

GEORGES MATHÉ

IMMUNOTHÉRAPIE
ACTIVE DES CANCERS
IMMUNOPRÉVENTION & IMMUNOBESTAUBATION

Une Introduction



expansion
scientifique

MD 365



Immunothérapie active des cancers,

immunoprévention et immunorestauration,

une introduction

par **Georges MATHÉ**

*Unité Fred-Siquier de l'Hôpital Paul-Brousse,
Villejuif
Service d'Hématologie de l'Institut Gustave-Roussy,
Villejuif.
Organisation Européenne de Recherche
sur le Traitement des Cancers*

IDC 1520
•
1
1



EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
15, rue Saint-Benoît, Paris 6^e

Table des matières

	Pages
Préface	V
1. Introduction et définitions	1
2. Bases biologiques : les antigènes associés aux tumeurs, la machinerie immunitaire et son comportement vis-à-vis des cellules cancéreuses	5
2.1 Antigènes associés aux tumeurs	5
2.2 La machinerie immunitaire	17
2.21 Immunité humorale et immunité à médiation cellulaire	17
2.22 Différenciation des lymphocytes T et B et des monocytes	19
2.23 Fonctions des lymphocytes T	28
2.24 Fonctions des lymphocytes B	31
2.25 Fonctions des macrophages	32
2.26 Fonctions des cellules K	33
2.3 Machinerie immunitaire et cellules cancéreuses	34
2.31 Mécanismes impliqués dans le rejet des cellules tumorales	34
2.311 Données en faveur de l'existence d'une immunité antitumorale in vivo	34
2.312 Tests in vitro de l'immunité à médiation cellulaire	37
2.313 Rôle des lymphocytes T dans le rejet des tumeurs	37
2.314 Rôle des anticorps dans le rejet des cellules tumorales	39
2.315 Rôle des cellules K	41
2.316 Rôle des macrophages	42
2.32 Mécanismes d'échappement à la destruction tumorale	47

2.321 Mécanismes d'échappement avant l'établissement de la tumeur	47
2.322 Mécanismes d'échappement après l'établissement de la tumeur	51
2.3221 Rôle des facteurs bloquants sériques	51
2.3222 Rôle des cellules suppressives	55
2.3223 Le rôle de la tumeur elle-même	57
2.33 La balance immunitaire	60
3. Immunothérapie active systémique	75
3.1 Expérimentale	75
3.11 Leucémies	75
3.111 Immunothérapie active contre des populations limitées de cellules tumorales	75
3.112 Mode d'action : le phénomène du plateau de la croissance tumorale	77
3.113 Comparaison de l'emploi des cellules tumorales stérilisées, d'un adjuvant systémique de l'immunité (BCG), ou de la combinaison des deux	78
3.114 Immunothérapie active après réduction cellulaire par une chimiothérapie	78
3.115 Immunothérapie et paramètres immunologiques	83
3.116 Immunothérapie active de leucémies en phase perceptible (volumineuses)	85
3.12 Tumeurs solides	86
3.121 Immunothérapie active de faibles populations de cellules tumorales	86
3.122 Immunothérapie active après réduction cellulaire par chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimio- ou hormonothérapie	87
3.123 Immunothérapie active systémique de tumeurs solides perceptibles, volumineuses	91
3.124 Immunothérapie de métastases	91
3.13 Problèmes communs aux leucémies et aux tumeurs solides	92
3.131 Le mythe de la tolérance immunitaire dans le cas des tumeurs spontanées induites par des virus transmis verticalement	92
3.132 Immunothérapie et chimiothérapie intercalées	93
3.133 Résultats négatifs	96
3.134 Possibilité d'une facilitation de la croissance tumorale	99
3.2 Clinique	100
3.21 Leucémies et hématosarcomes	100

TABLE DES MATIÈRES

3.211	Maladie résiduelle imperceptible	100
3.2111	Leucémie aiguë lymphoïde	100
3.2112	Leucémie aiguë myéloïde	119
3.2113	Crise blastique de la leucémie myéloïde chronique	127
3.2114	Lymphosarcomes	128
3.2115	Maladie de Hodgkin	130
3.212	Traitement de la maladie perceptible	130
3.2121	Leucémie aiguë lymphoïde	130
3.22	Tumeurs solides	133
3.221	Traitement de la maladie résiduelle imperceptible	133
3.2211	Cas particulier du choriocarcinome placentaire	133
3.2212	Mélanome	133
3.2213	Cancer bronchique	125
3.2214	Cancer mammaire	136
3.2215	Ostéosarcomes	136
3.222	Traitement de la maladie perceptible	138
3.2221	Mélanome	138
3.2222	Cancer bronchique	140
3.2223	Tumeurs de la tête et du cou	140
3.2224	Cancers gynécologiques	140
3.2225	Tumeurs cérébrales	140
3.2226	Tumeurs diverses	141
3.23	Problèmes communs aux leucémies et aux tumeurs solides	141
3.231	Immunothérapie et chimiothérapie alternées	141
3.232	Résultats négatifs	142
3.233	Possibilité d'une facilitation de la croissance tumorale	142
4.	Immunothérapie locale active des cancers	151
4.1	Expérimentale	151
4.11	BCG et autres mycobactéries	151
4.12	Corynébactéries et autres bactéries	152
4.13	Autres agents	153
4.14	Echecs, et conditions et/ou facteurs du succès	153
4.15	Possibilité d'une facilitation de la croissance tumorale	154
4.2	Clinique	155
4.21	BCG	155
4.22	Autres agents	155
4.23	Echecs, facteurs et conditions de l'efficacité	157
4.24	Possibilité d'une facilitation de la croissance tumorale	157

5. Vers l'immunoprévention	161
5.1 Expérimentale	161
5.11 Tumeurs greffées	161
5.111 Utilisation des cellules néoplasiques	161
5.112 Emploi des adjuvants systémiques de l'immunité	163
5.113 Combinaison d'un adjuvant et de cellules tumorales	165
5.12 Tumeurs spontanées et induites par un carcinogène	166
5.121 Tumeurs induites par un virus	166
5.1211 Utilisation de cellules tumorales ou de virus	166
5.1212 Usage des adjuvants systémiques de l'immunité	166
5.1213 Combinaison d'un adjuvant et de cellules tumorales ou de virus	166
5.122 Tumeurs chimio-induites	167
5.1221 Emploi de cellules	167
5.1222 Utilisation d'adjuvants systémiques de l'immunité	167
5.123 L'immunoprévention agit-elle avant la transformation cellulaire?	167
5.124 Echecs	169
5.125 Possibilité d'une facilitation de la croissance néoplasique	169
5.1251 Tumeurs greffées	169
5.1252 Tumeurs induites	169
5.2. Clinique	170
5.21 Prévention de la crise blastique de la leucémie myéloïde chronique	170
5.22 Prévention de la leucémie de l'enfant par vaccination par le BCG	170
6. Vers la restauration immunitaire	177
6.1. L'insuffisance immunitaire des cancéreux et le risque néoplasique chez les sujets immunodéficients	177
6.11 Données expérimentales	179
6.111 Cancres des animaux	179
6.112 Risque de cancer chez les animaux immunodéficients	181
6.12 Données cliniques	181
6.121 Patients cancéreux	181
6.1211 Insuffisance immunitaire due aux traitements	181
6.1212 Insuffisance immunitaire due ou associée au(x) cancer(s)	184
6.122 Maladies ou syndromes de déficit immunitaire associés à un haut risque de cancer	194
6.2. Essais d'immunorestauration	197
6.21 Expérimentale	197
6.211 Utilisation du facteur thymique lymphocyto stimulant (ou thymosine)	197

TABLE DES MATIÈRES

6.212	Emploi d'adjuvants de l'immunité	197
6.22	Clinique	198
6.221	Facteur de transfert	198
6.222	Facteur thymique lymphocytostimulant (ou thymosine)	199
6.223	Adjuvants de l'immunité	201
6.224	« Restauration » immunitaire par protéolyse	204
6.225	Immunorestauration par chirurgie de la tumeur	205
6.226	Restauration immunitaire par la chimiothérapie du cancer ..	206
6.227	Combinaisons de différentes méthodes	206
7.	Développement pharmacologique	213
7.1	Immunothérapie active et immunoprévention spécifiques	213
7.1f	Cellules néoplasiques et/ou antigènes associés aux tumeurs	213
7.111	L'antigénicité doit-elle être limitée ou non aux antigènes associés aux tumeurs ?	213
7.112	Matériel allogénique ou matériel autologue. Types des cellules tumorales et types des tumeurs	214
7.113	Antigénicité et/ou immunogénicité	216
7.114	Cellules stérilisées microbiologiquement	216
7.115	Cellules dont le potentiel prolifératif est détruit	216
7.116	Cellules cryopréservées	218
7.117	« Pools » de cellules	219
7.118	Sous-populations de cellules	219
7.119	Cellules vivantes ou cellules tuées	220
7.120	Cellules modifiées	220
7.121	Cellules de cultures	225
7.122	Cellules normales modifiées	226
7.123	Hybrides cellulaires	227
7.124	Préparations d'antigènes associés aux tumeurs	227
7.12	Facteur dose	230
7.13	Lieux d'administration	230
7.14	Les cellules ou les antigènes doivent-ils être mélangés avec l'adjuvant ?	231
7.2	Immuno-intervention non spécifique	232
7.21	Adjuvants systémiques de l'immunité	232
7.211	Les innombrables adjuvants cités dans la littérature	232
7.212	« Screening » expérimental et pharmacologie	233
7.2121	Le « screening » expérimental I.C.I.G.-E.O.R.T.C. des adjuvants systémiques de l'immunité	233

7.2122	Préparations et conservation du BCG	239
7.2123	Extraits du BCG et autres mycobactéries	249
7.2124	Préparations de corynébactéries	255
7.2125	Polynucléotides	257
7.2126	Autres agents	259
7.2127	Pharmacologie expérimentale	259
7.213	Screening et pharmacologie cliniques	266
7.2131	Le screening clinique I.C.I.G.-E.O.R.T.C. des adjuvants systémiques de l'immunité et des immunorestaurateurs	266
7.2132	Pharmacologie clinique	268
	Préparations du BCG	268
	Extraits de mycobactéries	271
	Corynébactéries	272
	Polynucléotides	272
	Autres agents	272
	Combinaisons de plusieurs adjuvants	273
7.22	Hormones	273
7.221	Données expérimentales	273
7.2211	Œstrogènes	273
7.2212	Thymosine	273
7.222	Données cliniques	274
7.2221	Œstrogènes	274
7.2222	Thymosine	274
7.3	Immunothérapie locale	275
7.31	Pharmacologie expérimentale	275
7.311	BCG	275
7.312	Extraits de mycobactéries	275
7.313	Corynébactéries	276
7.314	Bordetella pertussis	277
7.315	Autres agents	277
7.316	Mélanges	277
7.32	Pharmacologie clinique	277
7.321	BCG	277
7.322	Autres agents	278
8.	Toxicologie et effets contraires	289
8.1	Immunothérapie systémique active	289
8.11	Expérimentale	289
8.111	Immuno-intervention spécifique	289
8.112	Adjuvants systémiques de l'immunité	290
8.1121	BCG	290
8.1122	Préparations de mycobactéries	297
8.1123	Corynébactéries et autres micro-organismes	297
8.1124	Polynucléotides, lentinan, tétramisole et vitamines	301

TABLE DES MATIÈRES

8.113 Divers	301
8.12 Clinique	301
8.121 Immuno-intervention spécifique	301
8.122 Adjuvants systémiques de l'immunité	301
8.1221 BCG	301
8.1222 Extraits de mycobactéries	307
8.1223 Corynébactéries	307
8.1224 Bordetella pertussis et Brucella abortus	309
8.1225 Polynucléotides	309
8.1226 Autres agents	310
8.1227 Combinaison de plusieurs adjuvants	310
8.123 Hormones	310
8.124 Autres facteurs	310
8.2 Immunothérapie locale active	311
8.21 Expérimentale	311
8.22 Clinique	311
9. Mécanismes des actions favorables et défavorables, et des échecs	315
9.1 Immuno-intervention systémique	315
9.11 Le stimulus spécifique	315
9.12 Intervention non spécifique	315
9.121 Adjuvants de l'immunité	315
9.1211 Adjuvants historiques	316
9.1212 Action systémique des adjuvants	316
9.1213 Classification des adjuvants selon leurs principales cellules-cibles	331
9.1214 Etude particulière de certains adjuvants déjà utilisés chez l'homme	335
Le BCG	335
Corynébactéries	338
Polynucléotides et autres adjuvants	339
9.122 Hormones	341
9.13 Echecs et effets défavorables	342
9.131 L'insuffisance immunitaire des sujets cancéreux	342
9.132 Possible effet immunodépresseur des adjuvants	342
9.133 Compétition antigénique	343
9.134 Facilitation immunitaire	344
9.135 Le volume tumoral et les facteurs humoraux bloquants	344
9.136 Sites anatomiques de la tumeur	346
9.137 Manque d'antigénicité et/ou d'immunogénicité de la tumeur	346
9.138 Résistance secondaire à l'immunothérapie	346
9.2 Immunothérapie locale	347

10. Conclusion : l'immunothérapie active et l'immunorestauration dans la stratégie du traitement des cancers aujourd'hui ; les perspectives de l'immunoprévention	359
10.1 Exploration de l'état immunitaire du patient	360
10.2 Essai d'immunorestauration dans le cas d'immunodépression	361
10.21 Immunité générale	361
10.22 Immunité générale et sensibilité aux adjuvants ou antigène(s) utilisés pour l'immunothérapie locale	361
10.3 Les réactions immunitaires générales des patients sont satisfaisantes (sans ou après immunorestauration)	362
10.31 Maladie résiduelle imperceptible	362
10.32 Tumeurs non curables chirurgicalement, non radio- et non chimiosensibles	366
10.321 Indications de l'immunothérapie locale	366
10.322 Indications de l'immunothérapie active systémique	366
10.323 Combinaisons de plusieurs types d'immunothérapie	369
10.33 Tumeurs curables par la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou leurs combinaisons	369
10.4 L'immunoprévention des cancers	371
11. Appendice : vers le contrôle de l'état immunitaire et de ses modifications induites par l'immunothérapie, l'immunorestauration ou l'immunoprévention	375
11.1 Exploration des réponses générales	377
11.11 Tests in vivo	377
11.12 Tests in vitro	379
11.2 Essais d'évaluation des réponses dirigées contre les antigènes associés aux tumeurs	383
11.21 Tests in vivo	383
11.22 Méthodes in vitro	384

