

# L'immunothérapie cellulaire adoptive arrive en Suisse

## De nouveaux ou-TIL-s pour combattre le cancer

Sara Colomer-Lahiguera, Patricia Debarge, Andrea Serena, Lionel Trueb, Manuela Eicher, George Coukos

Le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) accueillera prochainement les premières études cliniques de phase précoce avec une thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL-ACT). Le CHUV se situe ainsi comme le premier en Suisse, à utiliser ce type de thérapie expérimentale. Cet article présente quelques notions sur cette approche et l'implication de sa mise en œuvre pour les équipes soignantes.

De plus en plus présente dans la pratique clinique, l'immunothérapie émerge aujourd'hui comme un pilier thérapeutique supplémentaire en oncologie. A la différence de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou la chirurgie, où un agent externe est utilisé pour éliminer la tumeur, l'immunothérapie utilise le système immunitaire du patient pour qu'il s'attaque aux cellules malignes.

Les immunothérapies peuvent être classées dans des approches actives ou passives en fonction de leur capacité à engager le système immunitaire de l'individu. Ainsi, les inhibiteurs de point de contrôle ou les vaccins anticancéreux constituent des exemples d'immunothérapie active.

« Ils exercent leur effet anticancéreux en activant le système immunitaire propre du patient. »

Inversement, l'utilisation d'anticorps monoclonaux visant directement les cellules tumorales ou le transfert adoptif de lymphocytes T (ACT, Adoptive Cell Therapy) représentent une approche passive, puisque ces traitements sont dotés d'une activité anti-néoplasique par eux-mêmes. Une revue extensive à ce sujet peut être trouvée dans Galluzzi et al., 2014.

Il existe différentes sortes d'ACT, tel que l'ACT basé sur les lymphocytes naturels infiltrant la tumeur (TIL, Tumor Infiltrating Lymphocytes), l'ACT avec des lymphocytes modifiés génétiquement avec des nou-

veaux récepteurs qui peuvent être des récepteurs naturels des cellules T (TCR, T Cell Receptors), ou des récepteurs artificiels tels que les récepteurs chimeriques antigéniques (CAR, Chimeric Antigen Receptor) des cellules T. Ces derniers sont de loin les plus avancés dans le développement clinique. Deux thérapies CAR-T ont reçu l'approbation en 2017 de la Food and Drug Administration (FDA) aux USA, l'une pour le traitement des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (ALL) et l'autre pour les adultes atteints de lymphome à cellules B avancé.

La thérapie cellulaire adoptive à base de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL-ACT) Les premiers résultats prometteurs avec la thérapie TIL-ACT ont été rapportés pour des patients souffrant de mélanome métastatique réfractaire aux traitements standards, montrant à 5 ans une réponse complète chez 22% des patients et un taux de survie globale de 29% (Rosenberg et al., 2011). Bien que déjà décrite en 1988 par le chirurgien Steven Rosenberg (Rosenberg et al., 1988), la TIL-ACT reste à ce jour expérimentale. L'une des raisons en est la complexité de sa mise en œuvre, qui nécessite une infrastructure permettant l'isolement et la multiplication des cellules T et leur administration aux patients, ce qui la limite à une poignée de centres dans le monde.

La présence et la fonction de cellules du système immunitaire au sein de la tumeur est l'objet de nombreuses recherches. Par exemple, la présence de certaines cellules immunitaires avec une prédisposition inhibitrice, semble jouer un rôle majeur en diminuant la réponse immunitaire anti-tumorale, favorisant ainsi l'évasion et la croissance des cellules cancéreuses. D'autre part, le nombre de lymphocytes T infiltrant la tumeur est une valeur pronostique dans plusieurs types de cancer (Barnes & Amir, 2017).

Des thérapies comme l'ACT visent donc à administrer un grand nombre de lymphocytes spécifiques au patient. Dans le cas de la TIL-ACT, les lym-



phocytes T sont issus directement de la tumeur et sont donc capables d'identifier les antigènes spécifiques de celle-ci, de les reconnaître et les attaquer d'une manière ciblée et individualisée.

### Les six phases de la thérapie TIL-ACT

La récolte des TIL marque la première des six phases de la thérapie TIL-ACT (figure 1). Une résection tumorale de 1–2 cm de diamètre au minimum permet de les obtenir. La pièce est scindée en plusieurs fragments (phase 2) qui sont cultivés dans un milieu de culture enrichi en interleukine-2 (IL-2), qui permet l'expansion des lymphocytes T. Cette phase dure de 11 à 35 jours. Les cellules T sont ensuite cryopréservées en attente de leur administration au patient (phase 3). Les quatrième et cinquième phases sont simultanées et nécessitent une grande coordination entre le laboratoire et la clinique: les cellules T sont décongelées et à nouveau cultivées pendant 14 jours pour une croissance d'un facteur 1'000–10'000. Le produit final est conditionné dans une poche de 300 ml environ. Des contrôles stricts de stérilité et de pureté (absence d'autres cellules) sont effectués avant l'acheminement au lit du patient. En parallèle,

le patient est hospitalisé et reçoit un traitement de conditionnement non myéloablatif mais lympho-déplétif (le patient reçoit cyclophosphamide et fludarabine à haute dose pendant 5–7 jours) qui facilitera le repeuplement clonal des cellules T. Cette phase comprend aussi une période d'aplasie similaire à celle des patients en autogreffe de cellules souches hématopoïétiques d'environ 7–10 jours. La ré-infusion du produit final a lieu dans les 24–48 heures après le régime de conditionnement. La perfusion dure environ 30 minutes sous une étroite surveillance des paramètres vitaux. L'étape suivante (phase 6) ou phase de soutien est la plus critique du traitement. Afin de stimuler les lymphocytes infusés, le patient reçoit une perfusion d'IL-2 à haute dose toutes les 8h (dépendant de sa tolérance). La toxicité par IL-2 peut se présenter sous forme d'état fébrile, frissons, hypotension, oligurie ou œdème pulmonaire, et nécessite une surveillance très étroite de l'équipe médico-infirmière. Pour une description plus détaillée des étapes de la thérapie, veuillez consulter Martins, Orcurto, Michielin, & Coukos, 2016. De plus, cette phase est accompagnée pour le patient et ses proches de sentiments partagés entre

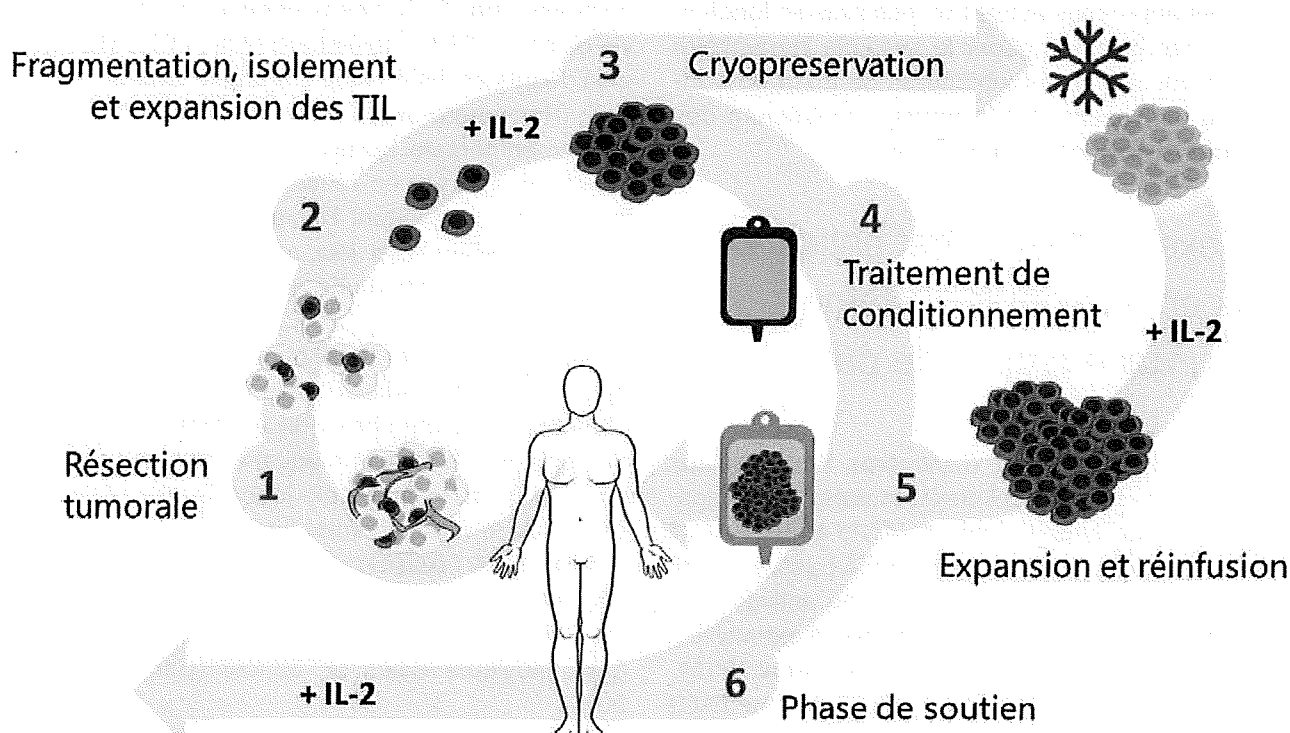


Figure 1. Schéma représentant les différentes phases de la thérapie TIL-ACT.

éthique important dans ce contexte. En conclusion, les thérapies cellulaires adoptives représentent un nouvel axe thérapeutique pour les patients et des possibilités excitantes pour la recherche en soins infirmiers et le développement de carrière, tant dans le domaine clinique avec la gestion des patients que dans la recherche translationnelle.

---

> Dre. Sara Colomer-Lahiguera,  
Post-Doctorante  
Institut universitaire de formation  
et de recherche en soins – IUFRS  
Université de Lausanne – UNIL

Centre hospitalier universitaire  
vaudois – CHUV  
sara.colomer-lahiguera@chuv.ch

---

> Patricia DEBARGE  
Infirmière Cheffe de Service  
Département d'oncologie  
Centre hospitalier universitaire  
vaudois - CHUV  
patricia.debarga@chuv.ch

---

> *Bibliographie:* [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch)

---