

# Immunothérapie en cancérologie : les " checkpoints " inhibiteurs

## *Immunotherapy in oncology : checkpoint inhibition*

**Aspeslagh S.**

Dienst oncologie, UZ Brussel (VUB)

### RESUME

*Les avancées en immunothérapie avec la venue des anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 ont révolutionné la cancérologie et ont été récompensées par le prix Nobel en 2018 (James Allison et Tasuku Honjo). La découverte que les cellules cancéreuses " endorment " le système immunitaire afin de se propager a été la clé du succès. En effet c'est en éliminant ces signaux inhibiteurs aux cellules immunitaires présentes dans le microenvironnement tumoral que les anti-PD1 et anti-PDL1 induisent leurs effets anti-tumoraux. Bien qu'il n'y a qu'une minorité des patients qui bénéficient des immunothérapies, les réponses anti-tumorales peuvent se maintenir dans le temps et aller au-delà de plusieurs années. En dépit de nombreuses recherches qui tentent d'identifier les patients potentiellement répondeurs, il n'y a actuellement que l'identification de l'expression de PDL1 au sein de la tumeur qui est utilisée en routine. L'immunothérapie est associée chez certains patients à des effets secondaires ressemblant à des maladies auto-immunes. L'immunothérapie a donc bouleversé presque tous les aspects de l'oncologie médicale et bien au-delà.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 351-4*

### ABSTRACT

*The advent of immune checkpoint blockade with anti-PD1 and anti-PDL1 antibodies has revolutionized the field of medical oncology and was recently rewarded with the Nobel Prize of medicine in 2018 to James Allison and Tasuku Honjo. The discovery that tumor cells inhibit the immune system in order to proliferate is one of the keys to the success of immune checkpoint blockade. The anti-tumor activity of anti-PD1 and anti-PDL1 indeed depends on the elimination of the inhibitory signals towards the immune cells. Even if only a minority of patients does actually benefit from immunotherapy, the anti-tumor responses may be maintained for years. Currently the expression of PDL1 in the tumor microenvironment is the best predictive biomarker used in clinical routine. Immunotherapy can cause immune related adverse events that resemble autoimmune syndromes. Therefore immunotherapy is altering all the aspects of oncology and beyond.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 351-4*

*Key words : immunotherapy, oncology, immune system, toxicity*

## INTRODUCTION : HISTOIRE DES CHECKPOINTS INHIBITEURS

De grands progrès ont été accomplis ces dernières années sur les connaissances en cancérologie et sur les mécanismes biologiques de l'oncogénèse. Cela a permis le développement de nouvelles thérapies qui se sont progressivement ajoutées au panel thérapeutique classique reposant sur les chimiothérapies, la radiothérapie et la chirurgie. Ainsi ont été développées les thérapies ciblées par la meilleure connaissance des voies de signalisation et de leurs anomalies moléculaires et plus récemment encore

l'immunothérapie avec la découverte de l'importance du système immunitaire et de son rôle dans l'oncogénèse. On a pu constater l'importance de l'expression des antigènes tumoraux, le rôle du relargage de facteurs immunosuppresseurs et la stimulation des points de contrôle (" checkpoints ") inhibiteurs permettant à la tumeur de contrôler l'immunosurveillance et ainsi d'échapper au système immunitaire. Il existe plusieurs cellules immunitaires présentant des capacités immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg), les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) et les macrophages de type M2. Le système immunitaire représente donc une

cible thérapeutique particulièrement intéressante et l'immunothérapie a montré une efficacité remarquable dans certains types tumoraux. Le développement de ces dernières années apportant le plus d'impact sur les patients est l'inhibition des récepteurs des points de contrôles immunitaires par les anticorps anti-PD(L)1 ou anti-CTLA4 qui a pu permettre des réponses durables et a un potentiel d'être un traitement curatif pour un certain nombre de patients ayant un cancer à un stade avancé ou métastatique. Ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont des anticorps ciblant des protéines (comme CTLA4 [*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*], PD1 [*Programmed cell death 1*] ou PDL1 [*Programmed death-ligand 1*]) situées à la surface des cellules qui interviennent dans la modulation de l'activation du système immunitaire. L'utilisation de ces anticorps permet notamment d'augmenter l'activation des lymphocytes CD8 afin d'entraîner la lyse des cellules cancéreuses. Les récents résultats prometteurs des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ont ouvert l'ère de l'immunothérapie en oncologie. Plusieurs études de phase III ont déjà permis de démontrer leur efficacité dans le mélanome, le cancer du poumon et le cancer du rein. L'intérêt tout particulier de ces molécules réside dans la durabilité des réponses qui peuvent survenir dans le cadre de maladies métastatiques avancées. Cependant, un nombre limité de patients répond à ces nouvelles thérapeutiques et les mécanismes de résistance primaire sont à ce jour mal connus. Au-delà de la révolution thérapeutique, ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaires modifient profondément la pratique oncologique avec des profils de réponses spécifiques (pseudoprogression, réponses dissociées) et de nouvelles toxicités liées à l'immunité.

## LES TUMEURS AYANT UN INTERET POUR L'IMMUNOTHERAPIE

Les types tumoraux dans lesquels les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ont été le plus développés initialement, sont les cancers connus pour être " immunogènes " comme le mélanome ou le cancer du rein. Les résultats spectaculaires dans le mélanome ont rapidement conduit à l'évaluation de ces traitements dans les autres types tumoraux comme les cancers du poumon, de la vessie, du rein, la maladie de Hodgkin parmi d'autres. Les succès thérapeutiques dans les tumeurs présentant un taux important de mutations (lié aux ultraviolets pour le mélanome ou au tabagisme pour les cancers pulmonaires) ont permis de mettre en évidence le lien entre charge mutationnelle et taux de réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Cela a été confirmé dans le cas des tumeurs présentant une instabilité des microsatellites dites " *MSI high* " où les taux de réponse observés avoisinent les 60 %<sup>1</sup>. Ce phénomène est d'autant plus contrasté dans le cancer du côlon où les tumeurs ne présentant pas d'instabilité ne répondent pas du tout aux anti-PD(L)1. Un troisième type de tumeurs où les anti-PD1 ont montré des résultats encourageants est la maladie de Hodgkin. Ceci est probablement lié au fait qu'une des caractéristiques moléculaires de la

maladie de Hodgkin est l'expression de PDL1 par les cellules de Reed Sternberg d'où peut-être aussi le lien avec la présence d'un infiltrat inflammatoire autour des cellules tumorales. Deux études phase I ont montré des résultats intéressants des anti-PD1 chez les patients réfractaires aux traitements standards. Compte tenu du fait que les effets des checkpoint inhibiteurs ne sont pas toujours prévisibles d'après les modèles précliniques plusieurs essais sont en cours dans presque tous les types de tumeurs et les résultats seront communiqués dans les mois et les années à venir.

## LA RESISTANCE AUX INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES

A l'exception de rares conditions (cancer du côlon avec une instabilité microsatellitaire (MSI) élevée et maladie de Hodgkin). Plus de la moitié des patients progresse sous inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (= résistance primaire). Même si le recul est encore insuffisant, il existe aussi des patients qui rechutent malgré de longues réponses (résistance secondaire). Ces questions sont en cours de recherche clinique actuellement mais une partie de la réponse serait que certaines tumeurs ne sont pas infiltrées par les cellules immunitaires, qu'elles sont infiltrées par des cellules immunitaires pro-tumorales (comme certains types de macrophages) ou encore qu'elles ne présentent pas les antigènes tumoraux rendant le système immunitaire aveugle. Afin de surmonter cette résistance il existe déjà plusieurs essais cliniques qui étudient cette question en combinant les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires avec d'autres anticorps contre des molécules activatrices (par exemple anti-OX40) ou inhibitrices, de la chimiothérapie conventionnelle, des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), des agents anti-angiogéniques, de la radiothérapie, des modificateurs épigénétiques et mêmes des cellules T chimériques (CARs). Les résultats des premières études combinant une chimiothérapie avec une immunothérapie sont encourageants dans le cancer du poumon et pour le cancer du sein triple négatif, cependant la durabilité de ces réponses anti-tumorales reste à confirmer. La combinaison des agents anti-angiogéniques avec des anti-PD(L)1 paraît très prometteuse pour les cancers du rein avec des réponses complètes observées chez environ 60 % des patients, chose qui paraissait inimaginable il y a quelques années. Au contraire les études combinant des TKI avec des anti-PD(L)1 paraissent moins encourageantes car au moins deux d'entre elles ont dû être arrêtées précocement en raison de graves toxicités chez la majorité des patients.

## LA DUREE DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT INHIBITEURS DES POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES

La durée de l'administration des traitements des anti-PD(L)1 est un point de discussion. L'anticorps anti-CTLA4, Ipilimumab a été approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA (*European Medicine*

Agency) pour un traitement d'une durée de 12 semaines (4 injections tous les 3 semaines), compte tenu de toxicités fréquentes et sévères au-delà de 12 semaines. De plus, la réponse à l'Ipilimumab semble plus précoce et persistante. Ceci contraste avec les anticorps anti-PD(L)1 qui sont en principe administrés pour une durée indéterminée. Plusieurs études sont en cours pour analyser si un an ou moins de thérapie anti-PD(L)1 suffit et pour quel type de maladie cela serait possible. Une récente analyse rétrospective de patients ayant eu un traitement par anti-PD1 a démontré que la majorité de ceux qui arrêtent l'immunothérapie sans progression de la néoplasie ou pour toxicité n'avaient que très peu de récurrences<sup>2</sup>. Vu le prix des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, la charge financière pour la société de la durée du traitement est un vrai enjeu pour le futur de l'immunothérapie. Comme pour tous les traitements anti-cancéreux, le développement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires a concerné des patients atteints de cancers à un stade avancé. Récemment plusieurs études ont pu démontrer l'intérêt des anti-PD(L)1 pour des patients avec un mélanome et cancer un poumon " non à petites cellules " avec une maladie localisée ayant eu un traitement local (chirurgie pour les patients ayant eu un mélanome ou radiochimiothérapie pour les patients avec un cancer un poumon " non à petites cellules "). Plusieurs autres études avec un anti-PD(L)1 comme traitement adjuvant et même néoadjuvant sont en cours dans d'autres types de tumeurs comme le cancer de la vessie, du poumon et les cancers de la tête et du cou.

## LES CARACTERISTIQUES DE LA REPONSE TUMORALE

Les caractéristiques des réponses tumorales de l'immunothérapie ne sont pas toujours aussi claires que celles observées suite à d'autres types de thérapie comme la chimiothérapie ou une thérapie ciblée. En effet plusieurs études rapportent la possibilité d'une réponse tardive ou de pseudo progression (les lésions tumorales augmentent selon les critères RECIST et après quelques mois diminuent). Chez les patients atteints de mélanomes, ceci est souvent accompagné d'une amélioration clinique subjective du patient dès le début du traitement. Pour les autres maladies ce phénomène n'est pas encore très clair et reste très difficile à définir. Récemment des patients présentant une progression rapide de la maladie suite à l'administration de l'anti-PD(L)1 ont été décrits, mais phénomène " d'hyperprogression " n'est pas encore très bien défini dans la littérature anti-PD(L)1<sup>3</sup>.

## BIOMARQUEURS PREDICTIFS

Vu que l'immunothérapie n'est efficace que chez une minorité des patients, il est urgent de définir des biomarqueurs pour mieux sélectionner les patients répondeurs. L'expression de PDL1 dans la tumeur semble être corrélée à la réponse aux anti-PD1/PDL1. Certains laboratoires pharmaceutiques développent

leurs molécules avec un test qui analyse l'expression de PDL1 au niveau des cellules tumorales ou des lymphocytes qui infiltrent la tumeur. Le taux de réponse pour les tumeurs dites " PDL1 positives " est certainement plus haut mais la spécificité de ce test n'est pas optimale vu que certaines tumeurs " PDL1 négatives " peuvent aussi présenter des réponses anti-tumorales favorables.

Un autre marqueur pourrait être lié au taux de mutations pour lequel en ce moment la standardisation des tests diagnostiques est en cours. Par contre l'analyse du statut de l'instabilité microsatellitaire (MSI) par immunohistochimie est une méthode simple et robuste pour trouver des patients avec un cancer de type MSI high associé à une probabilité élevée de réponse aux anti-PD(L)1 : cancer du côlon, de l'endomètre, de la thyroïde, ...<sup>1</sup> Une autre possibilité pour prédire la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires est l'analyse de l'infiltrat immunitaire dans la tumeur. Plus la tumeur est infiltrée surtout par des cellules T CD8, meilleur est le pronostic, même en dehors d'un traitement par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Par contre, une validation de cette analyse est encore requise pour pouvoir utiliser cette technique relativement simple en routine. Plus récemment, des études ont mis en évidence que l'infiltration CD8 peut être détectée sur le scanner. Cette signature " *radiomics* " pourrait être utilisée dans le futur dans des études cliniques avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire<sup>4</sup>. En ce moment l'intérêt d'une analyse plus approfondie des cellules T régulatrices et macrophages n'est pas établi et reste une des questions posée dans différentes études cliniques. Ceci permettra de développer une approche de médecine de précision pour les nouvelles combinaisons d'immunothérapies anticancéreuses à venir. Un autre biomarqueur intéressant lié à l'hôte est le microbiome. Chez des patients traités par anti PD-(L)1 pour un mélanome métastatique, la réponse serait liée à la diversité du microbiome intestinal<sup>5</sup>. Des études sont en cours pour déterminer le véritable impact du microbiote sur la réponse. Le taux de lymphocytes dans le sang périphérique a longtemps été considéré comme un facteur prédictif de non réponse à l'immunothérapie. De récents travaux ont démontré l'absence d'impact de la lymphopénie chez des patients traités par anti-PD-(L)1 et le taux de lymphocytes ne devrait pas faire partie des critères d'inclusion ou d'exclusion pour intégrer des études cliniques<sup>6</sup>. L'un des futurs enjeux des biomarqueurs est de trouver des marqueurs avec une forte valeur prédictive négative afin de mieux sélectionner les patients et notamment ceux qui ne répondront pas à une immunothérapie en monothérapie. Plusieurs analyses rétrospectives ont pu démontrer que le type de réponse était associé à la survie des patients. Les patients en réponse complète ont une survie globale plus longue que les patients en réponse partielle ou stable<sup>7</sup>. Ces derniers pourraient donc être candidats à une intensification (en combinant d'autres thérapies systémiques ou locales à l'immunothérapie) afin d'améliorer leur survie globale.

L'activation des cellules T dans l'organisme est contrôlée par différents mécanismes dont entre autres les quelques points de contrôle immunitaires comme PD1 et CTL4. Ceux-là inhibent l'activation précoce des cellules immunitaires et notamment les cellules T et vont donc ainsi jouer un rôle primordial dans la survenue des maladies auto-immunes. C'est ainsi que l'inhibition de ces points de contrôle peut davantage activer des cellules T contre les cellules du " soi " et donc causer des syndromes auto-immuns<sup>8</sup>. Environ 20 % des patients ayant eu un traitement par anti-PD1 ou anti-PDL1 vont avoir un effet auto-immun qui s'exprime dans la plupart des cas par un rash cutané, des arthralgies ou une dysthyroïdie. Le plus fréquemment il s'agit d'abord d'une légère hyperthyroïdie qui reste souvent asymptomatique et qui ne nécessite aucun traitement suivi d'une hypothyroïdie pour laquelle une supplémentation hormonale est nécessaire. Le rash cutané et les arthralgies sont en général soulagés par un traitement symptomatique. Par contre, il existe des effets secondaires plus graves comme des hépatites, des pneumonites, ... qui sont heureusement aussi beaucoup plus rares. Afin de faciliter le traitement de ces syndromes auto-immuns, la *Belgian Society of Medical Oncology* (BSMO) a créé un site web " Immunomanager " où des recommandations pour le traitement sont regroupées (<https://www.bsmo.be/immunomanager/irae/>). Des effets secondaires potentiellement mortels sont également décrits comme une myocardite et quelques syndromes neurologiques (comme le syndrome de Guillain-Barré). Dans tous ces cas, le diagnostic précoce associé à un traitement immunosuppresseur " agressif " est nécessaire, ceci idéalement après discussion avec les spécialistes d'organes.

## CONCLUSION

L'immunothérapie bouleverse le monde oncologique et notamment la vie des patients. Nous sommes au début d'une révolution et il est essentiel que les patients soient traités dans des conditions visant à diminuer le risque des effets secondaires graves mais aussi d'arrêter l'immunothérapie à temps chez les patients chez qui ne répondent pas. Pour cela, une collaboration entre les médecins généralistes, oncologues, les spécialistes d'organes et les paramédicaux est essentielle.

## Remerciements

Je remercie le Pr T. Pepersack pour la relecture attentive et les remarques constructives.

Conflits d'intérêt : le Dr A. Aspeslagh a été conférencière ou membre d'Advisory Boards pour les firmes Sanofi, Novartis, Amgen, Roche, BMS et Astra Zeneca.

1. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
2. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, Goldinger SM, Geukes Foppen MH, Hojberg L *et al.* Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019;pii: mdz110.
3. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC *et al.* Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):748-62.
4. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR *et al.* A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1180-91.
5. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpnits TV *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103.
6. Sun R, Champiat S, Dercle L, Aspeslagh S, Castanon E, Limkin EJ *et al.* Baseline lymphopenia should not be used as exclusion criteria in early clinical trials investigating immune checkpoint blockers (PD-1/PD-L1 inhibitors). *Eur J Cancer*. 2017;84:202-11.
7. Gauci ML, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S *et al.* Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):946-56.
8. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.

### Correspondance :

S. ASPESLAGH  
UZ Brussel  
Dienst oncologie  
Laarbeeklaan, 101  
1090 Bruxelles  
Email : sandrine.aspeslagh@uzbrussel.be

Travail reçu le 12 avril 2019 ; accepté dans sa version définitive le 16 mai 2019.