



Oncologie

Immunité anti-tumorale

Bases biologiques de la cancérologie

Karen Leroy
Diane Damotte

Dans la collection « Oncologie pratique »

Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce, par M. Espié
Les cancers ovariens, par J.-P. Guastalla et I. Ray-Coquard
La cancérologie au quotidien. Médecine et patients alliés face aux cancers, par B. Hoerni et P. Soubeyran
Oncologie thoracique, par J.-F. Morère et V. Westeel
Signalisation cellulaire et cancer, par J. Robert
Les cancers digestifs du sujet âgé, par J.-F. Morère, M. Rainfray et E. Mitry
Aider à vivre après un cancer, par L. Zelek et N. Zernik
Thérapeutiques anti-angiogéniques en cancérologie, par S. Faivre et E. Raymond
Les thérapies ciblées, par G. Guetz et J.-Y. Blay
Le cancer du sein, par J.-F. Morère, F. Penault-Llorca, M.-S. Aapro et R. Salmon
Le cancer du rein, par S. Culine et J.-J. Patard
Cancer du sujet âgé, par J.-F. Morère et M. Rainfray
Les cancers digestifs, par P. Rougier, E. Mitry, S. Dominguez et J. Täieb
Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire, J.-L. Moretti, P. Weinmann, F. Tamgac et P. Rigo

Dans d'autres collections

Signalisation cellulaire et cancer – Bases biologiques de la cancérologie, par J. Robert
Pharmacologie des cancers, par J. Robert
Immunothérapies ciblées – Maladies inflammatoires et auto-immunes, par J. Sibia, A. Cantagrel, B. Combe, B. Fautrel, É. Hachulla, D. Jullien et X. Mariette
Principes de médecine interne Harrison, par D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson, J. Loscalzo
La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Dictionnaire français-anglais, anglais-français des termes médicaux et des médicaments, par G.S. Hill
L'anglais médical : spoken and written medical english, par C. et F.-X. Coudé

Pour plus d'informations sur nos publications :



newsletters.lavoisier.fr/9782257207166

Oncologie

Immunité anti-tumorale

Bases biologiques de la cancérologie

**Karen Leroy
Diane Damotte**

Préface de François Goldwasser

Lavoisier
Médecine
SCIENCES

editions.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Jean-Marc Bocabeille

Édition : Brigitte Peyrot

Composition et couverture : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq

© 2019, Lavoisier, Paris
ISBN : 978-2-257-20716-6

Liste des collaborateurs

BENDRISS-VERMARE Nathalie

Chargée de Recherche INSERM, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm 1052, CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon.

CASTELLANO Flavia

Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Service d'Immunologie biologique, Institut Mondor de Recherche biomédicale, Inserm U955 équipe 9, Créteil.

CREMER Isabelle

Professeur des Universités, Inserm UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Paris.

DAJON Marion

PhD, Inserm UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Paris.

DAMOTTE Diane

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires Paris Centre – Cochin, AP-HP, Inserm UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université Paris-Descartes, Paris.

DELOST Maude

Directeur de Recherche Inserm U932, Institut Curie, Université de Recherche PSL, Paris.

DIEU-NOSJEAN Marie-Caroline

Directeur de Recherche Inserm, UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Universités, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

DONNADIEU Emmanuel

Directeur de Recherches au CNRS, Inserm U1016, Institut Cochin ; et CNRS UMR8104, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

GOLDWASSER François

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service de Cancérologie, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris.

GOURDIN Nicolas

Chercheur doctorant, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Inserm U1052, CNRS UMR 5286, Lyon.

KANTARI-MIMOUN Chahrazade

Chercheuse post-doctorante, Inserm U1016, Institut Cochin ; et CNRS UMR8104, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

KAPLON Hélène

Doctorante à Sorbonne Universités, Inserm UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Universités, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

LEROY Karen

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service Génétique et Biologie moléculaires, Hôpitaux Universitaires Paris Centre – Cochin, AP-HP, Inserm U1016, Université Paris Descartes, Paris.

MÉNÉTRIER-CAUX Christine

Cadre Biologiste CLCC, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Inserm U1052, CNRS UMR 5286, Lyon.

MOLINIER-FRENKEL Valérie

Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Service d'Immunologie biologique, Institut Mondor de recherche biomédicale, Inserm U955 équipe 9, Créteil.

SERRE Laurent

Chercheur post-doctorant, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Inserm U1052, CNRS UMR 5286, Lyon.

SOUMELIS Vassili

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service d'Immunologie Clinique et Inserm U932, département de Biologie des tumeurs, Institut Curie, Paris ; Université Paris-Diderot, Hôpital Saint-Louis, Paris.

Sommaire

Préface (FRANÇOIS GOLDWASSER)	XI
Abréviations	XV
CHAPITRE 1 Réaction immunitaire antitumorale : concepts et principaux acteurs (VALÉRIE MOLINIER-FRENKEL)	1
Les premiers pas de l'immunologie du cancer	2
Antigènes de tumeurs	3
Les modèles murins et l'épidémiologie à l'épreuve de l'immunologie des tumeurs	4
Modélisation du déclenchement de la réponse immunitaire antitumorale à partir des notions de tolérance et de danger	5
Rôle de la réponse immunitaire T antitumorale dans la survie des patients	7
La résistance des tumeurs à la réponse immunitaire : la clé du problème	8
<i>Immunoeediting</i> : la théorie de l'immunosurveillance revisitée	9
Principaux acteurs de l'échappement tumoral	11
Les différents niveaux de dysfonctionnement de la réponse immunitaire antitumorale	14
Conclusion	15
CHAPITRE 2 Régulation de l'activation lymphocytaire T : transduction du signal et checkpoints immunologiques (NICOLAS GOURDIN, LAURENT SERRE, CHRISTINE MÉNÉTRIER-CAUX et NATHALIE BENDRISS-VERMARE)	17
Ontogénie et différenciation des lymphocytes T	18
Mécanismes d'activation des lymphocytes T	20
Fonctions biologiques des lymphocytes T	25
Régulation de la réponse T	30
Conclusion	39
CHAPITRE 3 Du rôle des lymphocytes B à l'immunothérapie antitumorale (HÉLÈNE KAPLON et MARIE-CAROLINE DIEU-NOSJEAN)	41
Les lymphocytes B, un acteur de choix dans la réponse adaptative	41
Le rôle des LB infiltrant les tumeurs	45
Utilisation des propriétés des LB pour le développement des stratégies de biothérapies antitumorales	49
Conclusion	51
CHAPITRE 4 Régulation de l'activation des cellules NK (ISABELLE CREMER)	54
Biologie des cellules NK	54
Biologie des cellules NK dans les cancers	59
Conclusion	61
CHAPITRE 5 Diversité et plasticité des cellules dendritiques à l'ère des inhibiteurs de checkpoints (MAUDE DELOST et VASSILI SOUMELIS)	67
Définition : qu'est-ce qu'une cellule dendritique ?	68

Activation des cellules dendritiques et induction de la réponse immunitaire . . .	69
Diversité et plasticité des cellules dendritiques	71
Cellules dendritiques en contexte physiopathologique	73
Immunothérapies ciblant ou utilisant les cellules dendritiques	74
Conclusion, perspectives	76
CHAPITRE 6 Les récepteurs Toll-like : de la biologie aux traitements	
(MARION DAJON et ISABELLE CREMER)	79
Signalisation par les TLR	81
Profil d'expression des TLR	81
Conséquences fonctionnelles de l'activation des TLR	82
Immunodéficiences dues à des défauts de signalisation des TLR	83
Expression des TLR par les cellules épithéliales	84
Rôle des TLR dans le micro-environnement tumoral : une arme à double tranchant	84
Conclusion	88
CHAPITRE 7 Enzymes immunosuppressives dans le micro-environnement tumoral (FLAVIA CASTELLANO)	92
Enzymes catabolisant les acides aminés	93
Les ectoenzymes qui dégradent l'ATP	99
Applications cliniques	102
Conclusion	113
CHAPITRE 8 Cytokines, vaccins et cancers (VALÉRIE MOLINIER-FRENKEL)	116
Source d'antigène	118
Modalités vaccinales	121
Cytokines	126
Pistes d'amélioration	129
Conclusion	132
CHAPITRE 9 Les lymphocytes CAR-T comme outils thérapeutiques	
(CHAHRAZADE KANTARI-MIMOUN et EMMANUEL DONNADIEU)	136
Cellules CAR-T : historique et structure	138
Utilisation des cellules CAR-T en clinique	141
Obstacles à l'efficacité des cellules CAR-T dans les tumeurs solides et solutions proposées	144
Toxicité liée à l'utilisation des cellules CAR-T	146
Stratégies utilisées pour limiter la toxicité des cellules CAR-T	148
Conclusion	150
CHAPITRE 10 Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des anti-immune- checkpoints : de la protéine à l'ARN (DIANE DAMOTTE)	153
Immunohistochimie de PD-L1	154
Les études cliniques et le biomarqueur PD-L1	155
Le biomarqueur PD-L1 en pratique	156
Autres biomarqueurs protéiques : densité de lymphocytes T CD8 ⁺	160
De la protéine à l'ARN : quel bon biomarqueur ?	161
Conclusion	161

CHAPITRE 11 Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des anti- <i>immune-checkpoints</i> :	
analyse de la charge mutationnelle tumorale (KAREN LEROY)	164
Charge mutationnelle	165
Néoantigènes	168
Anomalies de la réplication et des systèmes de réparation des dommages de l'ADN	171
Conclusion et perspectives	171
Index	175

Préface

Le retour de l'hôte en cancérologie : changement de cible et changement de perspective

Nous vivons actuellement un profond bouleversement de la stratégie thérapeutique en cancérologie avec l'essor des immunothérapies. Les découvertes récentes en immunologie et la preuve de leur pertinence clinique conduisent à repenser la maladie cancéreuse, jusqu'à sa définition même. Le présent peut être vu en cancérologie comme un moment charnière entre une période où la cancérologie s'est centrée sur la tumeur et une période qui s'ouvre, recentrée sur l'hôte.

En 2011, l'ipilimumab (Yervoy®, BMS) a été commercialisé en France après démonstration d'un bénéfice en survie chez les patients atteints de mélanome métastatique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1, dirigé contre le récepteur CTLA-4 lymphocytaire. CTLA-4 (*cytotoxic lymphocyte associated antigen-4*) a pour fonction normale de réguler l'activation des lymphocytes T, après la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes, pour moduler la réponse immunitaire. L'inhibition de ce récepteur conduit donc au blocage non spécifique d'un frein physiologique du système immunitaire. D'autres immunothérapies ciblant le point de contrôle PD-1/PD-L1 sont apparues plus récemment avec un spectre d'activité encore plus intéressant et des mises sur le marché dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, les mélanomes, les cancers de vessie, au stade avancé ou métastatique. Le gain en survie en situation adjuvante dans les cancers du poumon de stade III confirme que l'intégration de cette approche thérapeutique dans la stratégie de soin ne fait que commencer.

Plusieurs caractéristiques de ces traitements les distinguent des traitements systémiques précédents :

- l'efficacité n'est pas ou peu influencée par la masse tumorale de l'organisme : des gros volumes tumoraux répondent au traitement aussi souvent et aussi rapidement que des maladies tumorales minimales ;

- la cinétique de réponse tumorale est très différente de celle observée avec la chimiothérapie cytotoxique, les thérapies ciblées ou la radiothérapie : la régression tumorale peut être rapide ou différée de plusieurs mois. L'effet anti-tumoral paraît plus durable une fois enclenché, au point de pouvoir

induire une guérison. D'où l'observation sur des cohortes non seulement d'une déviation vers la droite de la courbe de survie, mais surtout de l'atteinte d'un plateau sans nouvel évènement clinique;

- l'absence de relation nette entre la dose, la répétition des doses et l'effet thérapeutique : ceci a conduit à une AMM fondée sur un traitement court et borné pour l'ipilimumab, tandis que le schéma optimal pour les anti-PD-1 est à découvrir. Les caractéristiques de l'hôte semblent le principal facteur de variabilité de l'effet, plutôt que le schéma d'administration;

- la toxicité aiguë peut être sévère, voire létale, par « orage immunitaire » et maladie auto-immune aiguë. Même si, plus de 8 fois sur 10, le traitement est bien toléré, l'immunothérapie n'est pas un traitement « doux » et dénué de toxicité. Étant donné l'utilisation de plus en plus large des immunothérapies, en valeur absolue, les toxicités aiguës des immunothérapies représentent déjà le premier motif iatrogène de passage en réanimation pour la cohorte des patients de cancérologie de Cochin;

- autre particularité de la toxicité des immunothérapies qui impose un changement de représentation des cliniciens : une réaction immunologique est ici l'effet pharmacodynamique du médicament, de sorte qu'une réaction « allergique » peut témoigner d'un excès d'exposition au principe actif et non pas le contre-indiquer.

La cancérologie centrée sur la tumeur a montré son intérêt et ses limites, que l'on peut rappeler au travers de trois moments :

- pour le chirurgien William Harlstedt, en 1890, la mastectomie radicale était le traitement du cancer du sein, en entendant par « radicale » « qui extrait jusqu'à la racine ». La maladie était clinique et sa guérison s'envisageait selon le même procédé que l'on arrache de la mauvaise herbe. La découverte des micrométastases a montré la limite du concept;

- considérer les cancers comme des maladies de la prolifération cellulaire a conduit au développement de poisons cytotoxiques. La découverte de la radioactivité, de la chimie, a conduit à confectionner des moyens thérapeutiques toujours plus dévastateurs contre la cellule cancéreuse; certains, comme les médicaments alkylants, sont directement d'origine militaire (gaz moutarde). Mais cette approche n'a conduit à la guérison que d'une minorité de maladies malignes, principalement des hémopathies malignes et les tumeurs germinales. Le cisplatine (1976), en rendant curable les cancers du testicule métastatiques, illustre cette étape. La radiothérapie a également considérablement amélioré les taux de guérison des cancers localisés mais cumule les inconvénients de la chirurgie vis-à-vis des micrométastases et des cytotoxiques vis-à-vis de la résistance;

- l'effet de l'imatinib *in vitro* (1996) sur des cellules de leucémie myéloïde chronique aura été le résultat des progrès de l'analyse de la tumeur jusqu'à la mise en évidence d'anomalies moléculaires oncogéniques « driver ». Ce modèle simple de dépendance entre une anomalie moléculaire et la survie de la cellule tumorale est rare. La médecine de précision prolonge la vie

dans des proportions parfois considérables, avec des conditions de qualité de vie améliorées, et représente donc elle aussi une étape remarquable dans le progrès thérapeutique en cancérologie. Mais elle montre ses limites : elle ne conduit qu'exceptionnellement à la guérison, les cellules tumorales finissent par s'adapter et échapper au traitement médical.

Le rôle clé de l'hôte n'est pas nouveau.

Hippocrate puis Galien (130 après J.-C.) considéraient que c'est la bile noire qui est le lit du cancer. La production de bile noire était due au fait de « se faire de la mauvaise bile », d'être « mélan-colique ». La dépression était le lit du cancer, qui serait de la bile noire « piégée ».

La relation hôte-tumeur revêt des formes complexes et conduit à des situations cliniques variées : la démonstration du rôle de la castration pour s'opposer à la prolifération cellulaire a conduit à envisager le rôle potentiellement délétère de l'hôte sur l'évolution du cancer, dans les cancers de prostate et les cancers du sein hormonosensibles, conduisant au tamoxifène (1962).

Le principe de restaurer et/ou stimuler le système immunitaire contre les cellules tumorales est un concept ancien. Les applications cliniques convaincantes et reproductibles dans les tumeurs solides ont été rares jusqu'en 2010 : BCGthérapie des tumeurs superficielles de vessie, traitement par interleukine 2 et interféron de certaines formes de cancers du rein métastatiques et de mélanomes. D'ores et déjà, l'utilisation actuelle des immunothérapies par anticorps monoclonaux visant des points de contrôle de la relation hôte-tumeur a confirmé ses promesses, mais rencontre des limites qui imposent un retour au laboratoire pour améliorer notre connaissance des mécanismes intimes de l'immunité anti-tumorale, en s'efforçant de répondre principalement à deux questions, récurrentes en cancérologie :

- l'efficacité peut être spectaculaire mais demeure rare. Pourquoi ?
- peut-on identifier les patients qui ne supportent pas les immunothérapies et proposer une approche plus personnalisée ?

C'est pourquoi ce livre, rédigé par des équipes de référence impliquées dans la recherche fondamentale et appliquée en immunologie des tumeurs, correspond à une actualité et à un besoin. Les échanges entre cliniciens et chercheurs seront essentiels pour comprendre et disséquer au mieux ce champ complexe de la biologie et de la médecine. Prendre le temps de connaître ce qui est déjà acquis et nourrir de nouvelles interrogations, voici peut-être résumé l'objectif de ce livre indispensable et passionnant.

François GOLDWASSER
 Chef du service de Cancérologie, Groupe Hospitalier Cochin
 Port-Royal, AP-HP, Paris
 Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Abréviations

Ac	Anticorps
ADCC	<i>Antibody-dependent cell cytotoxicity</i>
Ag	Antigène
AHR	<i>Aryl hydrocarbon receptor</i>
AID	<i>Activation-induced cytidine deaminase</i>
ATP	Adénosine-triphosphate
BCR	<i>B-cell receptor</i>
BsAb	<i>Bispecific antibody</i>
BTLA	<i>B and T lymphocytes attenuator</i>
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CDC	<i>Complement-dependent cytotoxicity</i>
CDR	<i>Complementarity determining region</i>
CEACAM	<i>Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule</i>
CKI	<i>Checkpoints inhibitors</i>
CM	Central mémoire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CRP	<i>C reactive protein</i>
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i>
CTLA	<i>Cytotoxic T lymphocyte antigen</i>
DAMP	<i>Danger-associated molecular pattern</i>
DC	Cellule dendritique (<i>dendritic cells</i>)
EAE	Encéphalopathie auto-immune expérimentale
EM	Effecteur mémoire
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDC	Cellules dendritiques folliculaires (<i>follicular dendritic cells</i>)
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HBV	Hépatite B
HCV	Hépatite C
HEV	<i>High endothelial venules</i>
ICI	<i>Immune checkpoints inhibitors</i>
ICOS	<i>Inducible costimulator</i>
ICP	Point de contrôle immunitaire

Ig	Immunoglobulines
ILC	<i>Innate lymphoid cell</i>
IRF	<i>IFN regulatory factor</i>
ITIM	<i>Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif</i>
KIR	<i>Killer inhibitory receptor</i>
LAG	<i>Lymphocyte associated gene</i>
LAK	<i>Lymphokine-activated killer (cell)</i>
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LAT	<i>Linker for activation of T cells</i>
LB	Lymphocyte B
LDT	<i>Laboratory developed tests</i>
LFA	<i>Lymphocyte function associated antigen</i>
LT	Lymphocyte T
LTFH	<i>Follicular helper T cells</i>
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i>
MAS	<i>Macrophage activation syndrome</i>
Mb	Mégabase
MDSC	<i>Myeloid-derived suppressor cells</i>
MMR	<i>Mismatch repair</i>
mTORC1	<i>Mammalian target of rapamycin complex 1</i>
NCAM	<i>Neural cell adhesion molecule</i>
NCR	<i>Natural cytotoxicity receptor</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NO	Oxyde d'azote
OLS	Organe lymphoïde secondaire
PAMP	<i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PD	<i>Programmed cell death</i>
pDC	<i>Plasmacytoid pre-dendritic cells</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i>
ScFv	<i>Single-chain Fv fragment</i>
SNV	<i>Single nucleotide variant</i>
TAP	<i>Transporter associated with antigen processing</i>
TIGIT	<i>T cells immunoglobulin and ITIM domain</i>
TIM	<i>T cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein</i>
TIRAP	<i>TIR domain-containing adapter protein</i>
TCR	<i>T cell receptor</i>

TIL-B	<i>Tumor-infiltrating B cells</i>
TLS	Structures lymphoïdes tertiaires (<i>tertiary lymphoid structures</i>)
TME	Micro-environnement tumoral
TNF	<i>Tumour necrosis factor</i>
TRAM	<i>TRIF-related adaptor molecule</i>
TRIF	<i>TIR domain-containing adaptor inducing IFN-β</i>

Oncologie

Nous vivons actuellement un profond bouleversement des stratégies thérapeutiques en cancérologie, comme en témoigne le prix Nobel de médecine 2018 attribué à James P. Allison et Tasuku Honjo pour leurs travaux sur le traitement du cancer par « inhibition de la régulation immunitaire négative ». Les découvertes récentes en immunologie et la preuve de leur pertinence clinique conduisent à repenser la maladie cancéreuse, jusqu'à sa définition même. Le présent peut être vu en cancérologie comme un moment charnière entre une période où la cancérologie s'est centrée sur la tumeur et une période qui s'ouvre, recentrée sur l'hôte.

L'objectif de cet ouvrage est de faire le point sur les différents acteurs de la réponse immunitaire, de revenir aux « fondamentaux », afin de comprendre les mécanismes engagés par les différentes immunothérapies, pourquoi ces thérapies sont efficaces, mais aussi potentiellement toxiques. Cet ouvrage a pour ambition d'éclairer la relation hôte-tumeur et le fonctionnement du système immunitaire face au cancer, mais également de donner les clés pour comprendre les nouvelles approches (CAR-T, enzymes immunosuppressives, etc.) qui sont en cours de développement thérapeutique et, pour certaines d'entre elles, déjà au stade des essais cliniques.

Rédigé par des équipes de référence impliquées dans la recherche fondamentale et appliquée en immunologie des tumeurs, ce livre correspond à une actualité et à un besoin. Il intéressera particulièrement chercheurs et personnels soignants en oncologie et immunologie.

Karen Leroy est Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à l'université Paris Descartes, Service Génétique et Biologie moléculaire, Hôpital Cochin, Paris.

Diane Damotte est Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à l'université Paris Descartes, Département de Pathologie, Hôpital Cochin, Paris.

