



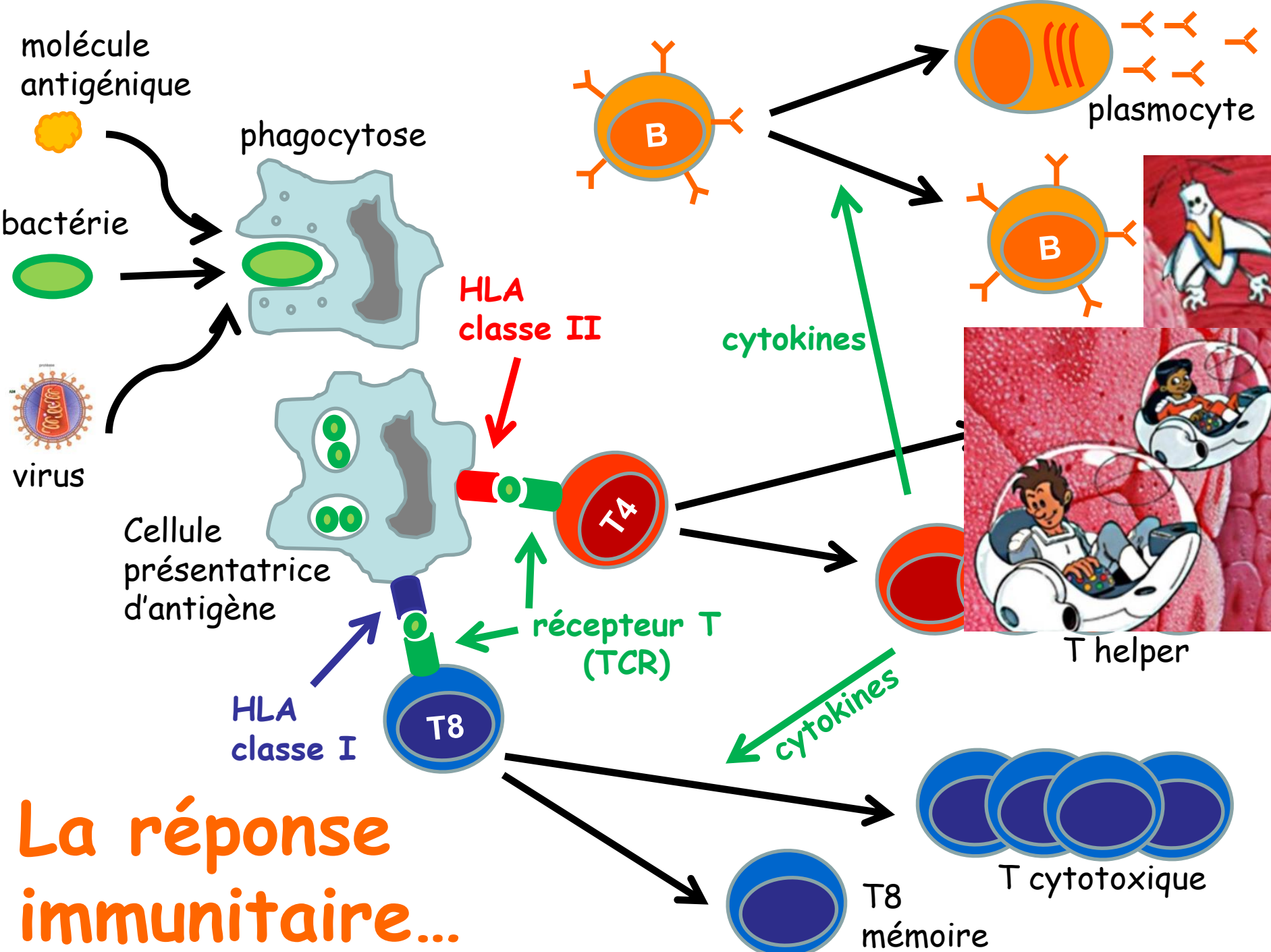
Université  
de Rennes

# Immunothérapie chez le sujet âgé

## Bases fondamentales

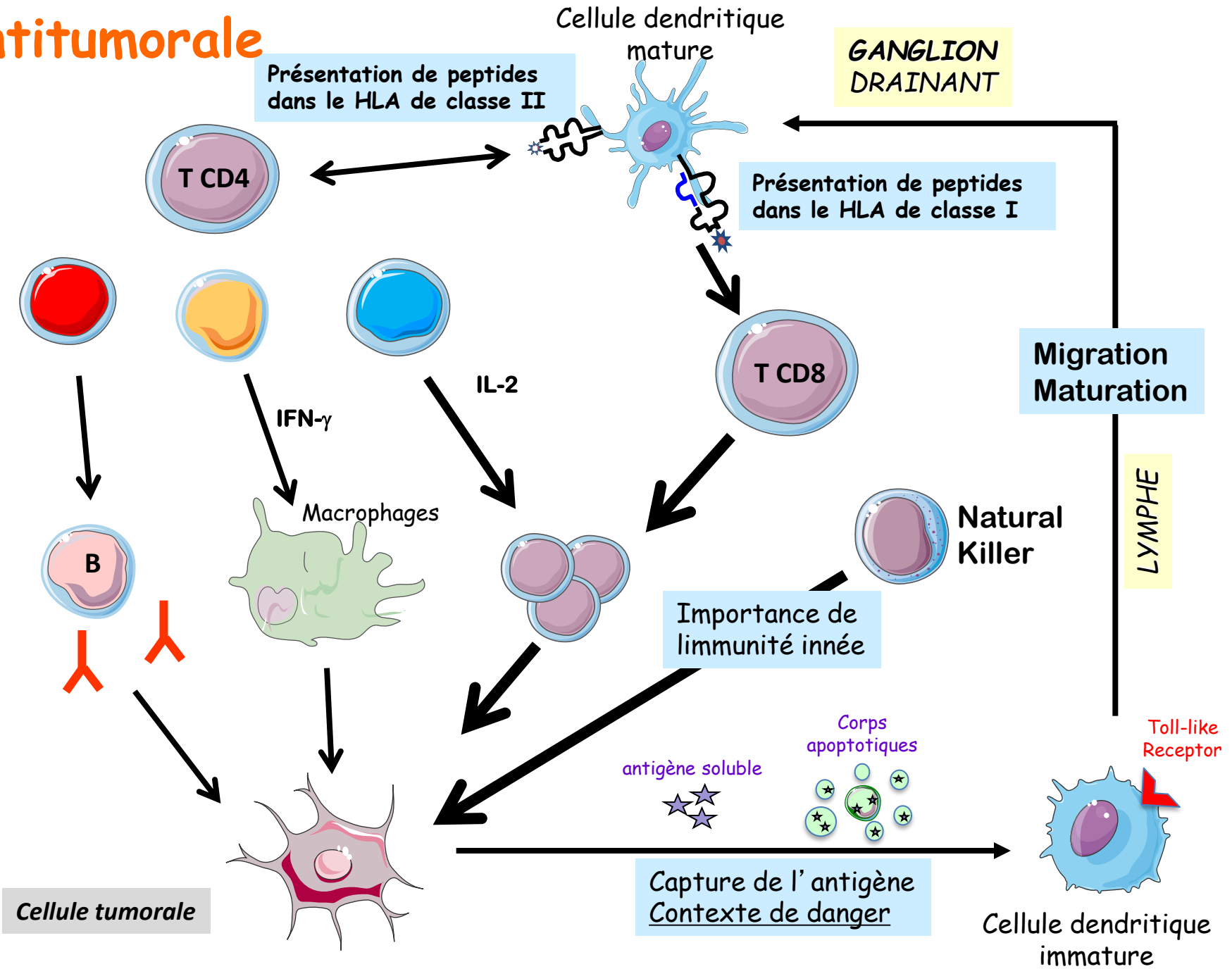
Dr Cédric Ménard  
[cedric.menard@chu-rennes.fr](mailto:cedric.menard@chu-rennes.fr)

11<sup>ème</sup> CONGRÈS ANNUEL DE L'UCOG  
5 février 2026  
Dinan



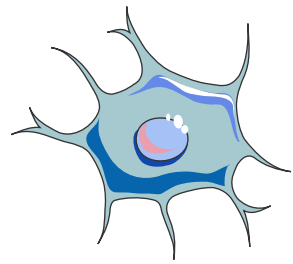
# La réponse immunitaire...

# ...antitumorale

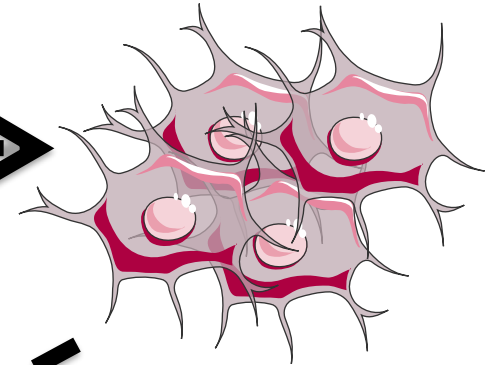
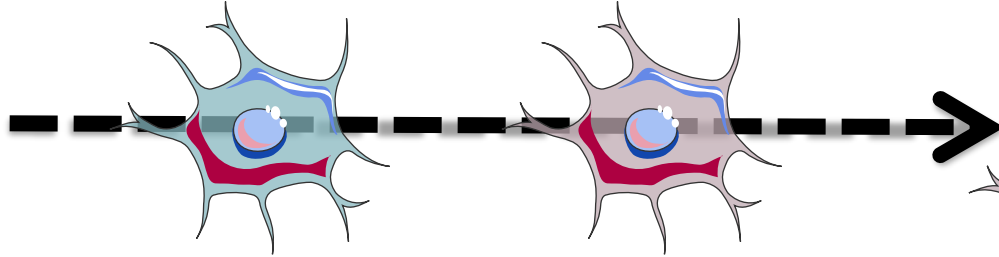


# Le concept de niche tumorale

Altérations génétiques



Cellule normale

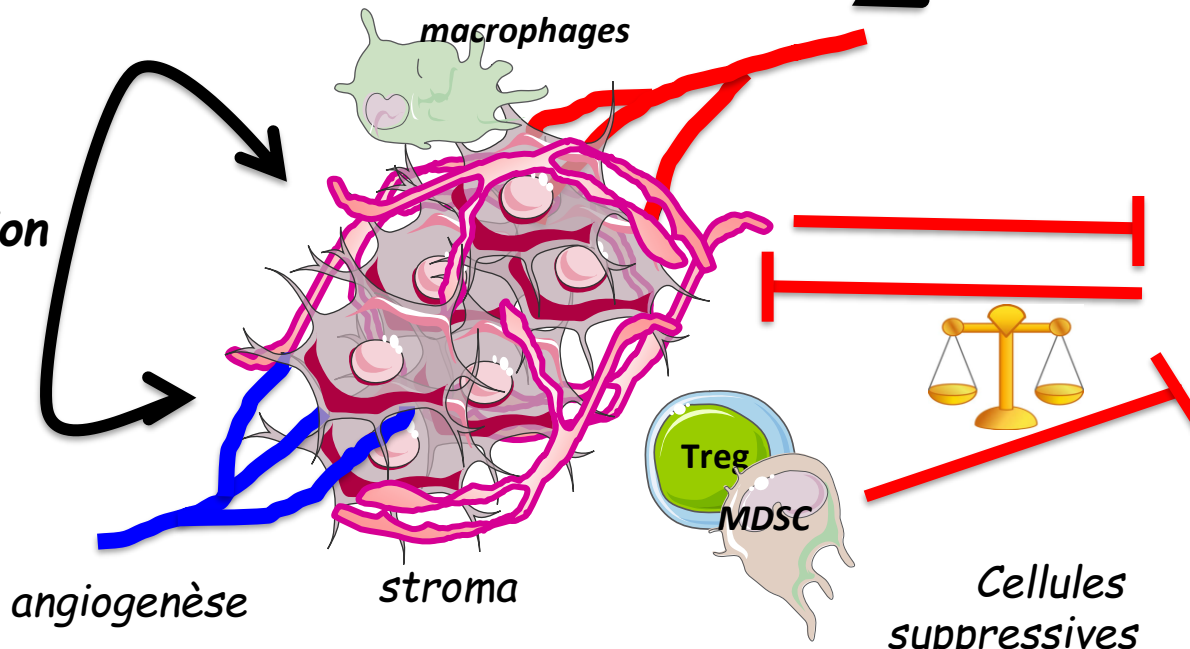


Cellule transformée

Niche de soutien

Co-évolution

Tumeur



macrophages

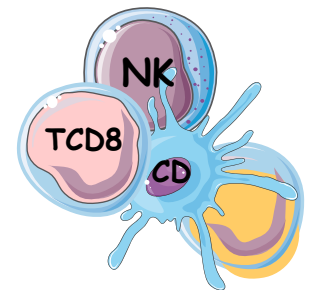
stroma

Treg

MDSC

Cellules suppressives

Immunité Anti-tumorale



# Application à l'oncodermatologie

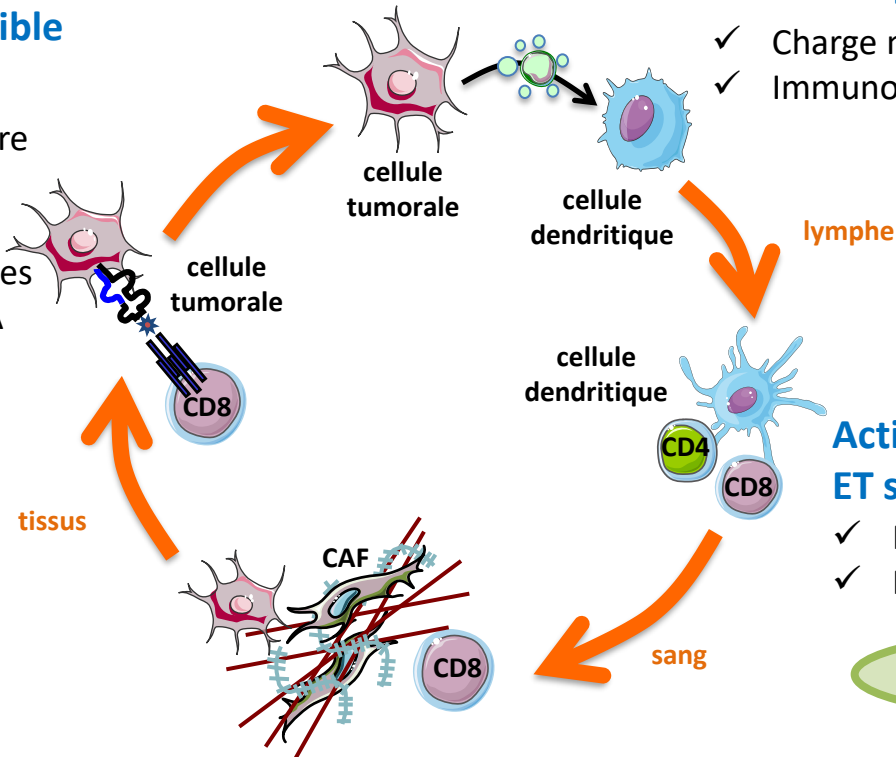
Anti-Lag3

anti-CTLA-4

anti-PD-1

## Reconnaissance de la cible ET lyse cellulaire

- ✓ Epuisement lymphocytaire
- ✓ Microenvironnement immunosuppresseif
- ✓ Mauvaise présentation des Ag tumoraux dans le HLA



## Expression d'antigènes tumoraux ET detection du danger

- ✓ Charge mutationnelle/instabilité génétique
- ✓ Immunogénicité de l'Ag tumoral

## Activation des lymphocytes ET sortie du ganglion

- ✓ Recrutement du T au ganglion
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

anti-CTLA-4

## Adressage des lymphocytes ET infiltration de la tumeur

- ✓ Chimioattraction
- ✓ Contraintes mécaniques

# Application à l'oncodermatologie

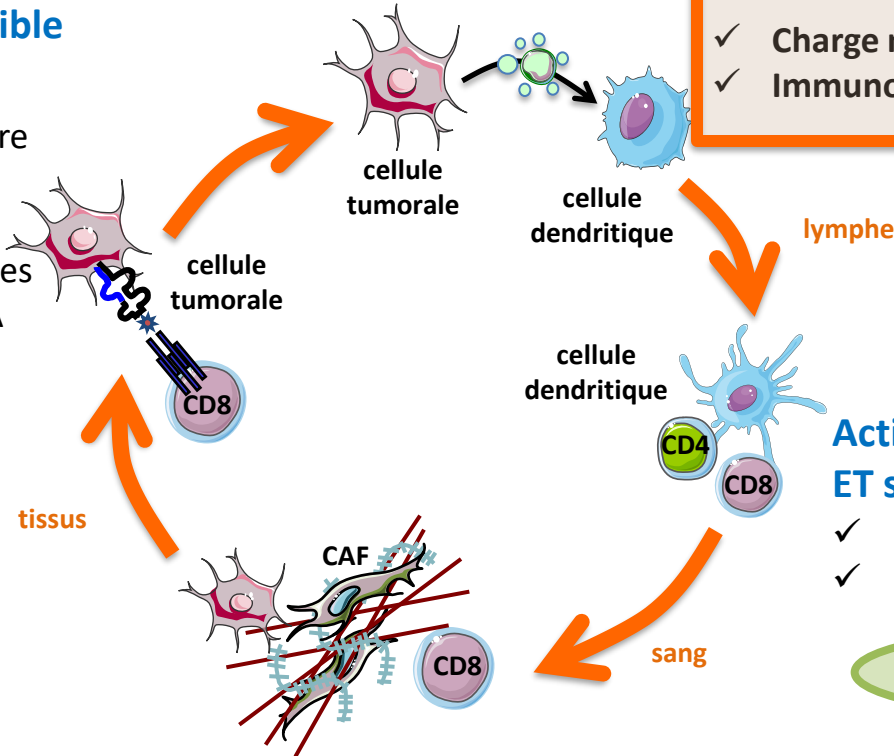
Anti-Lag3

anti-CTLA-4

anti-PD-1

Reconnaissance de la cible  
ET lyse cellulaire

- ✓ Epuisement lymphocytaire
- ✓ Microenvironnement immunosuppresseur
- ✓ Mauvaise présentation des Ag tumoraux dans le HLA



Expression d'antigènes tumoraux  
ET detection du danger

- ✓ Charge mutationnelle/instabilité génétique
- ✓ Immunogénicité de l'Ag tumoral

Activation des lymphocytes  
ET sortie du ganglion

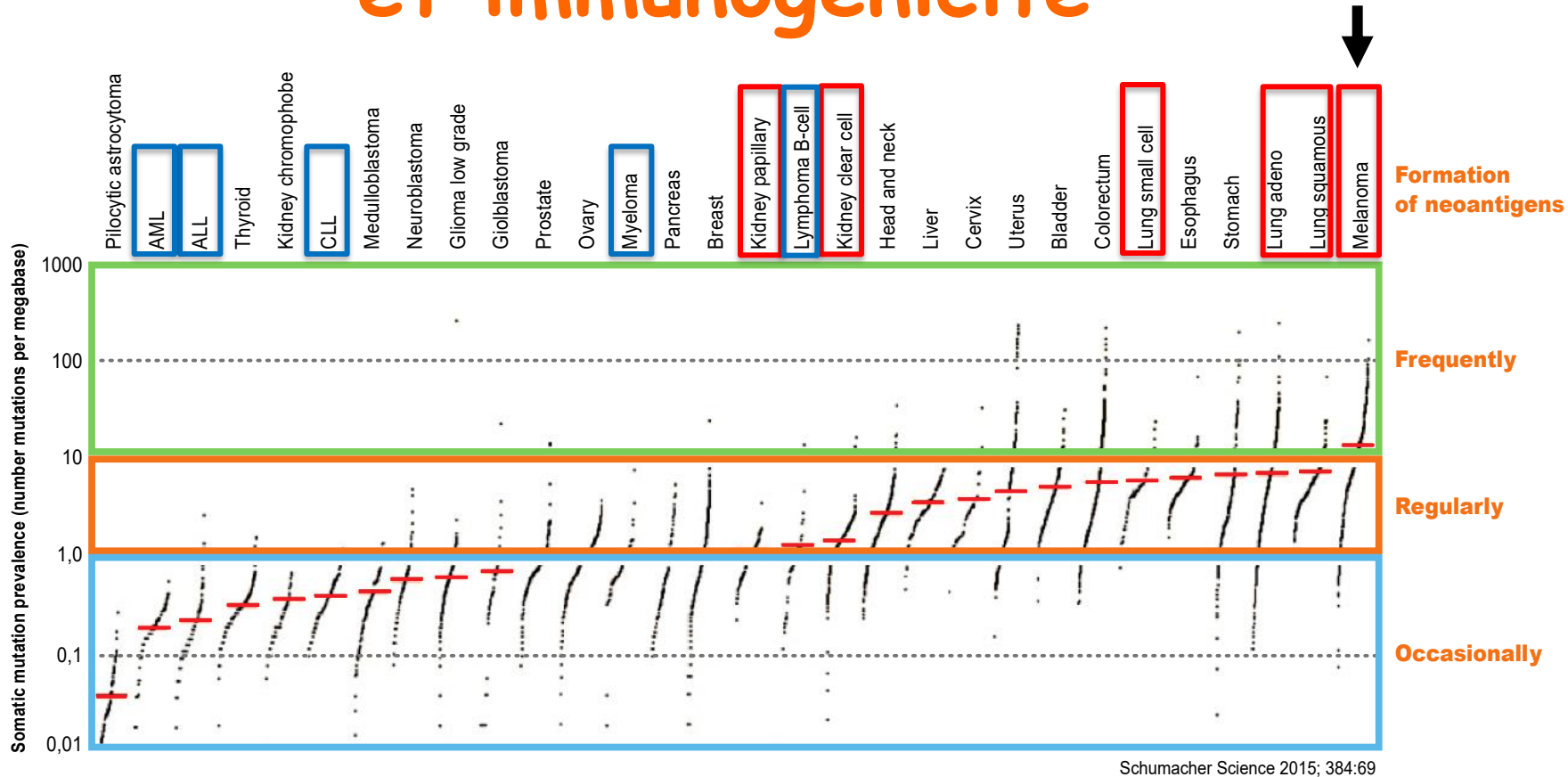
- ✓ Recrutement du T au ganglion
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

Adressage des lymphocytes  
ET infiltration de la tumeur

- ✓ Chimioattraction
- ✓ Contraintes mécaniques

anti-CTLA-4

# Lien entre instabilité génétique et immunogénicité

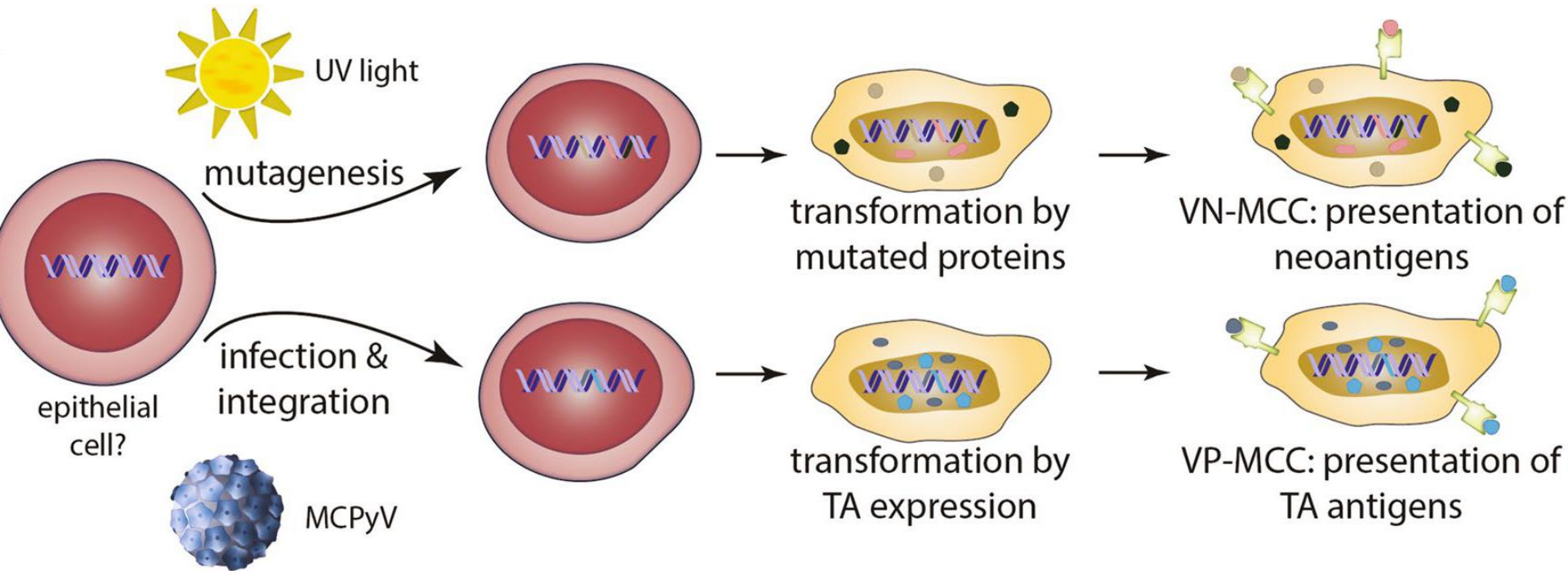


→ L'instabilité génétique favorise la production de néoantigènes et l'immunogénicité tumorale

→ Charge mutationnelle plus élevée chez les patients âgés (Erbe, Cell Rep 2021)



# Cas particulier du c. de Merkel



→ Cancer du sujet âgé

→ Analogue à une réponse antivirale

→ Lié à l'immunodépression ?



# Application à l'oncodermatologie

Anti-Lag3

anti-CTLA-4

anti-PD-1

Reconnaissance de la cible  
ET lyse cellulaire

Expression d'antigènes tumoraux  
ET detection du danger

- ✓ Charge mutationnelle/instabilité génétique
- ✓ Immunogénicité de l'Ag tumoral

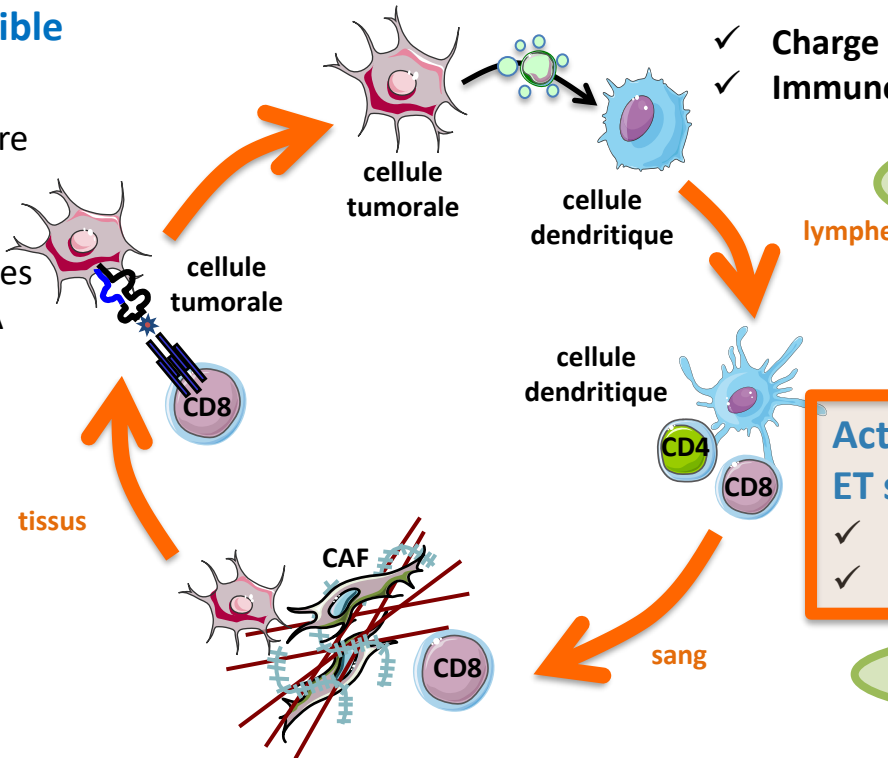
Virothérapie ?

E: T-VEC (FDA OK)

Activation des lymphocytes  
ET sortie du ganglion

- ✓ Recrutement du T
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

anti-CTLA-4



Adressage des lymphocytes  
ET infiltration de la tumeur

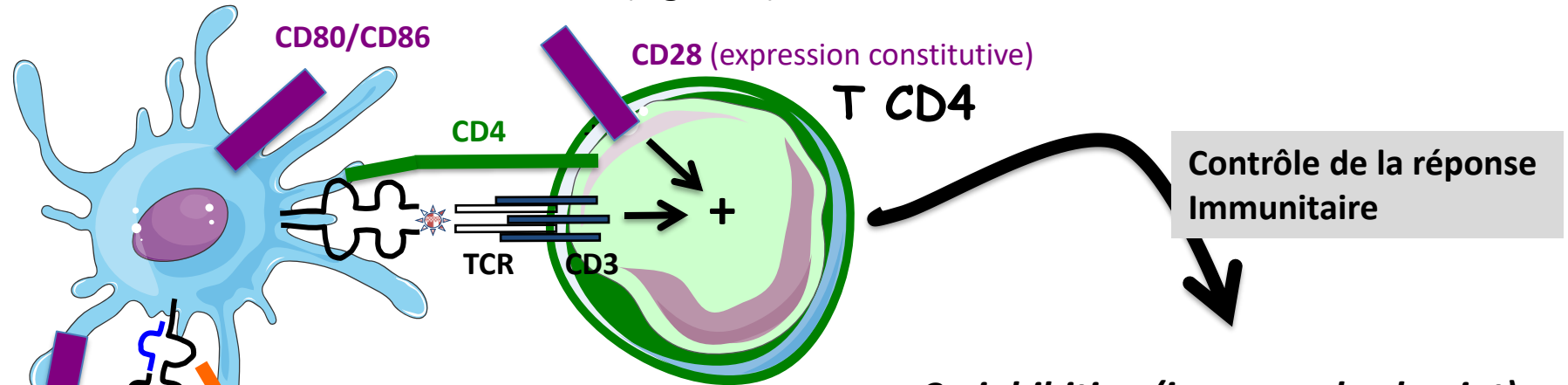
- ✓ Chimioattraction
- ✓ Contraintes mécaniques

- ✓ Epuisement lymphocytaire
- ✓ Microenvironnement immunosuppresseur
- ✓ Mauvaise présentation des Ag tumoraux dans le HLA

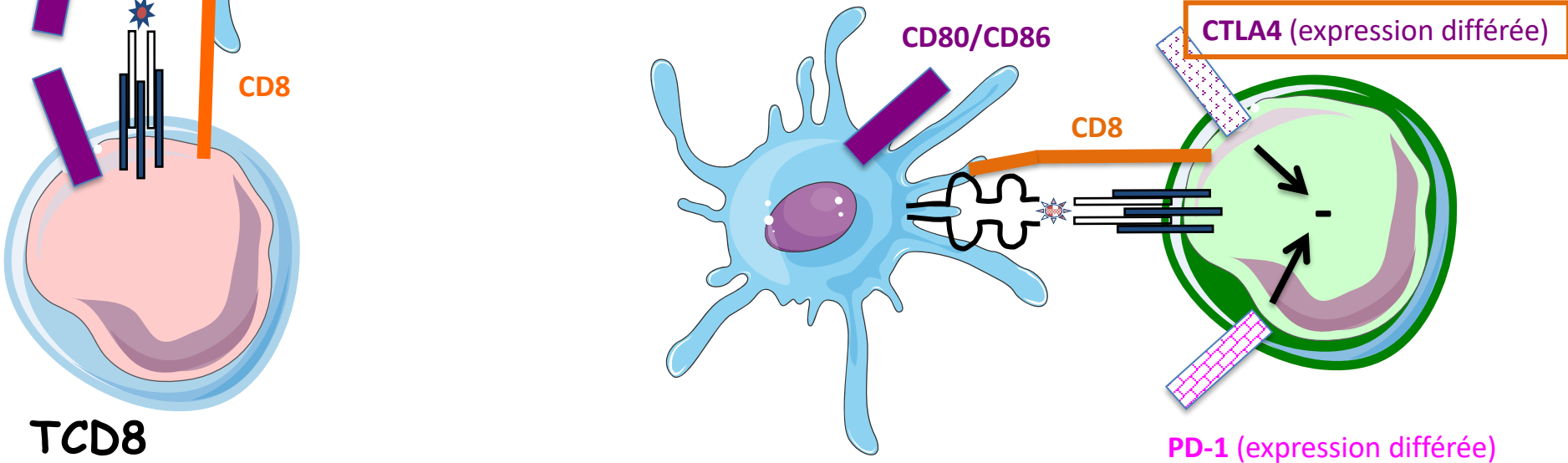
- ✓ Recrutement du T
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

# Focus sur l'interaction CD-T

*Co-stimulation (signal 2)*



*Co-inhibition (immune checkpoint)*



+ nombreux autres points de contrôle

# Défaut d'activation des lymphocytes T

- Défaut de présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigène
  - Tolérance induite par des cytokines immunosuppressives
  - Pas de signaux de danger donc pas de maturation
- Répertoire du TCR restreint ?



# Application à l'oncodermatologie

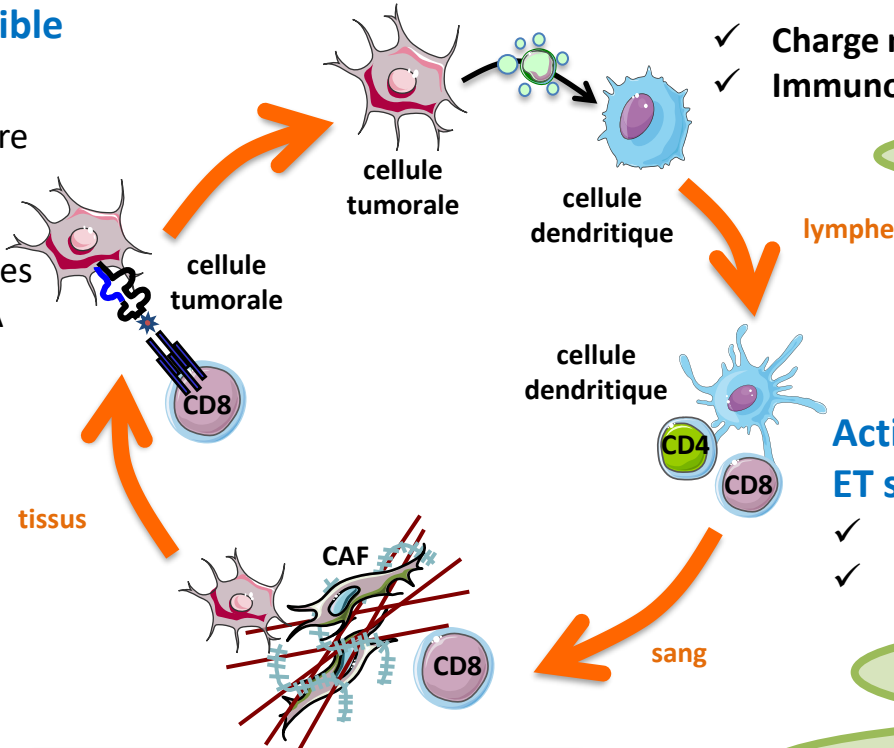
Anti-Lag3

anti-CTLA-4

anti-PD-1

Reconnaissance de la cible  
ET lyse cellulaire

- ✓ Epuisement lymphocytaire
- ✓ Microenvironnement immunosuppresseur
- ✓ Mauvaise présentation des Ag tumoraux dans le HLA



Expression d'antigènes tumoraux  
ET détection du danger

- ✓ Charge mutationnelle/instabilité génétique
- ✓ Immunogénicité de l'Ag tumoral

Virothérapie ?

Activation des lymphocytes  
ET sortie du ganglion

- ✓ Recrutement du T
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

anti-CTLA-4

Ly T transgéniques ?

Adressage des lymphocytes  
ET infiltration de la tumeur

- ✓ Chimioattraction
- ✓ Contraintes mécaniques

# La « désertification tumorale »

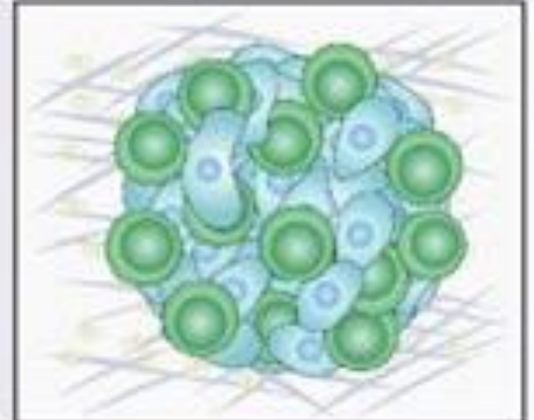
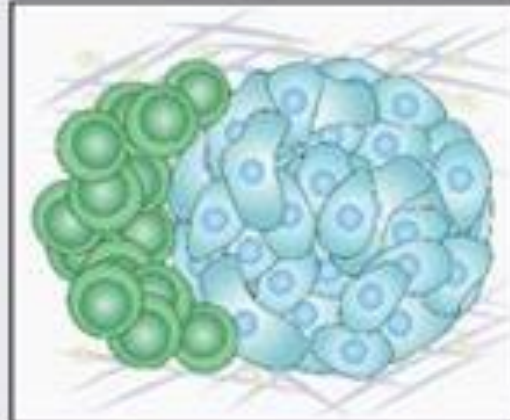
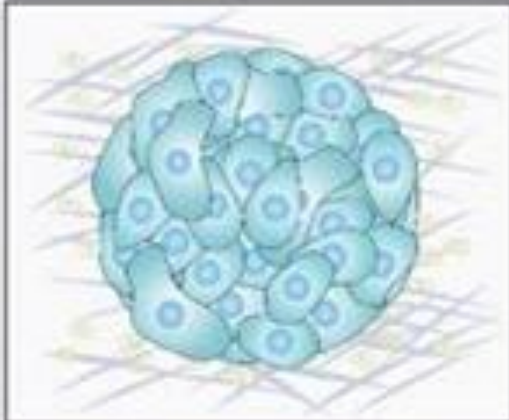
**TUMEURS « FROIDES »**

**TUMEURS « CHAUDES »**

Désert immunitaire

Exclusion immunitaire

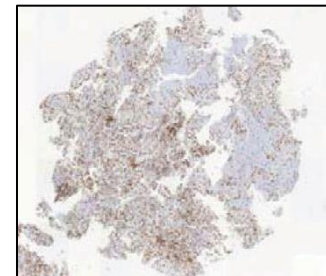
Infiltration inflammatoire



Pas de lymphocytes T dans la tumeur

Lymphocytes T contenus à la marge tumorale

Lymphocytes T présents mais inhibés



marquage CD3

# Application à l'oncodermatologie

Anti-Lag3

anti-CTLA-4

anti-PD-1

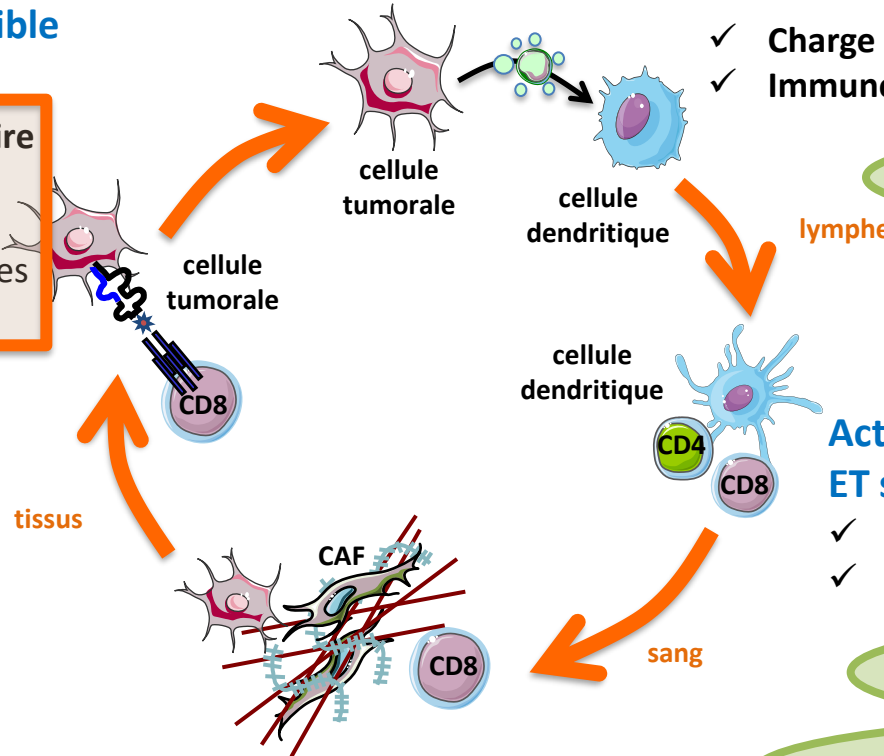
Reconnaissance de la cible  
ET lyse cellulaire

Expression d'antigènes tumoraux  
ET detection du danger

- ✓ Charge mutationnelle/instabilité génétique
- ✓ Immunogénicité de l'Ag tumoral

Virothérapie ?

- ✓ Epuisement lymphocytaire
- ✓ Microenvironnement immunosuppresseur
- ✓ Mauvaise présentation des Ag tumoraux dans le HLA



Activation des lymphocytes  
ET sortie du ganglion

- ✓ Recrutement du T
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

anti-CTLA-4

Ly T transgéniques ?

Adressage des lymphocytes  
ET infiltration de la tumeur

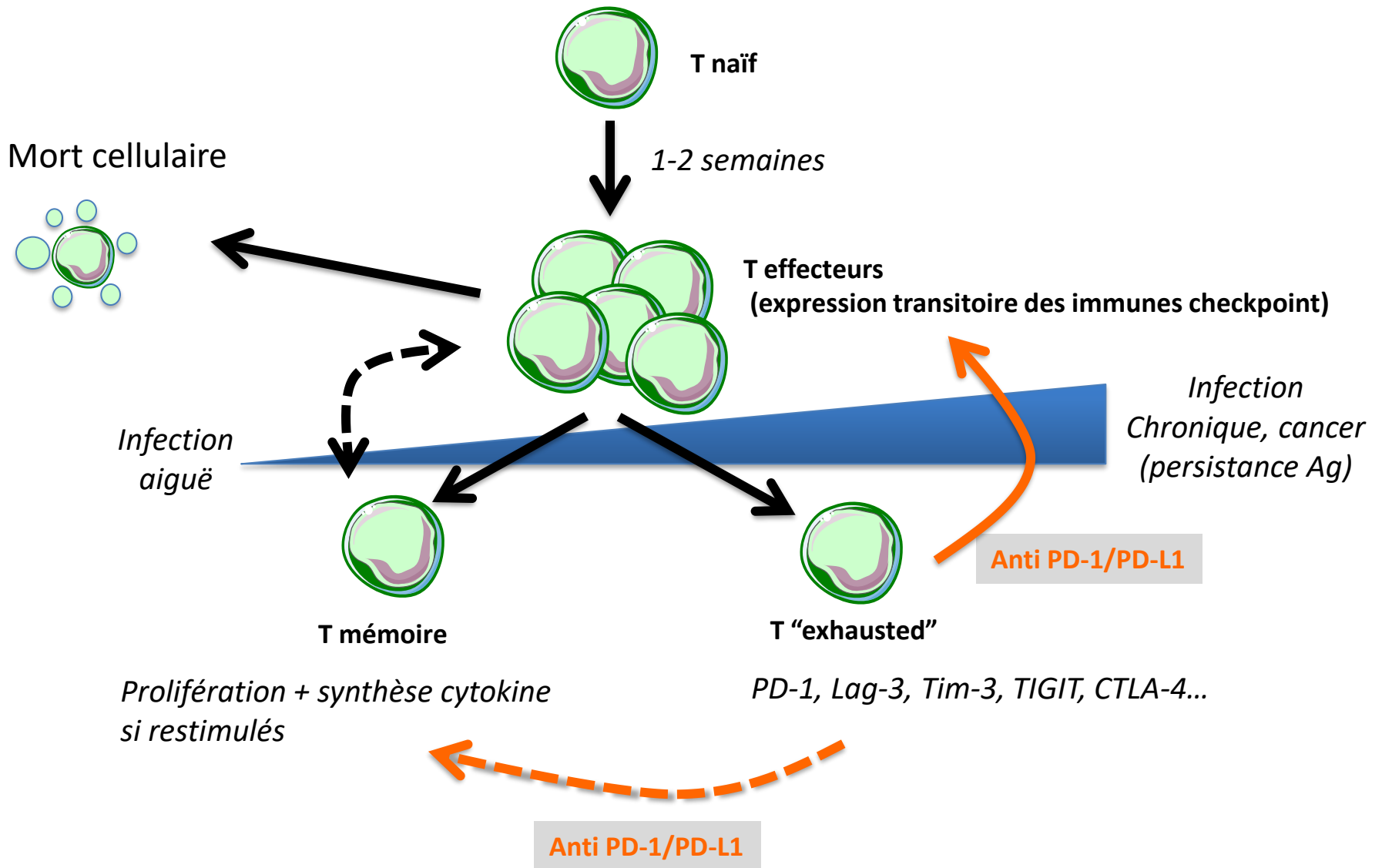
- ✓ Chimioattraction
- ✓ Contraintes mécaniques

Virothérapie ?

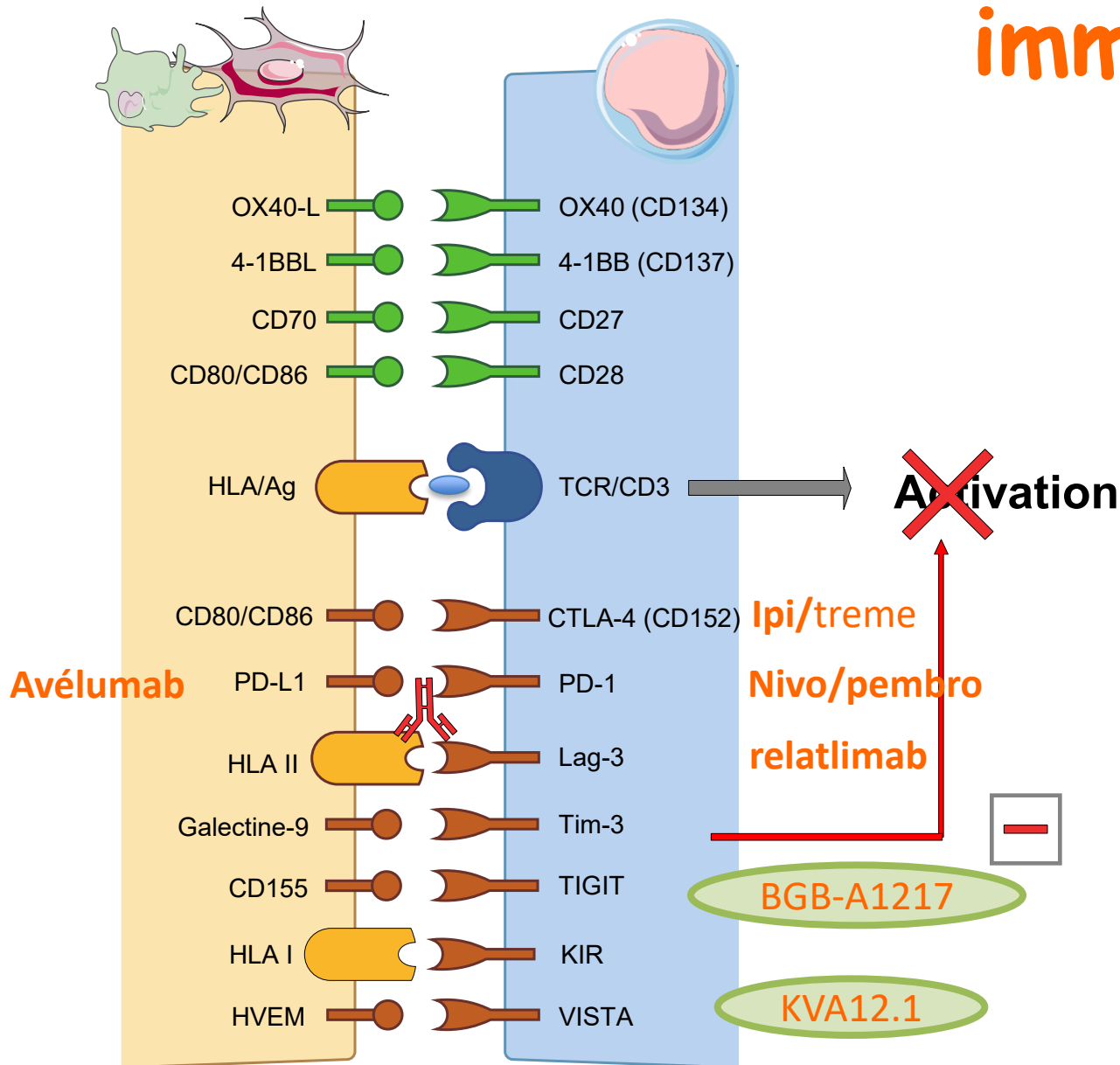
Anti-TGFβ ?

Ex: linavonkibart

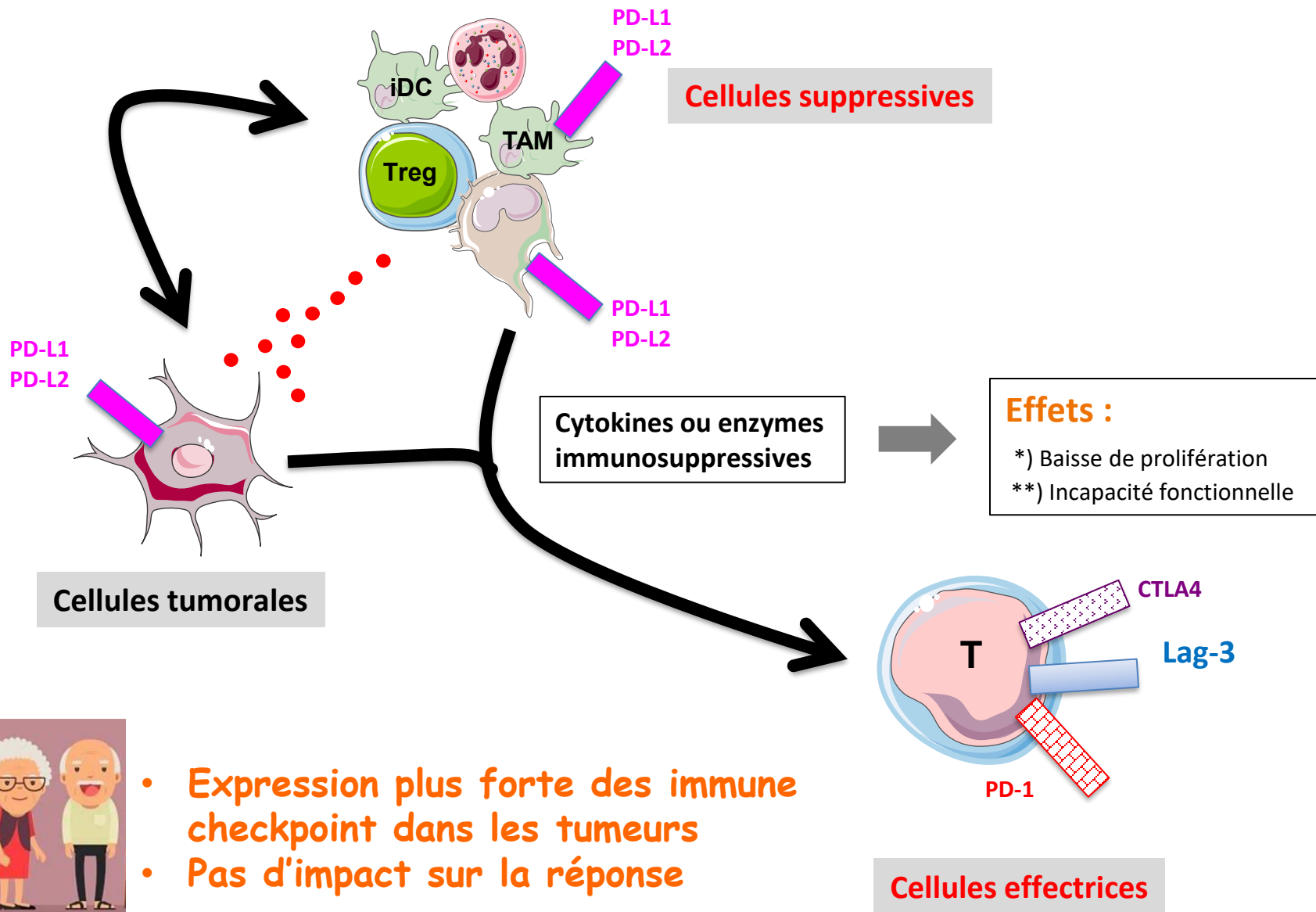
# "Burn out" lymphocytaire



# Points de contrôle de la réponse immunitaire



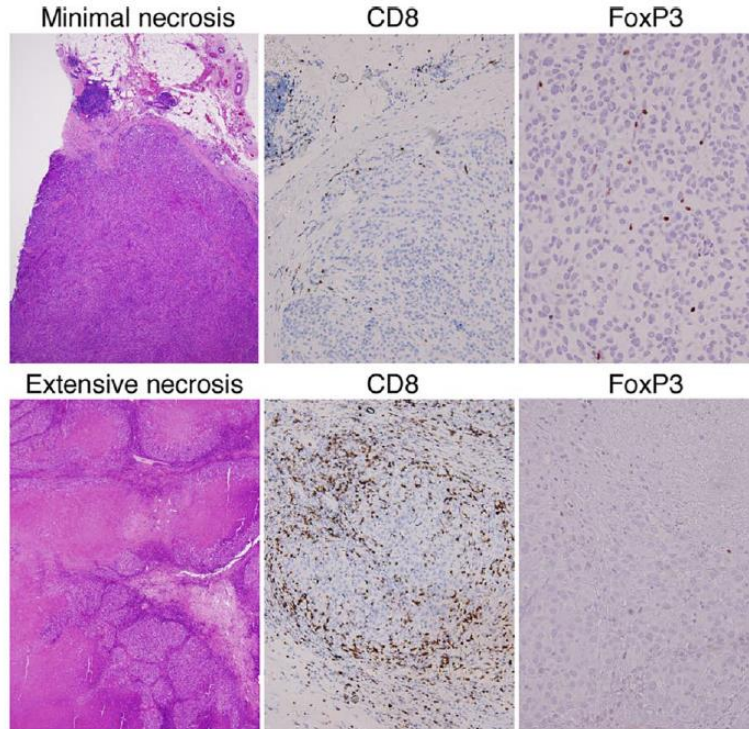
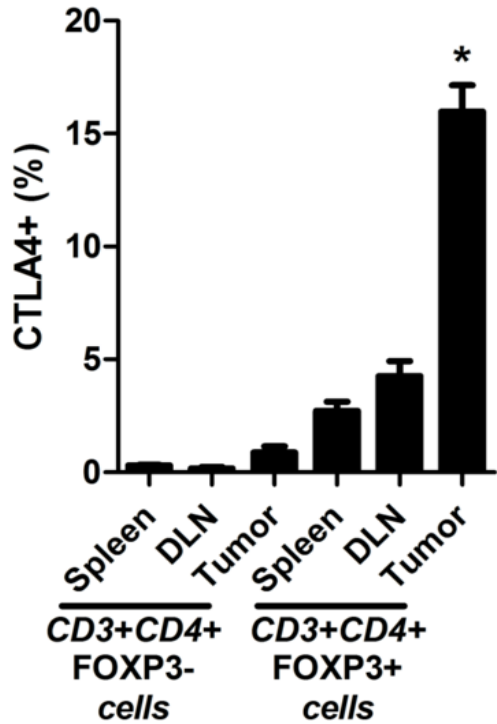
# Immunosuppression



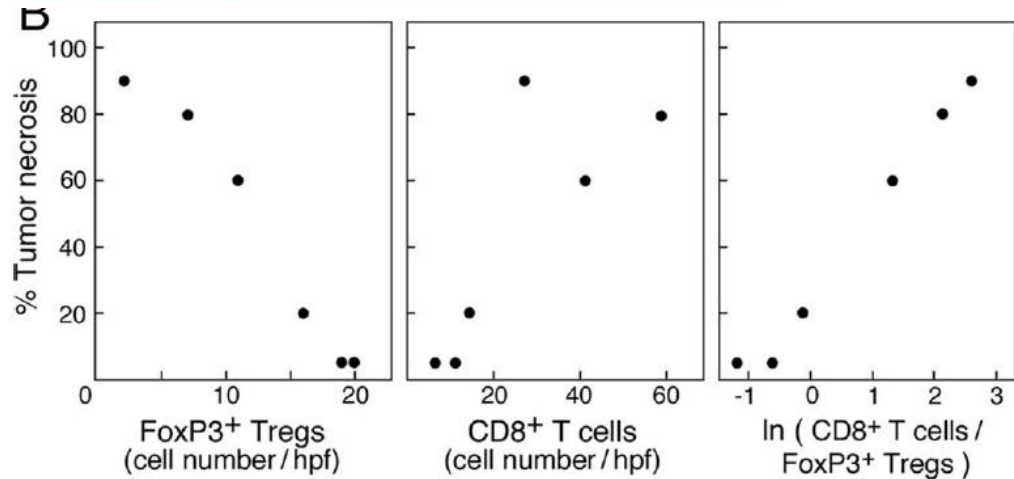
- Expression plus forte des immune checkpoint dans les tumeurs
- Pas d'impact sur la réponse



# L'ipilimumab détruit les Treg



Hodi, PNAS 2008



The Journal of Clinical Investigation

Volume 123 Number 6 June 2013

# Oncodermatologie

Autres anti-immune checkpoint

Anti-TGFβ ?

Épidrogues ?

Anti-Lag3

anti-CTLA-4

anti-PD-1

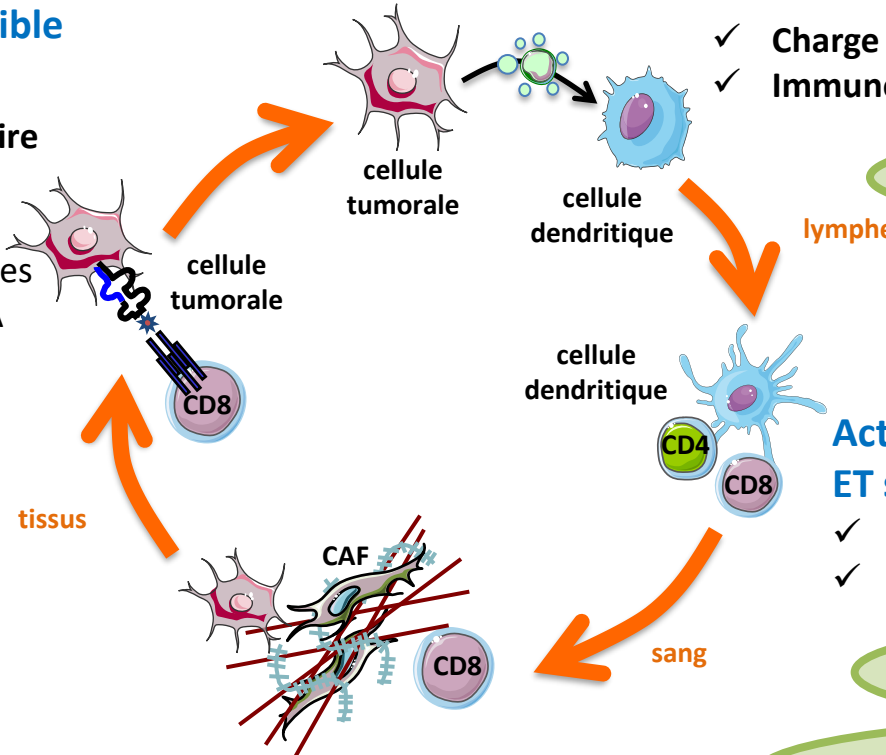
Reconnaissance de la cible  
ET lyse cellulaire

Expression d'antigènes tumoraux  
ET detection du danger

- ✓ Charge mutationnelle/instabilité génétique
- ✓ Immunogénicité de l'Ag tumoral

Virothérapie ?

- ✓ Epuisement lymphocytaire
- ✓ Microenvironnement immunosuppresseur
- ✓ Mauvaise présentation des Ag tumoraux dans le HLA



Activation des lymphocytes  
ET sortie du ganglion

- ✓ Recrutement du T
- ✓ Répertoire lymphocytaire T

anti-CTLA-4

Ly T transgéniques ?

Adressage des lymphocytes  
ET infiltration de la tumeur

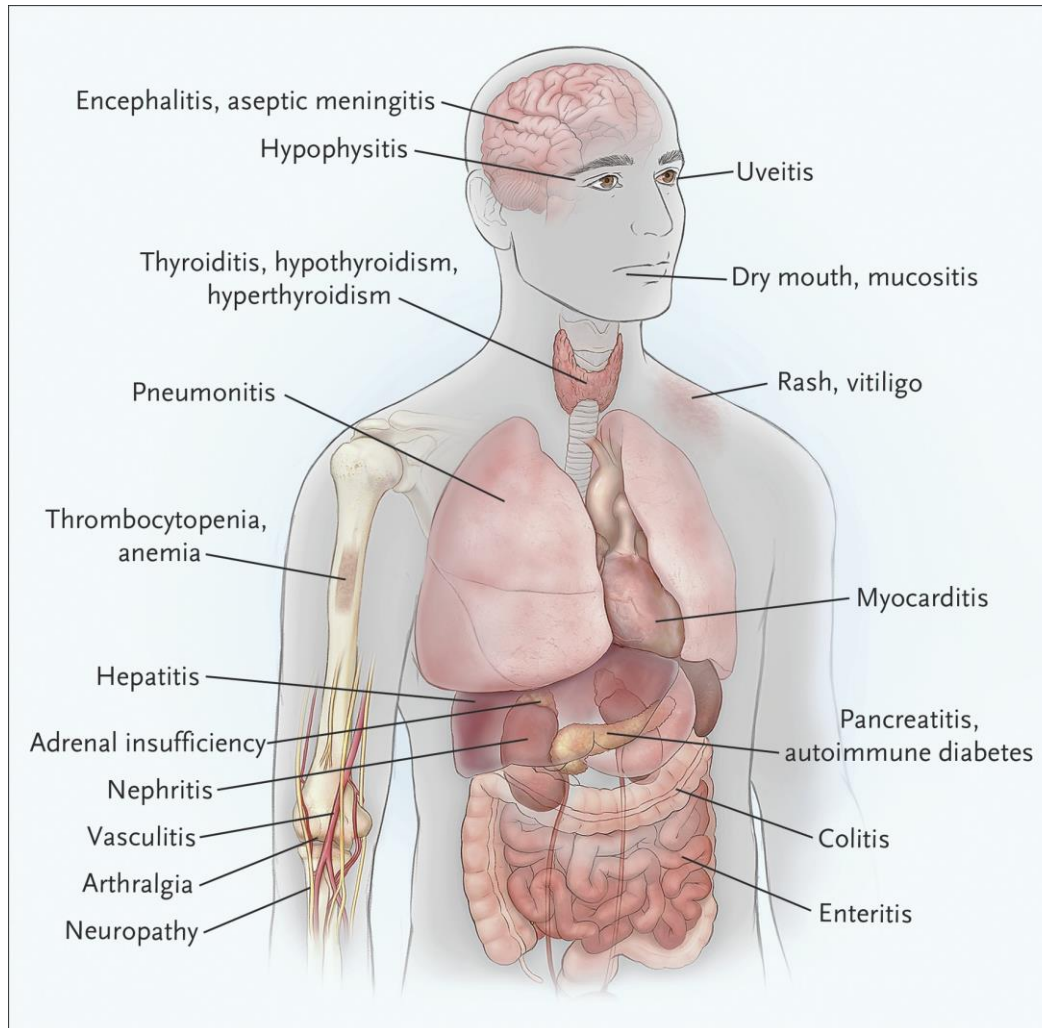
- ✓ Chimioattraction
- ✓ Contraintes mécaniques

Virothérapie ?

Anti-TGFβ ?

# Des effets secondaires logiques

- Lié au mode d'action non-spécifique d'antigène
- Immune checkpoint blockers : auto-immunité



**Pas de sur-risque  
d'effets indésirables**



Université  
de Rennes

# Immunothérapie chez le sujet âgé

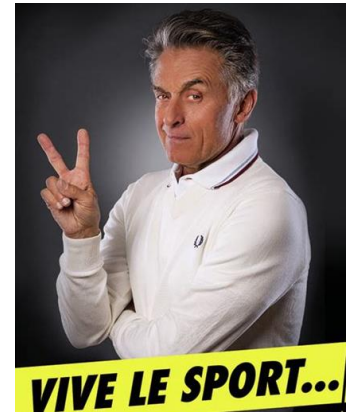
## Comorbidités spécifiques

Dr Cédric Ménard  
[cedric.menard@chu-rennes.fr](mailto:cedric.menard@chu-rennes.fr)

11<sup>ème</sup> CONGRÈS ANNUEL DE L'UCOG  
5 février 2026  
Dinan

# Age et comorbidités

- Maladies métaboliques
  - Dénutrition: défaut qualitatif/quantitatif des LyT
  - Diabète : altération fonctionnelle (neutrophiles)
  - Cirrhose/alcoolisme : altération du chimiotactisme
  - Obésité : Inflammation chronique
- Iatrogénie
  - Corticoïdes
  - Chimiothérapies (moins de T naïfs)
    - Adapter la ligne thérapeutique à l'âge ?



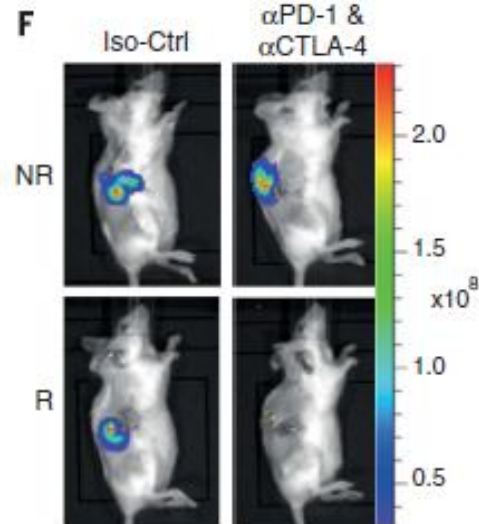
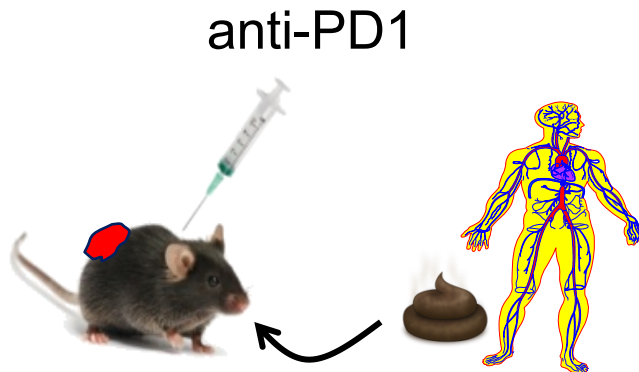
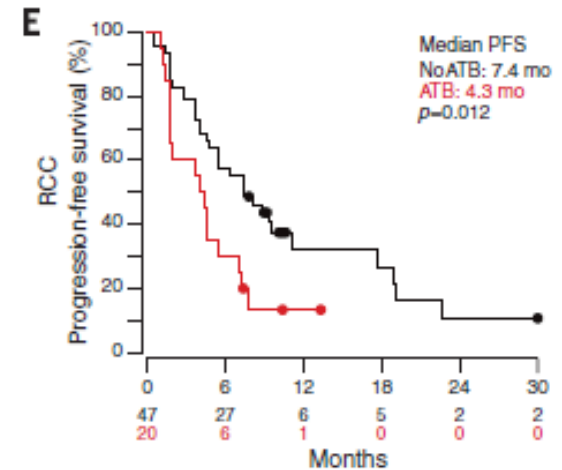
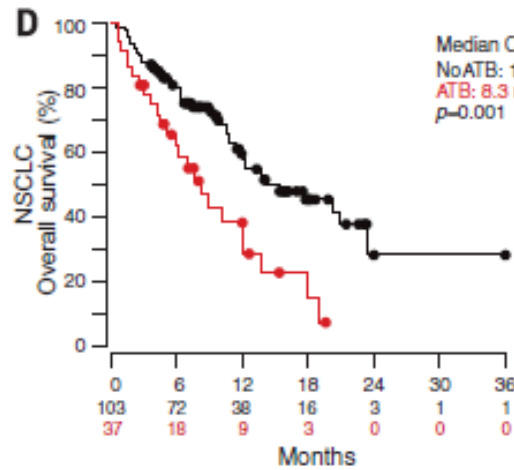
# Age et comorbidités

- Maladies auto-immunes
  - Risque modéré à élevé (jusqu'à 75%) de poussée
  - Plus fréquents : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis
  - Tox gérable avec **court** traitement par corticoids, voire biothérapies (anti-TNF, anti-IL6)

# Influence du microbiote

« Prendre ou ne pas prendre d'antibios ? »

Routy  
Gopalakrishnan  
Matson  
Jobin

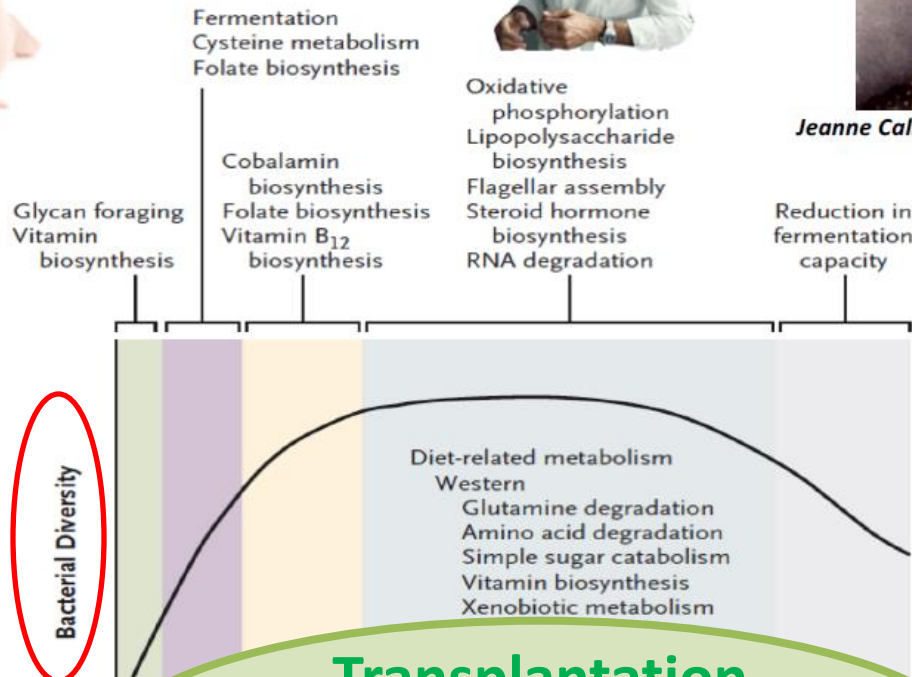


# Influence du microbiote

Lui aussi « vieillit »...



Jeanne Calment 1875 à 1997 ( 122 ans !!) doyenne de l'humanité



**Transplantation fécale ou de microbiote contrôlé ?**

## Adultes

- Densité et diversité stables
- Variations interindividuelles+++ (composition)
- Capacités fonctionnelles stables

## Personnes âgées (>65 ans)

- Adaptation du microbiome
- Baisse de la diversité
- Composition instable
- Modifications corrélées aux co-morbidités



# Immunothérapie chez le sujet âgé

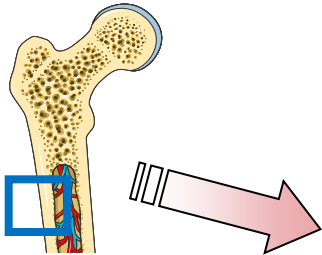
## L'immunosénescence

Dr Cédric Ménard  
[cedric.menard@chu-rennes.fr](mailto:cedric.menard@chu-rennes.fr)

11<sup>ème</sup> CONGRÈS ANNUEL DE L'UCOG  
5 février 2026  
Dinan

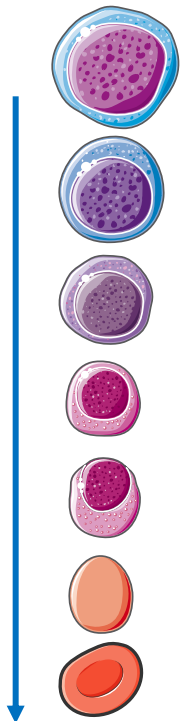
# Une production perturbée

Involution graisseuse



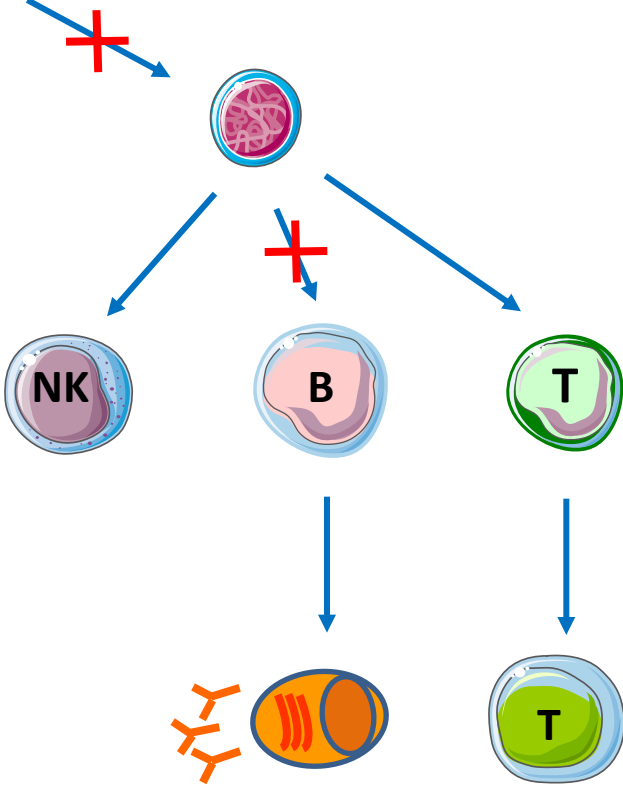
Cellule souche

Prolifération  
Différenciation



Lignée granuleuse

Lignée monocytaire/  
macrophagique



Lignées lymphoïdes

Involution graisseuse



Thymus

T mémoire

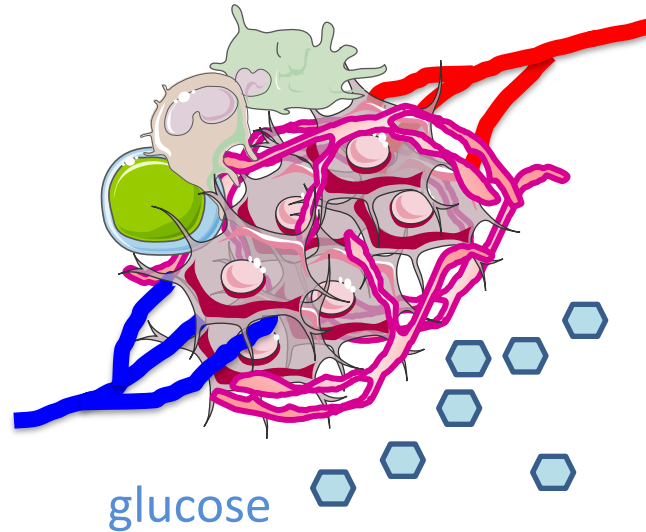
# Au cours du vieillissement...

- Augmentation de la fréquence :
  - des infections, réactivations virales
  - des maladies auto-immunes
  - des cancers
- Diminution des réponses vaccinales
- Signes d'immunosénescence (= vieillissement biologique)

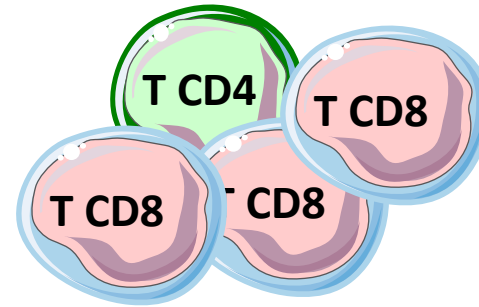
# Vous avez dit “sénescence” ?

- “**Arrêt de prolifération cellulaire** en réponse à un stress oncogénique” (normalement permanent)
- Mécanisme physiologique de protection contre les cancers
- Induction par des signaux de **stress cellulaire**
  - Raccourcissement des télomères (sénescence réplivative) induite par les divisions cellulaires successives
  - Dommages à l’ADN, à la mitochondrie (chimio, rayons...)
  - Stress oxydant trop important
  - Signaux activateurs trop **forts** => ≠ **EPUISEMENT !**

# L'immunosénescence



... aggravée par la tumeur !



- **Lymphocytes T sénescents :**
  - cytotoxiques mais ne prolifèrent plus
  - forte production de cytokines inflammatoires
- **Taux corrélé à une moins bonne réponse aux anti-PD-1**
- **Pas corrélé à l'âge (du patient !) mais à la séroposivité CMV (!)**

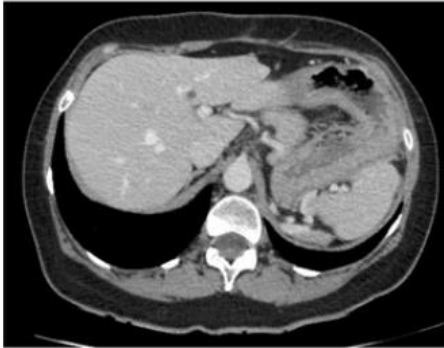
# Anomalies de l'immunité adaptative

|                                  | T CD4                               | T CD8                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Nombre de cellules naïves        | Diminué                             | Diminué                                   |
| Nombre de cellules totales       | Stable < 70 ans<br>Diminué > 70 ans | Stable < 70 ans<br>Diminué > 70 ans       |
| Diversité du <b>répertoire</b>   | Diminuée                            | Diminuée                                  |
| Fonctionnalité cellules mémoires | Diminution prolifération            | Production de TNF augmentée<br>Sénescence |

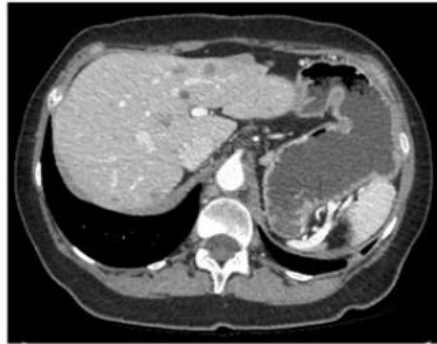
# Le « cas » des hyperprogressions...

A

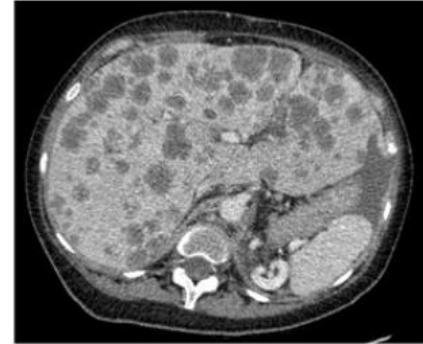
CT evaluations



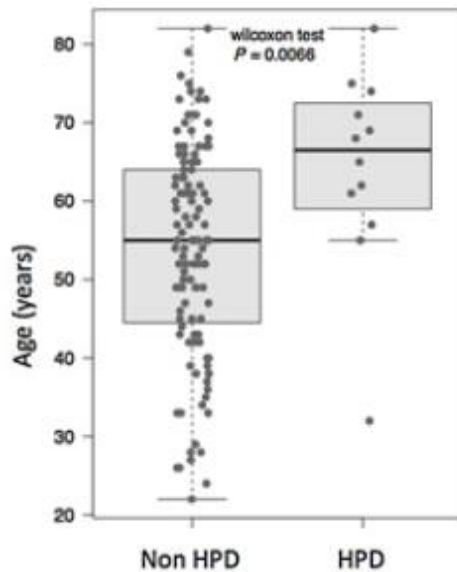
Before  
(-8 weeks)



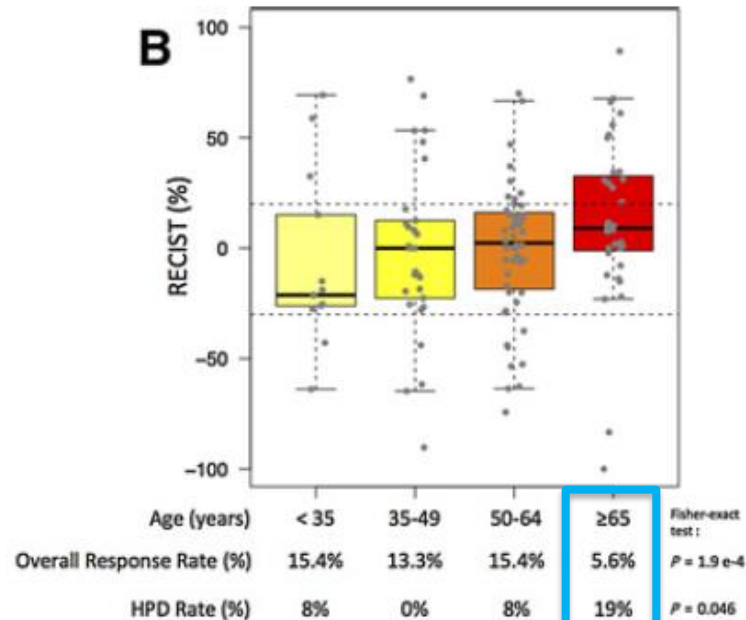
Baseline



1<sup>st</sup> Evaluation  
(+8 weeks)



B



Champiat,  
Clin Canc Res 2017

# Le « cas » des hyperprogressions...

Zhang, World JCO 2025

- Le principal suspect : les Treg
  - Expriment aussi PD-1 quand activés !
  - Retrouvés augmentés dans le sang et la tumeur...

- Des complices bien connus
  - Les cellules myéloïdes immunosuppressives
  - Fibroblastes associés au cancer (CAF)
  - Dérégulation du profil cytokinique

=> « Hyper-  
épuisement »

- Difficile à prédire...