



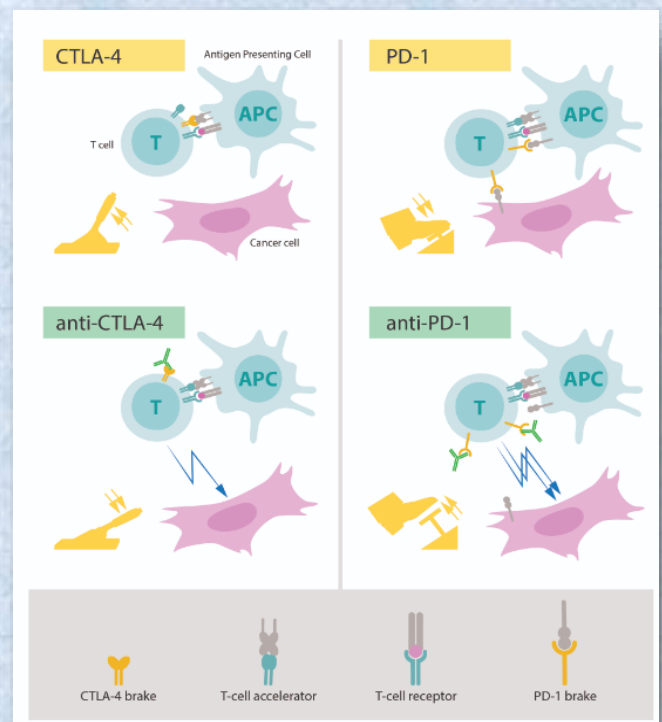
# Bulletin de la Recherche Scientifique

BRS

## Faculté de Médecine de Sfax

### Sommaire

▪ Editorial	1
▪ Prix Nobel de Médecine 2018	2
▪ Actualités de la Recherche	5
▪ Liste des Brevets Nationaux ou Internationaux déposés	6
▪ Liste des Enseignants Hospitalo-Universitaires Titulaires d'un Diplôme de Doctorat en Sciences	7
▪ Liste des Masters	8
▪ Structures de Recherche	9
▪ Publications 2018	11



Prix Nobel de Médecine 2018 : Principes de l'Immunothérapie anticancéreuse

## Prix Nobel de Médecine 2018 : l'Immunothérapie à l'honneur

Article rédigé par

Pr. Hatem MASMOUDI

Service d'Immunologie et Laboratoire de Recherche  
« Auto-immunité, Cancer et Immunogénétique »  
CHU Habib Bourguiba et Faculté de Médecine de Sfax  
Hattem.masmoudi@yahoo.com



Pr. James Allison



Pr. Tasuku Honjo

Le prix Nobel de Médecine 2018 récompense les travaux de recherche sur l'Immunothérapie anti-cancer. L'Académie Royale des Sciences de Suède a décerné le prix Nobel de Médecine 2018 aux Professeurs *James Allison* de l'Université du Texas (USA) et *Tasuku Honjo* de l'Université de Kyoto (Japon) pour leur découverte de nouvelles thérapies contre le cancer basées sur la levée des freins qui pèsent sur le système immunitaire. En effet et alors que les thérapies contre le cancer se sont toujours focalisées sur les cellules cancéreuses elles-mêmes via la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et/ou les thérapies ciblées ; *Allison* et *Honjo* ont eu l'idée de cibler le système immunitaire par des traitements visant à le "réveiller", à le réactiver en débloquent les freins qui bloquent son action contre les cellules tumorales.

Il faut dire que depuis la démonstration expérimentale il y a 60 ans par *Prehn* et *Main* du développement d'une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique chez la souris contre des tumeurs autochtones induites par des carcinogènes, c'est plutôt le scepticisme qui a prévalu contre ces observations et contre l'hypothèse de l'immunosurveillance avancée indépendamment par *Burnet* et *Thomas* à la même période. Pour *Burnet* et *Thomas*, le système immunitaire reconnaît et détruit en permanence les tumeurs naissantes et les cellules cancéreuses qui peuvent apparaître assez fréquemment au sein des tissus à forte prolifération cellulaire où chaque division cellulaire est capable de générer des mutations potentiellement carcinogènes. Mais les opposants à l'hypothèse de l'immunosurveillance faisaient prévaloir que, étant donné qu'elles dérivent de cellules et tissus du soi, les tumeurs et les cellules cancéreuses devraient être invisibles pour le système immunitaire. Alors que pour les tenants de cette hypothèse, la question était de savoir pourquoi est-ce que la réponse immunitaire anti-tumorale n'est pas suffisamment forte et puissante pour éliminer les tumeurs.

Les études sur les interactions tumeurs-système immunitaire ont bien montré que les tumeurs utilisent divers artifices plus ingénieux les uns que les autres pour échapper à la reconnaissance et à la destruction par le système immunitaire. Ces mécanismes incluent la diminution de l'expression membranaire des molécules HLA classe I et des molécules de costimulation du lymphocyte T, l'instabilité génétique et les mutations ponctuelles, ainsi que la sécrétion de cytokines immunosuppressives par les cellules tumorales elles-mêmes.

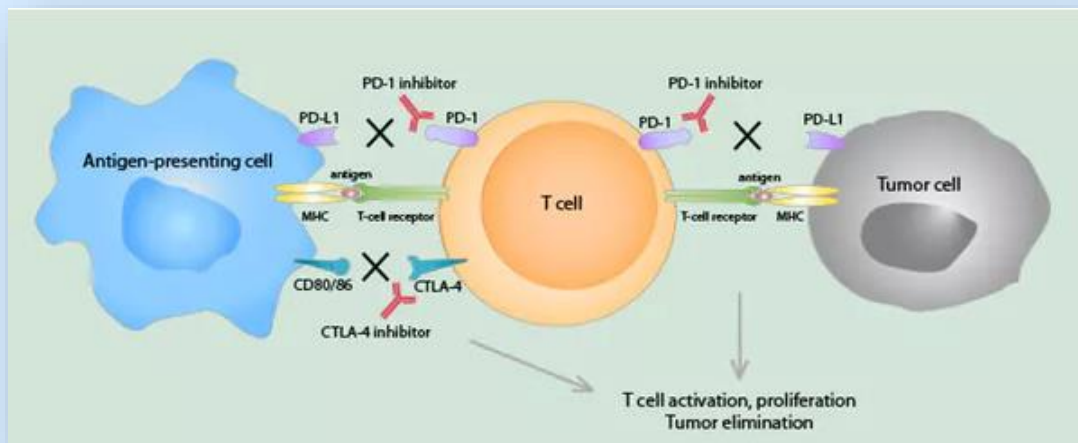


Figure 1: mécanisme d'action des Ac anti-CTLA4 et anti-PD-1 et PD-L1 dans le traitement des cancers

Mais, c'est la découverte des molécules de co-inhibition dites "immune check points" qui a éclairé d'un nouveau jour la compréhension des mécanismes expliquant l'état de léthargie du système immunitaire et permis d'ouvrir cette nouvelle voie dans l'immunothérapie anti-cancer.

En effet et en cherchant à identifier les molécules impliquées dans la fonction cytotoxique des lymphocytes T, une équipe française (Brunet et al 1986, 1987) a pu détecter une nouvelle molécule membranaire exprimée à la surface des lymphocytes T cytotoxiques qu'ils ont appelée CTLA4 (pour "cytotoxic T lymphocyte associated protein 4") et dont la fonction inhibitrice a été démontrée au milieu des années 90. On savait déjà que, pour être activé, le lymphocyte T a obligatoirement besoin de recevoir deux signaux : le signal spécifique d'activation, provenant de la reconnaissance par le TCR ("T cell receptor") spécifique du peptide antigénique couplé à la molécule HLA, et un signal non spécifique dit de co-activation délivré par l'interaction de CD28 à la surface du lymphocyte T avec la contre structure correspondante à la surface de la cellule qui présente l'antigène, une molécule d'adhésion leucocytaire de la famille B7 (B7.1 = CD80 ou B7.2 = CD86).

Ce deuxième signal non spécifique (le même indépendant de la nature de l'antigène) de co-activation est crucial pour enclencher la prolifération et la maturation du lymphocyte T activé et permettre le développement d'une réponse immunitaire spécifique efficace. Mais lorsque la réponse immunitaire se trouve être inefficace, qu'elle se prolonge un peu trop sans parvenir à éliminer l'antigène "agresseur", les lymphocytes T activés vont faire baisser le niveau d'expression de molécules CD28 à leur surface et les remplacer par des molécules CTLA4. Ces dernières ayant une bien plus forte affinité pour les molécules de costimulation B7 vont pouvoir fixer/interagir en priorité avec ces molécules exprimées à la surface des cellules présentatrices de l'antigène ; et contrairement à CD28, cette interaction CTLA4-B7 délivre un signal inhibiteur au lymphocyte T avec arrêt de l'activation, de la prolifération voire même anergie. Le système immunitaire est à l'évidence un système finement régulé et cette interaction CTLA4-B7 avec le signal inhibiteur délivré par CTLA4 n'est qu'un des nombreux mécanismes de régulation du système immunitaire.

James Allison a eu l'idée ingénieuse d'aller bloquer la molécule CTLA4 exprimée à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur par un anticorps monoclonal anti-CTLA4 avec l'espoir que cela débloquerait le frein, le verrou qui pèse sur ces lymphocytes et permettrait de les réactiver à nouveau ; et son pari était gagné !

Honjo quant à lui a ciblé une autre voie d'inhibition et de régulation de l'activation des lymphocytes T, la voie PD1/PD-L1. PD1 ("Programmed Cell Death 1") est un récepteur inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes T activés. L'expression de PD1 diminue significativement une fois l'antigène est éliminé alors qu'elle est fortement augmentée et maintenue à un niveau élevé en cas de stimulation répétée avec une réponse immunitaire qui ne parvient pas à éliminer l'antigène, comme c'est le cas dans les cancers et les infections chroniques.

Comme CTLA4, PD1 délivre un signal inhibiteur qui, en freinant et contrôlant la réponse immunitaire, contribue à la protection contre les maladies auto-immunes et les lésions et dommages tissulaires immuno-induits. Cependant et comme CTLA, cette molécule check point inhibe aussi la réponse anti-tumorale et maintient les lymphocytes T helper et cytotoxiques infiltrant la tumeur quasiment dans un état "figé".

En effet, les cellules tumorales expriment à leur surface les ligands de PD1, PD-L1 et PD-L2, dont l'interaction avec PD1 à la surface du lymphocyte T se traduit par l'inhibition de son activité voire sa destruction et mort par apoptose suite à l'activation du programme de mort cellulaire.

Les résultats concluant des expériences de Allison, Honjo et leurs groupes sur la souris et le succès de leurs essais cliniques chez l'homme dans le traitement du mélanome métastatique et de certains cancers du rein et du poumon avec des anticorps monoclonaux anti-CTLA4, anti-PD1 ou anti PD-L1 ont ainsi ouvert une nouvelle et très prometteuse voie et certainement inauguré une nouvelle ère dans le traitement du cancer.

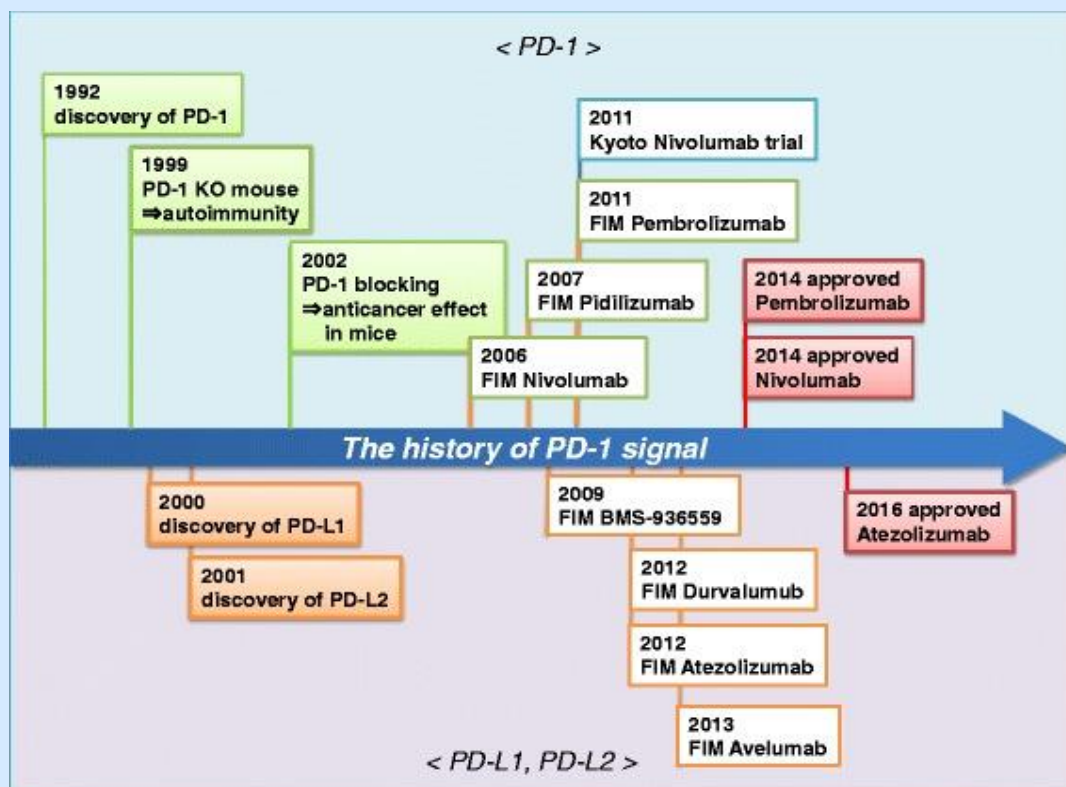


Figure 2: Histoire des traitements qui bloquent le signal PD-1