



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 30 juin 2021

Cancer: des immunothérapies sans effets secondaires?

En identifiant le mécanisme de la toxicité des immunothérapies, des scientifiques de l'UNIGE et de la Harvard Medical School ouvrent la voie à des traitements contre le cancer avec moins d'effets secondaires.

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 2 juillet 2021, 20h heure locale

Depuis quelques années, l'immunothérapie constitue une véritable révolution dans le domaine des traitements contre le cancer. Néanmoins, des réactions inflammatoires dans les tissus sains déclenchent fréquemment des effets secondaires qui peuvent être graves et conduire à l'arrêt définitif du traitement. Or, cette toxicité reste encore mal comprise et constitue un frein important à l'utilisation de l'immunothérapie. Des scientifiques de l'Université de Genève (UNIGE) et de la Harvard Medical School sont parvenu-es à établir les différences entre les réactions immunitaires délétères et celles visant les cellules tumorales qui sont désirées. Il apparaît en effet que si les mécanismes immunitaires sont similaires, les populations de cellules impliquées sont, elles, différentes. Ces travaux, à découvrir dans la revue *Science Immunology*, permettent d'envisager des traitements mieux ciblés, plus efficaces et moins dangereux pour les personnes atteintes de cancer.

Si les immunothérapies – fondées sur la stimulation massive du système immunitaire des malades – ont sauvé de nombreuses vies, elles ne sont malheureusement pas sans conséquences. «En effet, lorsque le système immunitaire est activé de manière si intensive, la réaction inflammatoire qui en découle peut avoir des effets néfastes et provoquer des lésions parfois importantes dans les tissus sains», indique Mikaël Pittet, titulaire de la Chaire Fondation ISREC en immuno-oncologie au Département de pathologie et immunologie et au Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE et membre du Swiss Cancer Centre Léman. «C'est pourquoi nous voulions savoir s'il existe des différences entre une réponse immunitaire souhaitée, qui permet l'élimination du cancer, et une réponse indésirable, qui peut affecter les tissus sains. L'identification d'éléments distinctifs entre ces deux réactions immunitaires permettrait le développement de nouvelles approches thérapeutiques encore plus efficaces et moins toxiques.»

Grâce notamment à des échantillons de biopsies du foie de patientes traitées au CHUV et aux HUG ayant souffert de telles réactions toxiques, les scientifiques ont étudié les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'œuvre pour en observer les similarités et les dissemblances.

Une réponse similaire, mais des cellules différentes

Lors d'une réaction toxique liée à l'immunothérapie, deux types de cellules immunitaires – des populations de macrophages et de neutrophiles – semblent responsables de l'attaque de tissus sains, sans pour autant être impliqués dans l'élimination des cellules cancéreuses. A l'opposé, un autre type cellulaire – une population de cel-



SWISS
CANCER
CENTER

LEMAN



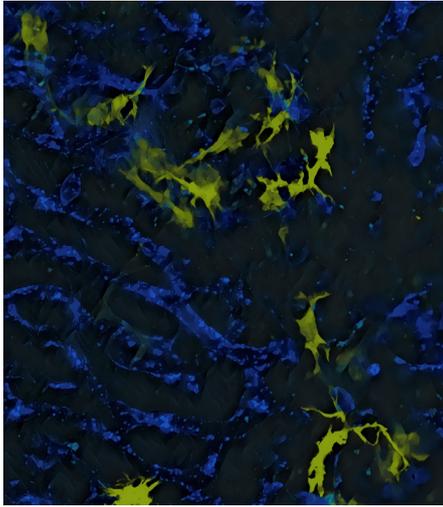
EPFL



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Unil

UNIL | Université de Lausanne



En jaune, les macrophages du foie, ou cellules de Kupffer, qui sécrètent la protéine IL-12 à l'origine d'effets indésirables liés à l'immunothérapie. En bleu, les vaisseaux sanguins.

Illustrations haute définition

contact

Mikaël Pittet

Professeur ordinaire
Chaire Fondation ISREC
en immuno-oncologie
Département de pathologie et
immunologie
Centre de recherche
translationnelle en onco-
hématologie (CRTOH)
Faculté de médecine UNIGE
Swiss Cancer Centre - Léman
+41 79 737 32 95
Mikael.Pittet@unige.ch

DOI: [10.1126/sciimmunol.abi7o83](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi7o83)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

lules dendritiques — n'est pas impliqué dans l'attaque de tissus sains mais est indispensable à l'élimination des cellules cancéreuses. «Les immunothérapies peuvent déclencher la production de protéines spécialisées qui alertent le système immunitaire et déclenchent une réponse inflammatoire, explique Mikaël Pittet. Dans une tumeur, ces protéines sont les bienvenues car elles permettent au système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses. Dans les tissus sains, par contre, la présence de ces mêmes protéines peut aboutir à la destruction de cellules saines. Le fait que ces protéines inflammatoires soient produites par des cellules si différentes dans les tumeurs et les tissus sains constitue donc une découverte intéressante.»

Les cellules dendritiques sont très rares, alors que les macrophages et les neutrophiles sont beaucoup plus courants. Certains macrophages sont présents dans la plupart de nos organes dès le développement embryonnaire et y restent tout au long de notre vie. Contrairement à ce que l'on pensait jusqu'ici, ces macrophages n'inhibent pas forcément l'inflammation mais, stimulés par les immunothérapies, ils déclenchent une réponse inflammatoire néfaste dans le tissu sain où ils résident, expliquant par là même pourquoi la toxicité peut atteindre différents organes.

Neutraliser les neutrophiles pour un double bénéfice

Lorsque les macrophages sont activés par les médicaments, ils produisent des protéines inflammatoires. Celles-ci vont à leur tour activer les neutrophiles qui déclenchent la réaction toxique. «Cela ouvre la possibilité de limiter les effets indésirables de l'immunothérapie en manipulant les neutrophiles», indique Mikaël Pittet.

L'équipe de recherche a confirmé sa découverte en étudiant les réactions immunitaires de souris dont l'activité cellulaire était modulée grâce à des outils génétiques. Elle a pu identifier une faille qui pourrait être exploitée pour éliminer ces effets secondaires. Les neutrophiles produisent en effet certains facteurs importants pour l'apparition de toxicité, dont le TNF- α , qui constituerait une cible thérapeutique. Des inhibiteurs du TNF- α sont déjà utilisés pour moduler la réaction immunitaire chez les personnes atteintes d'arthrite et pourraient peut-être s'avérer utiles dans le contexte du cancer pour inhiber les effets toxiques des neutrophiles durant l'immunothérapie. «L'inhibition des neutrophiles pourrait aussi permettre de lutter plus efficacement contre le cancer: en plus de déclencher une réaction toxique, certaines de ces cellules favorisent également la croissance tumorale. Ainsi, en parvenant à les contrôler, nous pourrions avoir un double effet bénéfique: dominer la toxicité dans les tissus sains et limiter la croissance des cellules cancéreuses», conclut Mikaël Pittet.

Le Swiss Cancer Centre Léman est un réseau qui regroupe sous une même bannière les universités de Genève (UNIGE) et de Lausanne (UNIL), l'EPFL, les HUG et le CHUV. Cette alliance rassemble, sous une identité fédératrice et régionale, tous les spécialistes dans la chaîne menant du laboratoire au chevet des malades.