base de lymphocytes T (CAR-T et TILs)



LES VACCINS: au-delà de la prévention

Il ne s'agit pas de prévenir le cancer, mais de **fournir au système immunitaire des informations** sur les cellules tumorales pour les attaquer.

Il faut **identifier des protéines qui sont caractéristiques** aux cellules tumorales.

Le vaccin (cellules dendritiques activées et exposées aux antigènes tumoraux) favorise les **réponses antitumorales des lymphocytes T**.

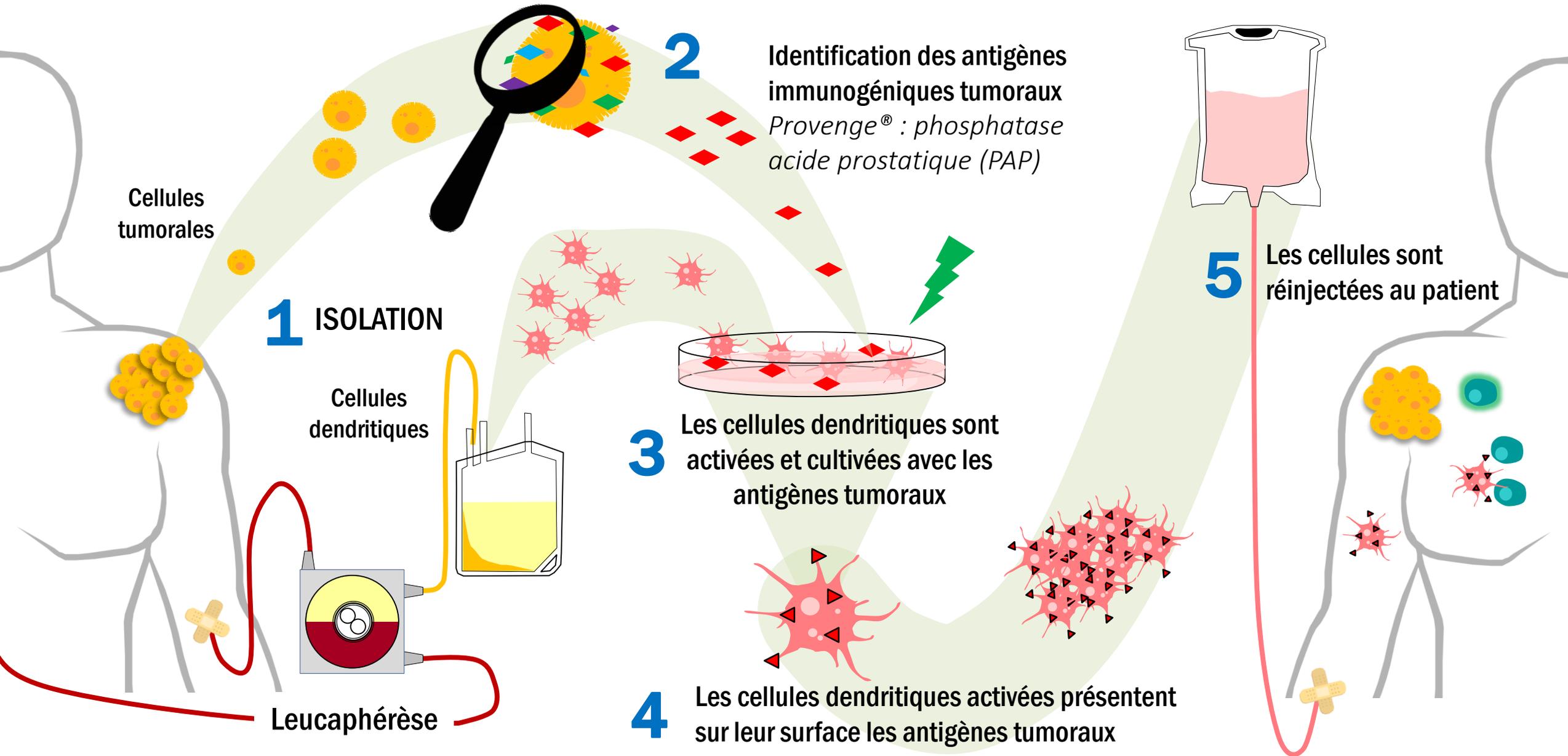
Sipuleucel-T (**Provenge®**) approuvé en 2012 pour le cancer de prostate.

Les **effets indésirables** sont habituellement légers

Symptômes de type grippal: peuvent inclure de la fièvre, des frissons, de la fatigue, des douleurs au dos et aux articulations, des nausées et des maux de tête.

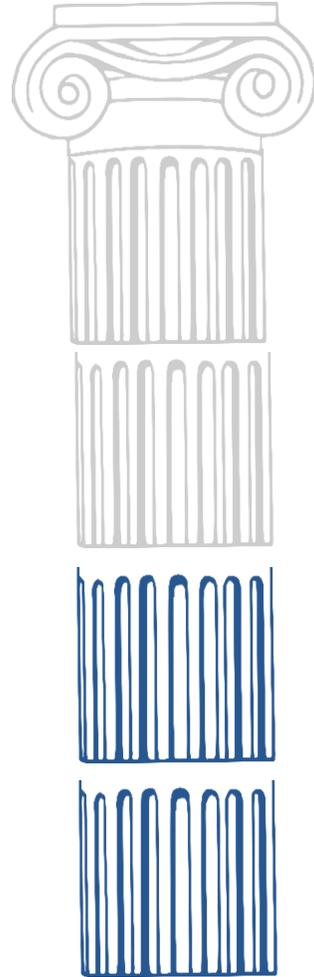


LES VACCINS: au-delà de la prévention



Quelles sont les différentes stratégies?

1. une qui s'appuie sur les molécules
2. une qui s'appuie sur les virus
3. une qui s'appuie sur les cellules



POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

VIRUS ONCOLYTIQUES

VACCINS

à base de cellules tumorales ou dendritiques

THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

à base de lymphocytes T (CAR-T et TILs)



Chimeric Antigen Receptor T-cell : CAR-T

Les **cellules T** sont **génétiquement modifiées** afin de produire des récepteurs de membrane spécifiques des cellules tumorales

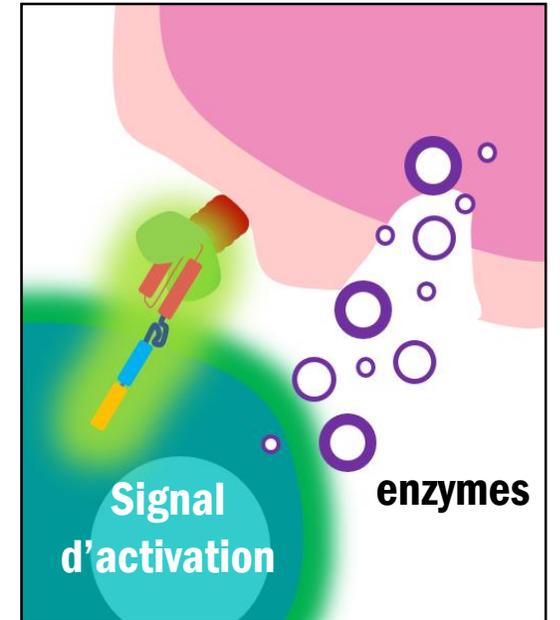
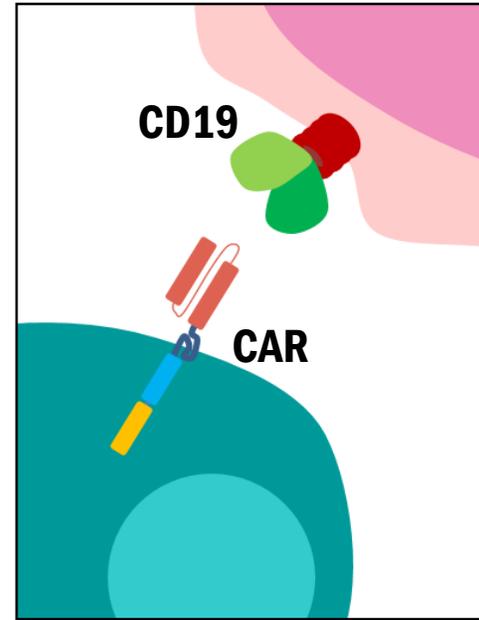
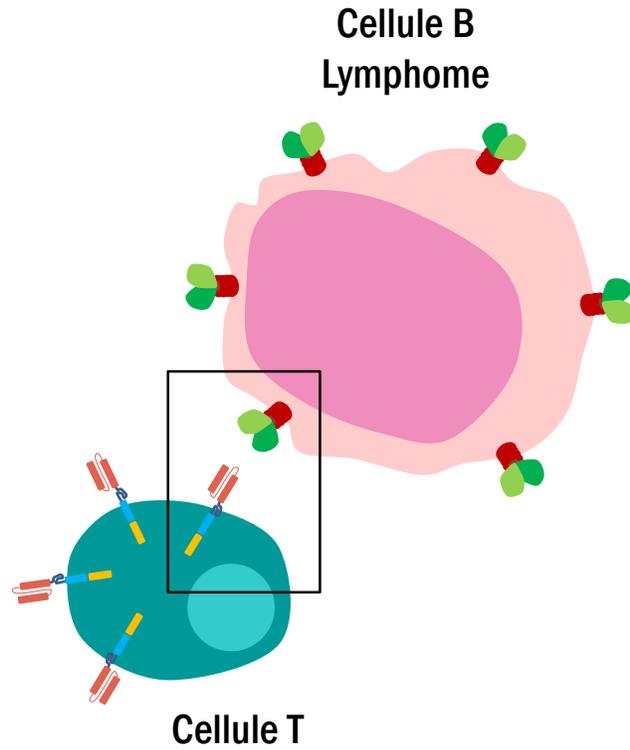
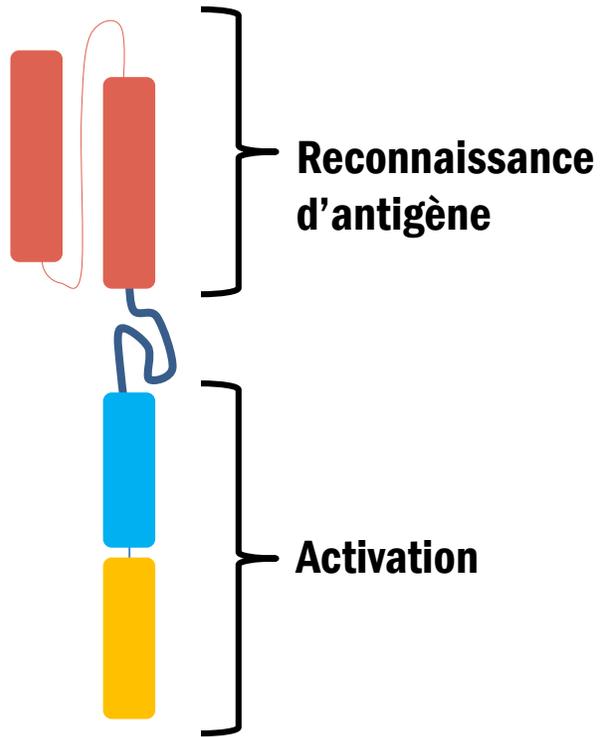
Tisagenlecleucel (**Kymriah®**) approuvé en 2017 par le FDA **leucémies de cellules B** aiguës réfractaires

Axicabtagene ciloleucel (**Yescarta®**) pour les adultes avec **lymphomes diffus à grandes cellules B** (LDGCB) récidivants ou réfractaires.

Produits de lymphocytes T autologues dirigés contre les antigènes **CD19**, exprimés à la surface des lymphocytes B et surexprimés dans les lymphocytes B cancéreux.

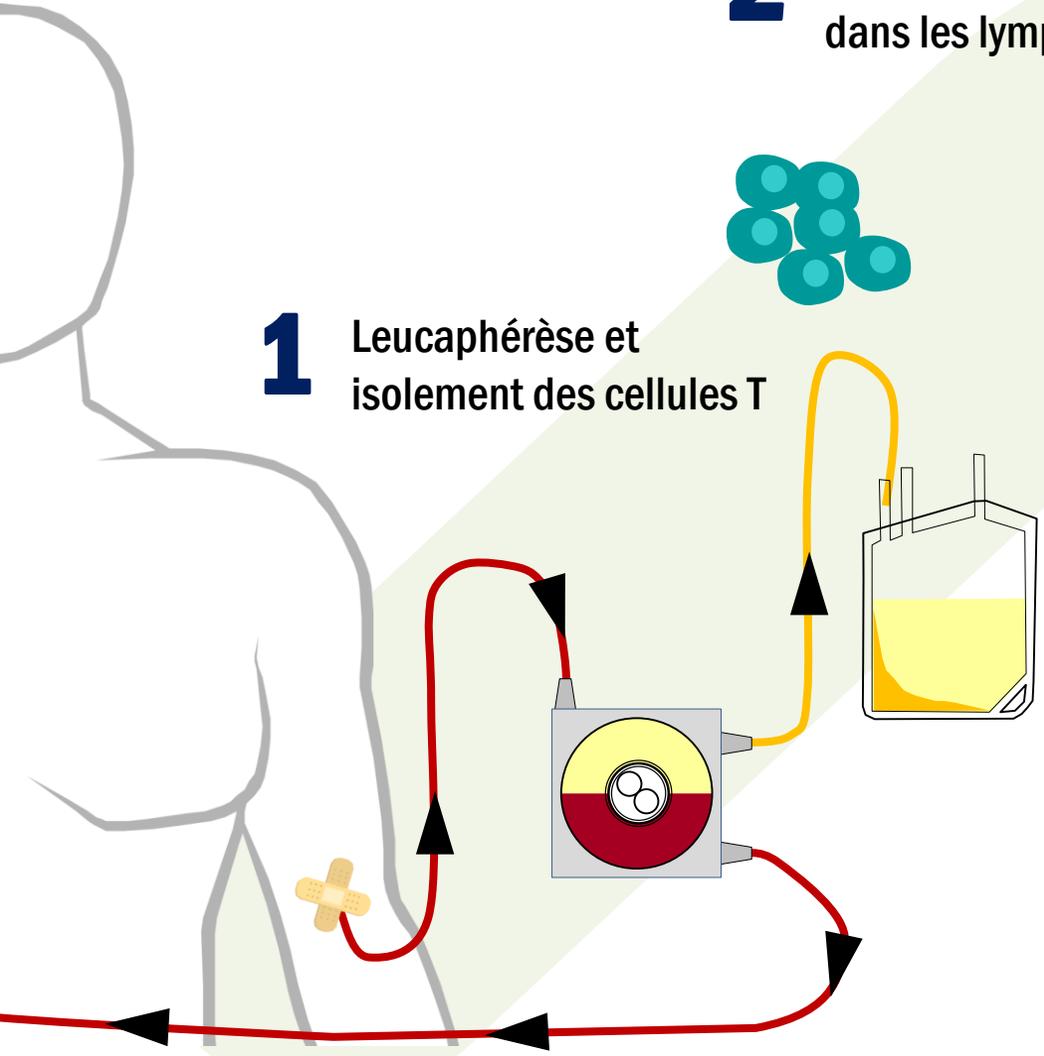


Chimeric Antigen Receptor T-cell : CAR-T

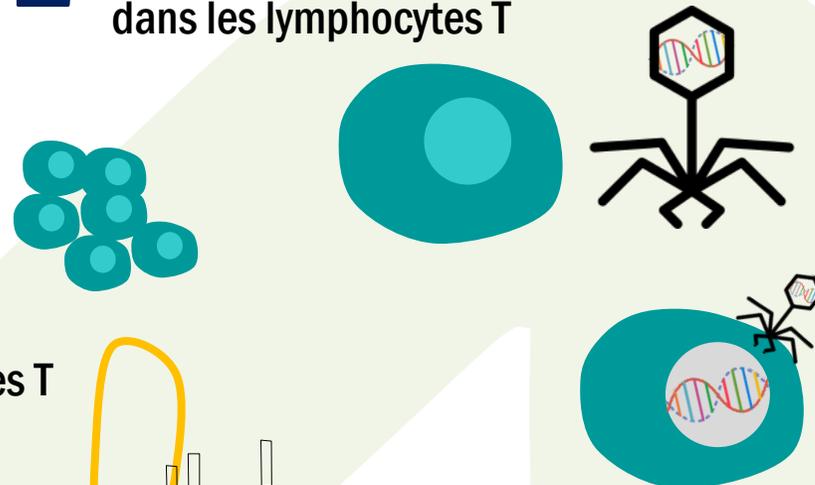


Les CAR-T

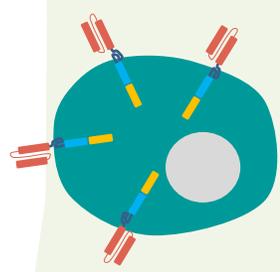
1 Leucaphérèse et isolement des cellules T



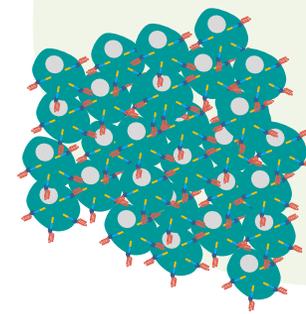
2 Un virus contenant la séquence d'ADN qui code la protéine spécifique (CAR) est chargé de l'introduire dans les lymphocytes T



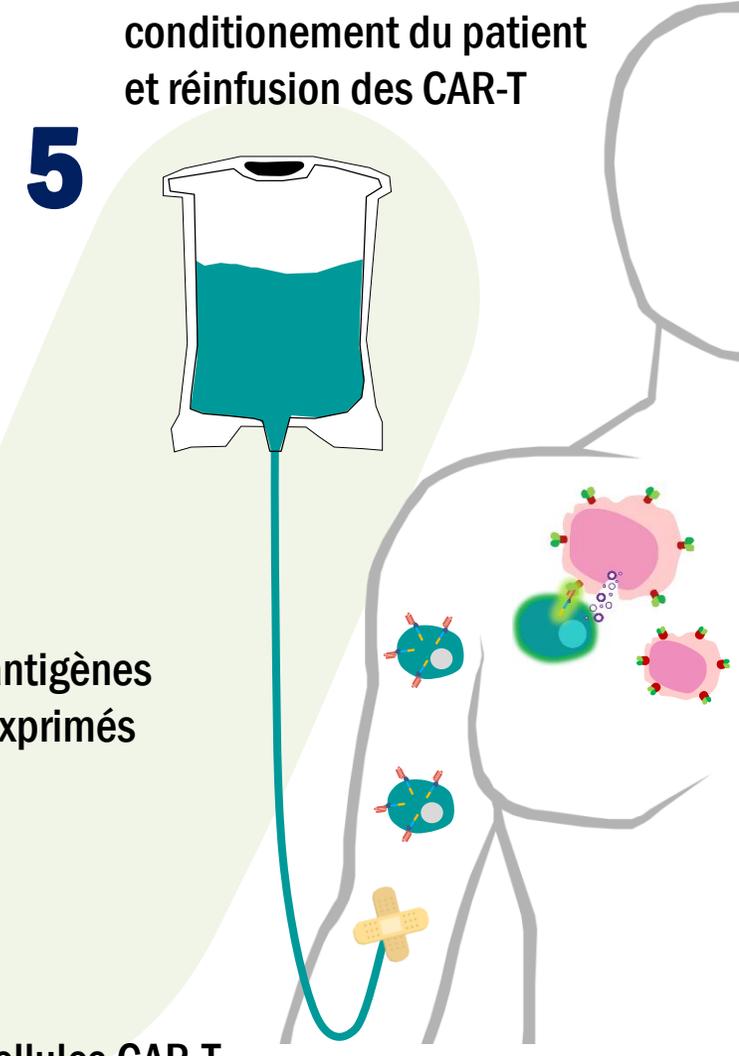
3 Les récepteurs d'antigènes spécifiques sont exprimés sur la membrane



4 Expansion des cellules CAR-T



5 Traitement de conditionnement du patient et réinjection des CAR-T



Les CAR-T

Syndrome de libération des cytokines (SLC)

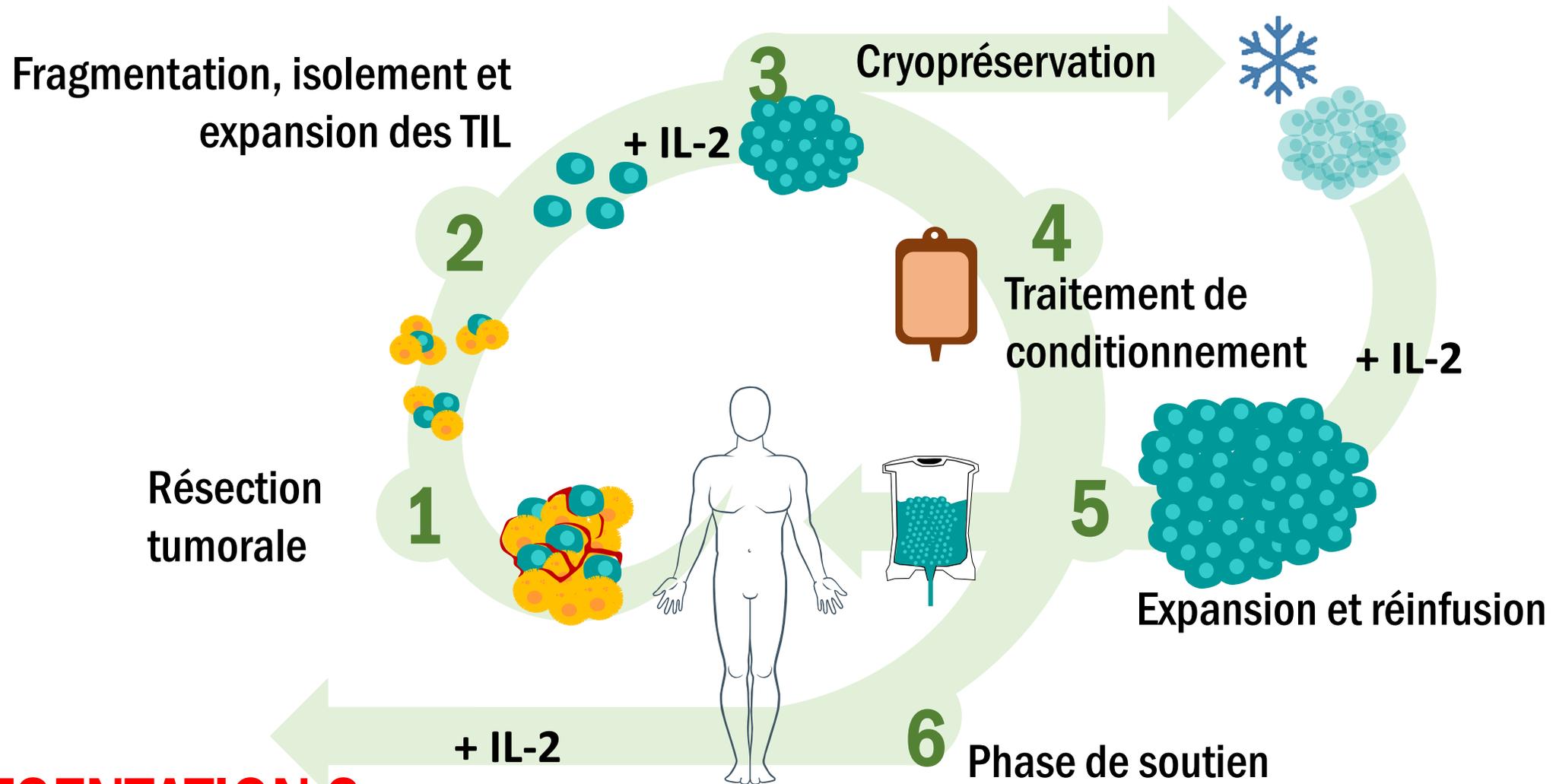
- est une toxicité courante, potentiellement mortelle, qui correspond à la **lyse massive de cellules tumorales, relargage massif de cytokines** conduisant à un syndrome inflammatoire systémique.
- apparaît dans les quelques jours suivant le traitement.
- forte fièvre et d'autres symptômes possibles, dont la tachycardie, les myalgies et la fatigue.
- le dysfonctionnement des organes est une conséquence clinique possible.
- la prise en charge comprend des soins de soutien et l'administration d'anticorps monoclonaux, anti-cytokines (IL-6) ou de corticoïdes.

Syndrome neurologique

- Liée au SLC.
- maux de tête, confusion, délire, troubles du langage, convulsions et, rarement, œdème cérébral aigu.
- perturbation de la barrière hémato-encéphalique, associée à des taux élevés de cytokines dans le sang et le liquide céphalorachidien.



Tumor Infiltrating Lymphocytes : TIL



PRESENTATION 2: ESTELLE MOUGIN

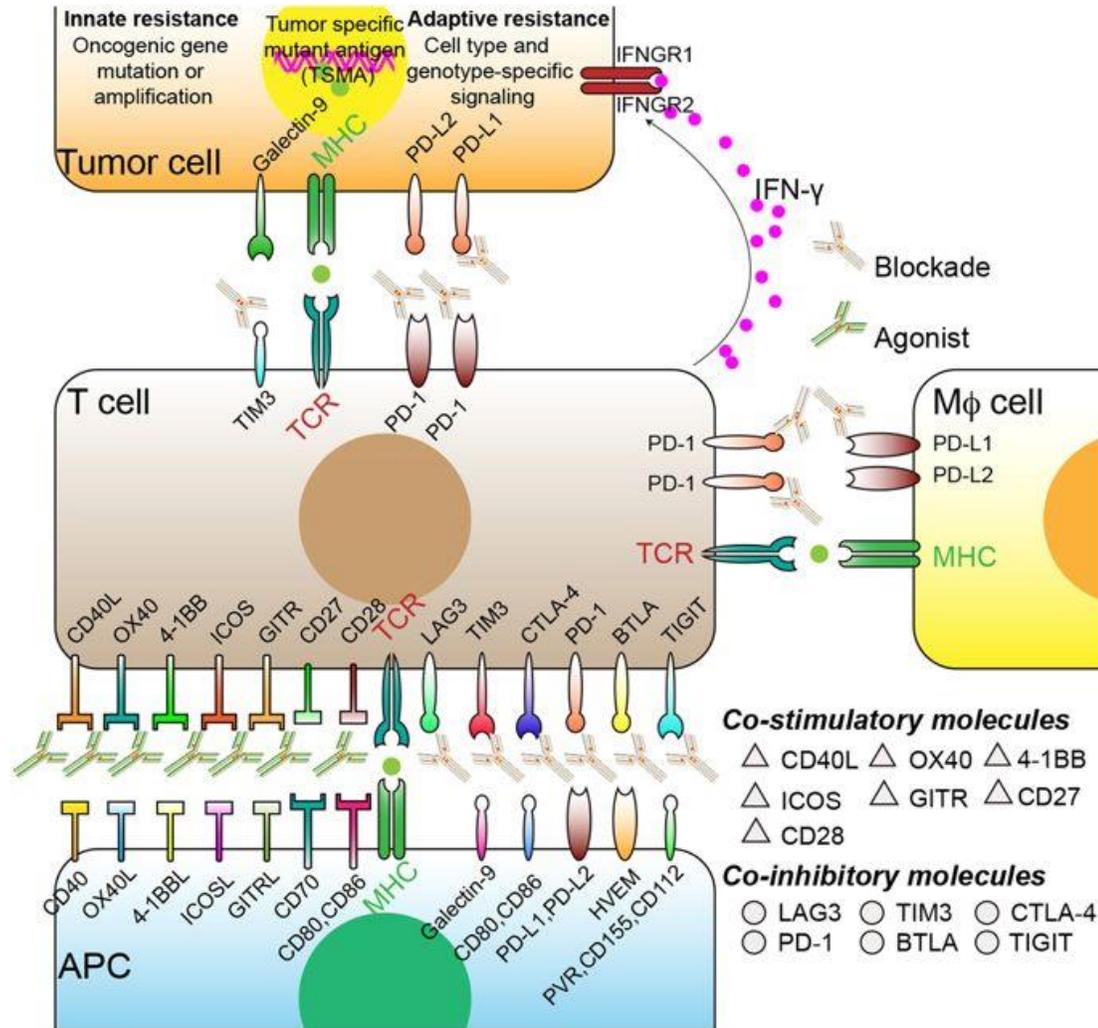
Colomer-Lahiguera S., Debarge P., Serena A., Trueb L., Eicher M., Coukos G.; L'immunothérapie cellulaire adoptive arrive en Suisse : de nouveaux ou-TIL-s pour combattre le cancer, Soins en oncologie, 2018/1; p.15
https://www.onkologiepflege.ch/fileadmin/downloads/zeitschrift/2018_1_Onkologiepflege.pdf

Les défis des thérapies innovantes

- Le microenvironnement de la tumeur
- L'hétérogénéité de la tumeur et des patients
- Cellules souches cancéreuses dormantes
- Résistance aux thérapies
- Microbiome: certaines bactéries favorisent une réponse thérapeutique
- Génétique: mutations
- Épigénétique: processus moléculaires qui régulent l'expression de gènes sans changements dans la séquence d'ADN
- Facteurs individuels des patients (mode de vie, environnement, etc)



Les défis des thérapies innovantes

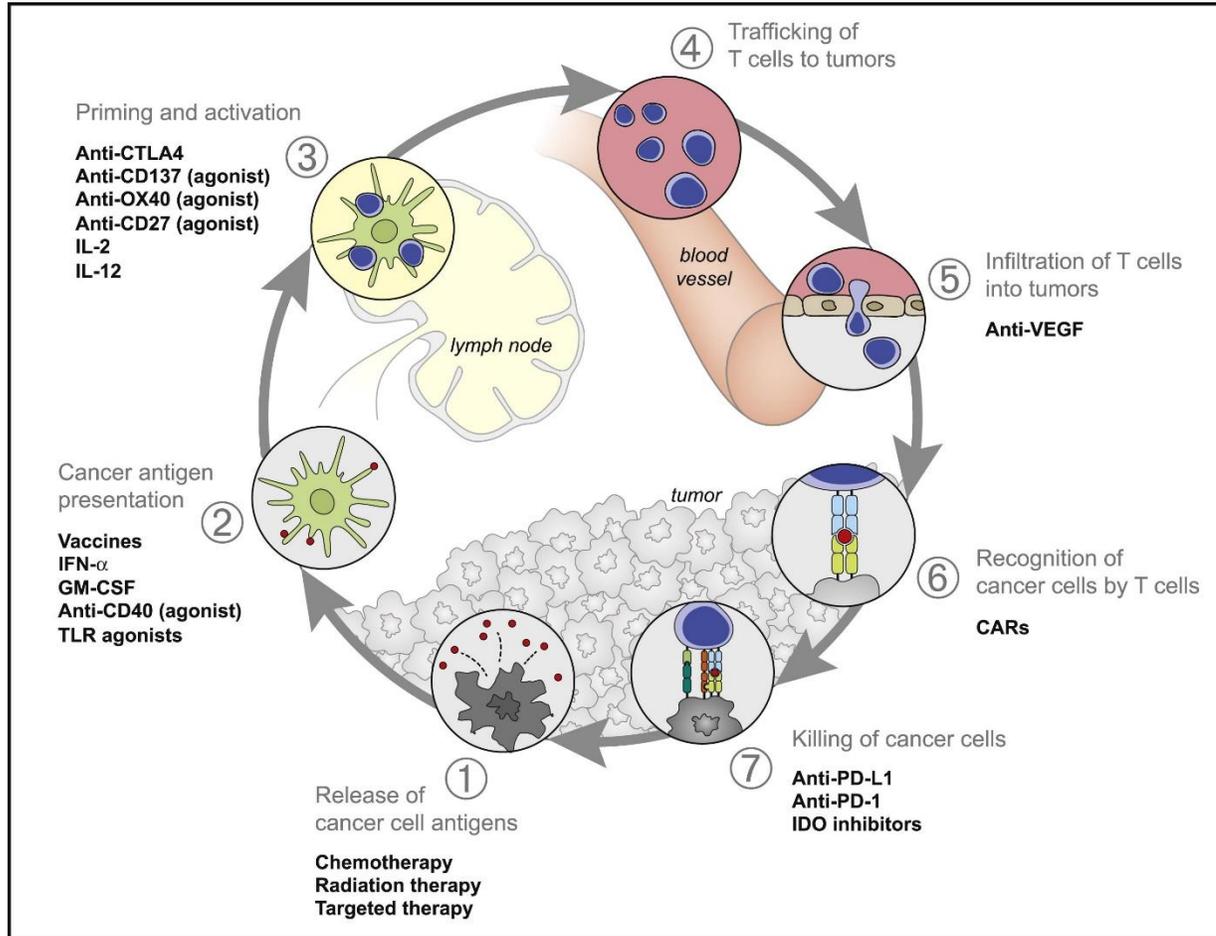


- Nouvelles cibles thérapeutiques



Les défis des thérapies innovantes

Thérapies susceptibles d'affecter le cycle cancer-immunité



- Combinaisons
- Temps et ordre d'administration
- Identifier les patients qui sont susceptibles de bénéficier de ces thérapies
- Biomarqueurs (efficacité et toxicité)



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Sara COLOMER-LAHIGUERA, PhD

4^{ème} Journée de formation continue des
infirmier(ère)s du réseau romand d'oncologie
10 mai 2019

