

DOSSIER DE PRESSE

Immunothérapie et cancer

Contact Presse :

Vanessa Ralli

Institut National du Cancer

52, avenue André Morizet

92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : +33 (1) 41 10 14 44 – Port : +33 (6) 61 18 06 52

vralli@institutcancer.fr

UN SYMPOSIUM INTERNATIONAL, ORGANISÉ LE 8 DECEMBRE 2008

PAR

L'INCa ET L'INSTITUT THEMATIQUE CANCER DE L'INSERM

(en langue anglaise)

Ce symposium porte sur les dernières avancées de **l'immunothérapie dite antitumorale**.

Cette stratégie thérapeutique, qui vise à restaurer ou stimuler les mécanismes de défense immunitaire contre des cellules cancéreuses, s'affiche aujourd'hui comme un **complément prometteur aux traitements antitumoraux** fondés sur la radiothérapie, la chimiothérapie ou les thérapies dites ciblées. Elle bénéficie, depuis la création de l'INCa, d'un soutien financier continu sous la forme d'appels à projets libres ou spécifiques.

Pour mémoire, il existe une autre forme d'immunothérapie qui, dans le domaine du cancer, est à visée préventive et permet de protéger l'organisme contre des virus susceptibles de provoquer l'apparition de tumeurs. La vaccination contre le papillomavirus humain (HPV), à l'origine du cancer du col de l'utérus, représente le plus grand succès de cette approche (le professeur Harald zur Hausen, membre du Conseil scientifique de l'INCa, a reçu le prix Nobel cette année pour sa découverte du lien entre infection par le HPV et développement du cancer de l'utérus).

Dans la prise en charge clinique de la plupart des cancers, **l'immunothérapie antitumorale** n'a pour l'instant qu'un faible impact. Ces dernières années, on observe cependant qu'un foisonnement de nouvelles connaissances sur le contrôle immunitaire des cellules tumorales engendre une diversité d'études précliniques et cliniques. Les perspectives thérapeutiques offertes par ces études seront discutées dans ce symposium.

Les différentes formes d'immunothérapie antitumorale

Trois grands types d'approches sont mis en œuvre :

- la **stimulation non spécifique** de la réponse immunitaire, qui active le système immunitaire sans cibler spécifiquement la tumeur ;
- l'**immunothérapie active** (approche vaccinale), qui consiste à stimuler le système immunitaire du patient spécifiquement contre les cellules tumorales ;
- l'**immunothérapie passive**, qui consiste à injecter, au patient, des éléments du système immunitaire ciblant spécifiquement la tumeur.

1- La stimulation non-spécifique

La stimulation non spécifique du système immunitaire fait l'objet de premières expériences dès 1890, lorsque William Coley, un chirurgien new-yorkais, utilise des toxines bactériennes pour traiter des patients atteints de sarcomes. Cette approche ne peut prendre son essor qu'après la découverte, au milieu du XX^{ème} siècle, de molécules régulant l'activité et la fonction de la réponse immunitaire. Dénommées [cytokines](#) en 1974, ces substances, à l'instar des hormones dans le système endocrinien et des neuromédiateurs dans le système nerveux, participent à la communication entre les cellules du système immunitaire. Les techniques de génie génétique permettent progressivement de les produire en quantité suffisante et de les tester dans des essais cliniques.

Cette approche a été particulièrement fructueuse puisqu'elle a conduit notamment à la mise sur le marché de deux cytokines importantes : l'interféron alpha et l'interleukine 2. Même si leur mécanisme d'action n'est pas encore précisément élucidé, ces molécules ont été et continuent à être utilisées dans les cancers du rein ou la leucémie myéloïde chronique. Ces traitements restent peu efficaces et accompagnés d'effets secondaires. C'est pour éviter ces effets et avoir une efficacité supérieure que les chercheurs tentent de mettre au point des thérapies spécifiques et mieux ciblées.

2- Vers un vaccin thérapeutique

Les vaccins à partir d'antigènes tumoraux

Au cours des années 1980, deux équipes indépendantes (celle de Thierry Boon en Belgique et celle de Steven Rosenberg aux Etats-Unis) ont découvert des antigènes spécifiques de tumeurs

humaines et reconnus par les lymphocytes. Ces antigènes associés aux tumeurs ou TAAs (*tumor associated antigens*) proviennent des altérations génétiques et épigénétiques qui caractérisent les cellules tumorales.

Aujourd'hui, les stratégies vaccinales contre les TAAs combinent des antigènes ou des peptides tumoraux et des traitements adjuvants, comme des cytokines, destinés à potentialiser la réponse immunitaire.

Même si de nombreux essais cliniques précoces (phase I ou II) ont conduit à des résultats encourageants, les essais sur un plus grand nombre de patients (phase III) ont tous échoué à atteindre leurs objectifs curatifs. Pour les promoteurs de cette approche, une explication de ces échecs réside dans le fait que ces essais ont été menés sur des patients atteints d'un cancer avancé et ayant déjà subi divers traitements. Ils plaident donc pour que cette approche soit mise en oeuvre plus tôt dans le processus d'évolution de la maladie et qu'on entreprenne des essais dans le but de prévenir ou traiter des récives précoces de cancer.

Pour en savoir plus :

1. *Therapeutic cancer vaccines* (editorial), **Vaccine**, 25S, B1-B3, 2007 ([ici](#))
2. L. H. Finke et al., *Lessons from randomized phase III studies with active cancer immunotherapies - Outcomes from the 2006 Meeting of the Cancer Vaccine Consortium (CVC)*, **Vaccine**, 25S, B97-B109, 2007 ([ici](#))

Les cellules dendritiques, une nouvelle voie de vaccination ?

Les cellules dendritiques sont réparties dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Elles scannent les tissus périphériques et les organes lymphoïdes pour identifier et capturer les antigènes : on les qualifie de cellules présentatrices d'antigènes professionnelles. Elles peuvent être générées *ex vivo* (en dehors du corps du patient) à partir de cellules de la moelle osseuse activées par des antigènes spécifiques de la tumeur. Injectées ensuite au patient, elles sont capables de présenter les antigènes tumoraux et déclencher une réponse de type vaccinale. Plusieurs vaccinations de ce type ont été testées lors de phases cliniques précoces (lymphomes, mélanomes, cancers du côlon et du poumon), mais seul le sipuleucel-T (Provenge®, de la société Dendreon) a été testé lors de deux essais de phase III dans le traitement du cancer métastatique de la prostate. Bien que les objectifs initiaux de ces deux essais n'aient pas été atteints et que l'autorité de réglementation américaine ait refusé son accord pour une mise sur le marché, la firme produisant ce vaccin a déclenché une vive polémique en 2007, aux Etats-Unis, en soutenant que des analyses non prévues initialement permettaient de conclure à l'efficacité du vaccin.

Entre les entreprises et certaines associations de patients, d'un côté, et les instances réglementaires et les scientifiques de l'autre, le dialogue peine à s'établir : les uns plaident pour une mise sur le marché rapide même si l'efficacité des vaccins n'est pas entièrement prouvée,

les autres souhaitent attendre que le rapport risques/bénéfices soit clairement établi. Afin d'améliorer les résultats de cette approche, certains chercheurs considèrent que la vaccination par les cellules dendritiques devrait être combinée à des thérapies ciblant l'environnement créé par la tumeur, parce que celui-ci inhiberait la réponse immunitaire. Dans ce contexte, les études du micro-environnement tumoral et des relations entre l'organisme-hôte et la tumeur acquièrent une importance particulière.

3- L'immunothérapie passive

Elle est établie autour de deux approches majeures, les anticorps monoclonaux et l'immunothérapie adoptive.

Les anticorps monoclonaux

Les [anticorps monoclonaux](#) ont une spécificité de reconnaissance de l'antigène extrêmement élevée. C'est cette propriété qu'ont exploitée les scientifiques pour développer un nouveau type d'outil dans la panoplie des thérapies ciblées visant la destruction des tumeurs.

En 1998, le rituximab fut le premier anticorps monoclonal à recevoir une autorisation de mise sur le marché. Ciblant spécifiquement le marqueur CD 20, exprimé uniquement par les lymphocytes B, il est utilisé dans le traitement du lymphome B. Il a été rapidement suivi par le trastuzumab (Herceptin®) qui cible un récepteur de surface de certains cancers du sein.

Aujourd'hui, d'autres anticorps monoclonaux font partie de l'arsenal antitumoral courant, par exemple dans le cancer colorectal métastatique. Certains de ces anticorps monoclonaux ne ciblent pas nécessairement la tumeur elle-même, mais sont dirigés vers un élément du système de développement tumoral (par exemple, le bevacizumab inhibe l'[angiogenèse](#) tumorale en bloquant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, [VEGF](#)).

A partir de ces outils, de nouvelles stratégies ont été développées, en particulier le couplage d'un composé cytotoxique à un anticorps monoclonal reconnaissant la tumeur. Cette stratégie permet, par exemple, d'installer un radioélément au coeur de la tumeur. Dans ce cas, le rayonnement émis par le radioélément va détruire non seulement les cellules tumorales portant l'antigène reconnu par l'anticorps, mais aussi les cellules adjacentes. Cette technique pose encore des problèmes de toxicité. Plusieurs essais sont en cours pour tester de nouveaux types de rayonnement ou une méthode dite de pré-adressage (étape en deux temps : ciblage de la tumeur avec un anticorps non couplé, puis ciblage de cet anticorps, localisé au niveau de la tumeur, par un anticorps couplé).

D'autres essais sont également en cours pour évaluer l'efficacité d'anticorps dont le mécanisme d'action vise, cette fois-ci explicitement, à stimuler le système immunitaire par la reconnaissance spécifique des récepteurs immunologiques. Une stratégie fondée sur un anticorps appelé anti-CTLA-4 fait notamment l'objet d'essais de phase III dans le traitement du mélanome métastatique.

Pour en savoir plus :

1. I. Melero et al., *Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy*, **Nature Reviews Cancer**, 7, 95, 2007 ([ici](#))
2. N. N. Hunder et al., *Treatment of Metastatic Melanoma with Autologous CD4+ T Cells against NY-ESO-1*, **New England Journal of Medicine**, 358, 25, 2698, 2008 ([ici](#))

L'immunothérapie adoptive

L'immunothérapie adoptive consiste à injecter au patient des lymphocytes T qui ont été activés *in vitro*. Une stratégie d'immunothérapie adoptive consiste à prélever dans la tumeur du patient les lymphocytes qui, ayant infiltré la tumeur, ont donc été activés pour reconnaître les cellules tumorales. A partir d'une biopsie fraîche de la tumeur du patient, les lymphocytes T spécifiques de la tumeur sont progressivement sélectionnés *in vitro*, en utilisant différents types de cultures cellulaires ainsi que de fortes doses d'interleukine-2 (cytokine favorisant le développement des lymphocytes T). Des études récentes permettent de penser qu'un prétraitement par chimiothérapie serait nécessaire pour optimiser la réponse à l'immunothérapie adoptive. De plus, un problème important doit être résolu avant de pouvoir lancer des essais cliniques à large échelle : seuls 30 à 40% des biopsies permettent une production suffisante de lymphocytes T.

D'autres stratégies se développent en parallèle : modifications génétiques des lymphocytes afin d'optimiser la réponse thérapeutique, combinaison d'approches adoptive et vaccinale, combinaison de l'approche adoptive avec d'autres thérapies (cytokines, chimiothérapie, radiation), etc.

Cette approche, coûteuse et très difficile à mettre en place, n'est testée que sur un petit nombre de patients (phases I et II) et aucun essai de phase III n'est en cours. Si, en juin 2008, une étude a fait état d'une rémission totale et durable chez un patient de 52 ans, atteint de mélanome métastatique et traité par cette technique, les résultats cliniques de ce type d'immunothérapie restent pour l'instant très marginaux. Il s'agit d'une médecine hautement personnalisée qui ne s'intègre pas aisément dans le cadre de la cancérologie.

Pour en savoir plus :

1. S. A. Rosenberg, *Overcoming obstacles to the effective immunotherapy of human cancer*, **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 105, 35, 12643, 2008 ([ici](#))

2. L. Zitvogel and G. Kroemer, [*Introduction: the immune response against dying cells*](#), **Current Opinion in Immunology**, 20:501-503, 2008 ([ici](#))
3. S. A. Rosenberg et al., *Adoptive cell transfer : a clinical path to effective cancer immunotherapy*, **Nature Reviews Cancer**, 8, 299, 2008 ([ici](#))
4. S. A. Rosenberg et al., *Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines*, **Nature Medicine**, 10, 9, 909, 2004 ([ici](#))

Système immunitaire et tumeurs : une vieille histoire

L'idée que le système immunitaire puisse naturellement jouer un rôle pour contrôler la croissance des tumeurs est ancienne.

Elle est formellement émise en 1909 par [Paul Ehrlich](#), scientifique allemand, prix Nobel de médecine 1908. De nature théorique, son raisonnement s'exerce par défaut : si ce mode de contrôle n'existait pas, explique-t-il, on devrait observer un très grand nombre de tumeurs chez les humains.

Son article fondateur ouvre un siècle de débats animés qui dessinent progressivement une image de plus en plus complexe des relations entre le système immunitaire et les tumeurs malignes. Ce siècle est ponctué de progrès techniques et d'avancées théoriques, dont on peut identifier les principales étapes :

- Dans les années 1950, les pratiques de transplantation et la découverte, par Jean Dausset (prix Nobel 1980), des antigènes des leucocytes humains permettent aux scientifiques d'acquérir une connaissance plus approfondie de l'immunogénétique et de l'immunobiologie des tumeurs. L'Australien [Frank Macfarlane Burnet](#), qui reçut le prix Nobel en 1960, élabore le concept d'immunotolérance, décrivant un processus par lequel le système immunitaire n'attaque pas un antigène. Il postule que les cellules tumorales exhibent des néo-antigènes susceptibles de provoquer une réaction immunologique éliminant les cancers en développement. L'Américain [Lewis Thomas](#), lui, adopte un raisonnement de nature évolutionniste : il pense que les organismes complexes à longue durée de vie, comme les humains, possèdent des mécanismes de protection contre les cancers, semblables aux mécanismes mis en oeuvre dans le rejet des greffes entre individus de la même espèce.
- Dans les années 1960, la démonstration, dans des études animales, de l'existence d'antigènes spécifiques des tumeurs apporte un soutien expérimental aux premières idées d'Ehrlich, Burnet et Thomas. Le concept d'immunosurveillance est formulé : il affirme que des cellules sentinelles, dépendantes du [thymus](#), surveillent en permanence les tissus du corps à la recherche de cellules anormales naissantes.
- Débattu pendant trois décennies, le concept d'immunosurveillance est finalement validé dans les années 1990, grâce à des progrès techniques dans la génétique des souris et la production d'[anticorps monoclonaux](#).
- Au début des années 2000, les chercheurs prennent conscience que l'immunosurveillance ne représente en réalité qu'une seule dimension de la relation complexe entre le système immunitaire et le cancer. Différents travaux aboutissent à l'élaboration de l'hypothèse dite de l'immunoediting du cancer, qui permet d'intégrer les diverses fonctions exercées par le système immunitaire tout au long du développement des tumeurs. L'immunoediting du cancer est ainsi un processus dynamique composé de trois phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement. L'élimination représente le concept classique de l'immunosurveillance ; l'équilibre correspond à la période de

latence après la destruction incomplète de la tumeur dans la phase d'élimination ; l'échappement se réfère à la croissance finale des tumeurs ayant réussi à dépasser les contraintes immunologiques de la phase d'équilibre.

Ce nouveau cadre théorique des interactions naturelles entre système immunitaire et tumeurs permet de tirer certaines leçons des échecs passés de l'immunothérapie antitumorale et d'aborder une nouvelle phase de développement de traitements à réel potentiel clinique.

Pour en savoir plus :

1. G.P. Dunn et al., *The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting*, **Immunity**, 21, 137, 2004 ([ici](#))
2. L. M. Weiner, *Cancer Immunotherapy - The Endgame Begins*, **New England Journal of Medicine**, 358, 25, 2664, 2008 ([ici](#))
3. O. J. Finn, *Cancer Immunology*, **New England Journal of Medicine**, 358, 25, 2704, 2008 ([ici](#))
4. F. El Hage et al., *Réponse immune et cancer*, **Bulletin du Cancer**, 95 (1), 57, 2008 ([ici](#))
5. S. Chouaib et al., *Immunothérapie du cancer : espoirs et réalités*, **Médecine Sciences**, 22, 8, 2006 ([ici](#))

Soutien à la recherche française en immunothérapie des cancers

Depuis sa création en 2005, l'**Institut National du Cancer** apporte un soutien continu aux projets de recherche en immunothérapie. Ainsi, entre 2005 et 2008, plus de **11 millions €** ont été consacrés aux projets de recherche en immunothérapie, sélectionnés dans le cadre des appels à projets libres en biologie du cancer et des appels à projets de recherche translationnelle.

En ce qui concerne la recherche clinique, les projets sélectionnés dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (financement DGS-DHOS) ont été financés à hauteur de **4 millions €** entre 2005 et 2008. Au total, depuis 2003, les projets de recherche clinique en immunothérapie représentent près de 9% du financement de la recherche clinique pour le cancer à travers le PHRC.

CHIFFRES CLES

Recherche en Biologie du cancer 2005-2008, appels à projet de l'INCa :

29 projets d'immunothérapie, **11 millions €, soit 15% du budget total**

Recherche clinique 2003-2008, appels à projets de la DHOS :

22 projets d'immunothérapie, **7,2 millions €, soit 8,8% du budget total**



L'Institut National du Cancer
Une agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie

L'Institut a pour vocation d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France. Il coordonne, fédère, décloisonne et mobilise les acteurs autour de projets communs pour diminuer la mortalité par cancers et améliorer la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Il mène ses actions avec et à travers les opérateurs, en lançant des appels à projets, en nouant des partenariats et en développant des actions incitatives et d'accompagnement.

L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

L'Institut National du Cancer a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, dans le cadre du Plan Cancer, pour pérenniser une politique nationale coordonnée de lutte contre le cancer. Placé sous la tutelle des ministères chargés de la santé et de la recherche, il fédère l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France.

NOTRE AMBITION : CONTRIBUER A DIMINUER LA MORTALITE PAR CANCER EN FRANCE ET AMELIORER LA QUALITE DE VIE DES PERSONNES ATTEINTES D'UN CANCER

L'Institut National du Cancer est une agence sanitaire et scientifique en cancérologie. Il travaille dans une logique interdisciplinaire visant à fédérer, décloisonner et mobiliser les acteurs et les ressources autour de projets communs.

Il apporte une information adaptée à la population, aux personnes malades et aux professionnels et veille à assurer un continuum entre les soins et la recherche.

NOS MOYENS D'ACTION : L'EXPERTISE ET L'IMPULSION

L'Institut National du Cancer agit pour :

- mieux prévenir les cancers
- diagnostiquer plus tôt les cancers
- garantir l'accès à des soins de grande qualité pour tous, dans le respect du principe d'équité
- rendre plus accessibles innovations et progrès
- rechercher des moyens plus efficaces pour prévenir, diagnostiquer et traiter les cancers.

Pour répondre à ces objectifs, l'Institut National du Cancer produit des expertises à la demande de ses ministères de tutelle. Il anticipe les problématiques liées, par exemple, aux nouvelles techniques de dépistage ou de traitement. Il diffuse des recommandations de bonnes pratiques, en particulier par l'élaboration de référentiels médicaments. Il suit et évalue les actions financées.

L'Institut agit à travers les acteurs des soins et de la recherche. Il lance des appels à projets pour soutenir les structures et financer les actions innovantes dans les domaines de la recherche, des soins, du dépistage, de la prévention et de l'accompagnement des malades. Il soutient notamment des programmes de recherche impliquant plusieurs disciplines autour d'une pathologie cancéreuse comme par exemple le programme intégré du cancer colorectal lancé en 2007. Il noue des partenariats avec les autres institutions pour rassembler les compétences (méthodologie et expertise) autour de projets communs, tels que la publication de guides pour les médecins traitants et les patients ou l'accompagnement des progrès technologiques et organisationnels destinés à améliorer la qualité des prises en charge et de l'information.

LES MISSIONS DE L'INSTITUT FIXEES PAR LA LOI

L'action de l'Institut s'inscrit en complémentarité de celle des organismes déjà existants. Elle favorise la transversalité et la continuité entre la recherche, les soins et la prise en charge sociale de la maladie. Les missions de l'Institut, fixées par la loi, sont :

- l'observation et l'évaluation de la lutte contre le cancer
- la définition de bonnes pratiques et des conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des malades
- l'information du public et des professionnels
- la réalisation de toute expertise sur les questions relatives à la cancérologie
- la participation à la formation des professionnels
- la mise en œuvre et le financement d'actions de recherche et de développement en cancérologie

- le développement d'actions communes entre opérateurs publics et privés
- la participation à des actions européennes et internationales

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00 - Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr