

24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE



COMMENT L'IMMUNOTHÉRAPIE PEUT-ELLE LUTTER CONTRE CERTAINS CANCERS

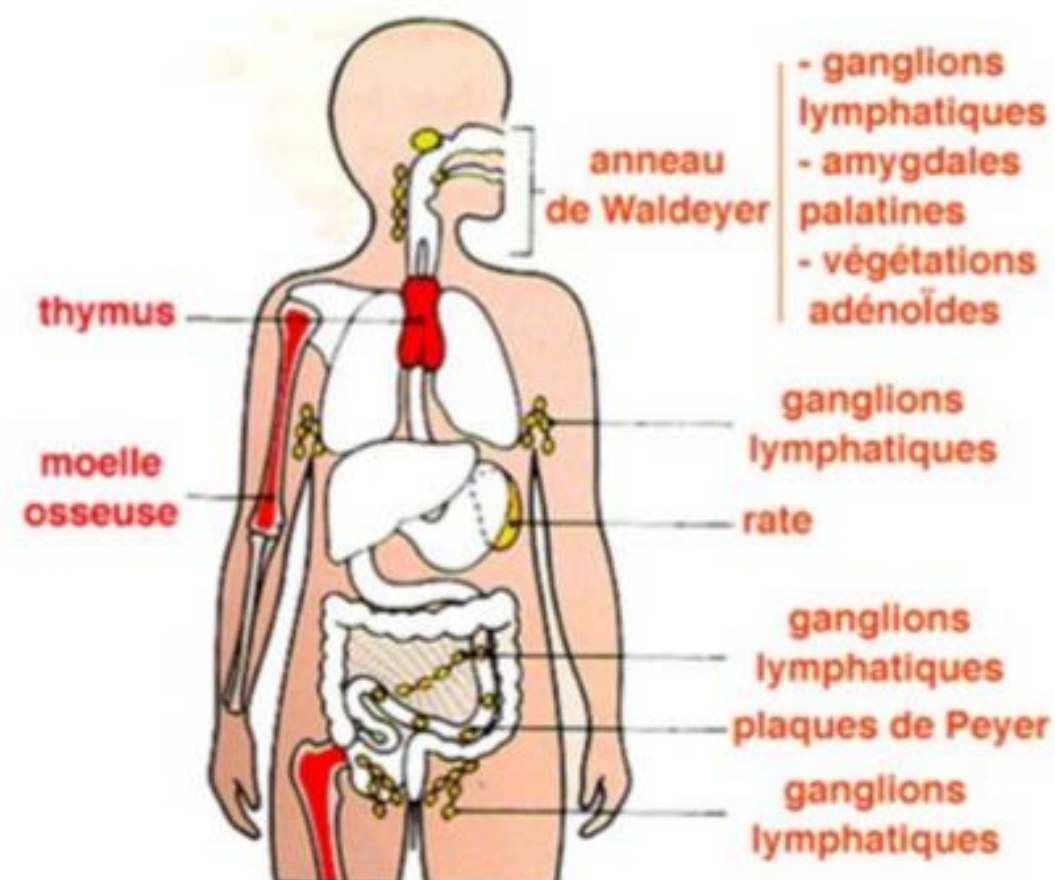
Etienne MOUSSAY, PhD & Guy BERCHEM, MD, PhD
Tumor-Stroma Interactions, LECR, Department of Oncology, LIH
Service d'Héмато Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg

SYSTÈME IMMUNITAIRE

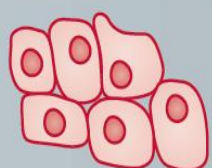
LES ORGANES LYMPHOIDES

ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES

ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES



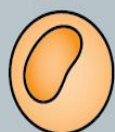
Key



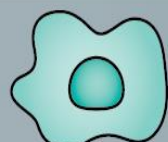
Malignant cells



Malignant cells
in necrotic or
hypoxic areas



NK and NKT cells



Macrophage



T lymphocyte



Adipocyte



B lymphocyte



Lymphatic endothelial cell



Pericyte



Endothelial cell



CAF



Dendritic cell



Mesenchymal
stem cell



Red blood cell



Extracellular matrix

avec le soutien de :



Fonds National de la
Recherche Luxembourg

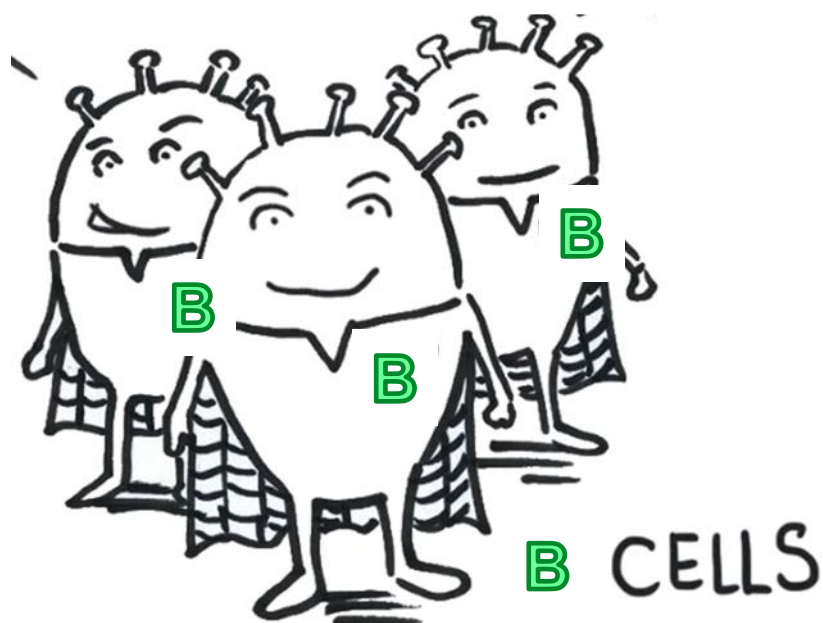
SYSTÈME IMMUNITAIRE



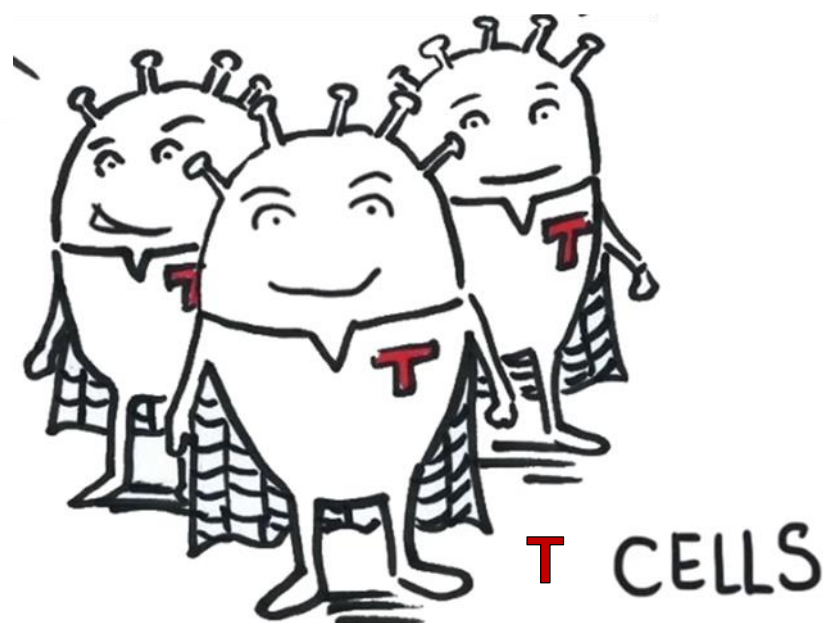
avec le soutien de :

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

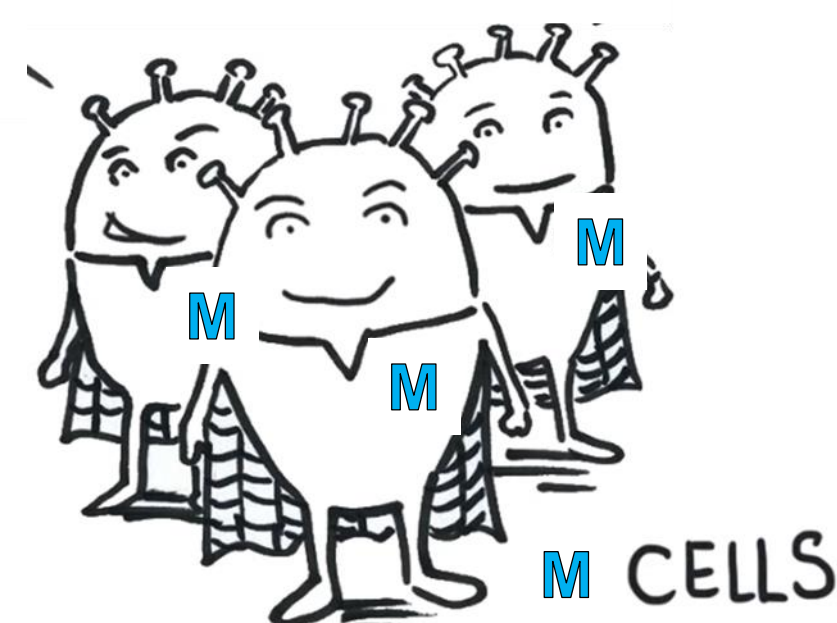
SYSTÈME IMMUNITAIRE



Lymphocytes B



Lymphocytes T



Monocytes /
Macrophages

Granulocytes – Cellules dendritiques – Cellules NK

avec le soutien de :

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

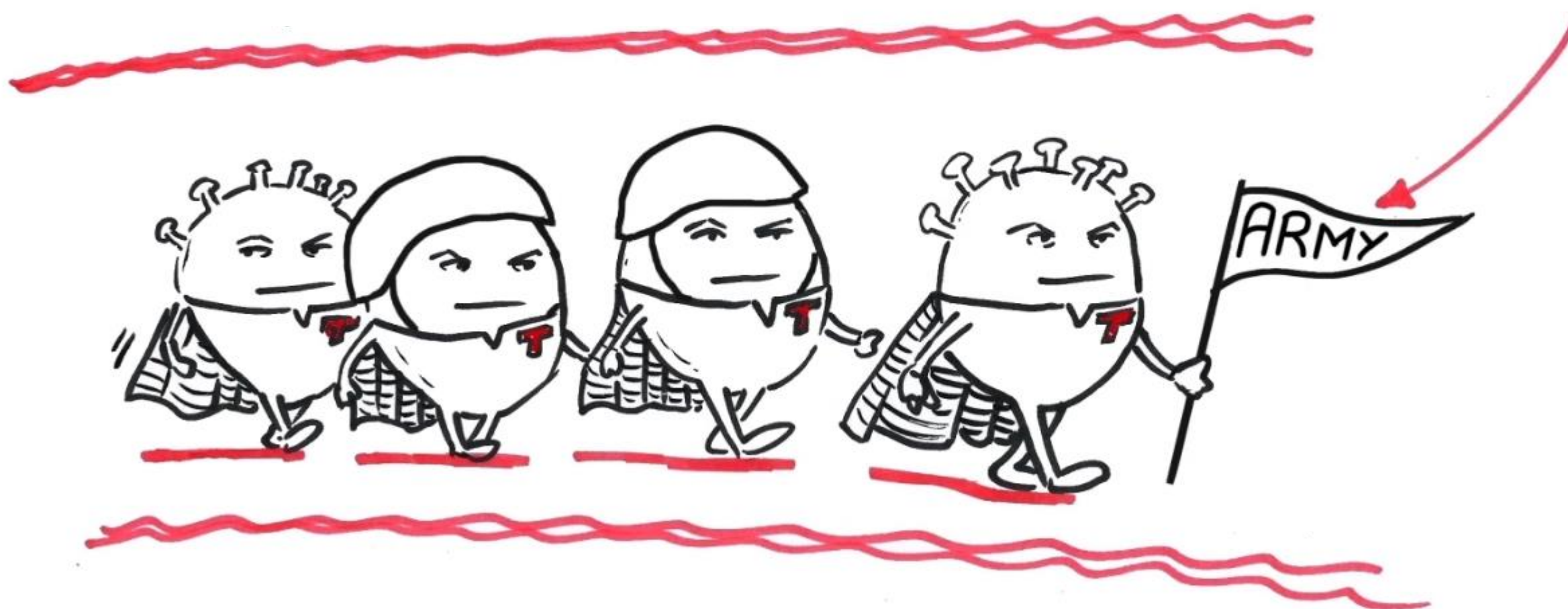
JOURNÉE DE
LA RECHERCHE
MÉDICALE

LI LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

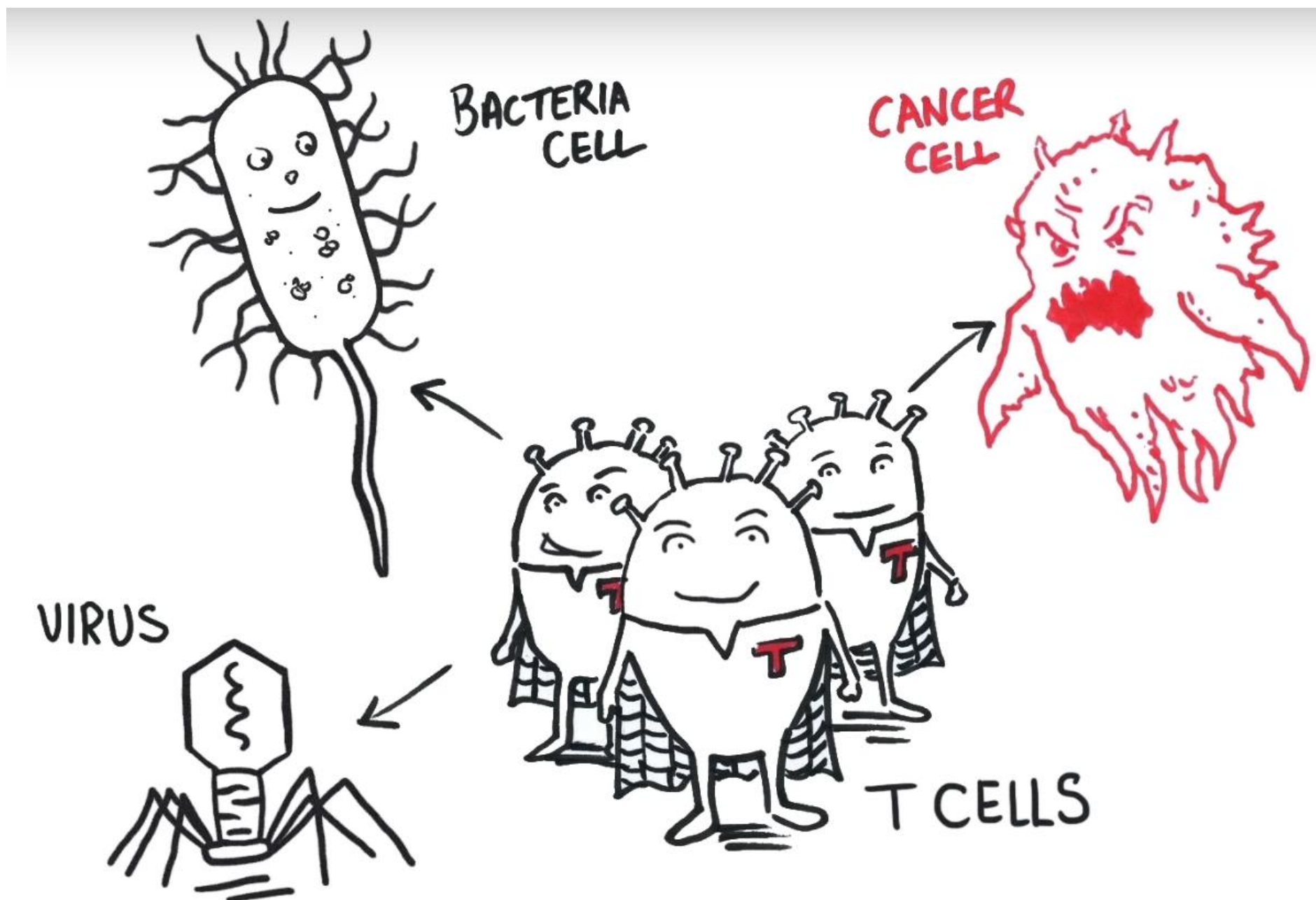
LCSB

SANG



avec le soutien de :

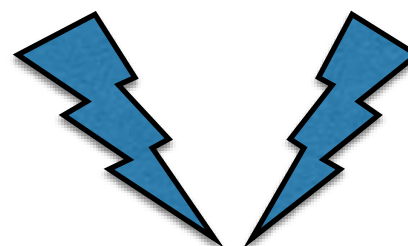
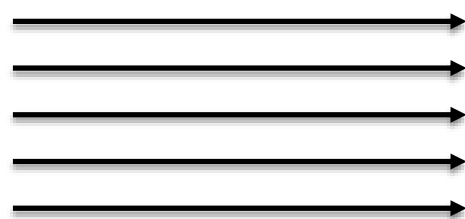
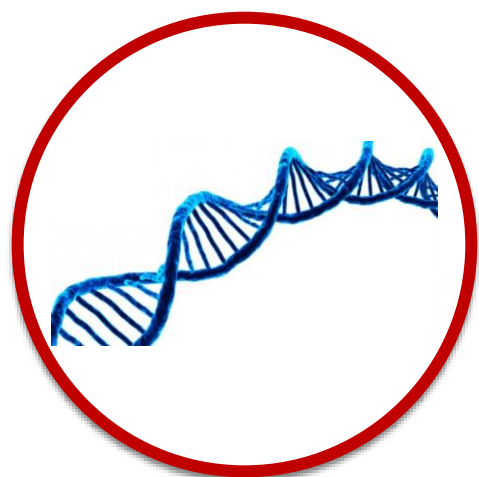
Fonds National de la
Recherche Luxembourg



avec le soutien de :

LE CANCER

Cellule saine



Mutations
de l'ADN

Facteurs de l'environnement
(pollution, tabac, alcool, UV/Soleil)
Vieillessement
Virus et bactéries



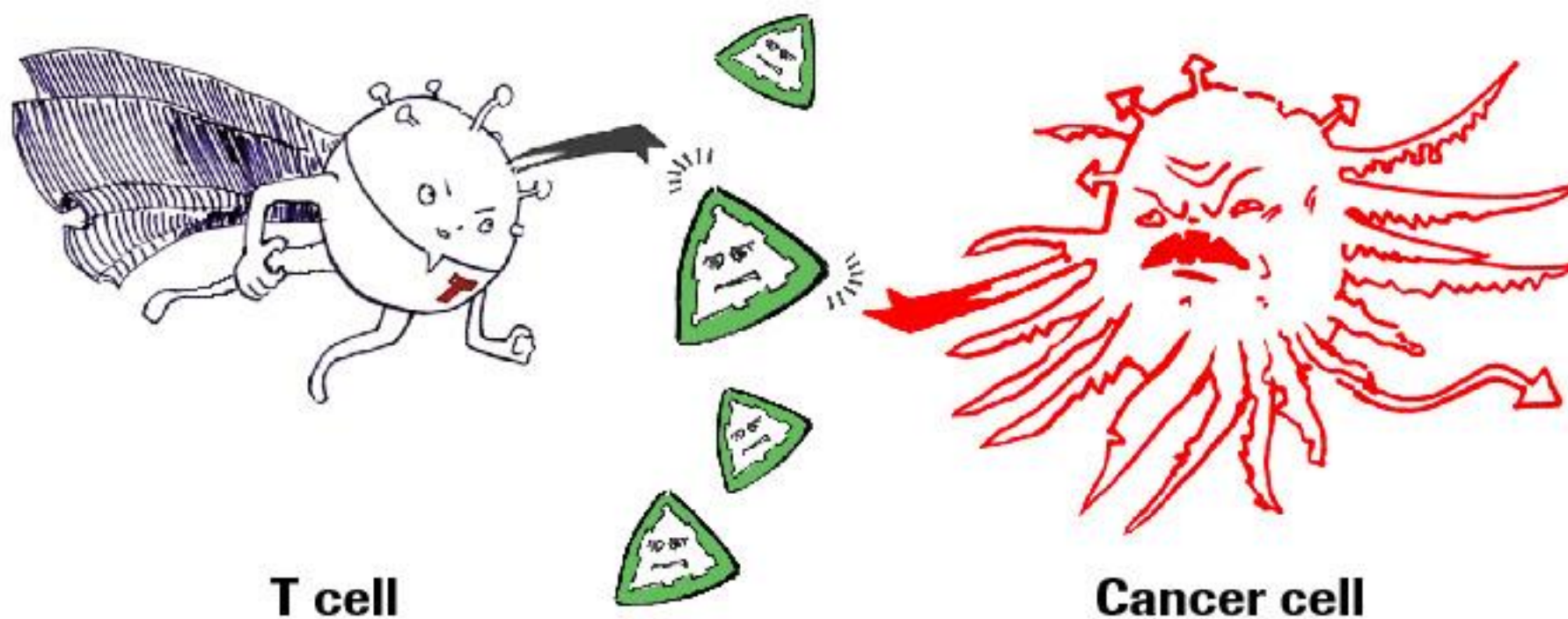
Multiplication anormale
➔ Formation d'une tumeur

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

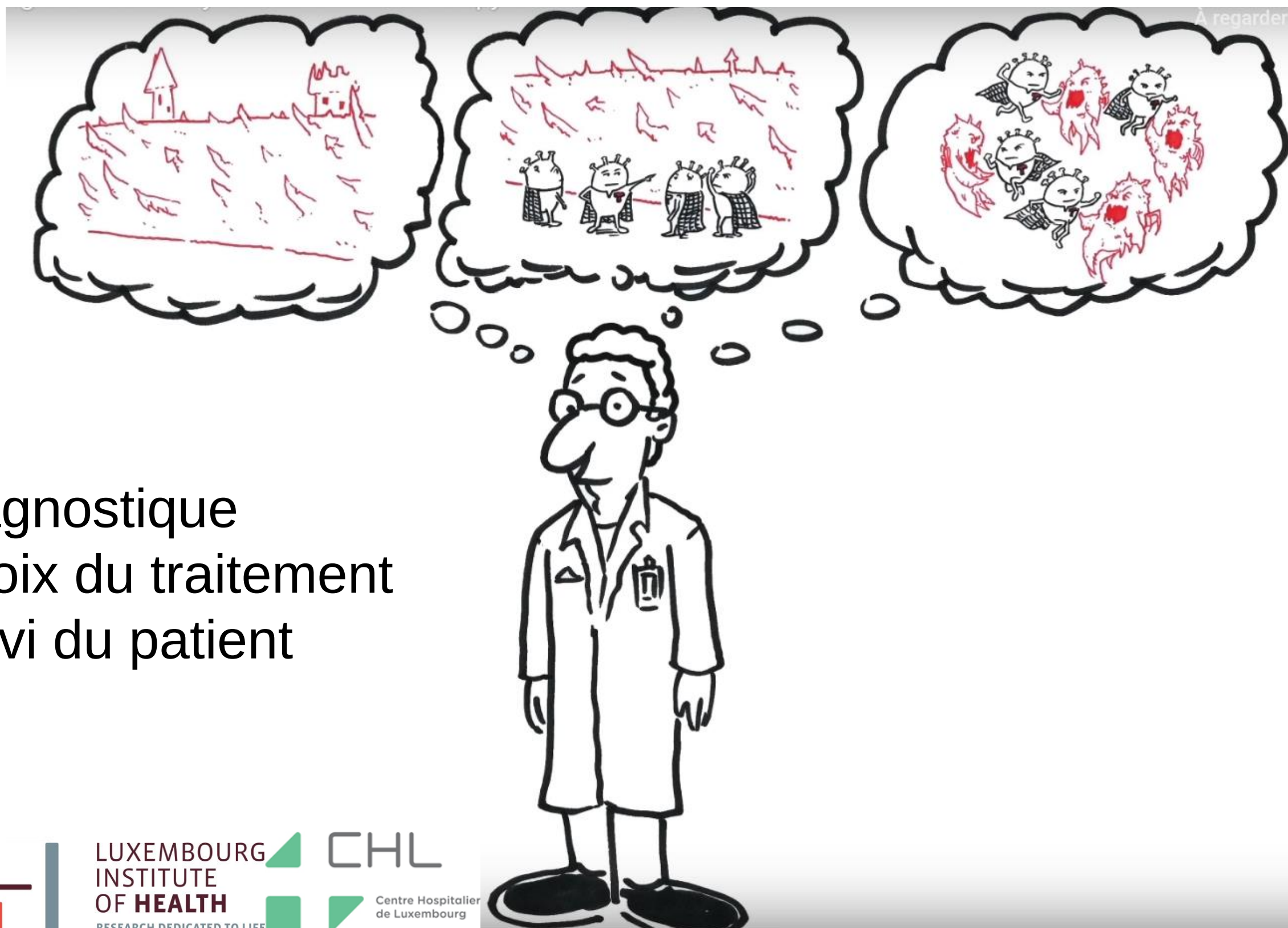
200 KNOWN CANCER TYPES



Fonds National de la
Recherche Luxembourg



avec le soutien de :



- 1- Diagnostique
- 2- Choix du traitement
- 3- Suivi du patient

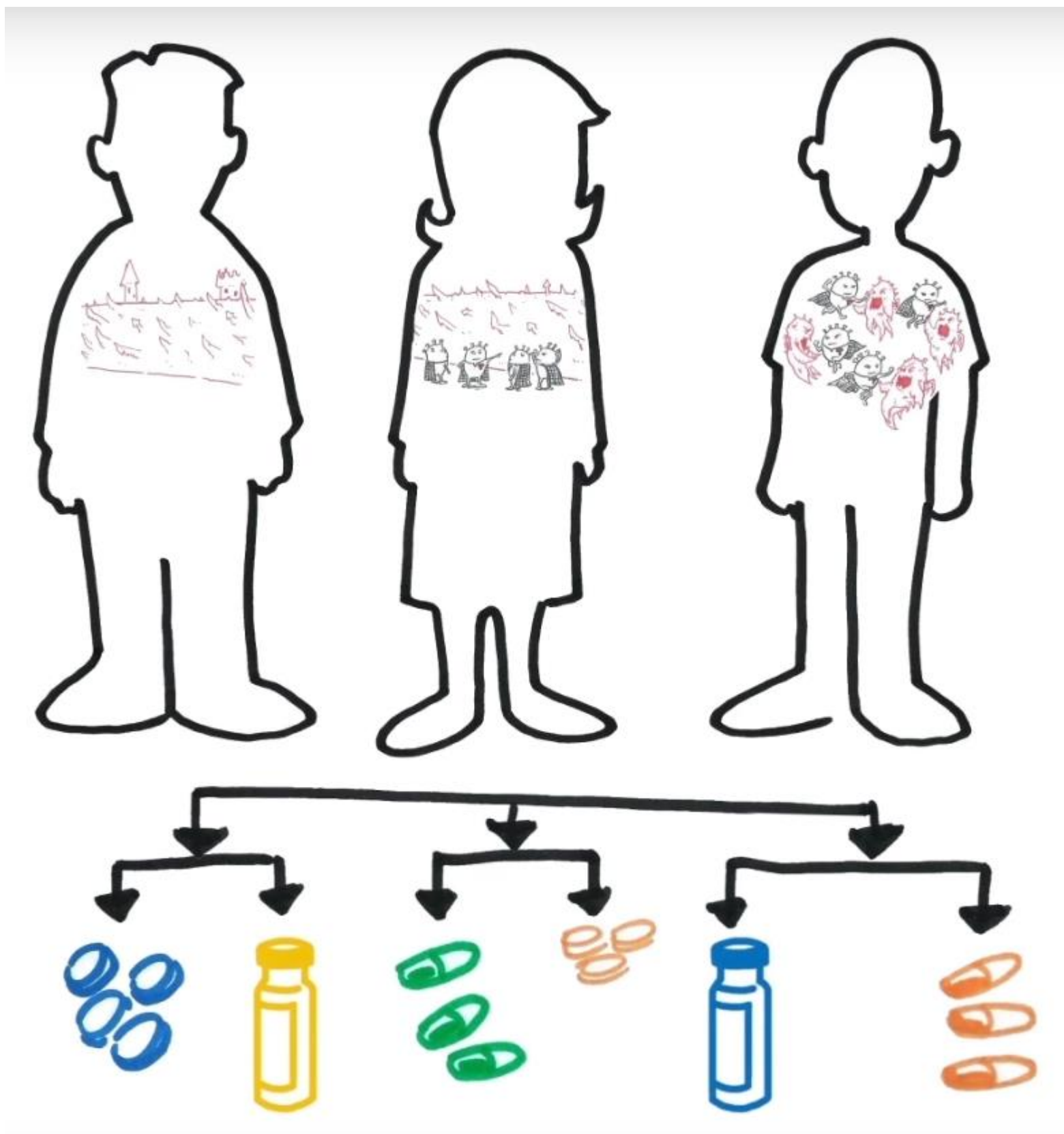
24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

LI LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB



avec le soutien de :

**Fonds National de la
Recherche Luxembourg**

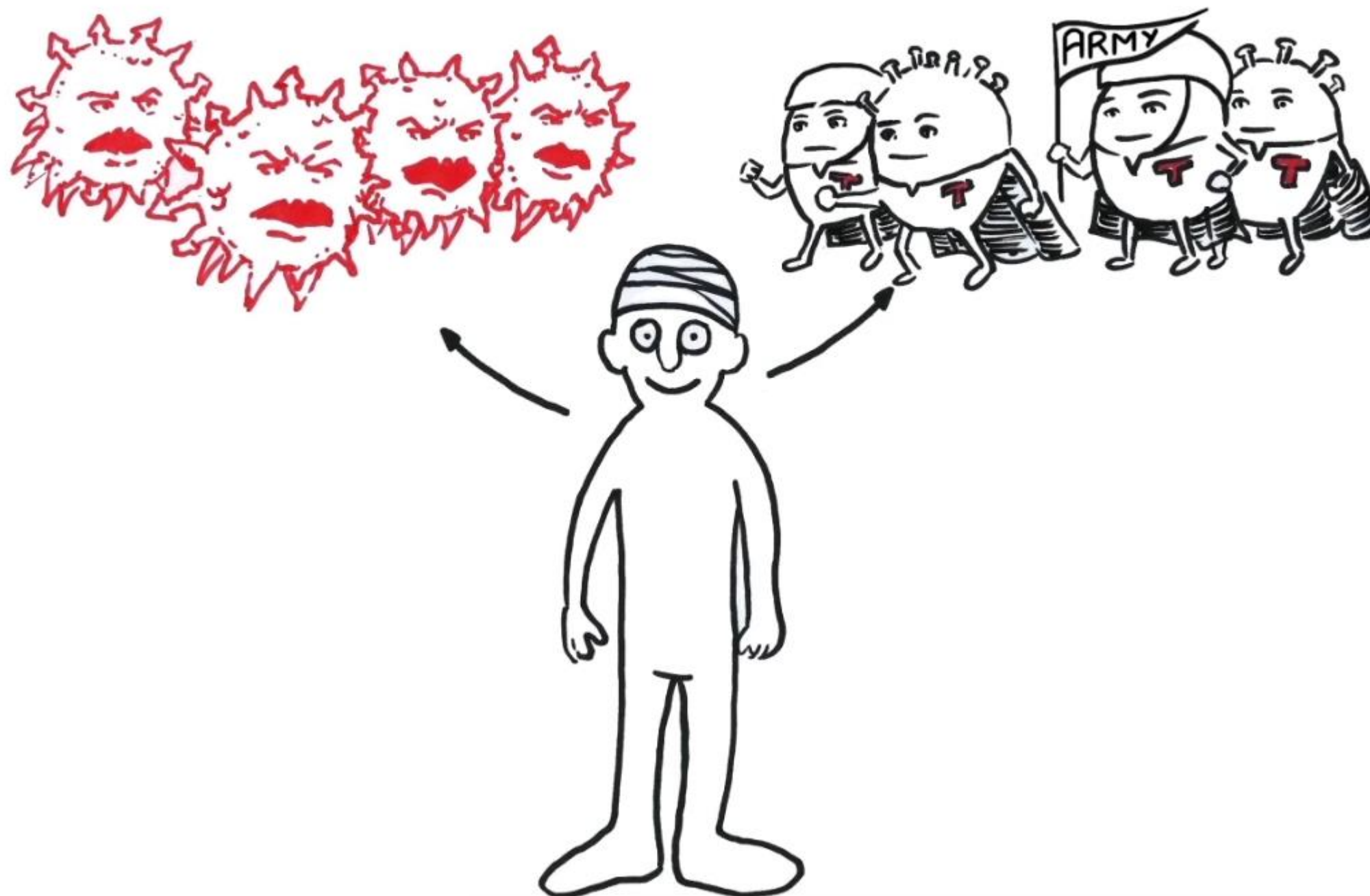
24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

LI LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB



avec le soutien de :

**Fonds National de la
Recherche Luxembourg**

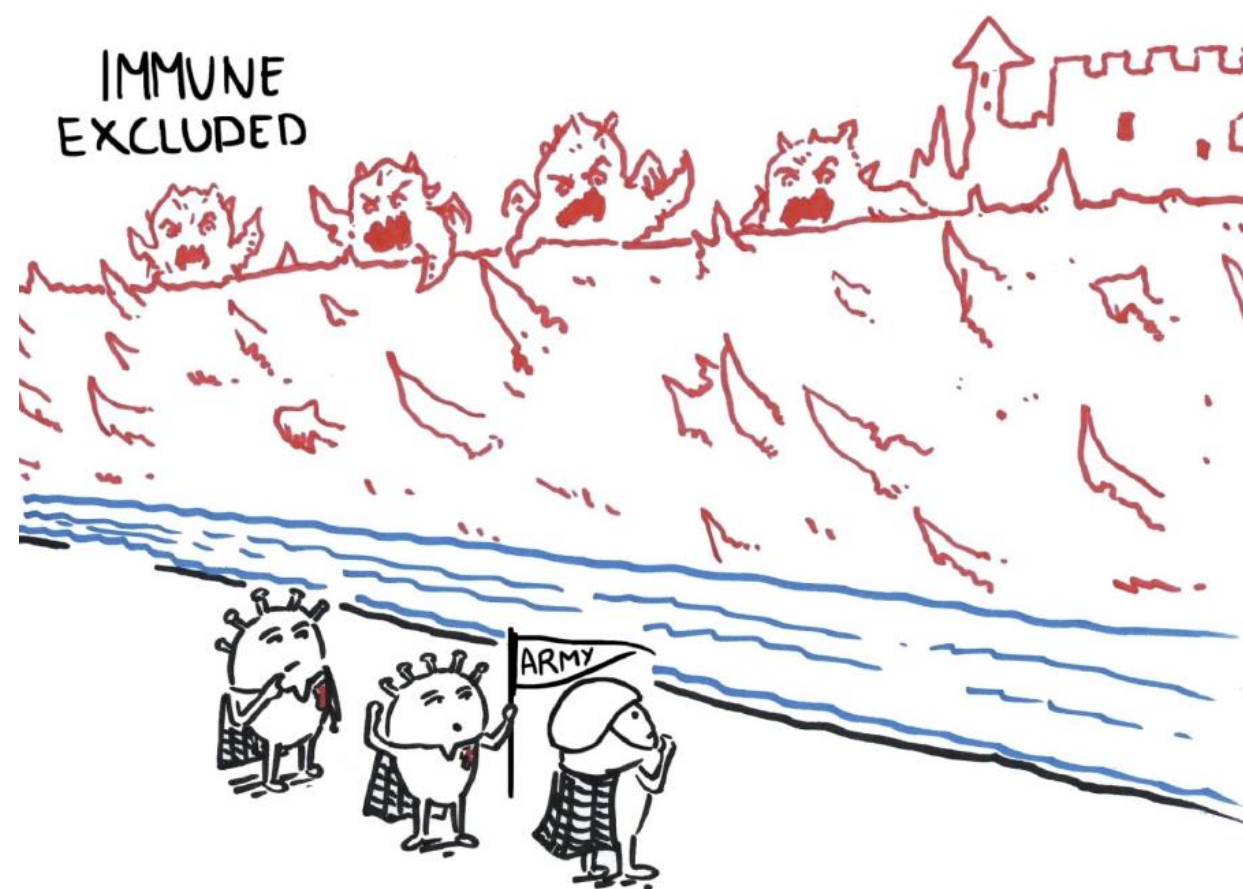
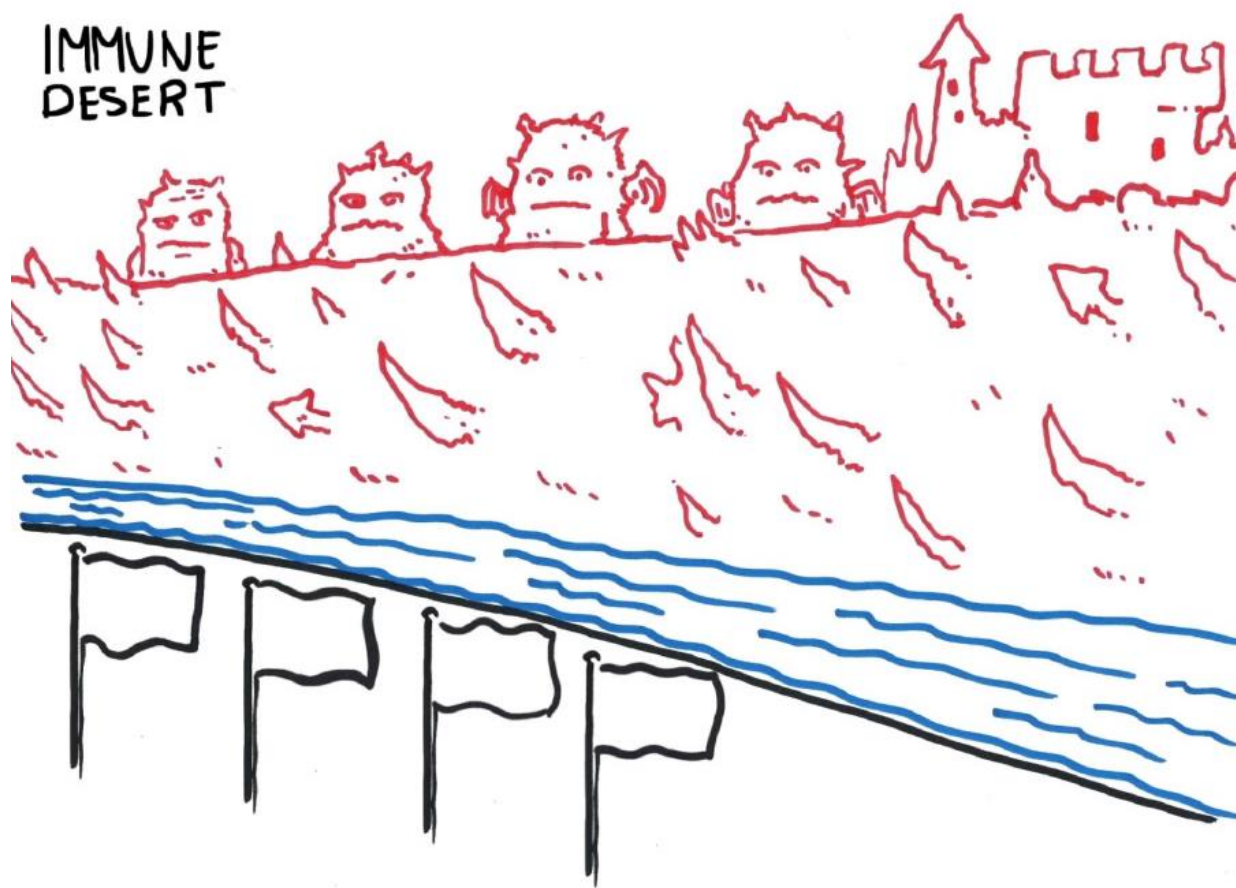
24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB



avec le soutien de :

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

LI LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

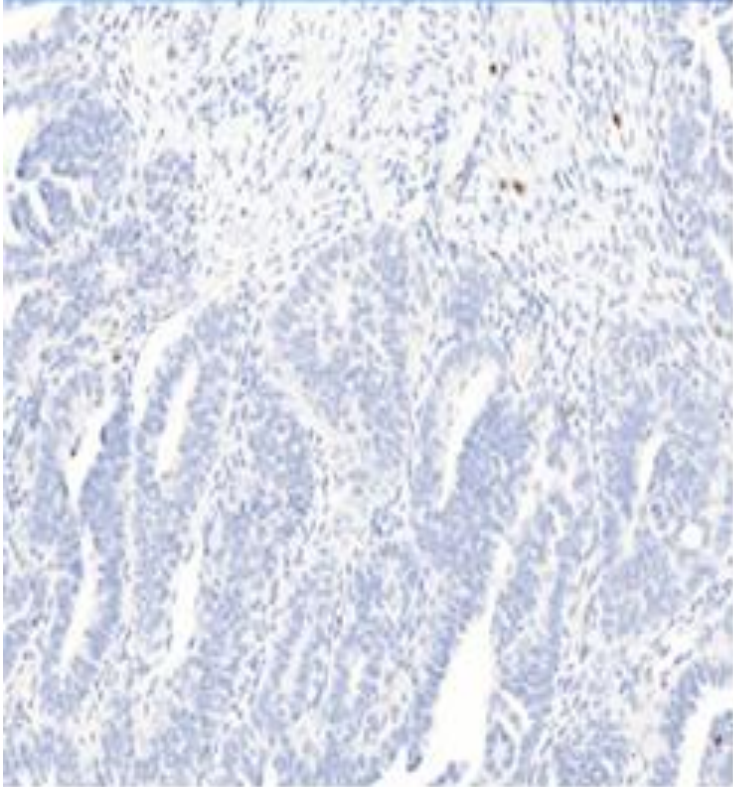
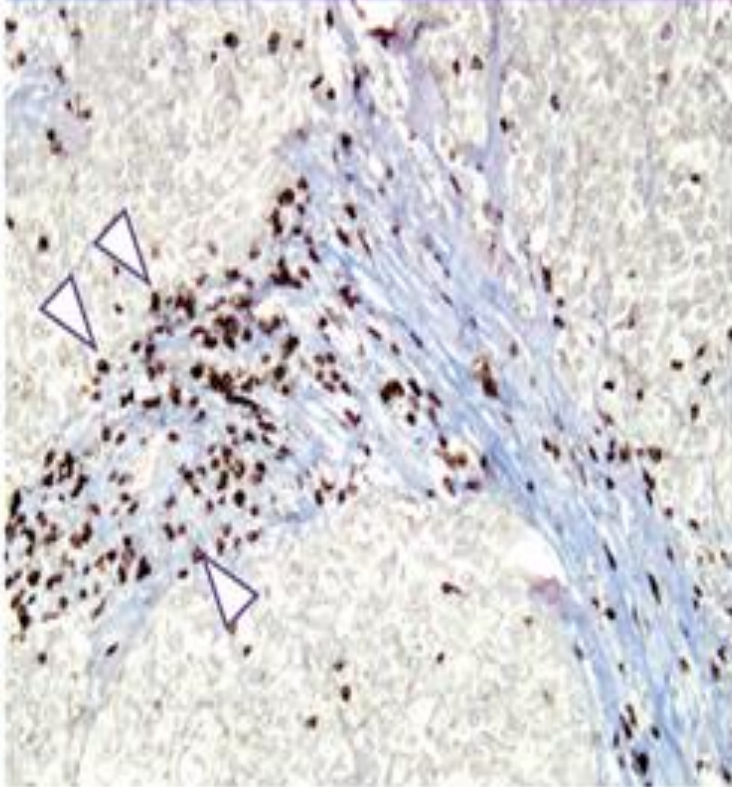
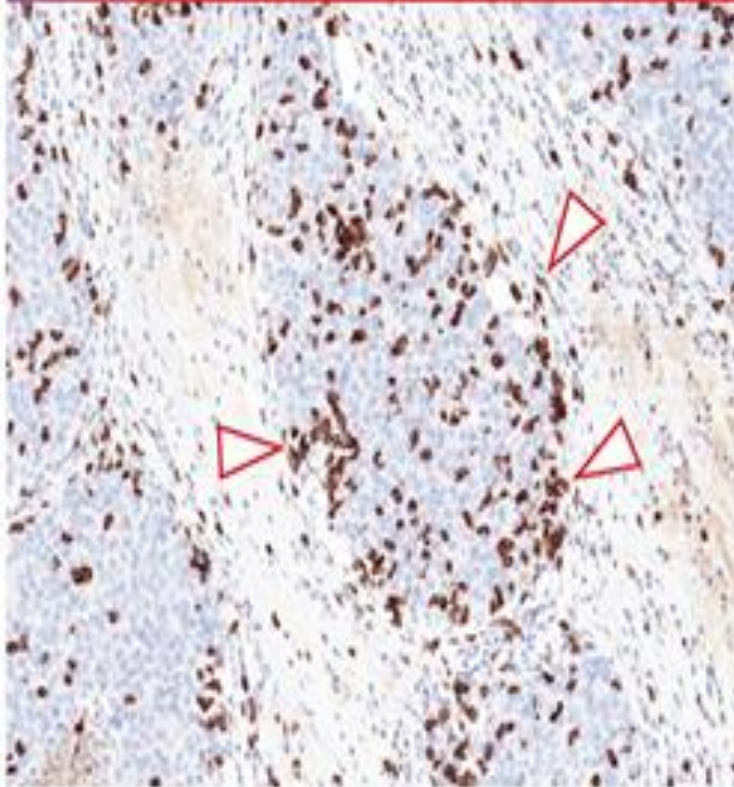
LCSB

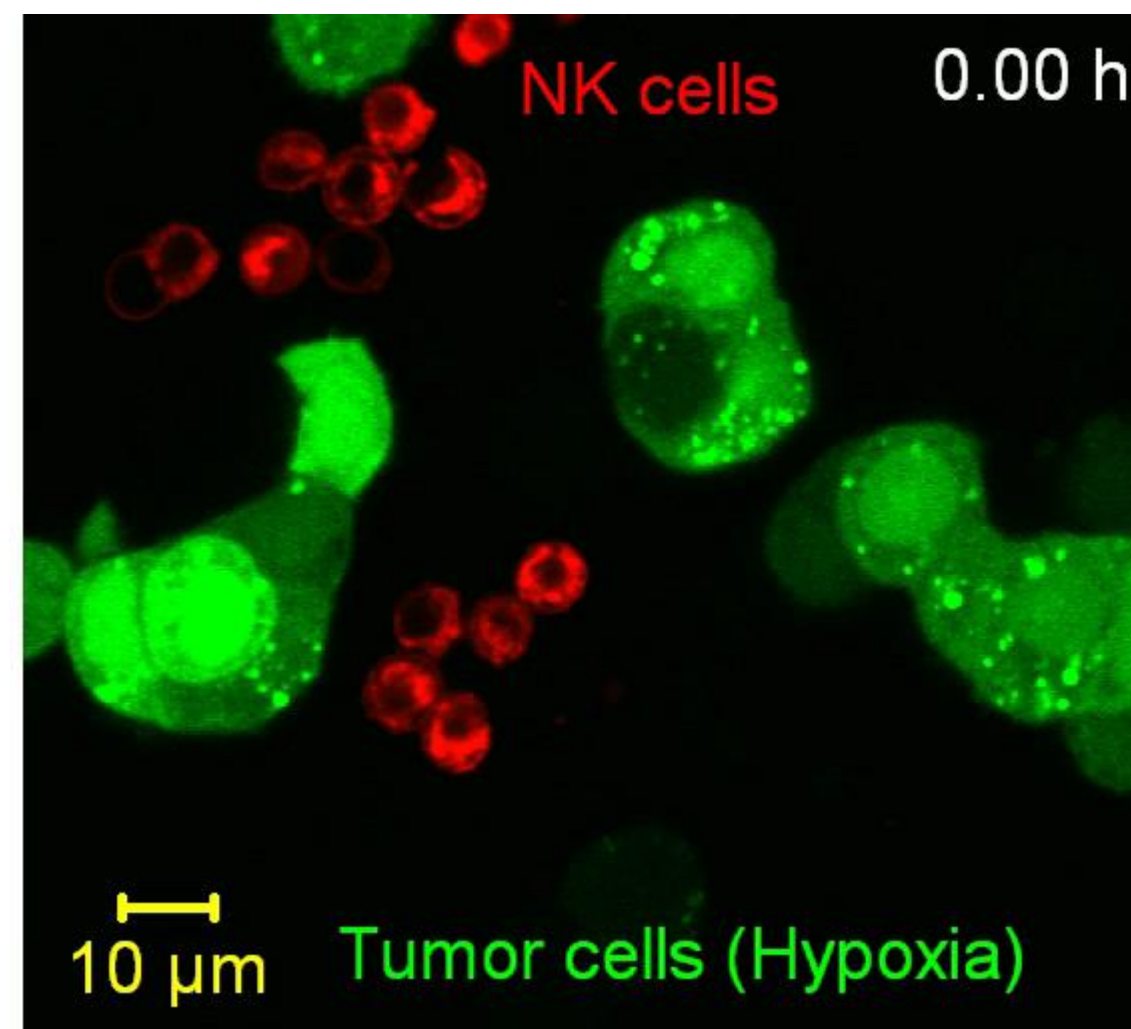
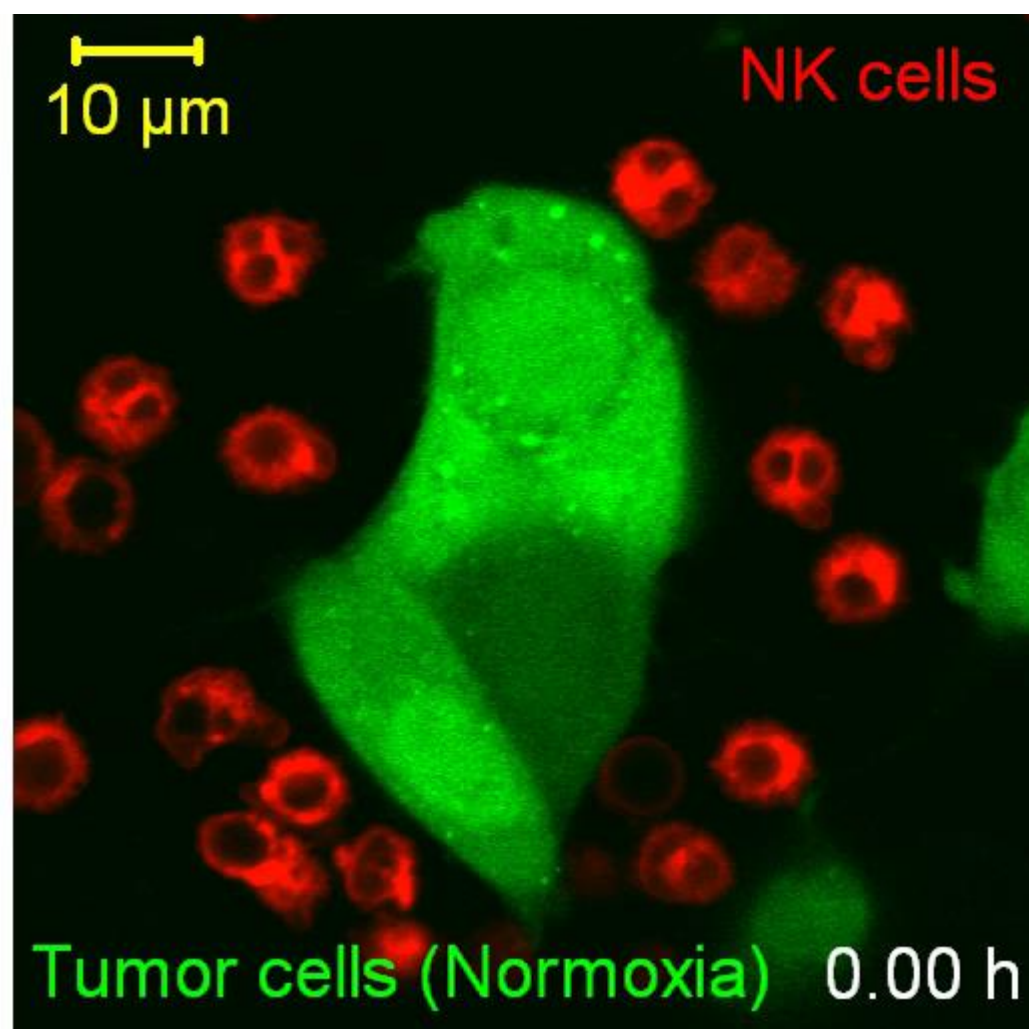


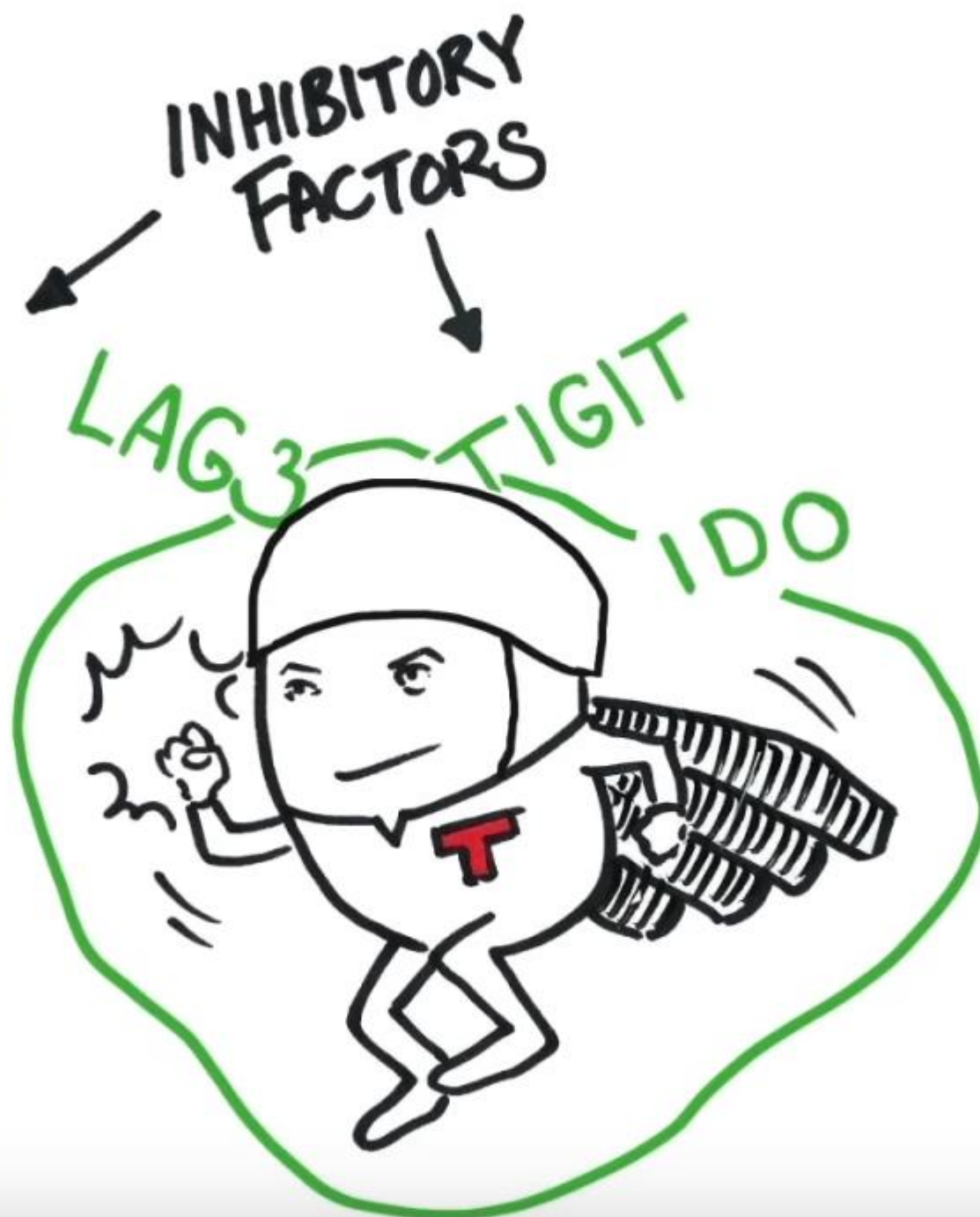
avec le soutien de :

**Fonds National de la
Recherche Luxembourg**

Trois types d'environnements tumoraux

IMMUNE DESERT	IMMUNE EXCLUDED	INFLAMED
PATTERN OF IMMUNE ACTIVITY		
T cells are absent from the tumour and the tumour microenvironment	T cells have accumulated, but are not efficiently infiltrating the tumour microenvironment*	T cells have infiltrated, but are not functioning properly†
		





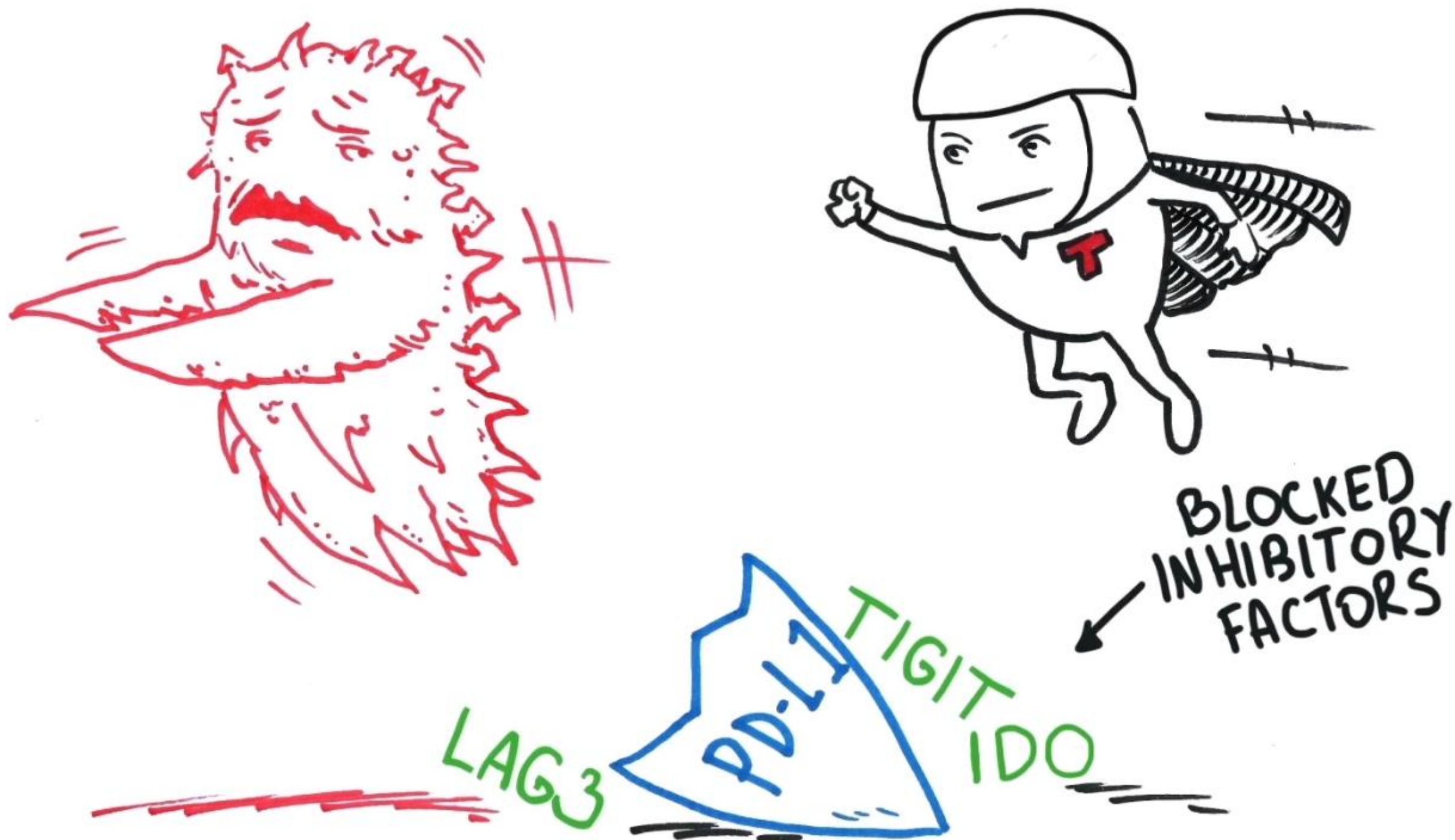
24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

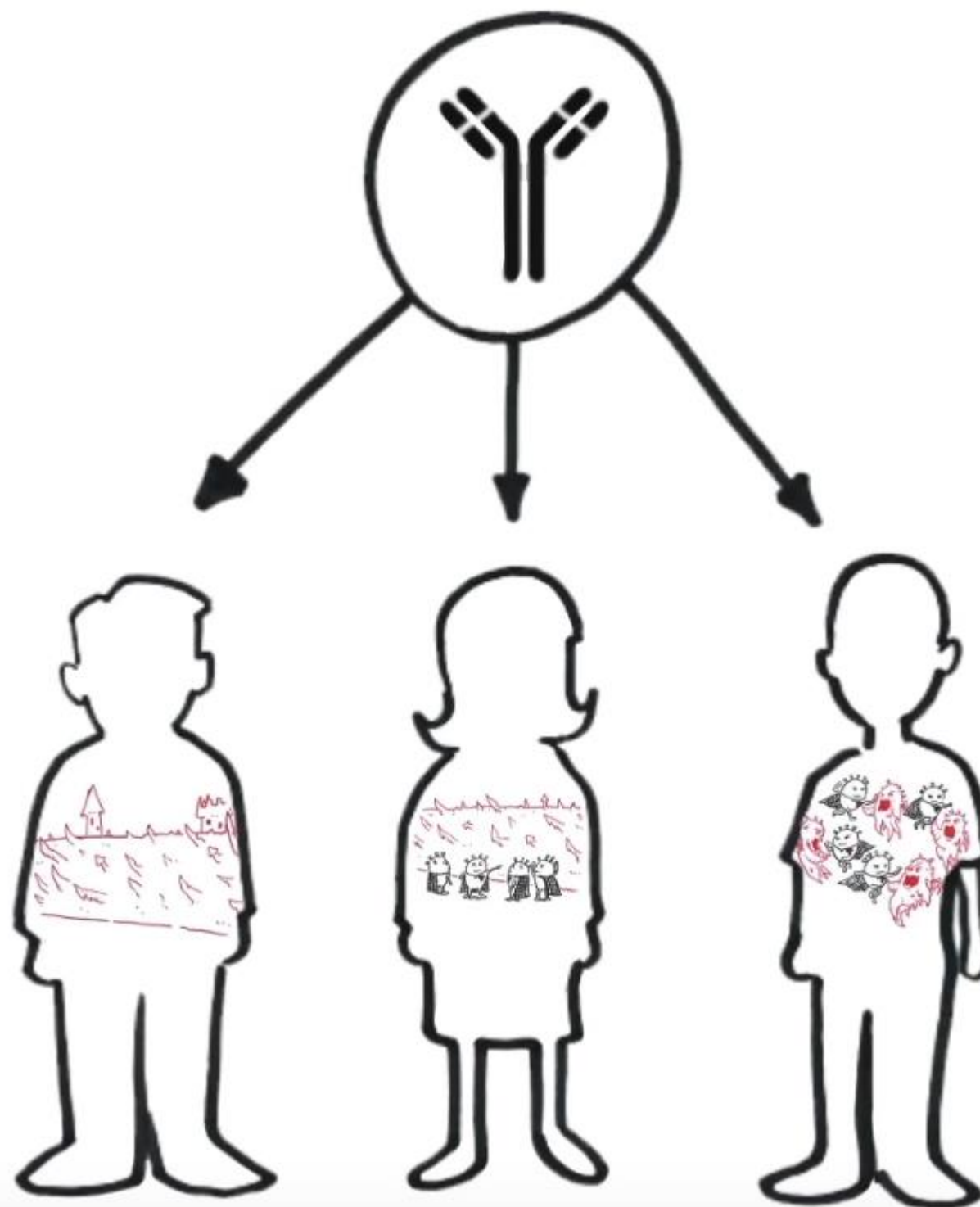
LI
LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB



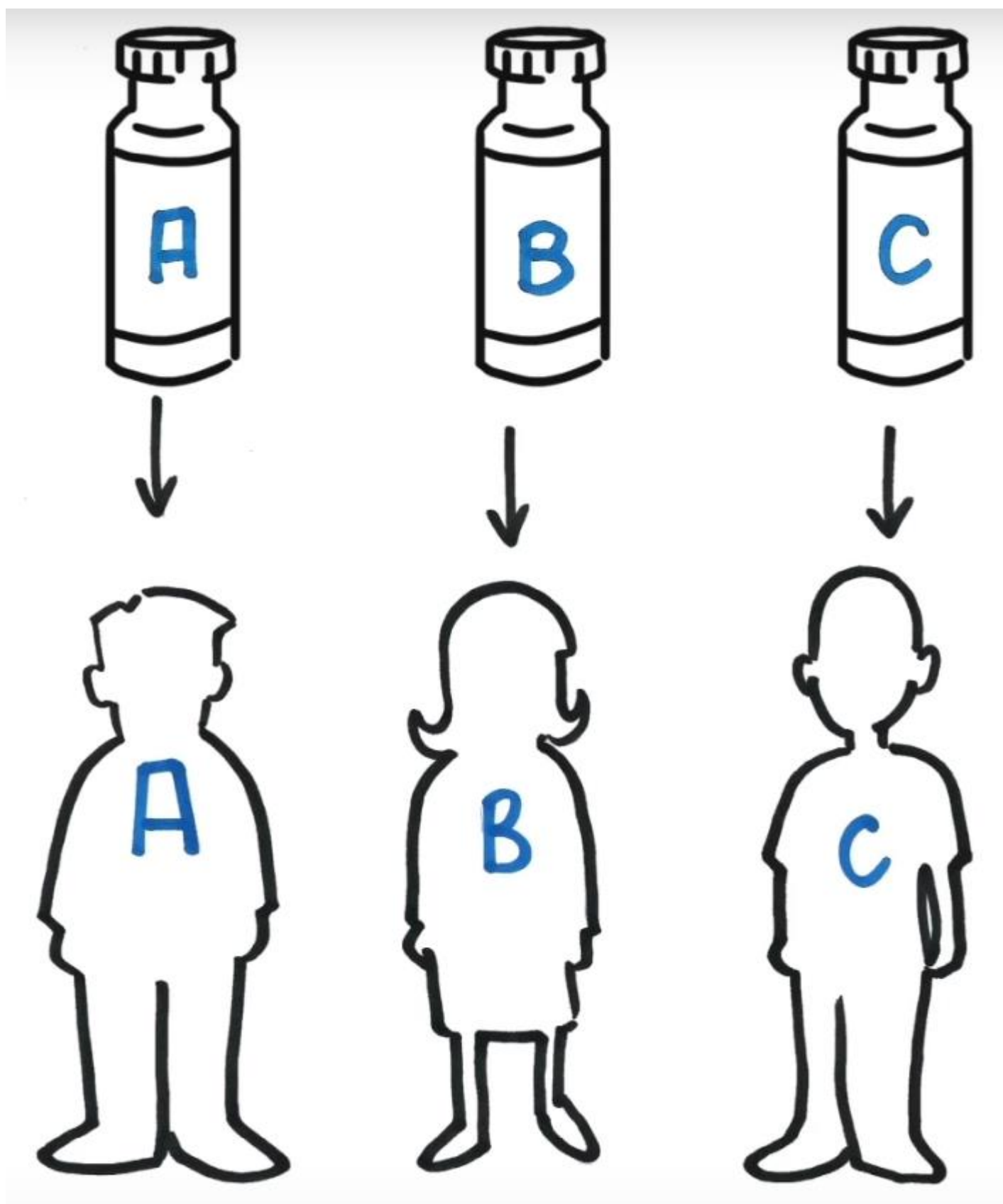
CANCER IMMUNOTHERAPY



avec le soutien de :

**Fonds National de la
Recherche Luxembourg**

Adapter le
traitement



Médecine
personnalisée

avec le soutien de :

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

LI
LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB



avec le soutien de :

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

LI LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB

avec le soutien de :

F Fonds National de la
Recherche Luxembourg

24
OCTOBRE
2018
CHL LUXEMBOURG

JOURNÉE DE
LA RECHERCHE
MÉDICALE

LI LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

CHL
Centre Hospitalier
de Luxembourg

LCSB

COMMENT CES MÉCANISMES SONT ILS UTILISÉES POUR TRAITER DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER

avec le soutien de :

Fonds National de la
Recherche Luxembourg

Les bases de l'immuno-oncologie

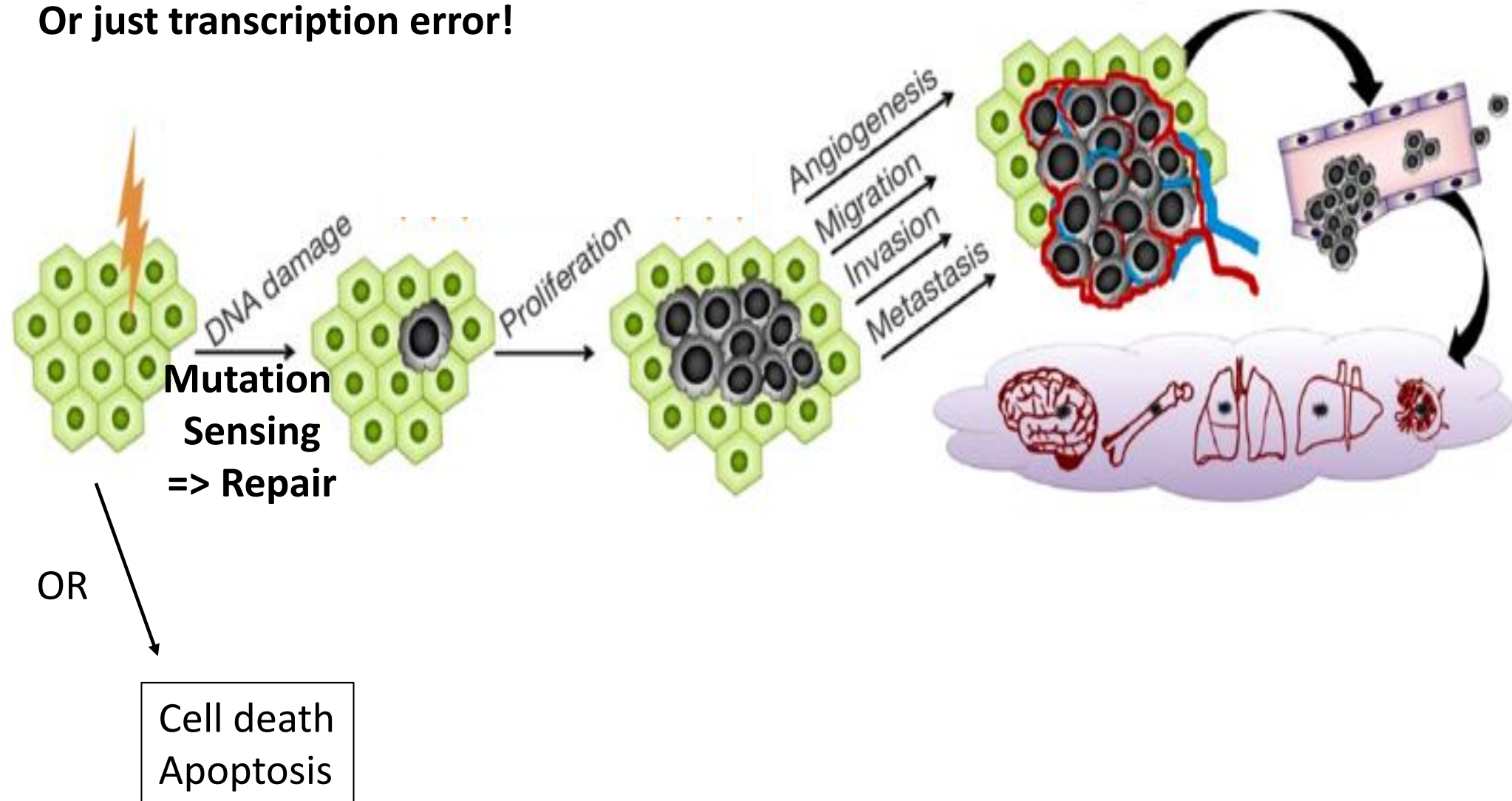
Dr Guy Berchem MD, PhD

Oncologue Médical

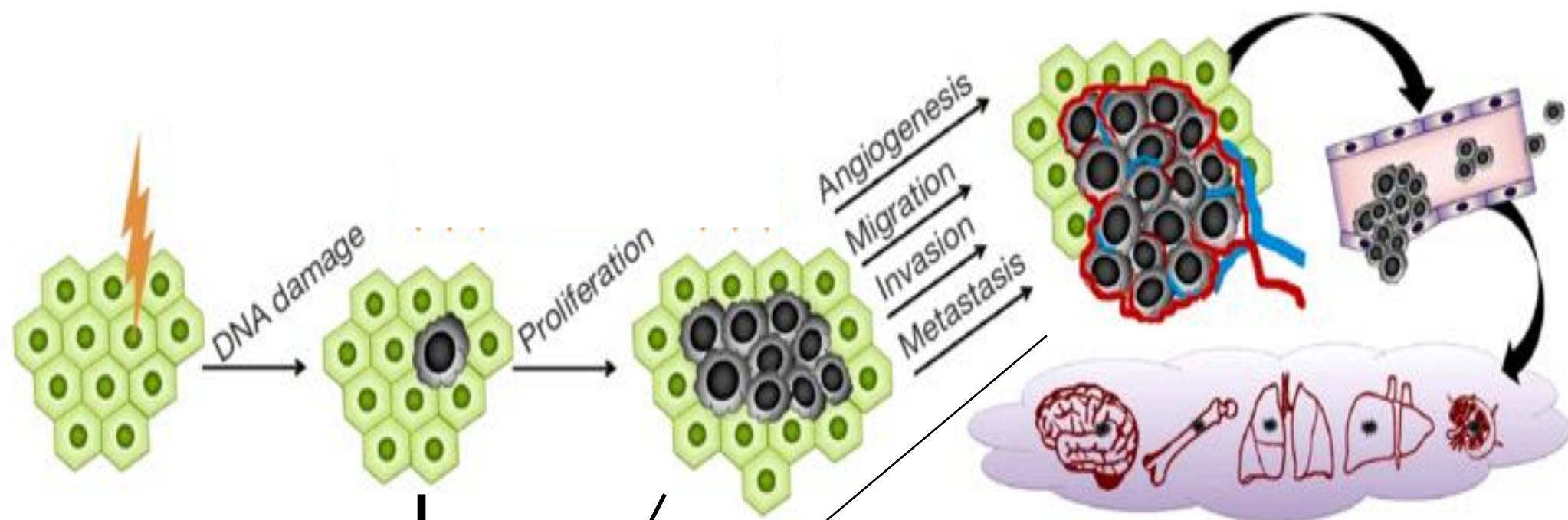
Centre Hospitalier de Luxembourg

La cellule tumorale d'où vient elle?

Chemical attack
Irradiation
Or just transcription error!



Le cancer et le système immunitaire...



Ici, la cellule
Cancéreuse

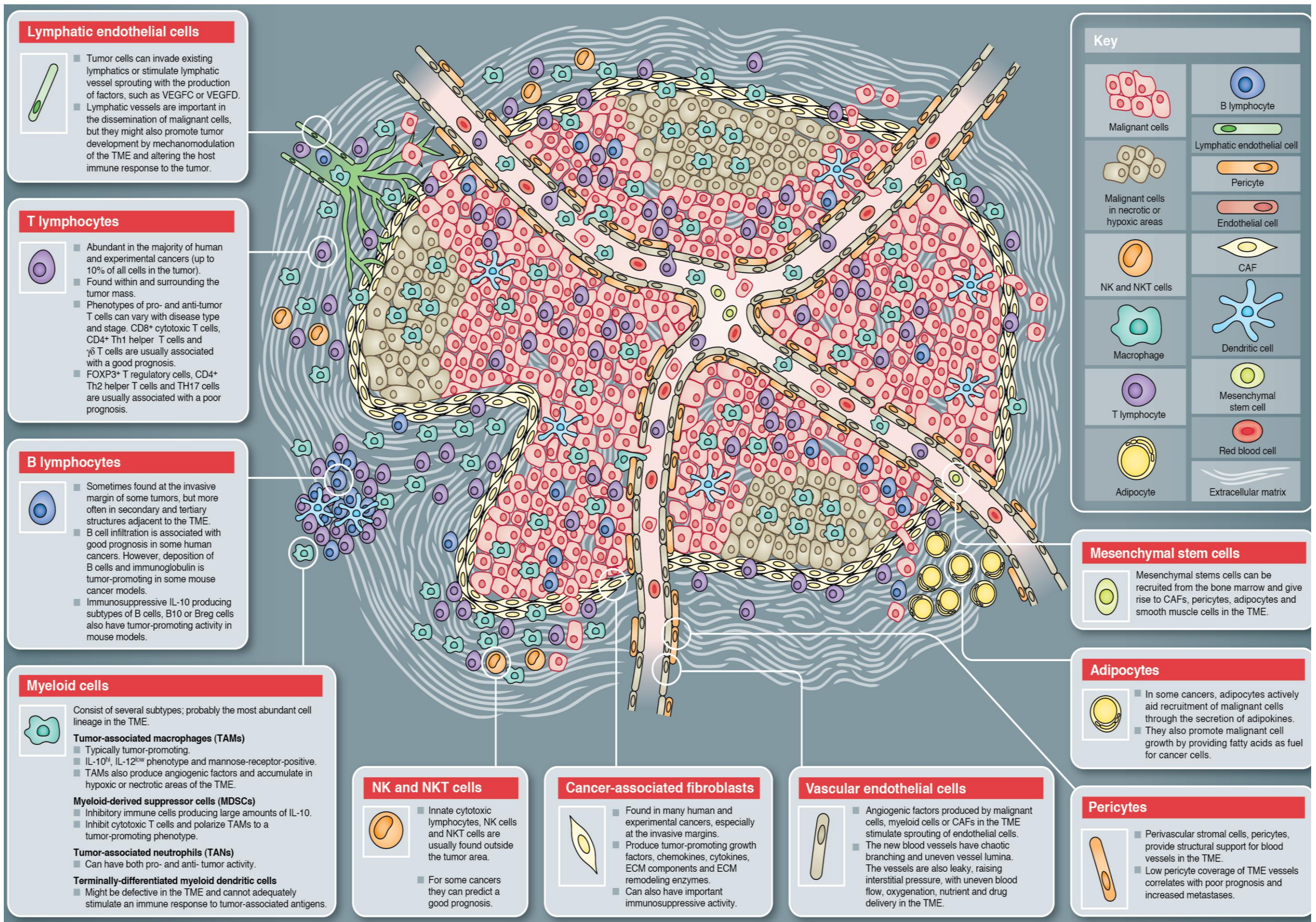
perd son HLA (99% cas)



Cellule tuée par système immunitaire

Mais maintenant, c'est quoi le système immunitaire dans ce contexte?

La complexité du Microenvironnement tumoral

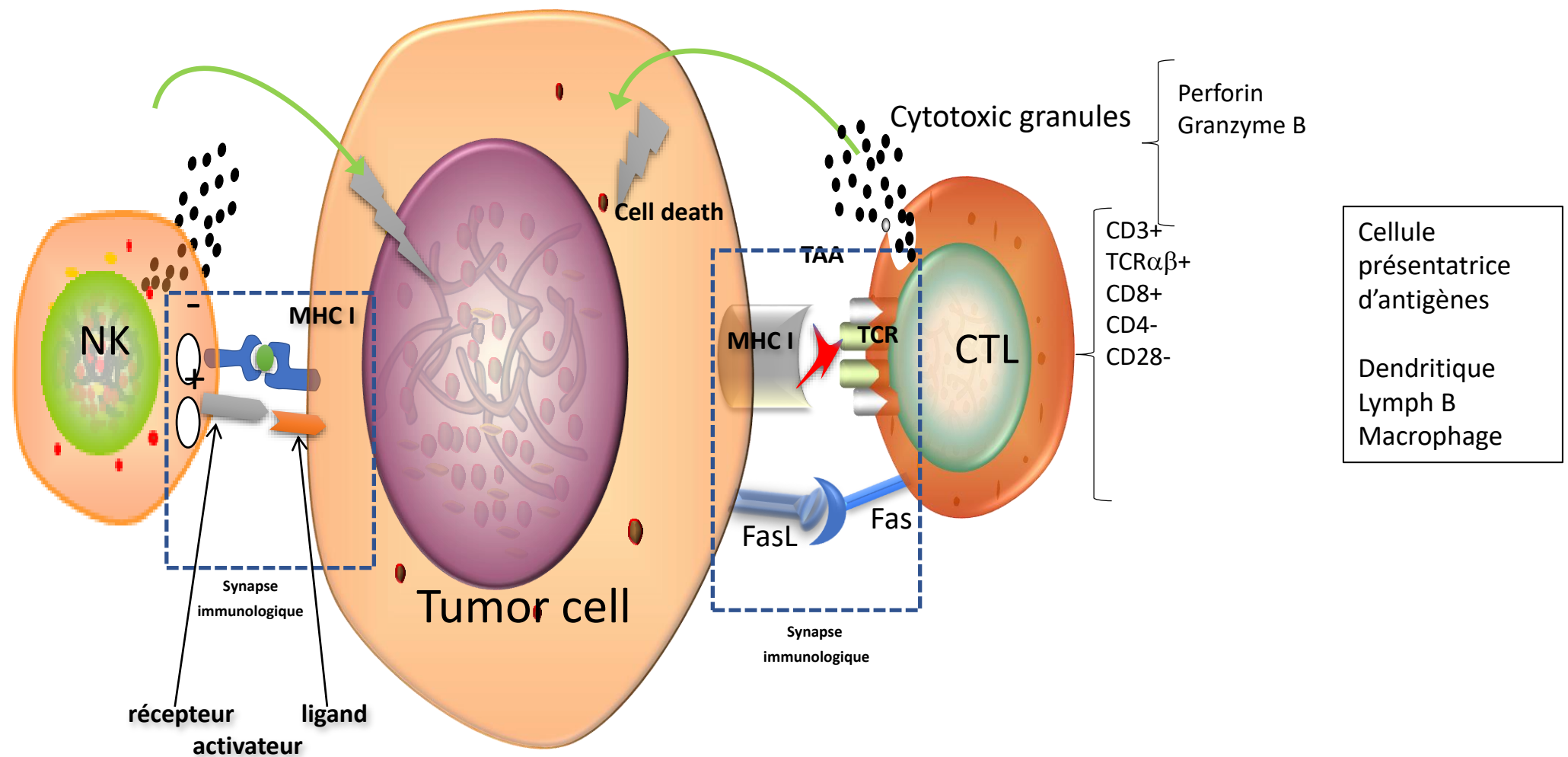


Comment toutes ces cellules nous défendent
elles contre les infections et le cancer?

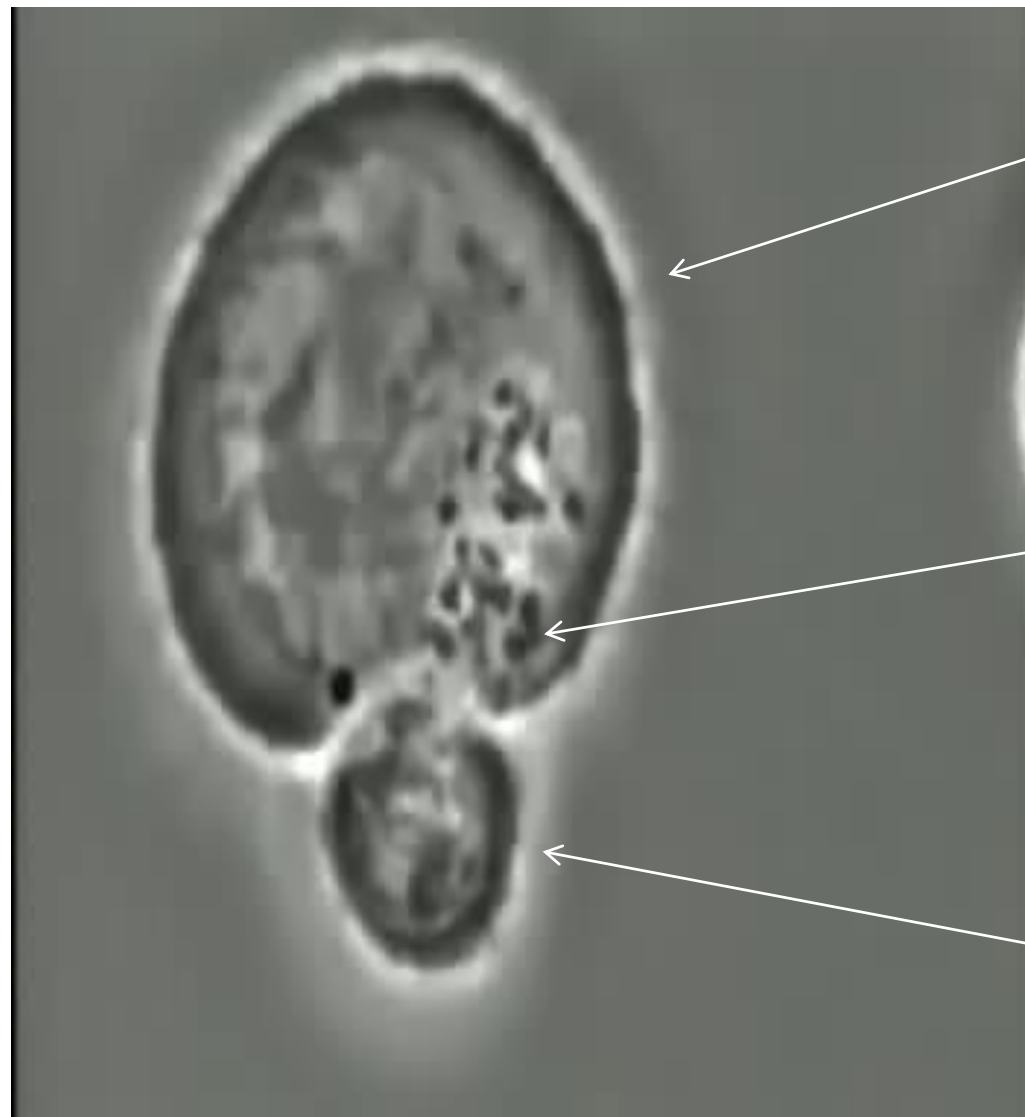
Coopération entre le système immunitaire inné et adaptatif dans le contrôle des cellules tumorales

Système immunitaire inné

Système immunitaire adaptatif



Cytotoxicité T (CTL)



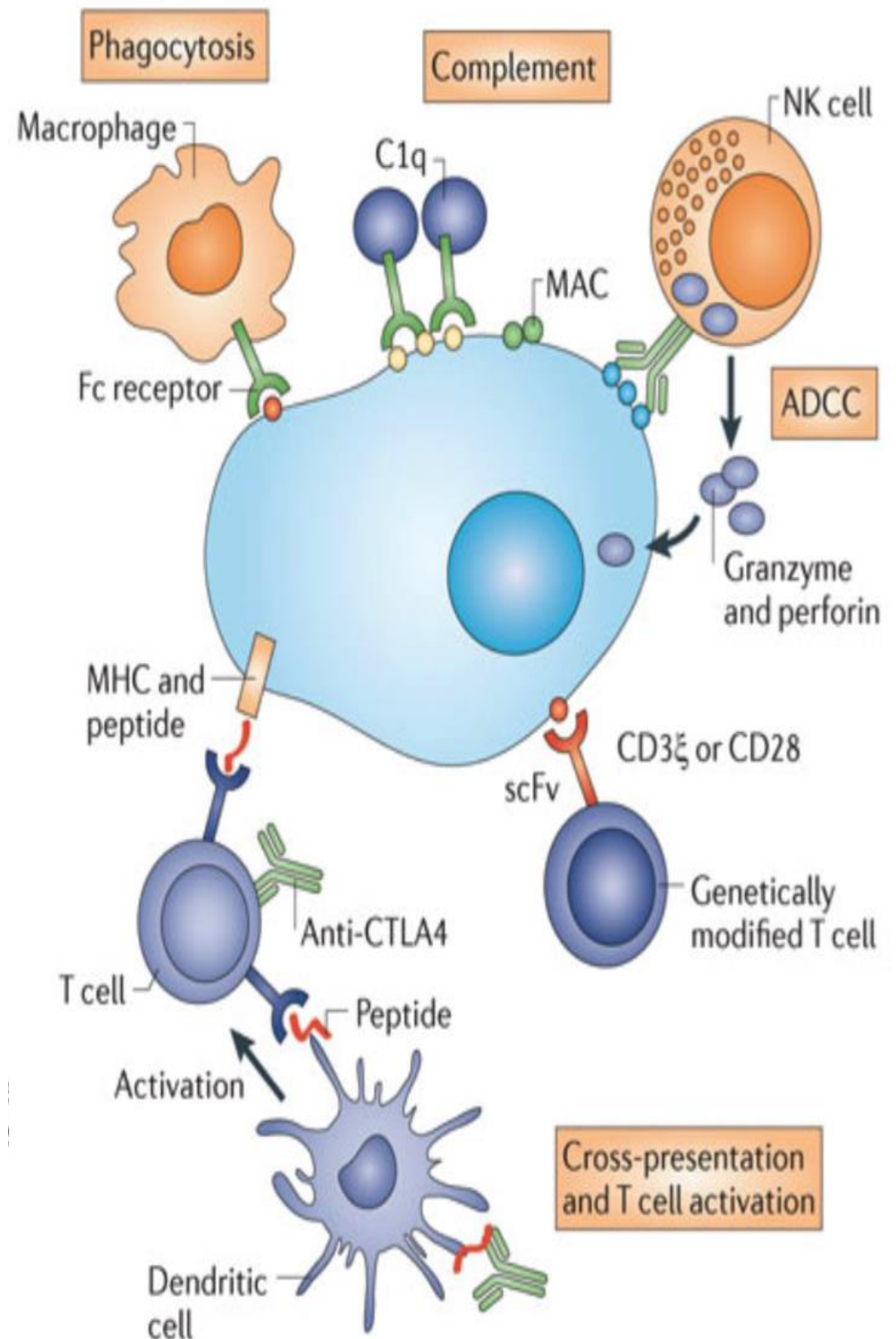
Cellule tumorale

Granule cytotoxique
avec Perforine et
Granzyme B

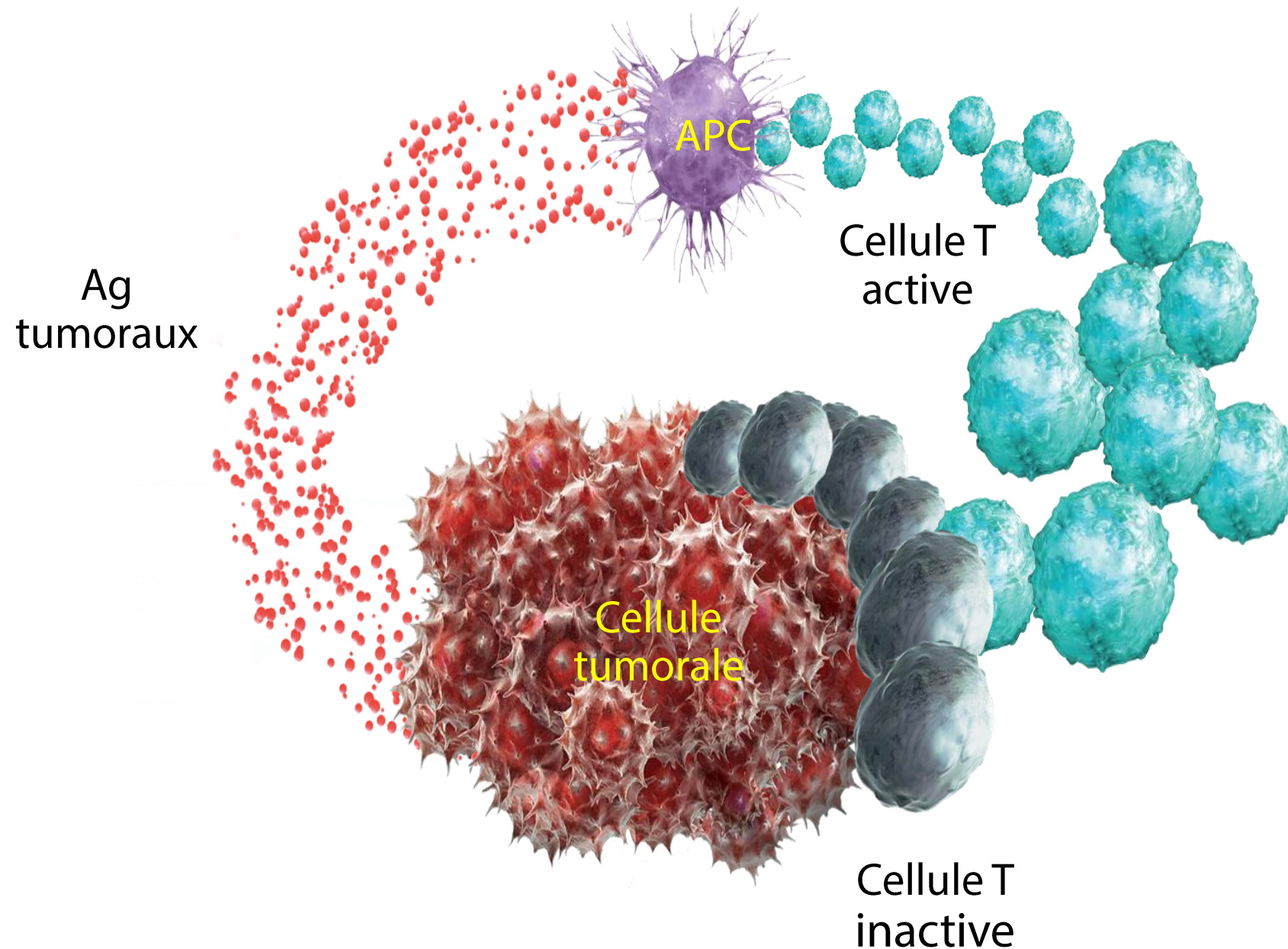
Cellule T

En résumé:

Moyens du système immunitaire de tuer les cellules tumorales



Mais en réalité cela ne fonctionne plus bien quand la tumeur est installée.



Pourquoi?

APC, antigen-presenting cell.

1. Gajewski TF et al. *Nat Immunol.* 2013;14(10):1014-1022.

2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-264.

3. Vesely MD et al. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-271.

Comment fonctionnent les nouveaux inhibiteurs des Checkpoint?

Ipilimumab (Yervoy)
Nivolumab (Opdivo),
Pembrolizumab (Keytruda)
Atezolizumab (Tecentriq)

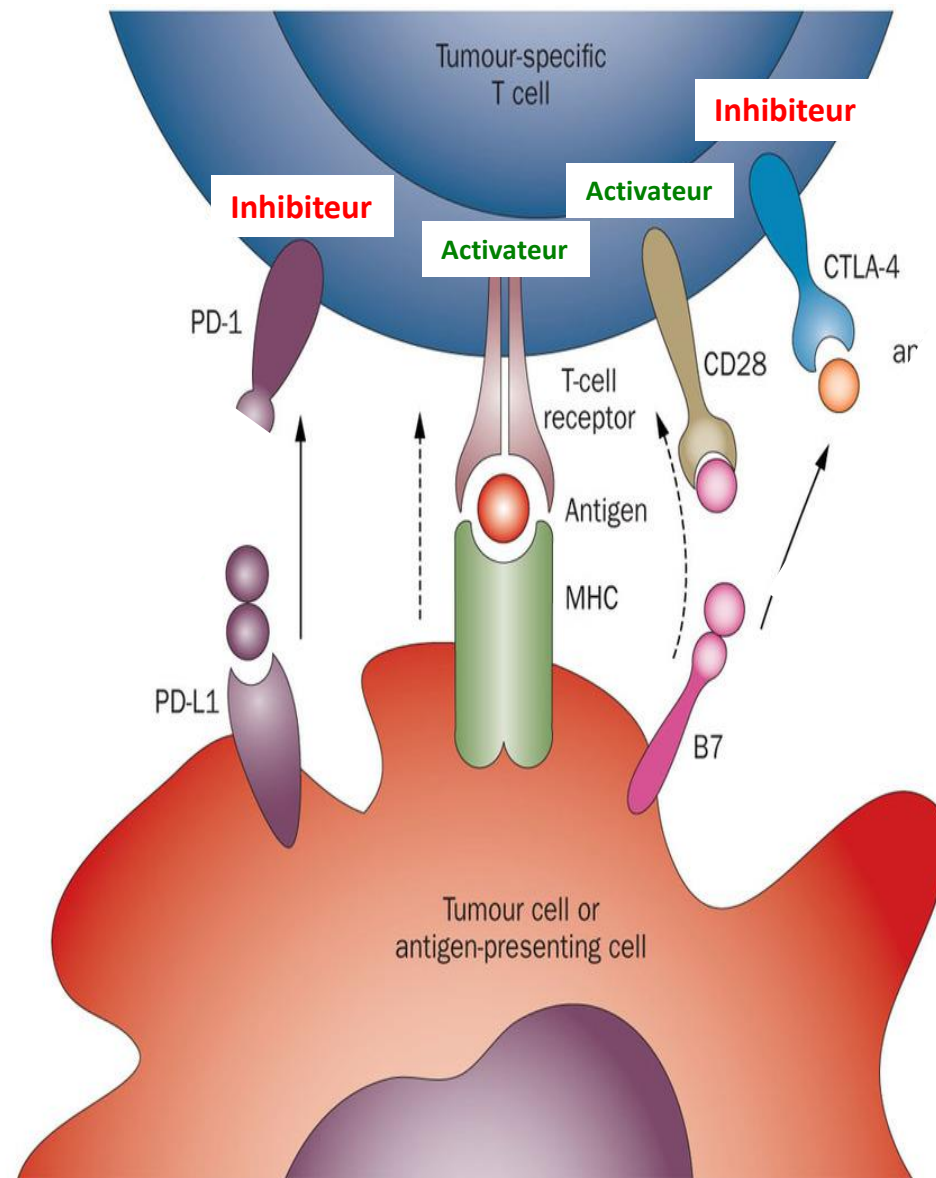
...

Pour que les lymphocytes n'attaquent pas les cellules normales il faut un frein....

C'est quoi un Checkpoint?

**Nivolumab
(Opdivo)
Pembrolizumab
(Keytruda)**

**Atezolizumab
(Tecentriq)**



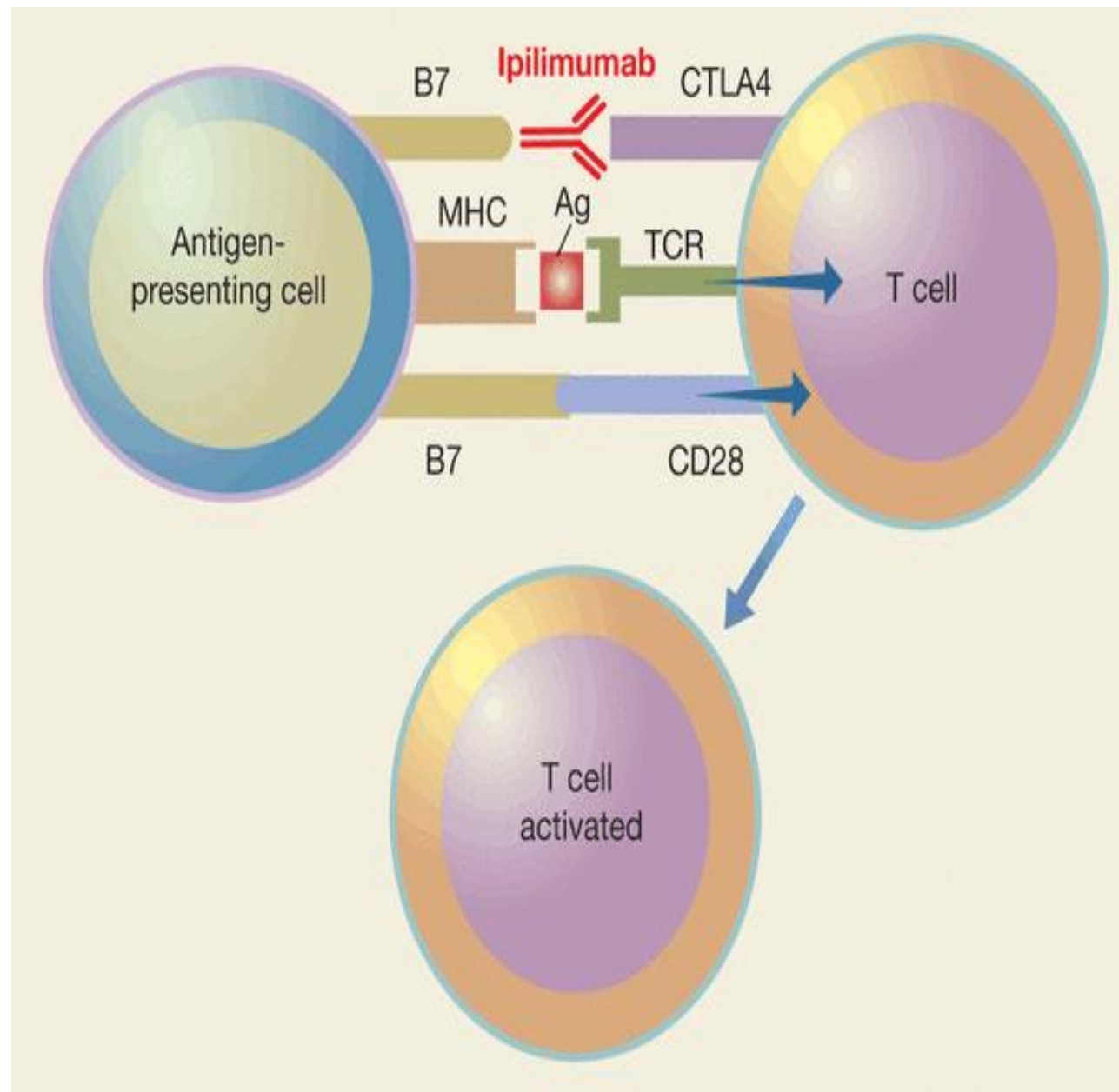
**Ipilimumab
(Yervoy)**

Prix Nobel de Médecine en 2018

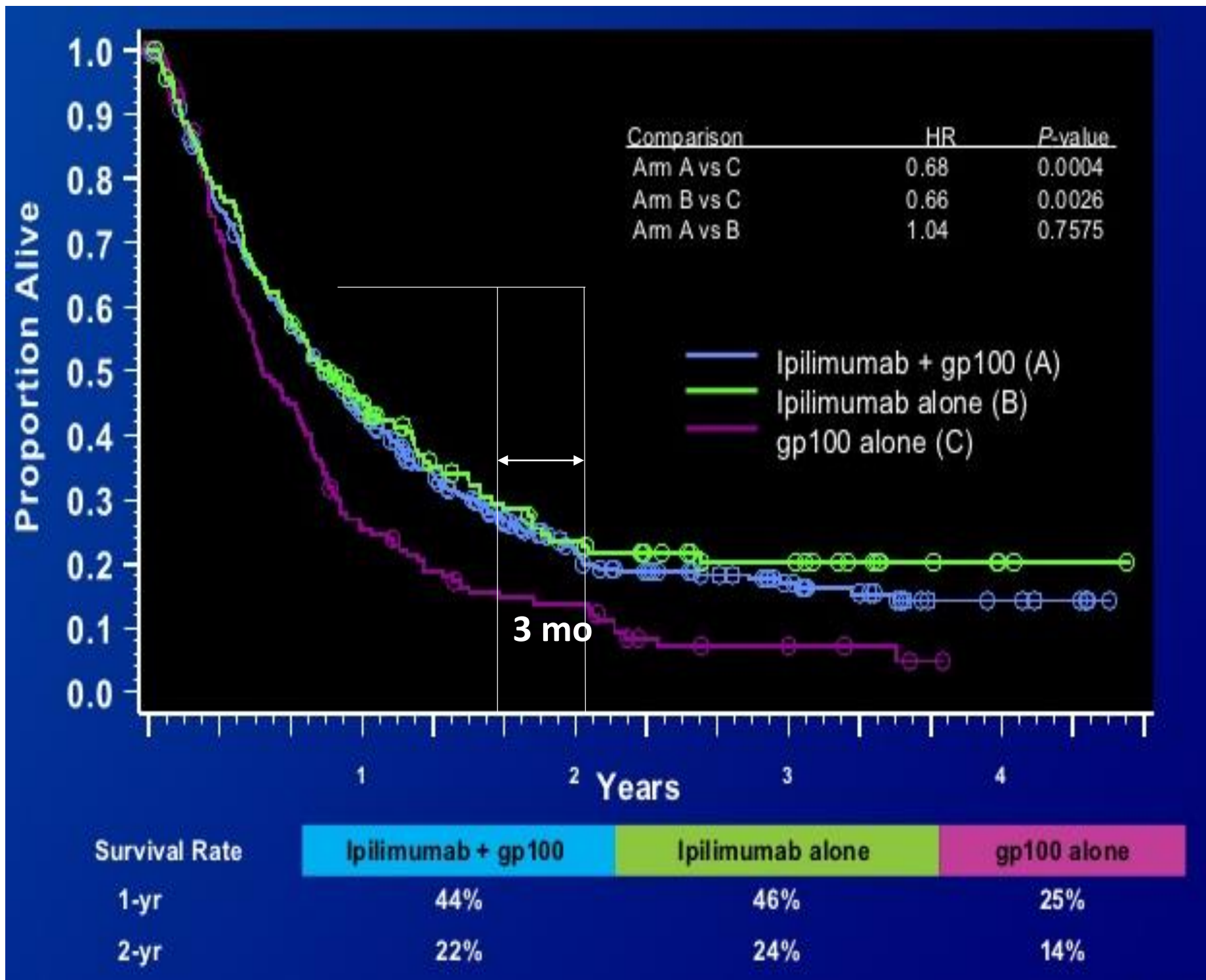


Ipilimumab (Yervoy) anti CTLA4

- Premier anticorps ciblant une molécule du checkpoint (CTLA4)
- Étudié dans le mélanome



Ipilimumab, le premier médicament a montrer un avantage de survie dans le mélanome métastatique



Très peu de réponses !!!

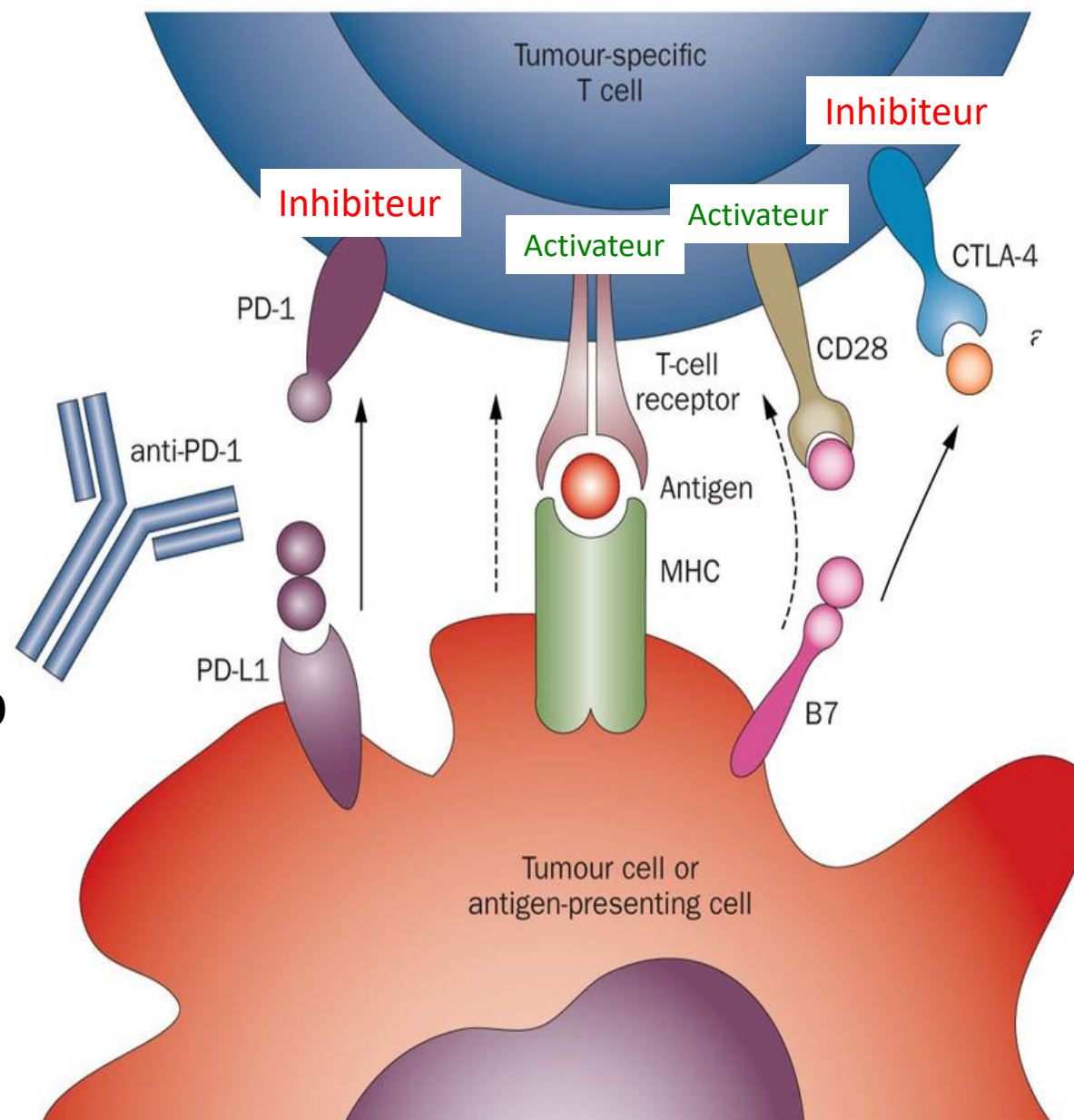
Effets secondaires de grade 3 et 4

Adverse Event*	Ipilimumab + gp100 (n = 380)		Ipilimumab + placebo (n = 131)		gp100 + placebo (n = 132)	
	Gr 3	Gr 4	Gr 3	Gr 4	Gr 3	Gr 4
Any drug-related event	16.3%	1.1%	19.1%	3.8%	11.4%	0
Diarrhea	4.2%	0.3%	5.3%	0	0.8%	0
Fatigue	5.0%	0	6.9%	0	3.0%	0
Anemia	2.9%	0	3.1%	0	8.3%	0
Any immune-related event	9.7%	0.5%	12.2%	2.3%	3.0%	0

Anti PD1

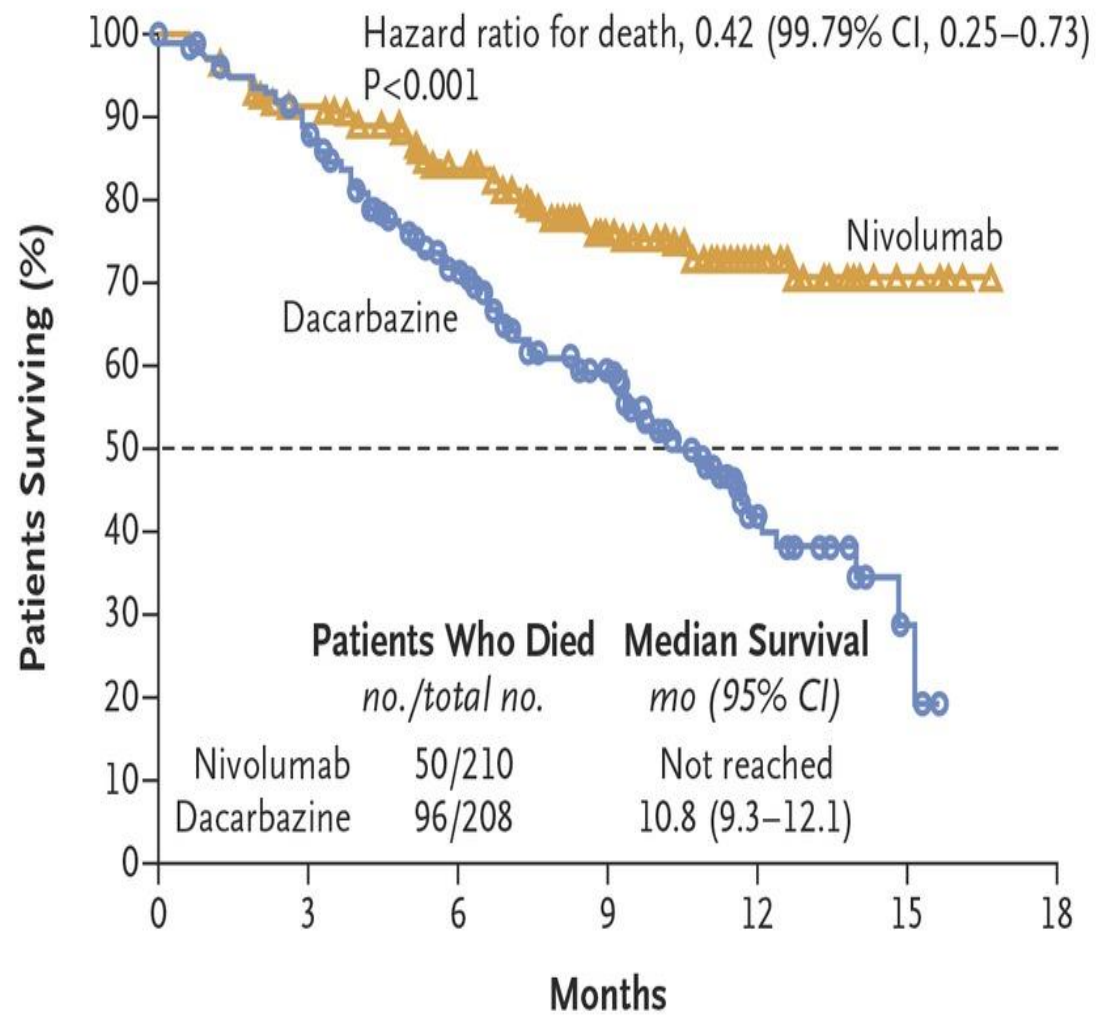
- Pembrolizumab (Optivo) et Nivolumab (Keytruda)

Nivolumab
(Opdivo)
Pembrolizumab
(Keytruda)



Nivolumab (anti PD-1)

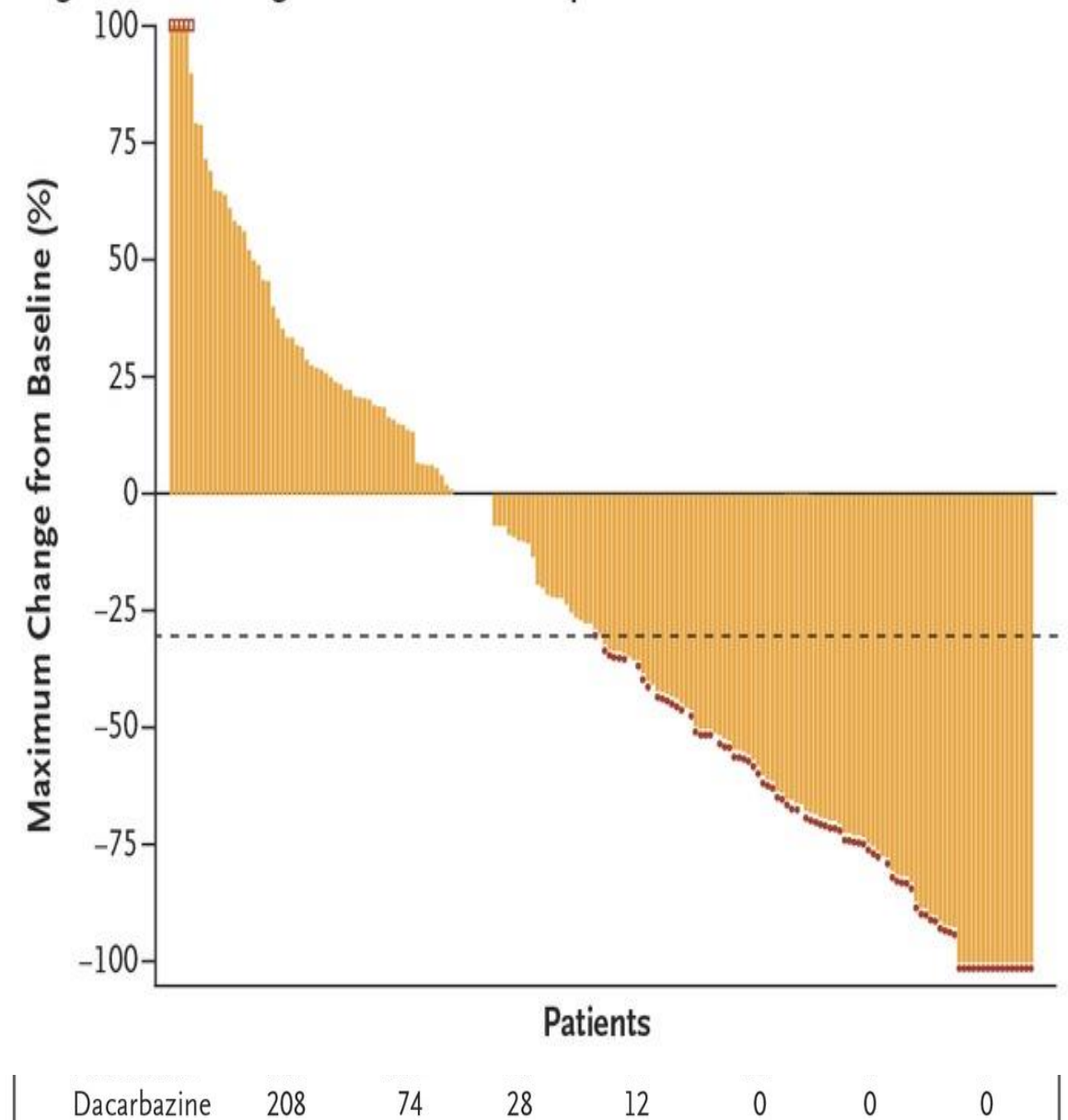
A Overall Survival



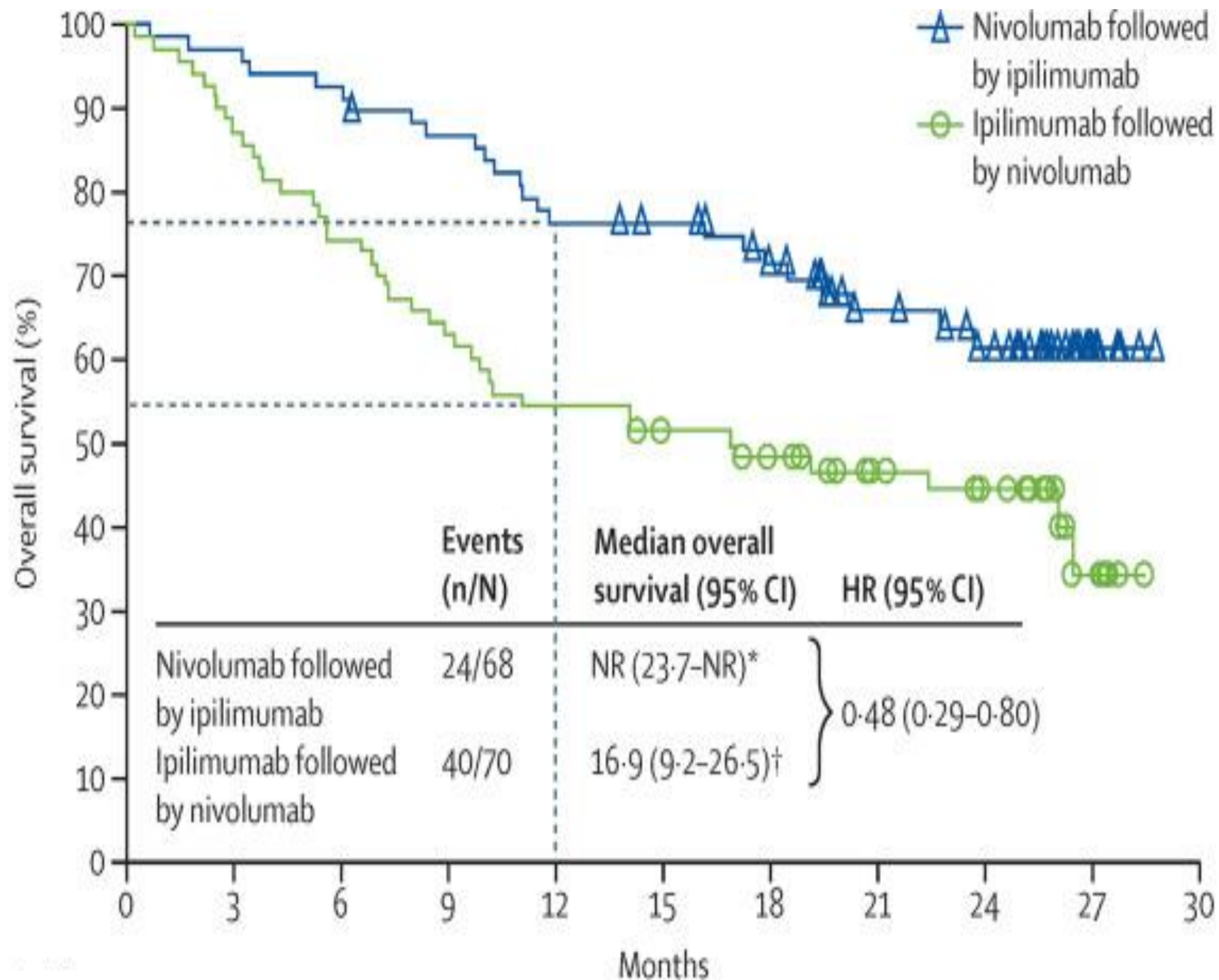
No. at Risk

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

A Target-Lesion Change in Nivolumab Group

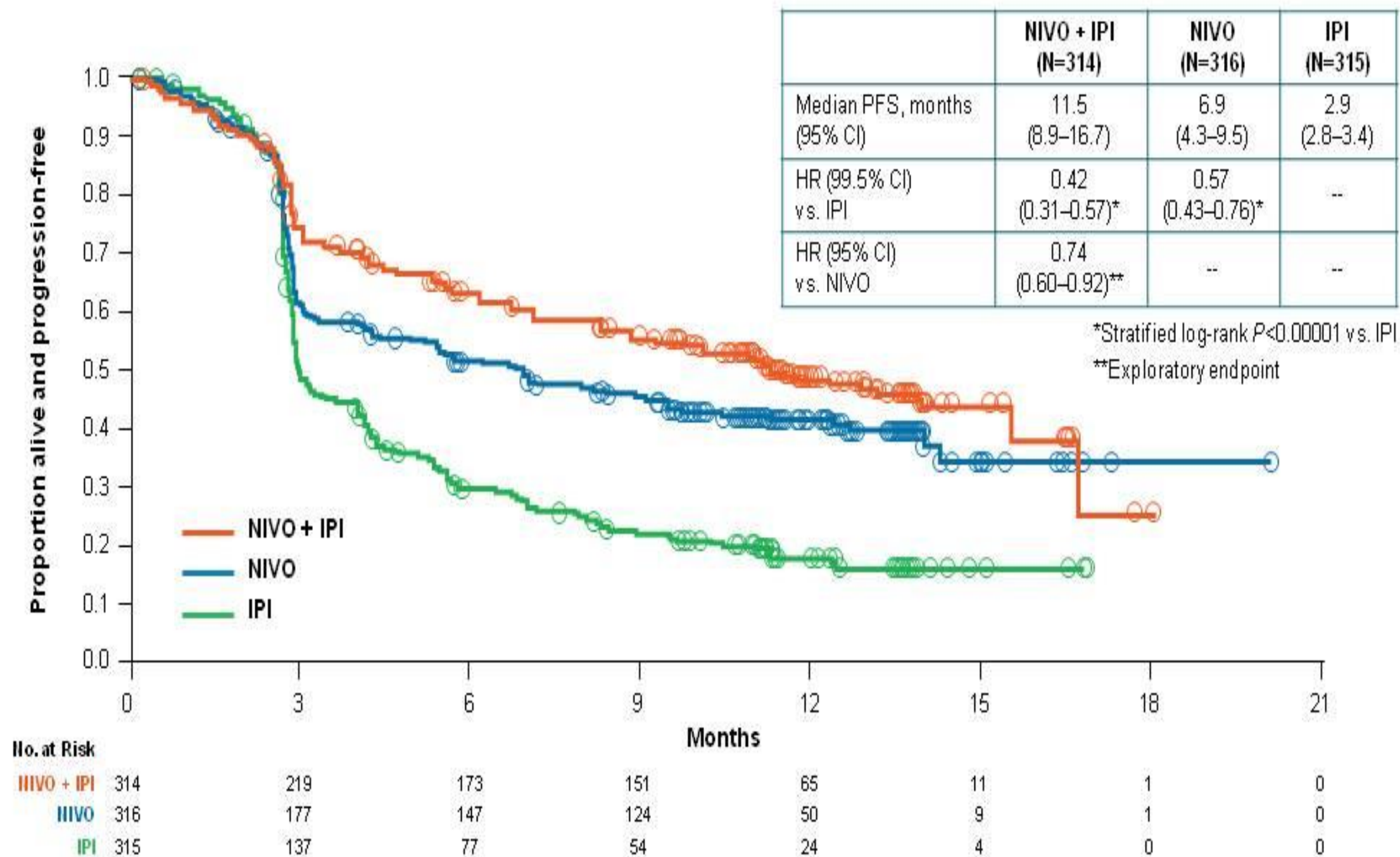


Nivolumab vs Ipilimumab



Nivolumab dans le mélanome avancé

PFS (Intent-to-Treat)



Response to Treatment

	NIVO + IPI (N=314)	NIVO (N=316)	IPI (N=315)
ORR, % (95% CI)*	57.6 (52.0–63.2)	43.7 (38.1–49.3)	19.0 (14.9–23.8)
Two-sided <i>P</i> value vs IPI	<0.001	<0.001	--
Best overall response — %			
Complete response	11.5	8.9	2.2
Partial response	46.2	34.8	16.8
Stable disease	13.1	10.8	21.9
Progressive disease	22.6	37.7	48.9
Unknown	6.7	7.9	10.2
Duration of response (months)			
Median (95% CI)	NR (13.1, NR)	NR (11.7, NR)	NR (6.9, NR)

*By RECIST v1.1.

NR, not reached.

Un exemple patient

Patiente de 58 ans, extensivement prétraitée qui avait fait une réponse (et une hypophysite) préalable sur ipilimumab...

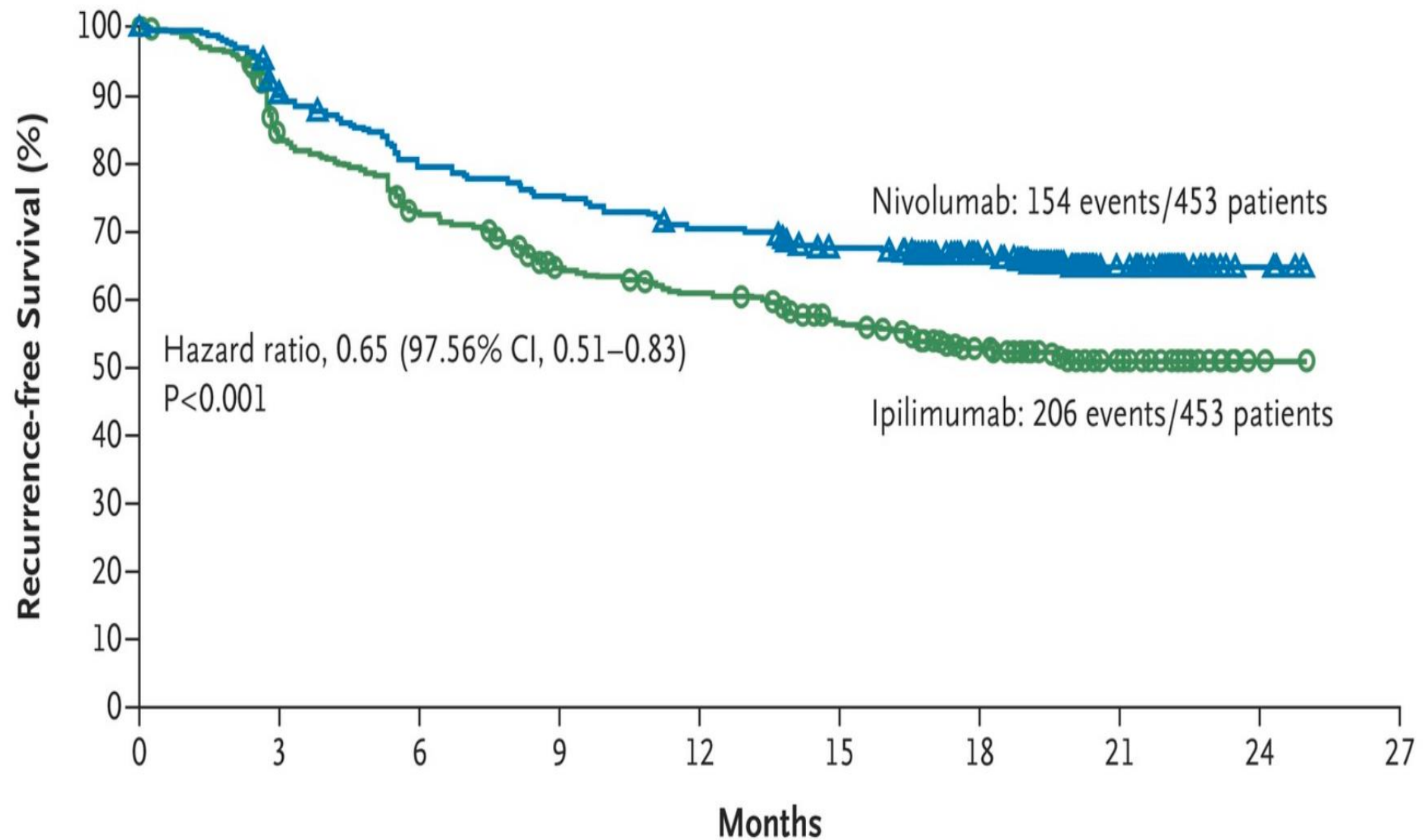


T 0

T 3 mois

Mélanome adjuvant !!!

A Intention-to-Treat Population



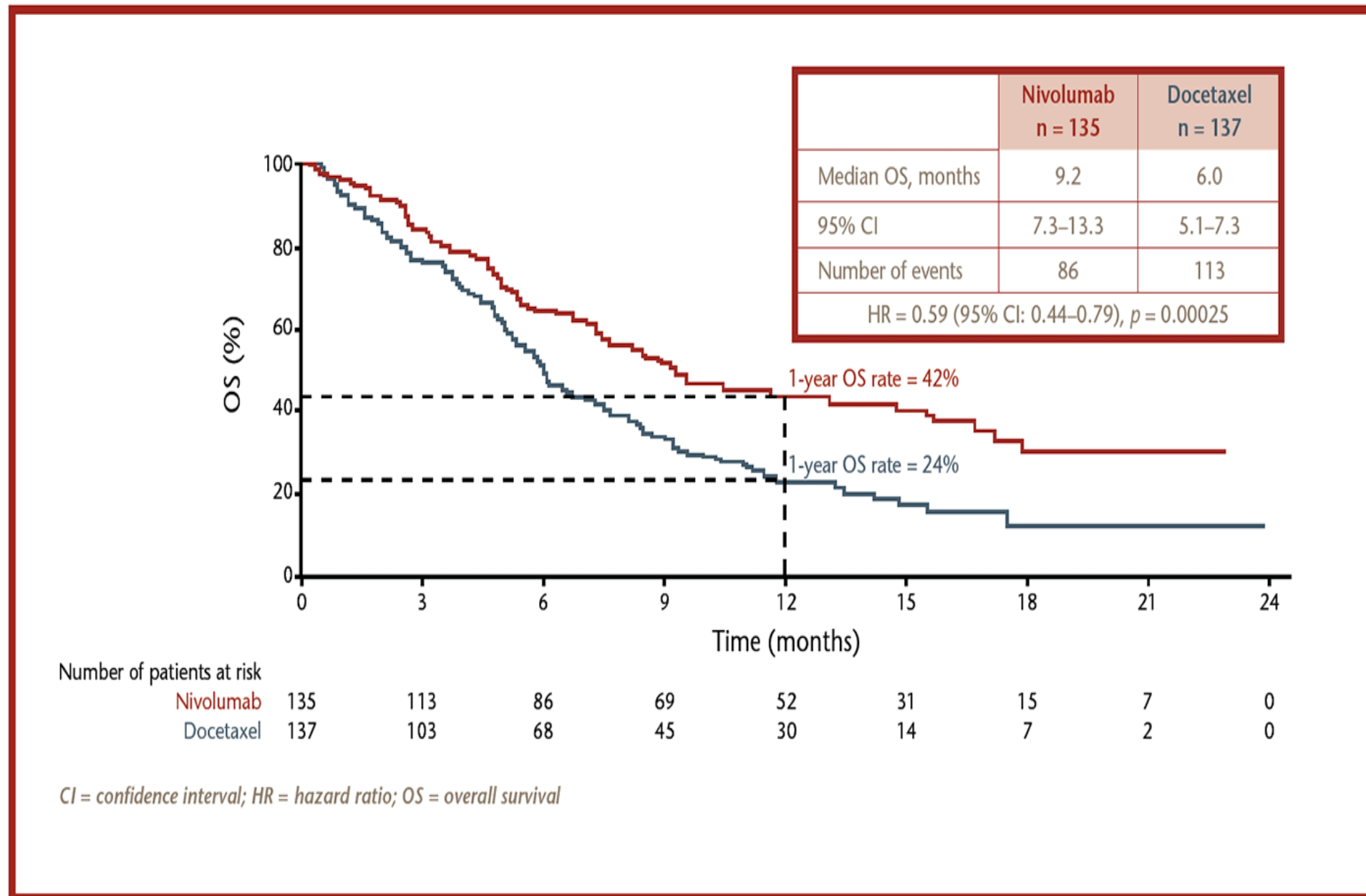
No. at Risk

Nivolumab	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
Ipilimumab	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

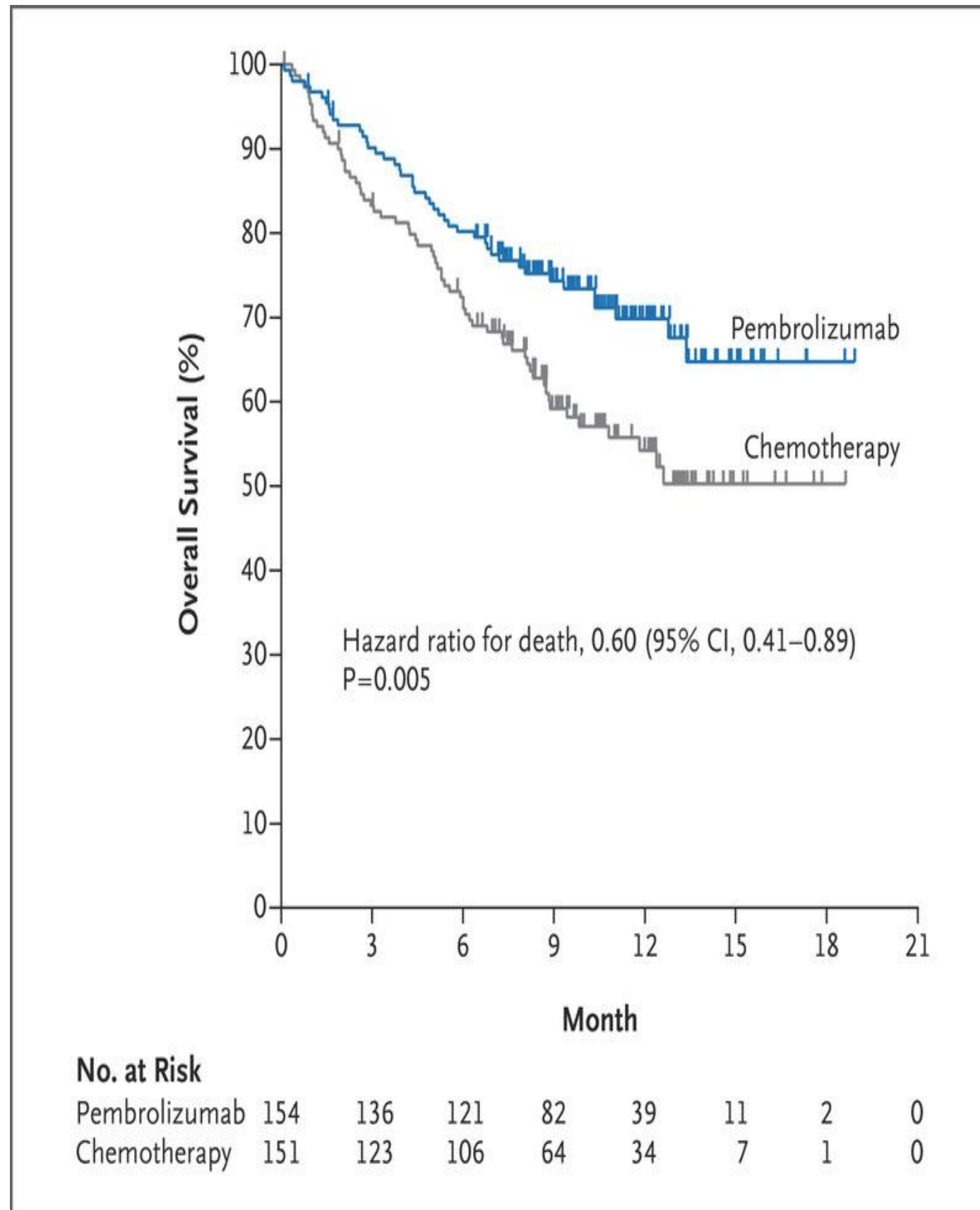
Qu'en est il du cancer du poumon?

Nivolumab en 2^{ème} ligne....

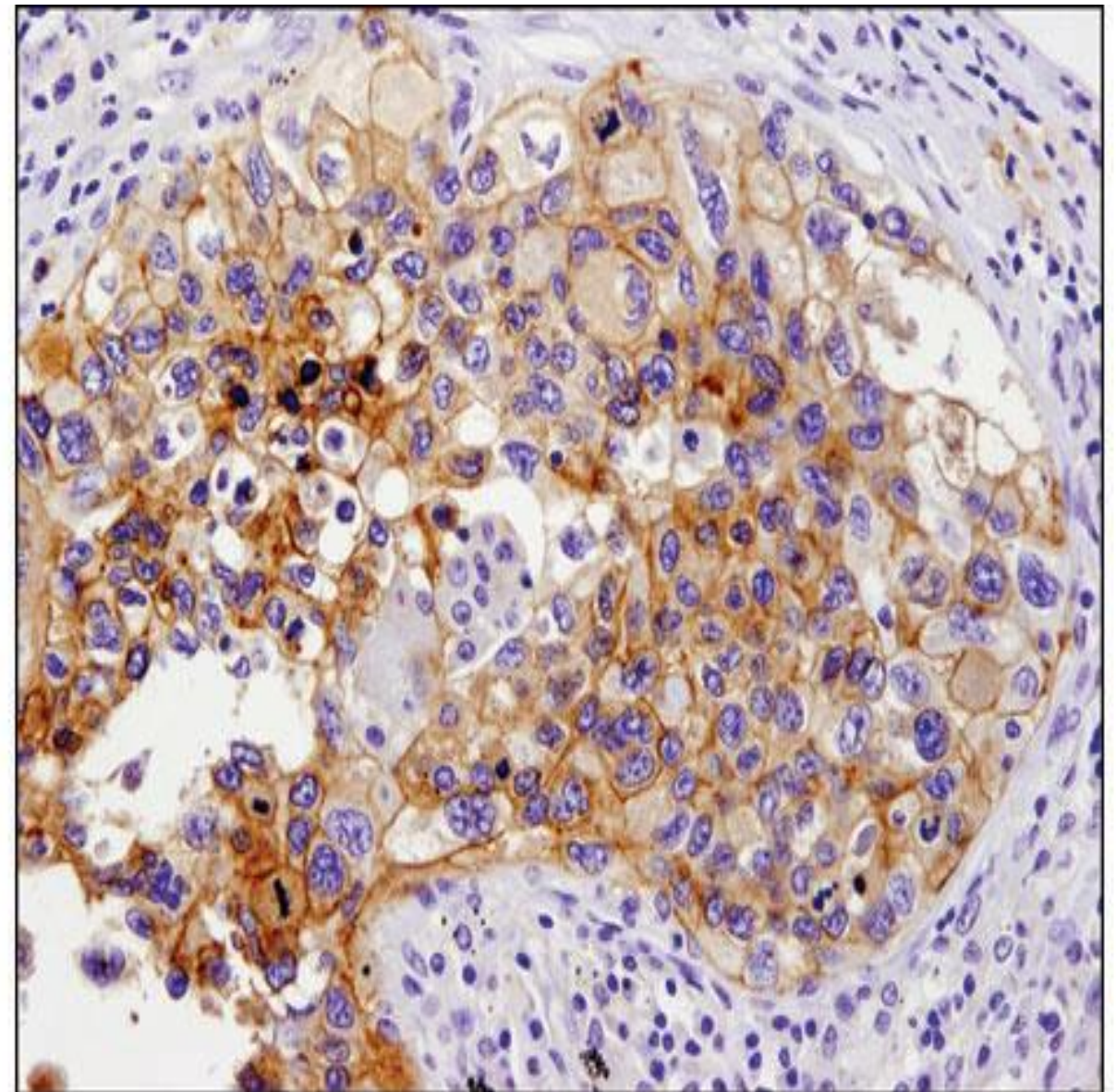
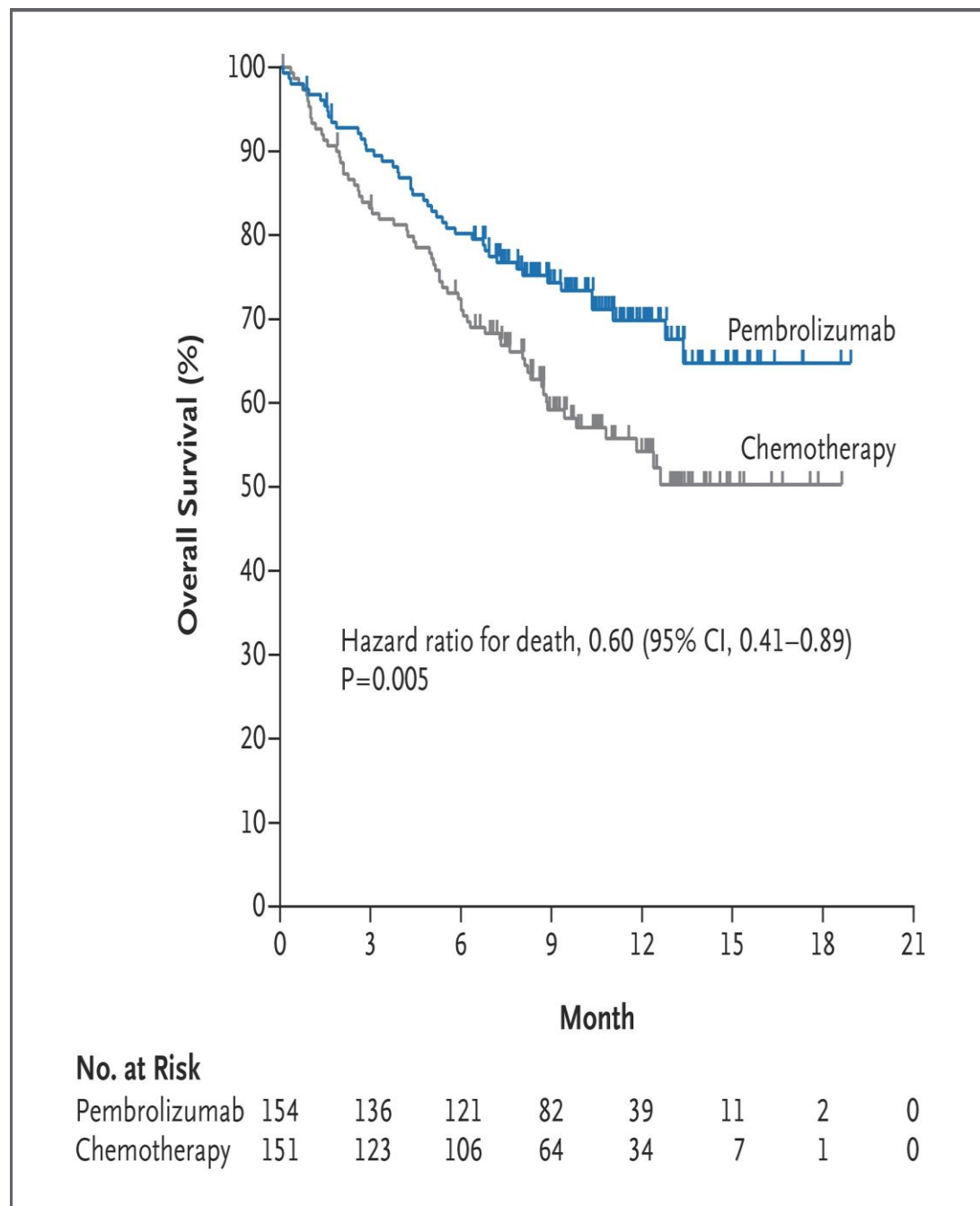
Figure 1. Overall survival



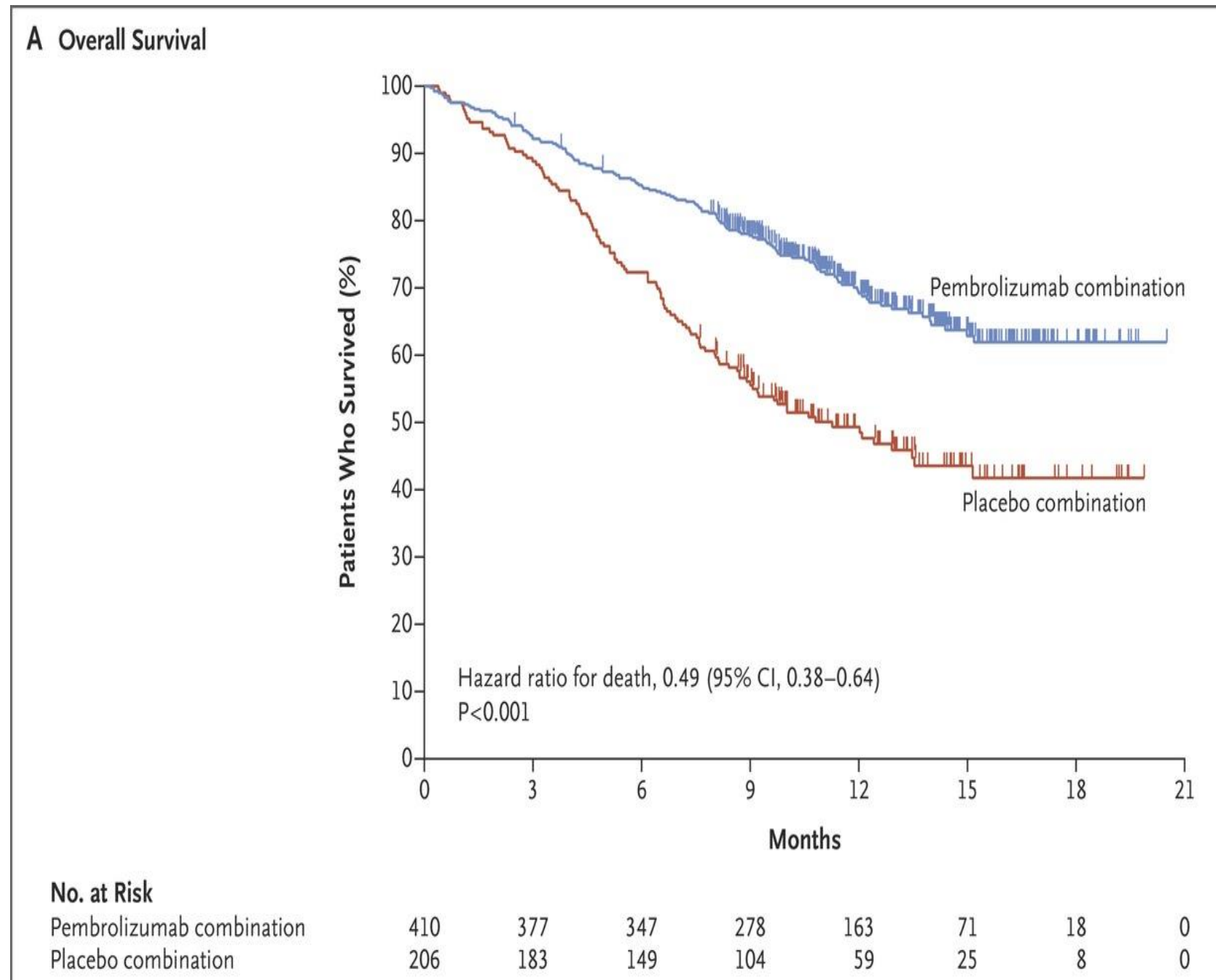
Pembrolizumab en 2^{ème} ligne



Puis études en première ligne (seul) chez patients avec Pd-L1 >50%



Puis études Pembrolizumab en première ligne + chimio



Etudes en néo-adjuvant!!!!

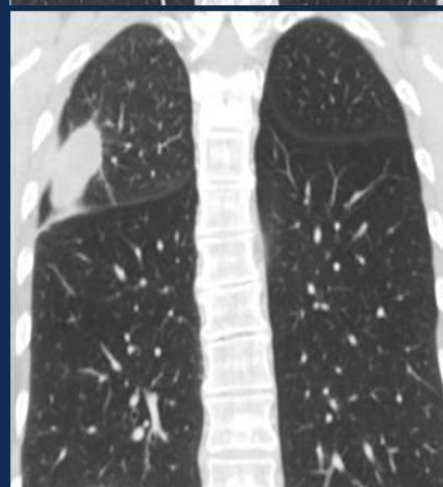
Radiographic responses to 2 doses of nivolumab

Pre-
nivo

4 weeks
↓

Post-
nivo

Pleomorphic,
Pathologic CR



Squamous,
Pathologic CR



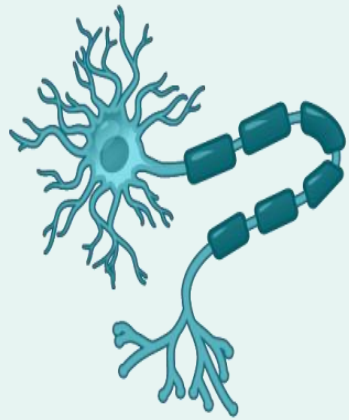
RECIST*	N(%)
PR	2 (10%)
Stable Disease	18 (85%)
PD	1 (5%)

*Measurements per RECIST v1.1
but not confirmed as surgery
followed 1st assessment

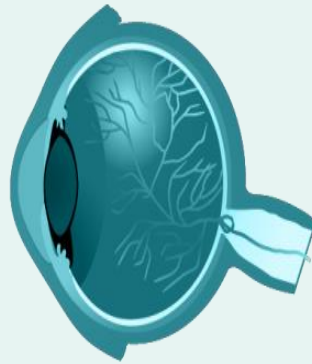
Ca marche dans quelles tumeurs?

- Mélanome (taux de réponse 40%)
- Poumon (taux de réponse 30%)
- Rein, Vessie, Merckel, lymphomes (Hodgkin, réponses 80%)...

Mais quelles sont les toxicités ?



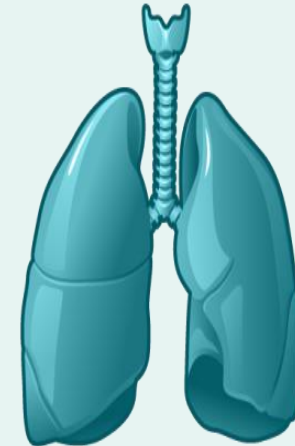
Système nerveux²



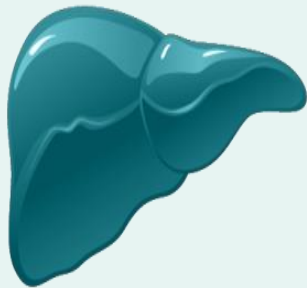
Yeux^{1,3}



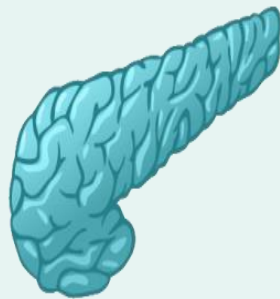
Peau^{1,2,4}



Système respiratoire^{1,2}



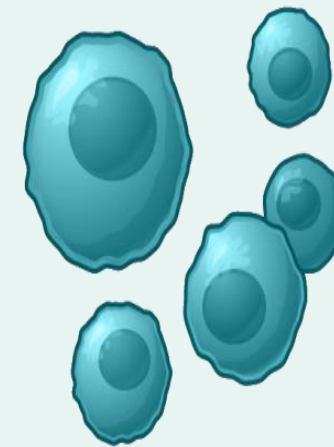
Foie^{2,4}



Système endocrinien^{2,4}



Tractus gastro-intestinal¹⁻⁴



Cellules
hématopoïétiques⁵

	Ipilimumab	PD-1 inhibitors	Ipilimumab + nivolumab
Any body system	27%	16%	56%
Colitis*	12%	3%	15%
Skin	3%	2%	6%
Endocrinopathy • hypopituitarism • hypothyroidism	3% <1%	<1% 1%	NR 1%
Liver	2%	3%	20%
*Most common cause of death from IrAEs is colonic perforation NR=not reported			

Réactions cutanées

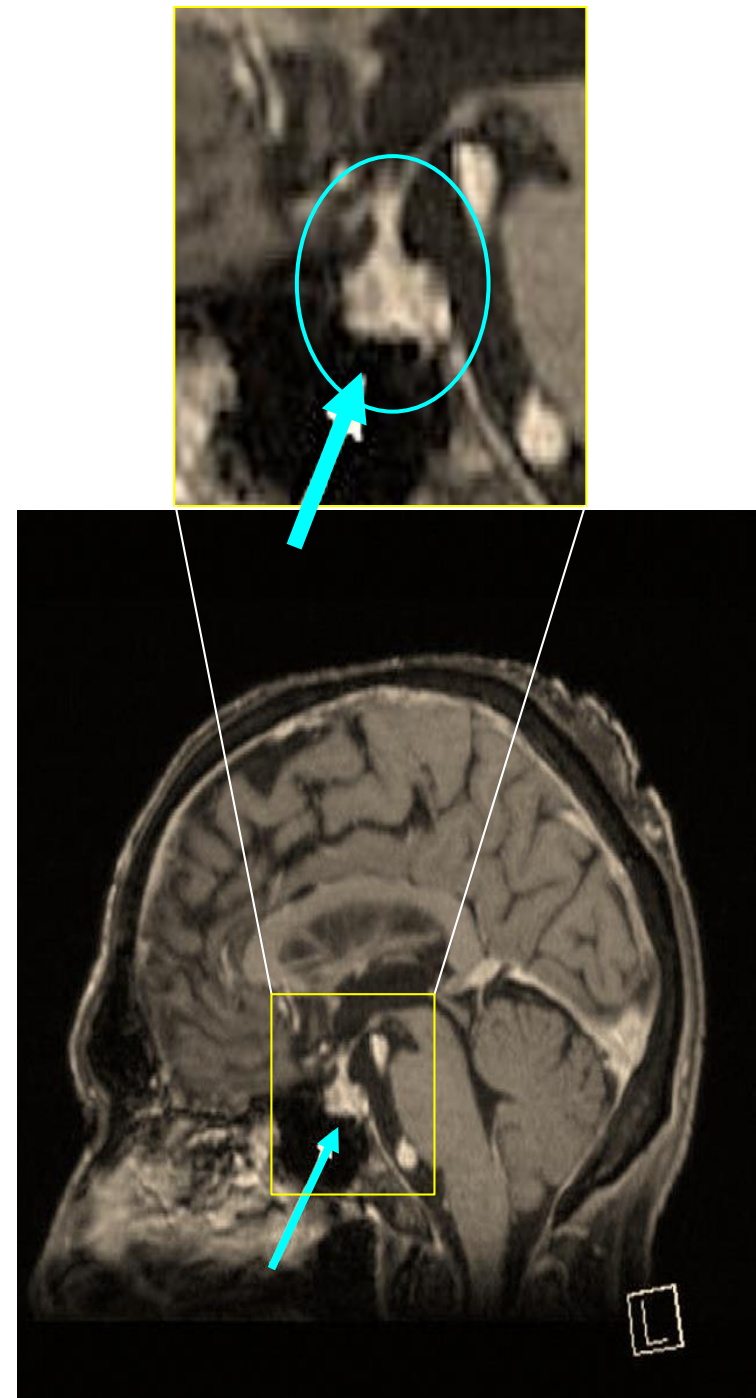


Colites autoimmunes

- Diarrhée (sanglante parfois)
- Traitement corticoïdes
- Grade 2, 3
- Suspendre Opdivo jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire arrêter définitivement Opdivo
- Si Gr4, arrêter définitivement Opdivo

Hypophysite

- Inflammation hypophyse
- Symptomes: Fatigue, mal de tête, perte libido, pression derrière les yeux, nausée, amputation champs visuel
- Laboratoire
 - Dim cortisol, testosterone, ACTH
- Radiographie
 - IRM



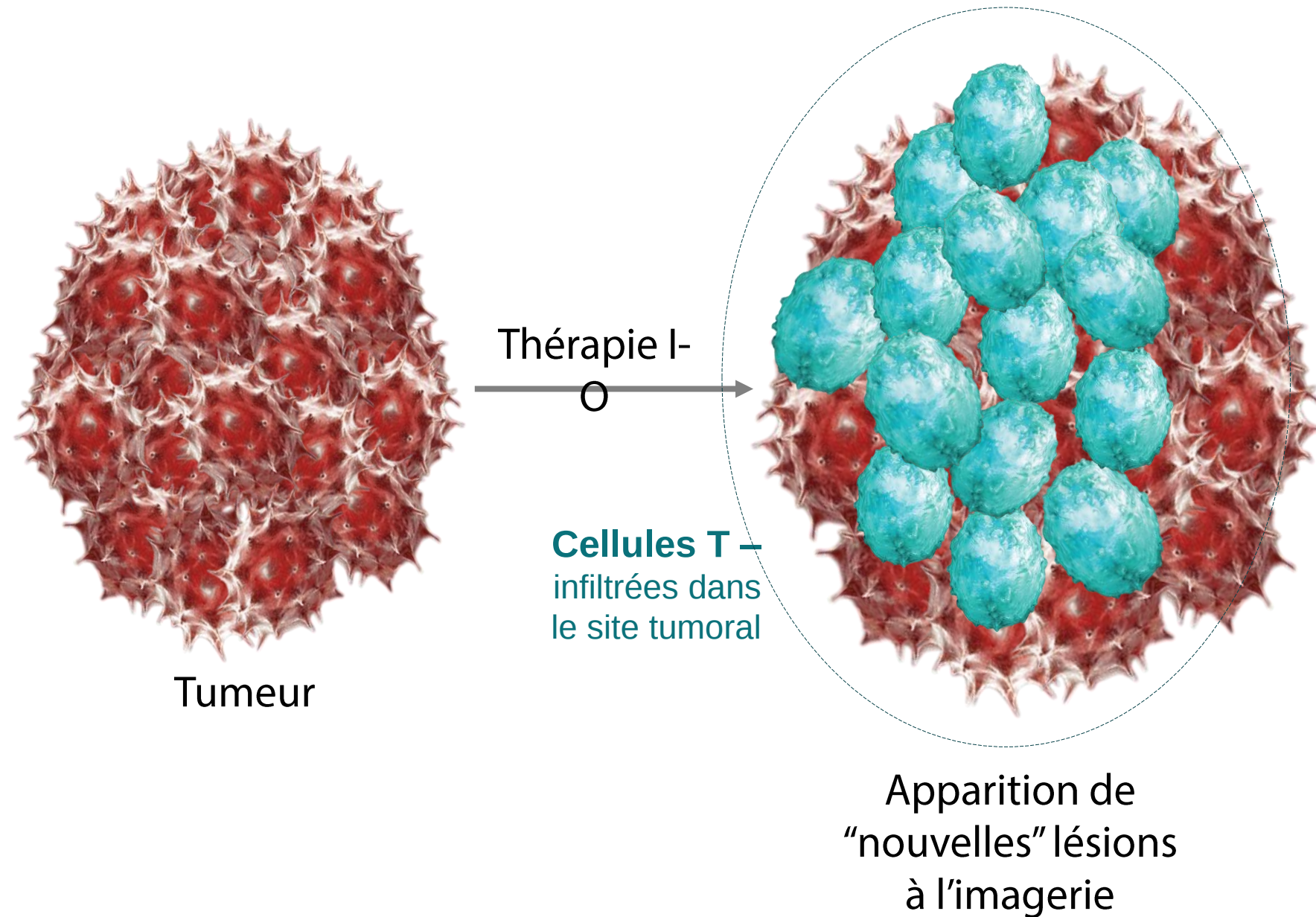
Toxicités de la bithérapie Ipilimumab et Nivolumab

Treatment-Related Select AEs Reported in $\geq 10\%$ of Patients

Patients Reporting Event, %	NIVO + IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4
Skin	59.1	5.8	41.9	1.6	54.0	2.9
Pruritus	33.2	1.9	18.8	0	35.4	0.3
Rash	28.4	2.9	21.7	0.3	20.9	1.6
Rash maculo-papular	11.8	1.9	4.2	0.3	11.9	0.3
Gastrointestinal	46.3	14.7	19.5	2.2	36.7	11.6
Diarrhea	44.1	9.3	19.2	2.2	33.1	6.1
Colitis	11.8	7.7	1.3	0.6	11.6	8.7
Hepatic	30.0	18.8	6.4	2.6	7.1	1.6
Increase in alanine aminotransferase	17.6	8.3	3.8	1.3	3.9	1.6
Increase in aspartate aminotransferase	15.3	6.1	3.8	1.0	3.5	0.6
Endocrine	30.0	4.8	14.4	0.6	10.9	2.3
Hypothyroidism	15.0	0.3	8.6	0	4.2	0

Pseudo-progression

Progression apparente selon l'imagerie radiographique. Ce type de réponse peut survenir lorsque des lymphocytes T **infiltrent le site tumoral** et provoquent un élargissement de la tumeur ou l'apparition de «nouvelles» lésions à l'imagerie.^{1,2}



I-O, immuno-oncology.

1. Wolchok JD et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-7420.

2. Ribas A et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7116-7118.



Toxicité
financière...

Que coute un traitement immuno?

- 1 an de traitement coute environs 120 000 euros...
- En général si le traitement est un succès on continue 1-2ans...

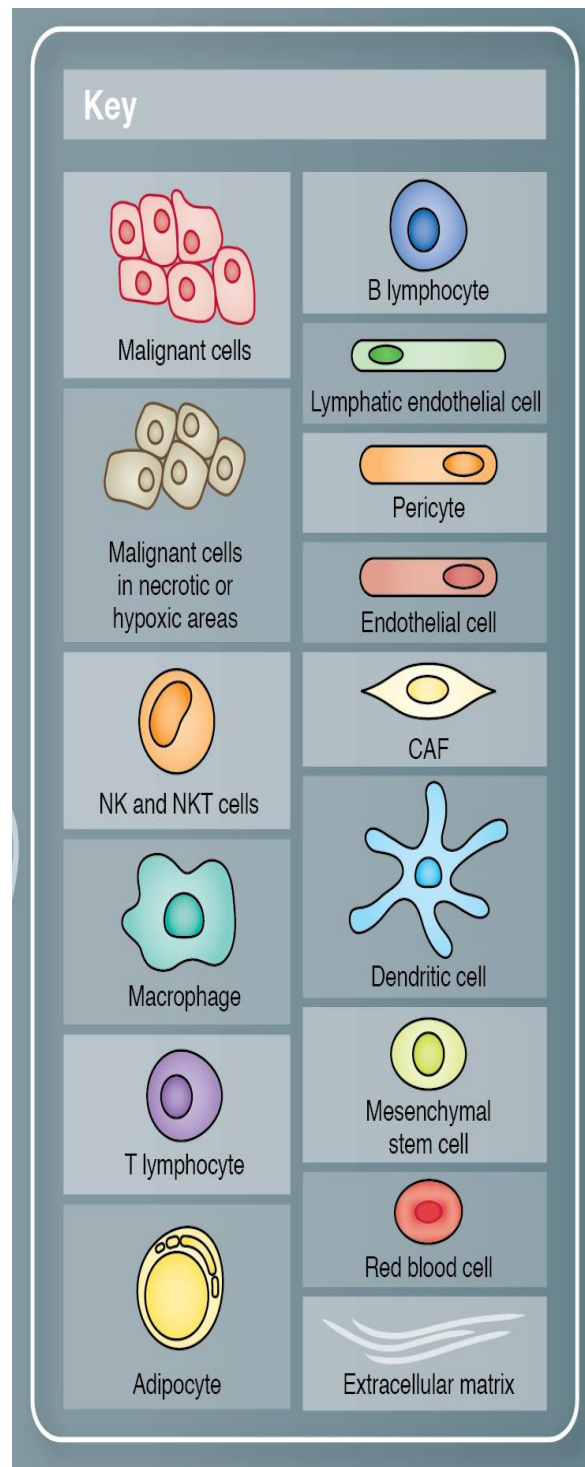
Merci !



« Vous avez malheureusement une maladie in...payable »

Réserve

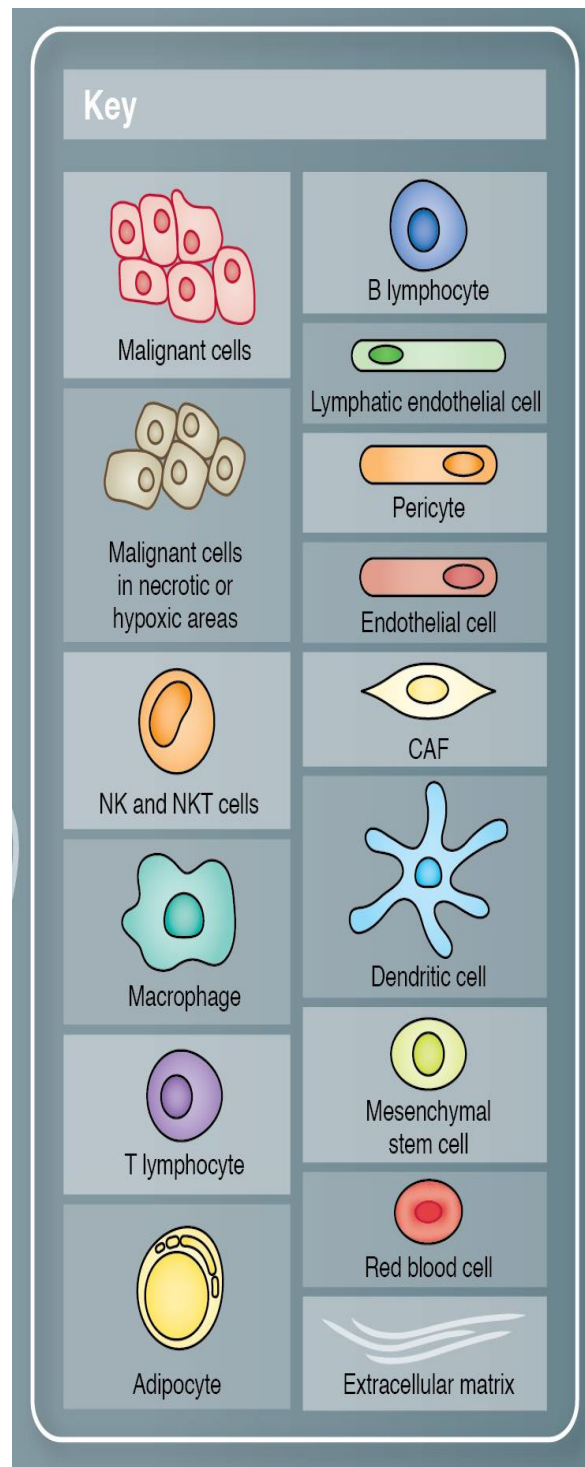
Petit rappel immunologique



- Lignée lymphoïde

- Lymphocytes B (responsables de l'immunité humorale)
 - plasmacytes
 - présentateurs d'antigène
 - cellules mémoire
 - B régulateurs (autoimmunité)
- Lymphocytes T (responsables de l'immunité cellulaire)
 - T cytotoxiques (CD8)
 - T helpers (CD4)
 - Natural Killers (NK)
 - T régulateurs (immunosuppresseurs)

Petit rappel immunologique

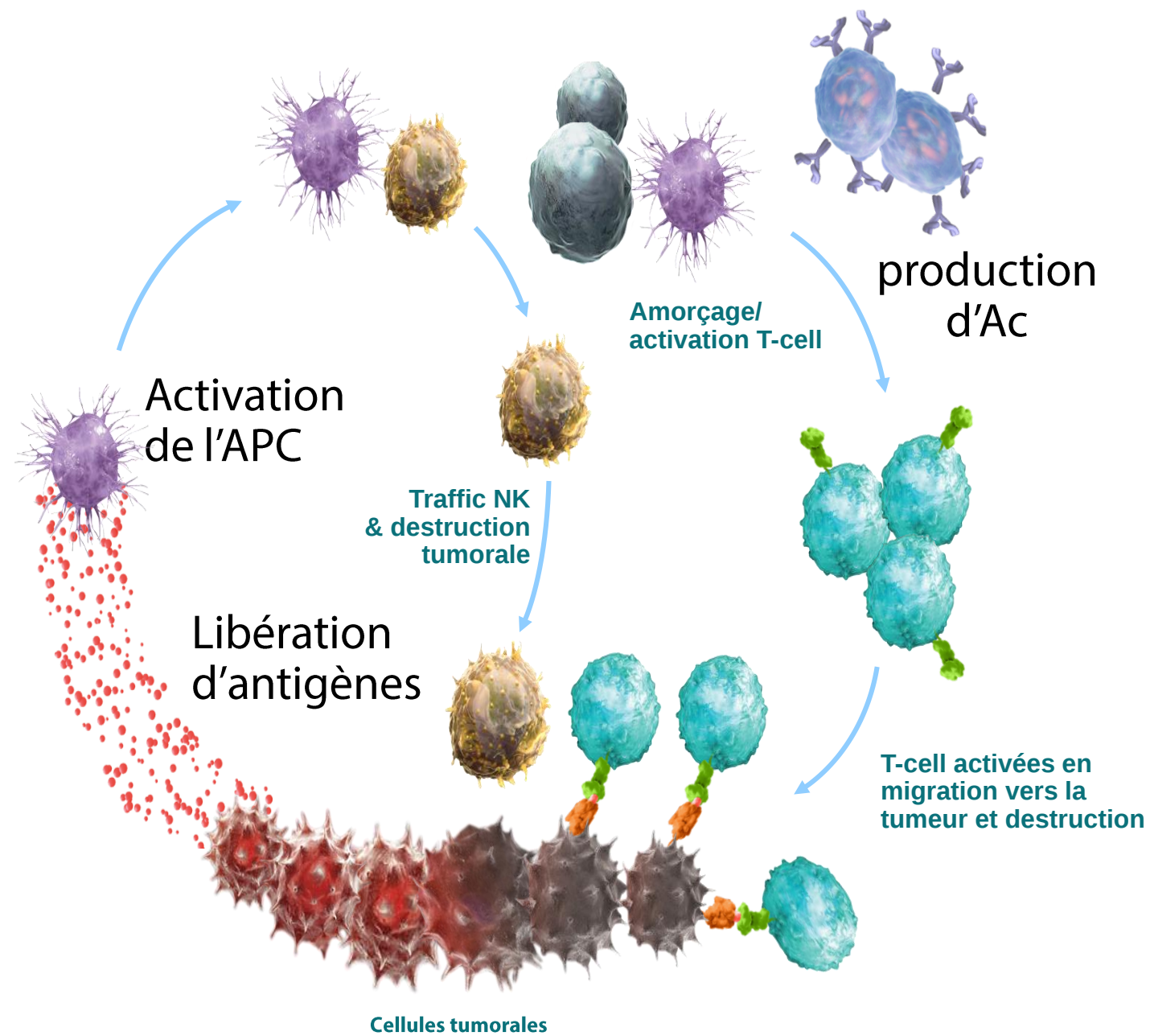


- Lignée myéloïde

- Globules rouges
- Plaquettes
- Granulocytes (TAN, tumor associated neutrophils)
- Monocytes
- Macrophages (M2, très immunosuppresseurs)
- MDSCs (myeloid derived supp. cells, très immunosuppresseurs)
- TAMs (tumor associated macrophages)
- Cellules dendritiques (présentateurs d'antigènes)
-

La surveillance immunitaire

Identification et élimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire¹⁻⁵



APC, antigen-presenting cell; NK, natural killer.

1. Abbas AK et al. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.

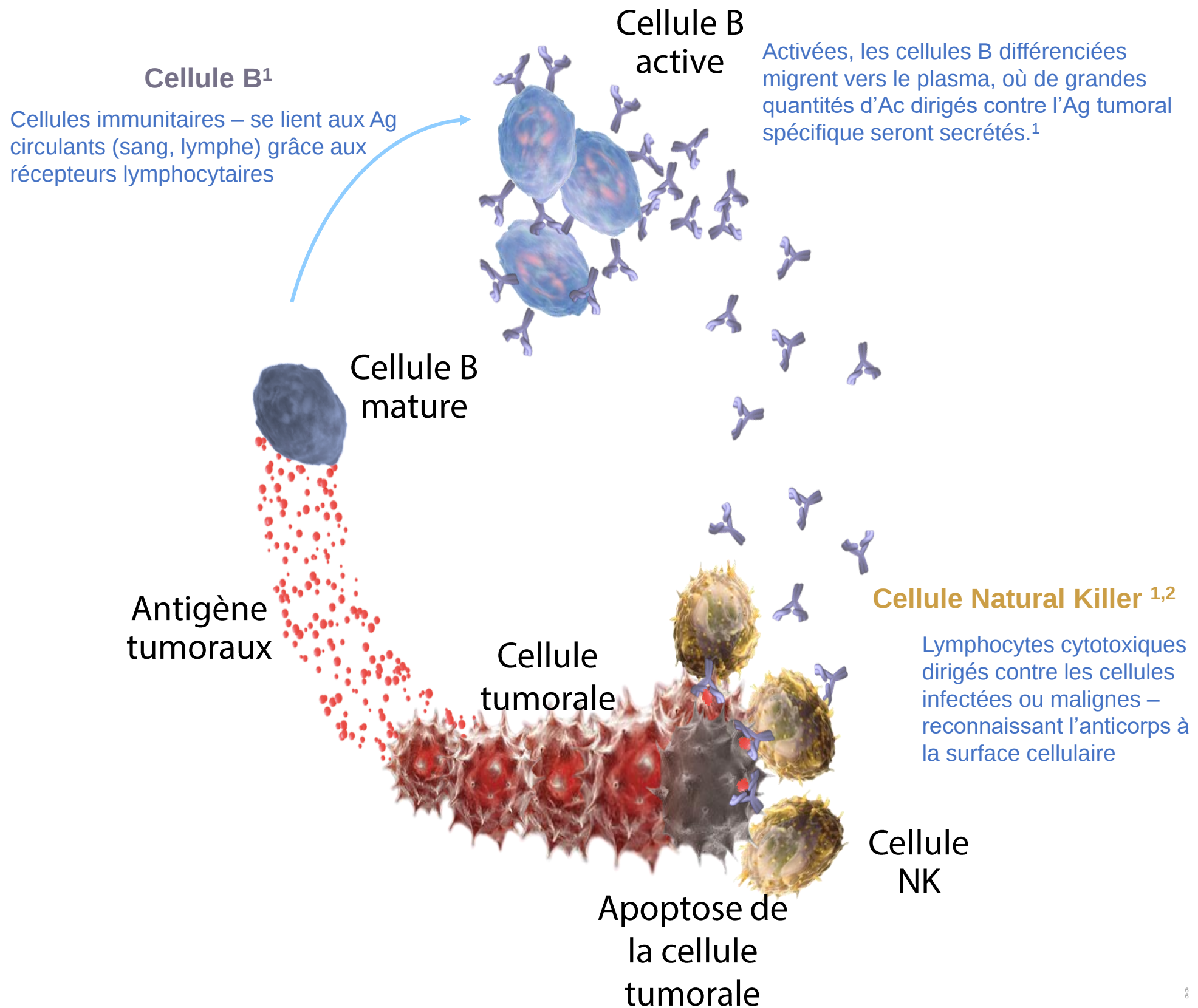
2. Mellman I et al. *Nature*. 2011;480:480-489.

3. Boudreau JE et al. *Mol Ther*. 2011;19(5):841-853.

4. Janeway CA Jr et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Science; 2001.

5. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.

Cytotoxicité transmise par les lymphocytes B

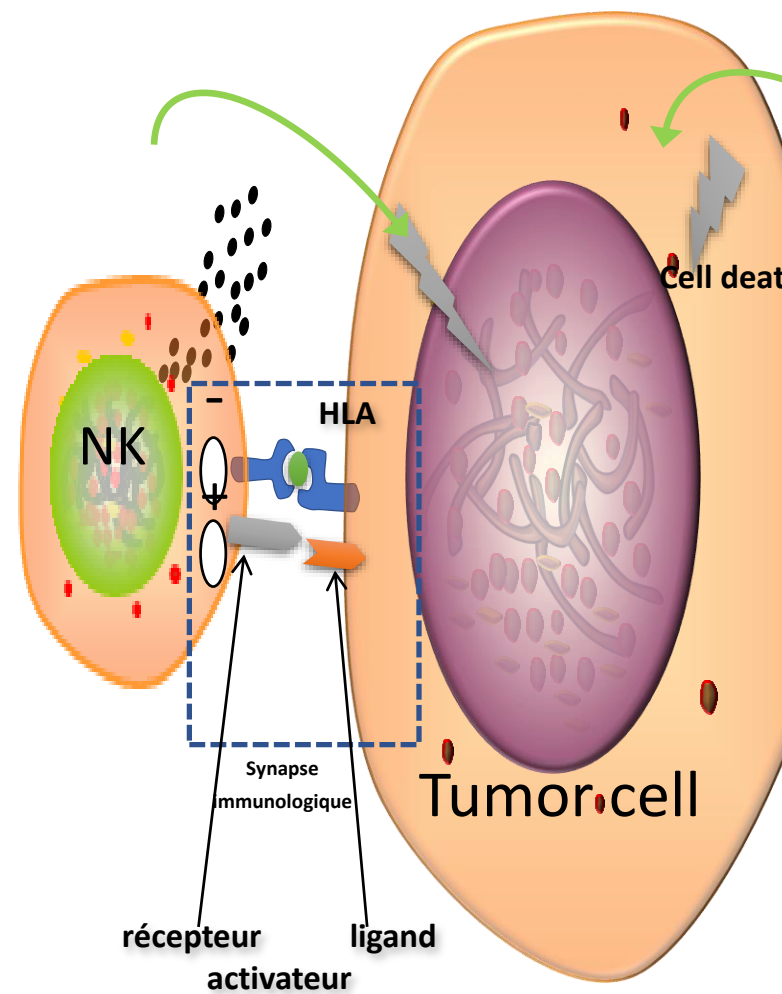


1. Janeway CA Jr et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Science; 2001.

2. Vesely MD et al. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-271.

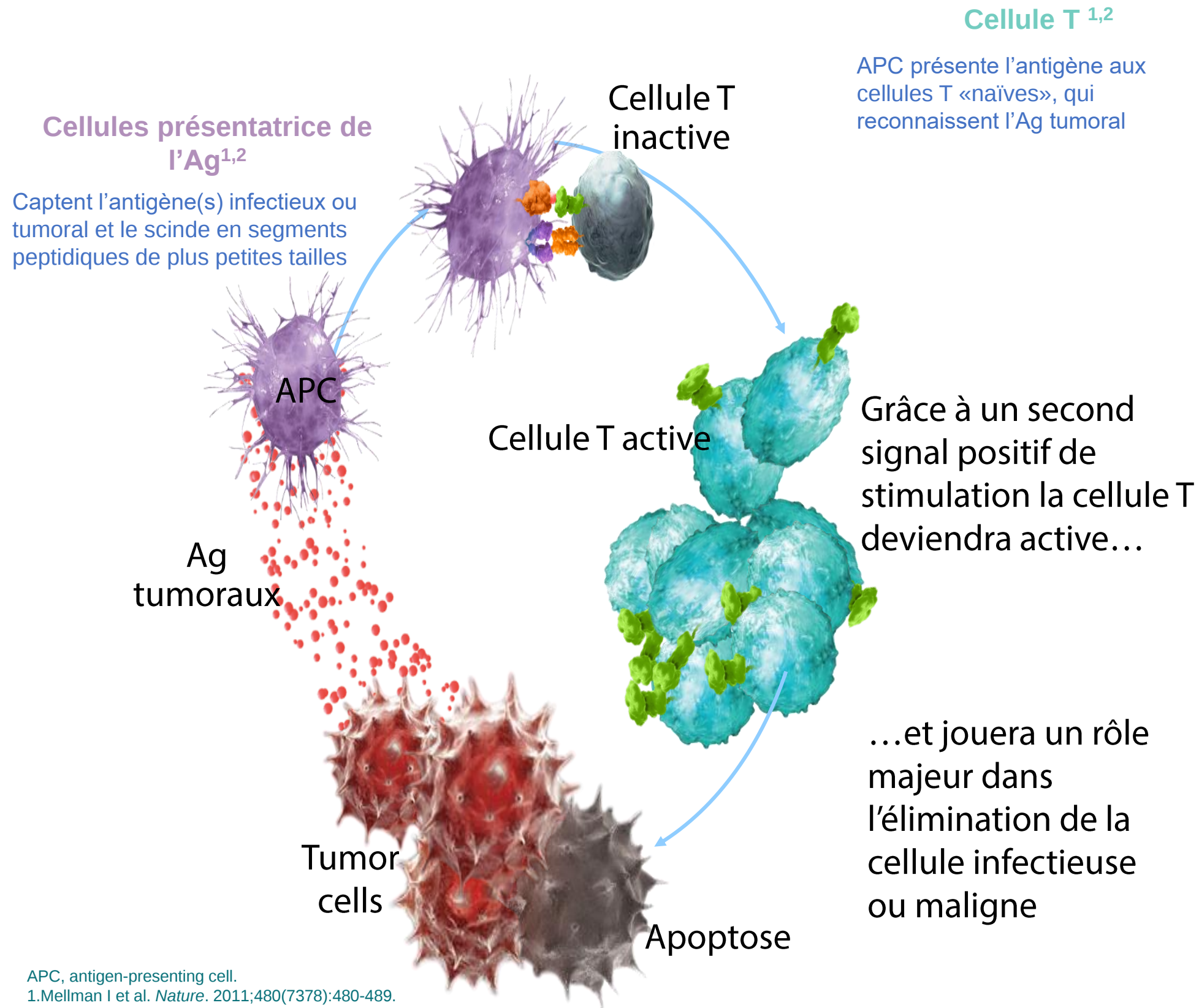
Coopération entre le système immunitaire inné et adaptatif dans le contrôle des cellules tumorales

Système immunitaire inné



Présomption d'innocence

Cytotoxicité transmise par les lymphocytes T



APC, antigen-presenting cell.

1. Mellman I et al. *Nature*. 2011;480(7378):480-489.

2. Boudreau JE et al. *Mol Ther*. 2011;19(5):841-853.

Autophagy makes tumor cells resistant to NK cell killing

NK cells (PKH26 red) — LC3-GFP — MCF-7

Normoxia

Hypoxia

