

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :  
comment les intégrer ?**

---

**Les immunothérapies sont-elles  
une vraie révolution médicale ?**

**Wolf Hervé Fridman**

INSERM U1138  
Centre de Recherche des Cordeliers  
Université Paris Descartes  
Paris, France

---

## Abstract

*L'immunothérapie moderne est issue de découvertes fondamentales, appliquées aux traitements des cancers : en particulier, découverte et caractérisation de CTLA-4 et PD-1, des « checkpoints » immunitaires dont le déverrouillage revigore la réaction immunitaire antitumorale des patients. L'infiltration de tumeurs par des lymphocytes T-mémoire est le plus puissant facteur pronostique pour la survie des patients. Fondée sur ces découvertes fondamentales, l'immunothérapie moderne a opéré un changement de paradigme où les tentatives d'élimination des tumeurs sont remplacées, ou complétées, par une revigoration du système immunitaire ou l'infusion de lymphocytes effecteurs, permettant aux patients de rejeter leur cancer. Cette approche est révolutionnaire car elle s'appuie sur la physiopathologie de la réaction hôte-tumeur, est en partie indépendante de l'histologie tumorale, et est à visée curative même dans des cancers métastatiques. Les enjeux et difficultés sont majeurs : identification de biomarqueurs de réponse, résistances primaire et acquise, toxicités, coût financier... mais l'immunothérapie est déjà devenue un pilier indispensable du traitement des cancers.*

L'immunothérapie est un concept ancien, né au début du 20<sup>ème</sup> siècle à la suite des observations de William B. Coley sur la régression d'un ostéosarcome chez un patient présentant une infection aiguë. Des tentatives de stimulation du système immunitaire par le BCG, l'interleukine 2 ou l'interféron ont provoqué des régressions spectaculaires mais éparses. La réussite des greffes de moëlle allogéniques dans les leucémies aiguës a établi que des lymphocytes pouvaient contrôler des cancers avancés. En 1975, Georges Koehler et Cesar Milstein mettent au point des anticorps monoclonaux pour étudier la physiologie des lymphocytes B.<sup>[1]</sup> Il a fallu attendre 1997 et les résultats obtenus avec le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, pour que croisse le nombre d'anticorps monoclonaux thérapeutiques. Initialement considérés comme une chimiothérapie comme les autres, on s'est peu à peu rendu compte que ces anticorps avaient besoin d'une réponse effectrice dans l'hôte et que les réponses à long terme dépendaient de l'induction d'une réponse immunitaire de l'hôte et pas seulement de la destruction des cellules tumorales. Aujourd'hui, les thérapies avec des anticorps monoclonaux reposent sur la reconnaissance des récepteurs cellulaires T ; ainsi une méthode très efficace pour tuer les cellules tumorales consiste à intégrer un fragment d'anticorps couplé à des modules de signalisation dans les lymphocytes T circulants.<sup>[2]</sup> Cette approche des cellules CART (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) a révolutionné le traitement de beaucoup d'hémopathies malignes réfractaires, avec des taux de réponse de l'ordre de 80 à 90 % chez ces patients, après une seule injection.<sup>[2]</sup>

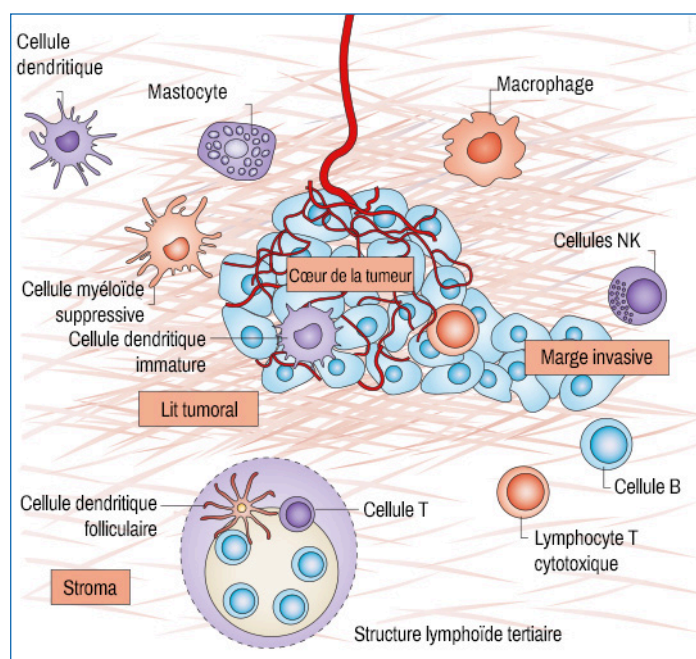
## REVIGORER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les tumeurs se développent au sein d'un réseau complexe de cellules épithéliales, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de cytokines, de chimiokines, et de cellules immunitaires. Une tumeur est non seulement une prolifération de cellules tumorales mais intègre aussi un micro-environnement comprenant toutes les cellules inflammatoires et immunitaires : lymphocytes T, mastocytes, cellules NK, cellules B, macrophages<sup>[3]</sup> (**Figure 1**). Une tumeur est donc un « organe lymphoïde » dont les différents types de cellules immunitaires infiltrantes permettent un circuit court d'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale avec des effets variables selon le type de cancer.

**Figure 1.** Micro-environnement immunitaire des tumeurs.

Les tumeurs se développent au sein d'un réseau complexe de cellules épithéliales, de vaisseaux vasculaires et lymphatiques, de cytokines et de chimiokines, et de cellules immunitaires infiltrantes. Les différents types de cellules immunitaires infiltrantes ont des effets différents sur la progression de la tumeur, qui peuvent varier selon le type de cancer.

Traduit avec permission de Springer Nature : Reference [3] *Nat Rev Cancer* 2012;12:298-306. Fridman et al. *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome*. © 2012.



Tout le monde s'accorde sur la corrélation entre la densité des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> de la tumeur infiltrée et le bon pronostic des patients atteints de cancer.<sup>[4]</sup> Cette corrélation a incité à utiliser l'immunothérapie pour modifier le microenvironnement de la tumeur dans les sites primaires et/ou métastatiques afin d'augmenter le ratio des cellules T mémoire spécifiques de la tumeur, en particulier les cellules T effectrices CD8<sup>+</sup>, par rapport aux facteurs suppresseurs inflammatoires et leurs médiateurs. De plus, l'immunothérapie permet d'induire ou d'augmenter une réponse immunitaire systémique à long terme capable de contrôler les cellules cancéreuses malignes résiduelles. En cela l'immunothérapie est une révolution et un changement de paradigme par rapport aux autres approches ; il ne s'agit plus d'essayer d'éliminer directement les cellules tumorales mais de revigorer le système immunitaire dans la durée.

## THÉRAPIES ANTI-CTL-A4 ET ANTI-PD-1

En 2018, le prix Nobel de médecine a été attribué à James P. Allison et Tasuku Honjo pour leur découverte de la thérapie anticancéreuse par inhibition de la régulation immunitaire négative. Il faut aussi rappeler que c'est Pierre Golstein à Marseille qui a découvert le récepteur CTL-A4 par une analyse soustractive de gènes exprimés dans les lymphocytes T cytotoxiques activés. C'est donc un ensemble de travaux de recherche fondamentale qui ont permis la mise au point des anticorps anti-CTL-A4 et anti-PD-1 qui bloquent les «points de contrôle immunitaire» dont la fonction est de limiter ou d'atténuer une réponse potentiellement trop exubérante.<sup>[5]</sup>

Auparavant, les approches cliniques de l'utilisation du système immunitaire contre le cancer se concentraient sur des vaccins destinés à initier ou à amplifier spécifiquement une réponse de l'hôte contre des tumeurs en évolution. Le blocage par des anticorps monoclonaux est apparu comme une stratégie clinique d'intérêt en 2010. Lors d'une étude de phase III, l'anti-CTL-A4 ipilimumab administré avec ou sans vaccin peptidique à la glycoprotéine 100 (gp100) a été comparé à la gp100 seule chez 676 patients atteints d'un mélanome non résecable de stade III ou IV précédemment traités. La survie globale médiane était de 10 mois chez les patients recevant l'ipilimumab (avec ou sans gp100) contre 6,4 mois chez les patients recevant la gp100 seule.<sup>[6]</sup> L'efficacité de l'ipilimumab se manifestait au bout de plusieurs mois mais était pérenne, avec 20 % de patients vivants au-delà de 4 ans. Un profil de courbe de survie similaire a été obtenu avec le nivolumab, un anticorps anti-PD-1 chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.<sup>[7]</sup>

En 2018, les associations d'immunothérapies, comme le nivolumab plus l'ipilimumab, ont montré des effets plus importants que le sunitinib en termes de survie globale de patients atteints de carcinome rénal avancé à cellules claires résistant à la chimiothérapie.<sup>[8]</sup>

Les essais cliniques ont désormais identifié plus de 30 types de cancers sensibles aux thérapies anti-PD-L1. C'est la première fois en oncologie qu'une classe de médicaments a démontré un spectre d'activité aussi large en monothérapie. Ce sous-groupe de cancers est à l'origine des stratégies de recherche clinique pour la prochaine génération d'immunothérapies combinées.<sup>[9]</sup> Avec l'émergence des thérapies de nouvelle génération, nous assistons aujourd'hui à une révolution quant à la rapidité d'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM). Pour l'ipilimumab et le nivolumab, il a fallu attendre près de 12 ans ; désormais des traitements sont enregistrés dès l'obtention de résultats des études de phase I, avec des délais d'enregistrement considérablement réduits.<sup>[10]</sup>

Compte tenu de la multiplicité des cibles potentielles sur les lymphocytes T mais aussi sur les cellules T Reg, les cellules NK, les cellules présentatrices d'antigènes, les neutrophiles et les macrophages, de nombreuses approches thérapeutiques sont testées, aboutissant à une augmentation spectaculaire et sans précédent des études cliniques d'immunothérapie combinée contre le cancer.<sup>[11]</sup>

## LES NOUVEAUX DÉFIS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Aujourd'hui, les défis de l'immunothérapie sont notamment de comprendre les mécanismes des résistances primaire et secondaire et d'identifier les toxicités spécifiques des traitements.

Les récents progrès technologiques, analytiques et mécanistiques en immunologie ont permis d'identifier les patients susceptibles de répondre à l'immunothérapie. L'efficacité des stratégies immunomodulatrices dépend de la présence d'une réponse immunitaire de base et du déclenchement d'une immunité préexistante, avec un rôle central joué par les cellules T effectrices dans les réponses antitumorales. Or, les immunoscores sont variables selon les tumeurs.<sup>[12]</sup> Par ailleurs, les néoantigènes synthétisés par les cellules cancéreuses induisent une réaction immunitaire contre la tumeur ; cette charge mutationnelle est variable selon les cancers.<sup>[13]</sup> La charge de néoantigènes peut être un biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie : les mélanomes, les cancers du poumon, les cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire qui ont le plus de néoantigènes sont ceux qui répondent le mieux aux immunothérapies. Cette corrélation entre le nombre de mutations dans les tumeurs et la réponse à l'immunothérapie n'est toutefois pas absolue.<sup>[14]</sup>

L'influence du microenvironnement de la tumeur sur la réponse à l'immunothérapie a été illustrée récemment chez des patients atteints de sarcomes des tissus mous. Ces sarcomes représentent un groupe hétérogène de cancers, avec plus de 50 sous-types histologiques pour lesquels les réponses aux immunothérapies sont très variables. Une étude a établi les profils d'expression génique de 608 tumeurs de différents sous-types de sarcomes des tissus mous.<sup>[15]</sup> La classification était basée sur la composition du microenvironnement de la tumeur, selon cinq phénotypes distincts : les groupes immunitaires faibles (A et B), immunitaires élevés (D et E) et hautement vascularisés (C). L'analyse a montré que la classe E était caractérisée par la présence de structures lymphoïdes tertiaires (TLS) contenant des cellules T et des cellules dendritiques folliculaires et étant particulièrement riches en cellules B. La présence des cellules B était le facteur pronostique le plus prédictif d'une réponse à l'immunothérapie, en présence ou non de cellules T CD8+. Ainsi, un essai clinique de phase II chez 47 patients a montré que les patients de la classe E traités avec le pembrolizumab avaient un taux de réponse élevé (50 %) par rapport aux autres classes (D : 25 % ; C : 22 %), de même qu'une amélioration de la survie. La présence de TLS riches en cellules B peut donc guider la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous.

Les mécanismes de résistance primaire et secondaire sont connus<sup>[16]</sup> et peuvent limiter l'efficacité de l'immunothérapie. À mesure que les mécanismes moléculaires de ces résistances sont élucidés, des stratégies sont élaborées afin d'améliorer les résultats cliniques de l'immunothérapie pour les patients. Par exemple, les mécanismes qui sous-tendent le rôle des TLS dans la réponse immunitaire antitumorale adaptative sont en train d'être déchiffrés. L'objectif est d'exploiter les TLS pour favoriser l'infiltration des lymphocytes, l'activation par les antigènes tumoraux et la différenciation pour augmenter la réponse immunitaire antitumorale. Plusieurs approches sont en cours de développement, utilisant des chimiokines, des cytokines, des anticorps, des cellules présentatrices d'antigènes ou des échafaudages synthétiques pour induire la formation de TLS.<sup>[17]</sup> Ces stratégies représentent des voies prometteuses pour optimiser le traitement du cancer par les immunothérapies.

---

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
- [2] June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* 2018;379:64-73.
- [3] Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298-306.
- [4] Fridman WH, Zitvogel L, Sautes-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:717-34.

- [5] Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. Nat Rev Clin Oncol 2014;11:24-37.
  - [6] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.
  - [7] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-35.
  - [8] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren FO, Melichar B, Choueiri TK et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277-90.
  - [9] Hirsch L, Zitvogel L, Eggermont A, Marabelle A. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. Br J Cancer 2019;120:3-5.
  - [10] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018;359:1350-5.
  - [11] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature 2017;541:321-30.
  - [12] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. Nat Rev Drug Discov 2019;18:197-218.
  - [13] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science 2015;348:69-74.
  - [14] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to pd-1 inhibition. N Engl J Med 2017;377:2500-1.
  - [15] Petitprez F, de RA, Keung EZ, Chen TW, Sun CM, Calderaro J et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. Nature 2020;577:556-60.
  - [16] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. Cell 2017;168:707-23.
  - [17] Sautes-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2019;19:307-25.
-