

Immunothérapie, vaccinothérapie et cancer de la prostate

☞ Sujet présenté par le Dr Abdel Rahmène AZZOUZI

L'immunothérapie est un traitement qui consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre différentes maladies, en particulier certains cancers hématologiques, les maladies dégénératives et les maladies de système.

Le Professeur Olivier CUSSENOT présente le Dr AZZOUZI qui travaille au Service d'Urologie du CHU d'ANGERS et qui est responsable du cancéropole Grand Ouest du cancer de la prostate.

Quelques chiffres :

Les laboratoires pharmaceutiques sont très intéressés par l'évolution du marché mondial des médicaments dans le cancer qui devrait quasiment doubler de 2007 (26,4 milliards de dollars) à 2012 (40 milliards de dollars). C'est une perspective très favorable pour les patients.

Les cellules souches comme remède au cancer :

De nombreuses technologies de thérapie cellulaire peuvent être utilisées pour le traitement du cancer :

- Le remplacement de cellules après irradiation ou chimiothérapie
- La modification génétique de cellules pour sécréter des agents anti-cancéreux
- L'utilisation de vaccins anti-cancéreux basés sur des cellules = immunothérapie
- L'utilisation de thérapie basée sur des cellules cytotoxiques (cellules qui ont le potentiel de tuer ou de sécréter des substances qui vont tuer les cellules malades).

Actuellement, l'immunothérapie est intensément développée dans le monde. Les deux-tiers de la recherche sont dirigés aux Etas-Unis¹. En 2006, 53 produits étaient en développement tous cancers confondus (50 en phase d'essai dont la majorité en phase 2, 2 sur le marché, 1 proche d'être commercialisé). Sur ces 53 produits, 8 études étaient dirigées pour le cancer de la prostate (2^{ème} place des cancers intéressés derrière le mélanome pour 10 études).

Les approches les plus développées reposent sur des cellules analogues (cellules des patients modifiées) à plus de 50 % des produits :

- A) cellules immunitaires réinjectées au patient après stimulation
- B) cellules tumorales utilisées pour stimuler le système immunitaire

Principe et fonctionnement de la réponse immunitaire anti-tumorale :

Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées du système immunitaire. Lorsqu'il y a un signal (une agression, une infection, une tumeur), les cellules dendritiques vont présenter des marqueurs membranaires et sécréter des cytokines.

Des antigènes (donnant l'identité de l'agression, exemple le PSMA) vont se déposer sur la membrane de la cellule dendritique qui va alors s'activer et attirer les lymphocytes CD4 (anticorps) qui a leur tour vont activer les lymphocytes CD8 (cellules protectrices). Dès lors que les CD8 sont activées, elles circulent dans tout l'organisme à la recherche de l'antigène-cible (indiqué par les cellules dendritiques) et détruisent les cellules cibles physiquement (trou dans la cellule) ou par apoptose (empoisonnement de la cellule).

¹ *Le fait qu'un pays dirige une étude ne signifie pas que les patients d'un autre pays ne puissent y participer.*

A) Application de l'immunothérapie du cancer de la prostate par cellules dendritiques

Il s'agit d'une technique où les cellules immunitaires seront réinjectées au patient après prélèvement et stimulation.

Mécanisme :

- **Prélèvement** : Des monocytes (cellules de base sur lesquelles on va pouvoir travailler en laboratoire) doivent être prélevés dans le sang par plasmaphérèse pour stimuler les cellules dendritiques.
- **Stimulation** : Les monocytes seront ensuite mis en culture durant 4 à 7 jours avec des cytokines (IL-4 et GM-CSF). Après cette période, les cellules dendritiques se désactivent.
- **Réinjection** : Avant de réinjecter les cellules dendritiques au patient, il est nécessaire de les réactiver en les chargeant d'antigènes spécifiques de la prostate (PSA, PSCA, PSMA) afin d'obtenir une réponse immunitaire anti-tumorale.

Difficultés de cette technique :

- Plasmaphérèse
- Plusieurs jours de culture in vitro en milieu stérile

Actuellement, il existe plusieurs essais de phases 2 de cette application mais un seul se trouve en phase 3 nommée SIPULECEUL-T.

SIPULECEUL-T :

Cette technique est dirigée aux USA. C'est une variante de la description indiquée ci-dessus. Une plasmaphérèse est toujours nécessaire pour prélever les monocytes mais la coculture n'est que de 36 heures avec des protéines de fusion (GM-CSF/PAP) que l'on a fabriquées. Le produit résultant sera ensuite injecté par voie intraveineuse au patient 3 fois à 2 semaines d'intervalle. On constate une bonne tolérance du traitement (fièvre modérée, frissons) et le taux de lymphocytes stimulés est 8 fois plus important que dans le bras placebo.

Cette technique compte 2 essais :

❖ **L'essai 9901** (clos). Technique Sipuleceul-T contre placebo. 137 patients sans métastases viscérales y ont été inclus (82 sipuleceul-T contre 45 placebo). Le cross-over² était autorisé lorsque la pathologie d'un patient sous placebo progressait.

Résultats : la survie médiane était de 25,9 mois sous sipuleceul-T contre 22 mois sous placebo. A 3 ans, 34 % de patients vivants sous sipuleceul-T contre 11 % sous placebo.

❖ **L'étude D9902B** (en cours). Elle est issue de l'étude D9902A initialement menée. Celle-ci a été arrêtée et remplacée par l'étude D9902B car il y avait plus de 50 % de différence pour la survie globale.

L'étude D9902B a intégré 500 patients hormono-résistants métastatiques asymptomatiques, tous gleasons confondus. Si son efficacité est confirmée, on proposera ce traitement avant la chimiothérapie car il est plus efficace et comprend moins d'effets secondaires. Les résultats sont attendus pour 2008.

² Un patient placé dans le bras placebo qui voit sa maladie progresser passe dans le bras traité par sipuleceul-T

N.B. : les essais cliniques sont en général acceptés par des patients dont la maladie est à un stade très avancé. Les résultats seraient donc probablement meilleurs dans les cas de maladies moins avancées.

B) Cellules autologues transfectées³ par gène GM-CSF

Il s'agit d'une technique où les cellules tumorales sont utilisées comme des vaccins. Les vaccins sont connus depuis longtemps dans le cadre de maladies infectieuses. Les bactéries ou virus sont tués ou atténués. Habituellement, le vaccin n'est pas efficace dans le cadre du cancer sauf si l'on transfecte une protéine (GM-CSF).

Mécanisme :

Après irradiation, on utilise des cellules allogéniques (humaines mais qui n'appartiennent pas au patient) LNCaP et PC3 que l'on va transfecter avec du GM-CSF. Les cellules seront ensuite injectées au patient en intra-dermique.

Le GM-CSF va attirer et activer les cellules dendritiques de l'organisme au site d'injection. Puis les cellules allogéniques vont se décomposer en débris après apoptose et seront emportées par les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques activeront enfin les lymphocytes CD4 et CD8 (cf. principe et fonctionnement de la réponse immunitaire anti-tumorale page 9) en leur présentant la carte d'identité des cellules à tuer.

Etudes menées :

Vaccin GVAX (études menées aux USA) : Mécanisme de cellules autologues transfectées par gène GM-CSF. L'avantage est que la production est aisée par rapport à l'immunothérapie par cellules dendritiques.

❖ **Essai G-8903** (clos).

Phase 2. 96 patients métastatiques ont été intégrés à l'étude (55 hormono-résistants et 41 sous traitement hormonal).

Résultats : les effets secondaires sont très minimes : réaction au point d'injection. Pour les patients hormono-résistants métastatiques osseux, la durée médiane de progression est de 140 jours contre 85. Il n'y a pas de différence significative mais une tendance à la significativité.

❖ **VITAL 1** (en cours). Phase 3.

600 patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques (pas ou peu de symptômes) ont été intégrés à l'étude. Un bras GVAX (13 injections en 6 mois) contre un bras docetaxel + prednisolone (randomisé).

L'objectif principal est la comparaison de la survie globale. Les inclusions sont terminées depuis juillet 2007. Les résultats intermédiaires sont attendus en 2008.

❖ **VITAL 2** (en cours). Phase 3.

Etude moins avancée que VITAL 1. 600 patients symptomatiques sont nécessaires à l'étude. Les inclusions sont en cours. Un bras GVAX + docetaxel contre un bras docetaxel + prednisolone.

L'objectif principal est la comparaison de la survie globale.

C) Vaccins viraux

L'utilisation d'un virus permet plusieurs avantages tels que l'immunogénicité intrinsèque, un haut niveau d'expression génique (se répand très vite dans l'organisme), une réponse immunitaire plus « naturelle ».

³ Cellules autologues transfectées : On prend une cellule et à l'aide d'un vecteur on intègre dans son génome un gène afin qu'elle fabrique la protéine que l'on souhaite (ici GM-CSF).

Le Poxvirus (variole) active directement les cellules dendritiques qui activent les lymphocytes T. Le virus Vaccinia utilisé dans la prévention de la variole a connu un très grand succès.

Ce virus connaît plusieurs avantages :

- Une réplication du virus à l'intérieur de la cellule entraînant une destruction de celle-ci de l'intérieur. Le virus en ressort ensuite en nombre plus important pour infecter les cellules environnantes etc....
- L'activation des cellules dendritiques est particulièrement puissante.
- L'augmentation des Lymphocytes CD4 (sécrétion d'anticorps) est plus importante (les CD4 vont tuer les cellules de manière plus intelligente que les CD8 d'où une réponse immunitaire plus naturelle).
- La possibilité d'exprimer de longs gènes comme le PSA.

Mais aussi un inconvénient :

- Les anticorps vont également attaquer le virus injecté. Pour éviter cela, un vaccin complémentaire du nom de Fowlpox sera injecté en plus de vaccinia de manière séquentiel.

Essais cliniques :

❖ **Vaccinia virus** exprimant du PSA. Phase 1 (clos).

33 patients ayant eu une récurrence après prostatectomie radicale ou radiothérapie ont été intégrés à l'essai.

Injection du vaccin en intra-dermique avec + ou – de GM-CSF.

Effets secondaires cutanés modérés.

Résultats : 14 patients sur 33 ont eu un PSA stable pendant 6 mois dont 9 patients de 11 à 25 mois.

Analyses immunologiques : Certains Lymphocytes T se sont spécialisés contre le PSA. Objectif recherché.

❖ **Vaccinations séquentielles.** ECOG (groupe américain) phase 2 (clos).

Injection de Vaccinia en intra-dermique puis de Fowlpox en intra-musculaire.

64 patients en récurrence biologique sans métastases après traitement curatif ont été intégrés à l'étude.

3 bras se sont distingués : 4 injections de Fowlpox-PSA **OU** 3 injections de Fowlpox-PSA puis Vaccinia PSA **OU** Vaccinia-PSA puis 3 injections de Fowlpox-PSA.

Peu d'effets secondaires.

Résultats : pour 45 %, des patients le PSA est resté stable pendant 19,1 mois. Le bras Vaccinia-PSA puis 3 injections de Fowlpox-PSA ayant une tendance à la significativité.

Prostvac® -VF. Egalement appelée TRICOM. Etude menée aux USA. Vaccin exprimant 3 molécules co-stimulantes autres que le PSA.

❖ **Etude de phase 2.** (Close)

32 patients hormono-résistants métastatiques sans chimiothérapie au préalable ont été intégrés à l'étude. Injection de Vaccinia-PSA puis de Fowlpox-PSA mensuellement.

Résultats : 3 patients ont vu leur PSA diminuer de 30 à 50 % en 3 mois et 8 patients ont vu leur maladie stable à 3 mois.

❖ **E1805. Etude de phase 3.** (En cours)

Injection de Prostvac® -VF + GM-CSF contre GM-CSF seul.

En attente des résultats.

Quels traitements dans l'avenir ?

Dans l'avenir, les traitements seront probablement combinés :

- Combinaison de l'immunothérapie avec d'autres modalités
- Combinaison de Prostavac® + radiothérapie
- Combinaison de Prostavac® + traitement androgénique
- Combinaison de Prostavac® + chimiothérapie (docetaxel donné en néo-adjuvant)
- Combinaison de différentes immunothérapies

Perspectives futures ?

Les développements devant conduire à une amélioration de l'immunothérapie anticancéreuse sont :

- Des essais cliniques de vaccins cellulaires tumoraux sur des patients avec un niveau résiduel minimal de la maladie, et un risque important de rechute.
- Des analyses plus précises de la réponse clinique et immunologique à un traitement cellulaire.
- Une définition plus précise de la combinaison la plus efficace de cellules effectrices et de cytokines potentialisantes.

Conclusions :

Les recherches préliminaires suggèrent que l'immunothérapie sera moins toxique (moins d'effets secondaires) que des modes plus conventionnels de traitement du cancer.

Appel de l'ANAMACaP : les personnes souhaitant faire partie d'un groupe de travail sur le thème de l'immunothérapie sont priées de se faire connaître auprès du secrétariat.

 **Question** : Quels sont les produits applicables au cancer de la prostate disponibles en France ?

 **Réponse Dr AZZOUZI** : Aucun produit n'est encore disponible en France. La seule manière d'y accéder est de participer à des essais en cours.

 **Question** : Quels sont les pôles en France particulièrement spécialisés dans l'immunothérapie ?

 **Réponse Dr A** : En France, il n'y a pas de pôles spécialisés dans l'immunothérapie.

 **Question** : Connait-on le coût de ces vaccinations ?

 **Réponse M MUNTZ**: Le coût est élevé. De l'ordre de 5000 \$ environ pour 4 injections.

 **Question** : Les protocoles de recherches peuvent-ils être appliqués à des cancers peu avancés ?

 **Réponse Dr A** : Oui, le but est d'appliquer ces techniques en néo-adjuvant et de mixer ces différentes approches en traitement curatif en optimisant les résultats.