



# UN NOUVEAU (?) PARADIGME EN CANCÉROLOGIE : l'immunothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

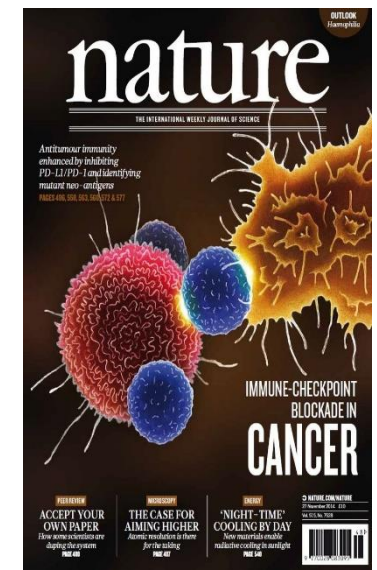
## Qu'est-ce que l'immunothérapie antitumorale ?

Cette biothérapie consiste à stimuler, par différents traitements, le système immunitaire, afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales.

Il s'agit de « réveiller » le système immunitaire face aux cellules malignes, avec une approche revisitée, qui offre de nouvelles prises en charge de patients vivant avec un cancer (souvent métastasé et résistant aux autres thérapies ou pour lequel aucun autre traitement n'est disponible).

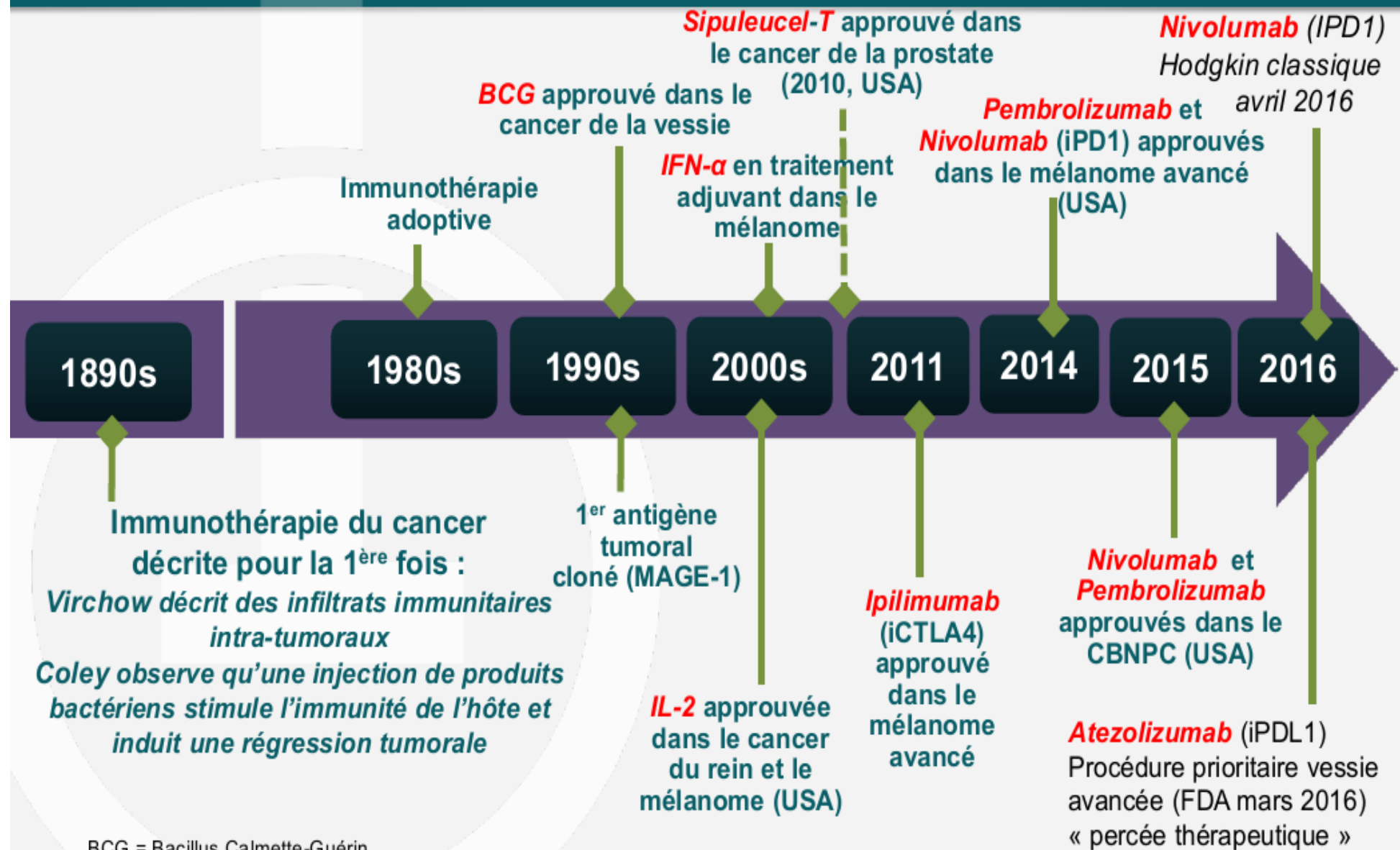
*Prix Nobel de Médecine 2018 : James P. ALLISON & Tasuku HONJO*

AnP – Actualités thérapeutiques – 5 décembre 2018 — Alain Gouyette



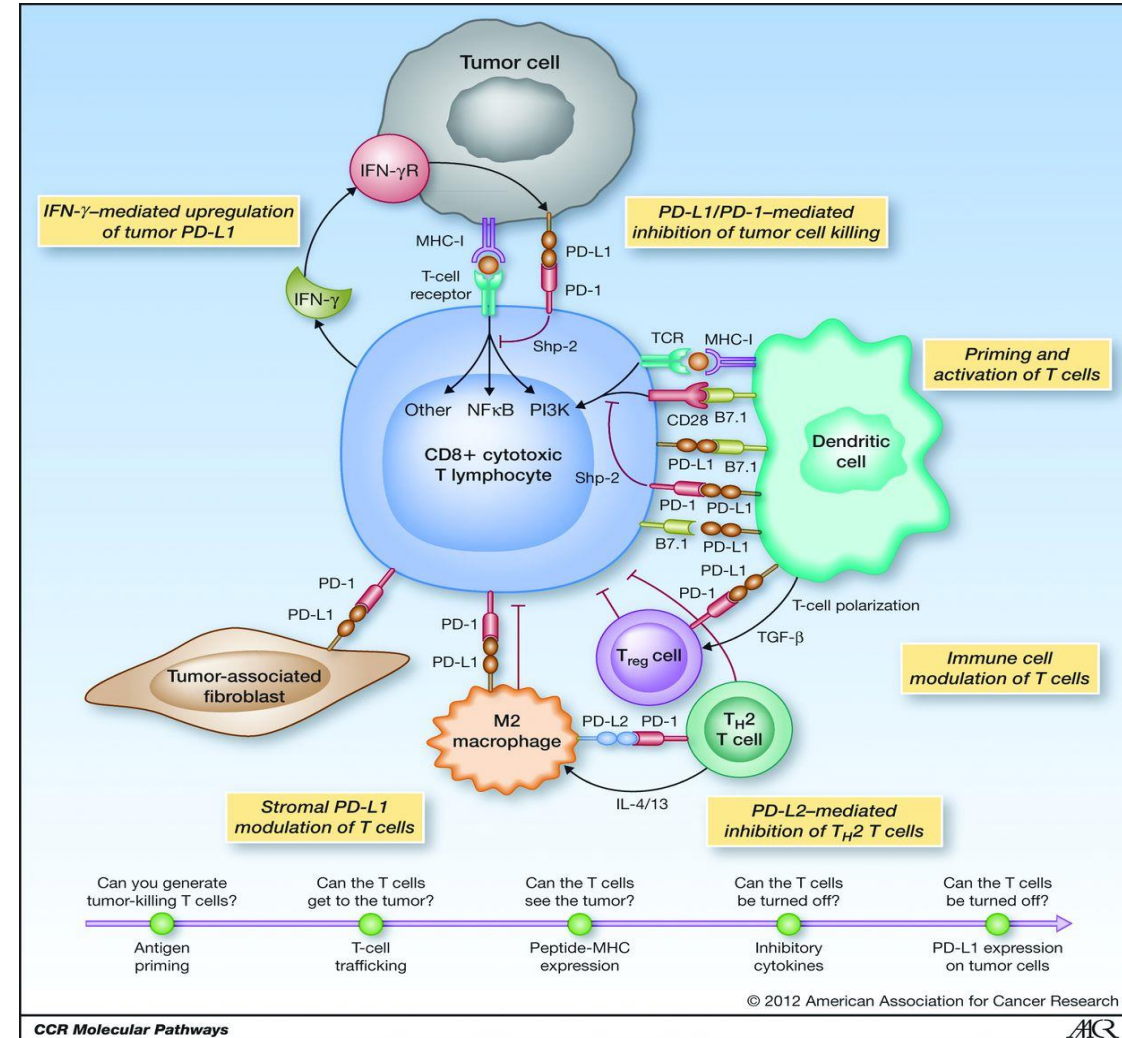


# Immunothérapies dans le traitement des cancers



# LES CELLULES IMPLIQUÉES

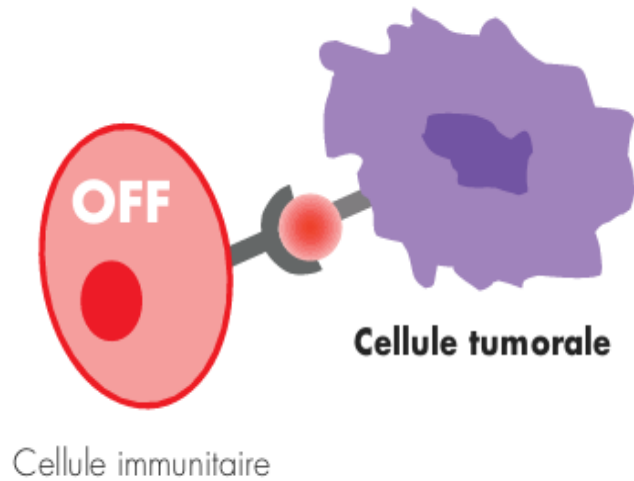
- ❑ **Les cellules dendritiques**, présentatrices d'antigènes, capables de décoder un nombre considérable de signaux, les seules capables de déclencher des réponses immunitaires adaptatives, à partir de cellules naïves
- ❑ **Les cellules naturellement tueuses** (cellules NK, *Natural Killer cells*), dotées de la capacité de tuer d'autres cellules dépourvues de molécules de CMH-I
- ❑ **Les cellules T**, porteuses de récepteurs (TCR, *T-cell receptors*), qui reconnaissent des peptides présentés par des cellules de CMH de classe I ou II, des cellules présentatrices de peptides trouvés à la surface de presque toutes les cellules (CMH-I) ou de cellules spécialisées (CMH-II)
- ❑ **Les cellules T CD4<sup>+</sup>**, indispensables au développement d'une réponse anticorps complète
- ❑ **Les cellules T CD8<sup>+</sup>** (cellules tueuses cytolytiques, CTL) dotées de la capacité de tuer par contact spécifique des cellules exposant à leur surface des peptides reconnus par leurs TCR
- ❑ **Les macrophages**, cellules phagocytaires « professionnelles »
- ❑ **Les cellules tumorales**



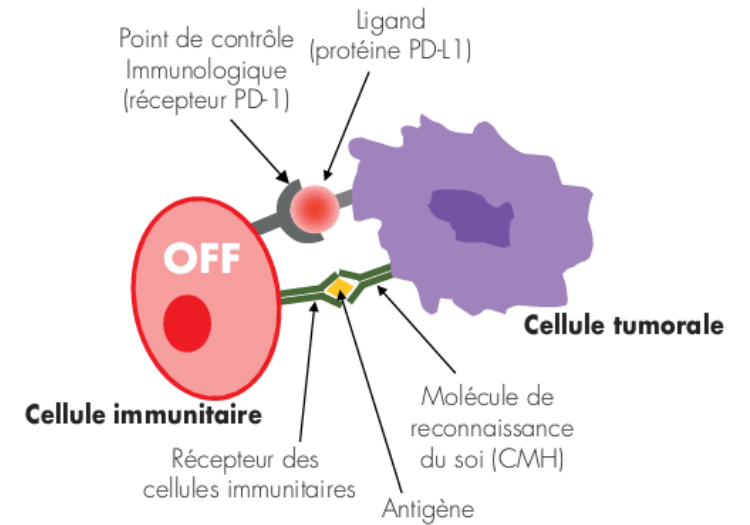
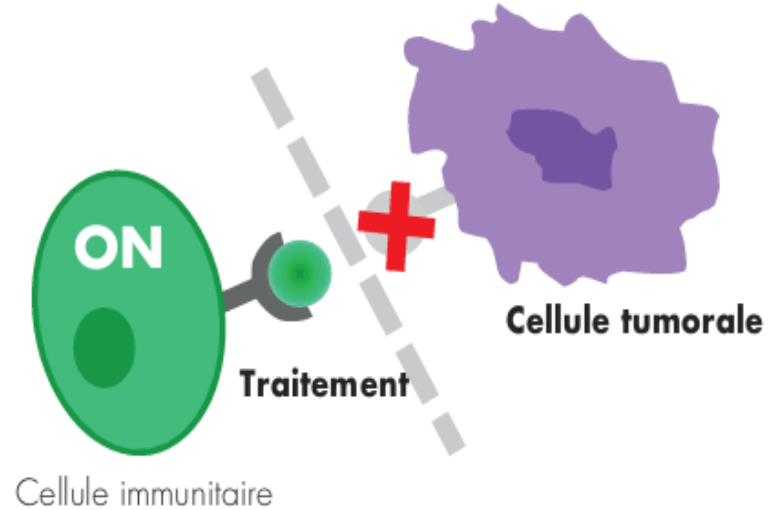


# « ENDORMISSEMENT » DES CELLULES T PAR LES CELLULES TUMORALES

Les cellules tumorales  
se lient aux cellules immunitaires  
et les désactivent



Les immunothérapies empêchent  
les cellules tumorales de désactiver  
les cellules immunitaires

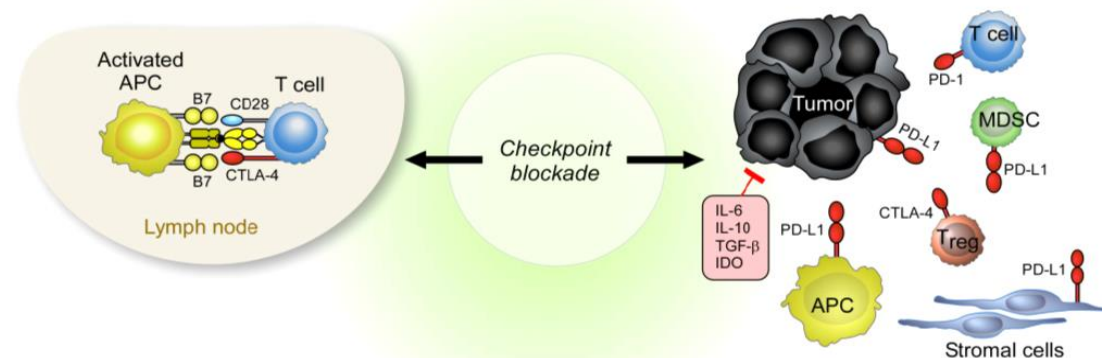


# LES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES

**CTLA-4**, impliqué dans la phase précoce de la réponse immune, tandis que PD-1 intervient plus tardivement. L'inhibition (blocage) de la protéine CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4*), exprimée à la surface des lymphocytes joue le rôle physiologique de limiter l'activation du système immunitaire

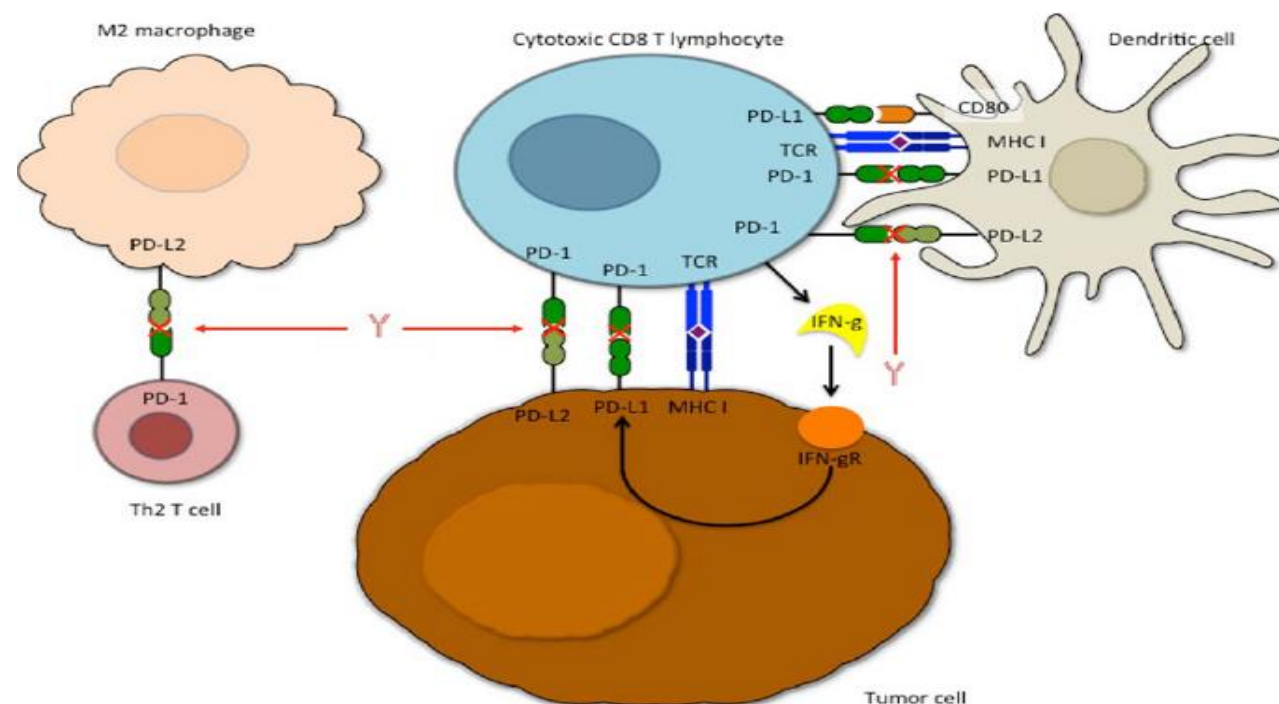
**PD-1**, découvert par **T. Honjo** en 1992, retrouvé à la surface des lymphocytes T, mais aussi des lymphocytes B, des monocytes et des cellules dendritiques. La protéine PD-1 (*programmed cell death*) se lie à une autre molécule présente à la surface de certaines cellules tumorales, **PD-L1**

À l'état normal, PD-1 est impliqué dans le processus de tolérance immunitaire (blocage des lymphocytes autoréactifs). L'interaction entre PD-1 et son ligand PD-L1 rend la cellule tumorale « invisible » au système immunitaire, en « désarmant » le lymphocyte T. Les cellules tumorales peuvent surexprimer les ligands PD-L1 ou PD-L2 à leur surface et induire un état de tolérance immunitaire par inactivation (« endormissement ») de l'action lymphocytaire



CTLA-4 in the lymph node

PD-1 in the tumor





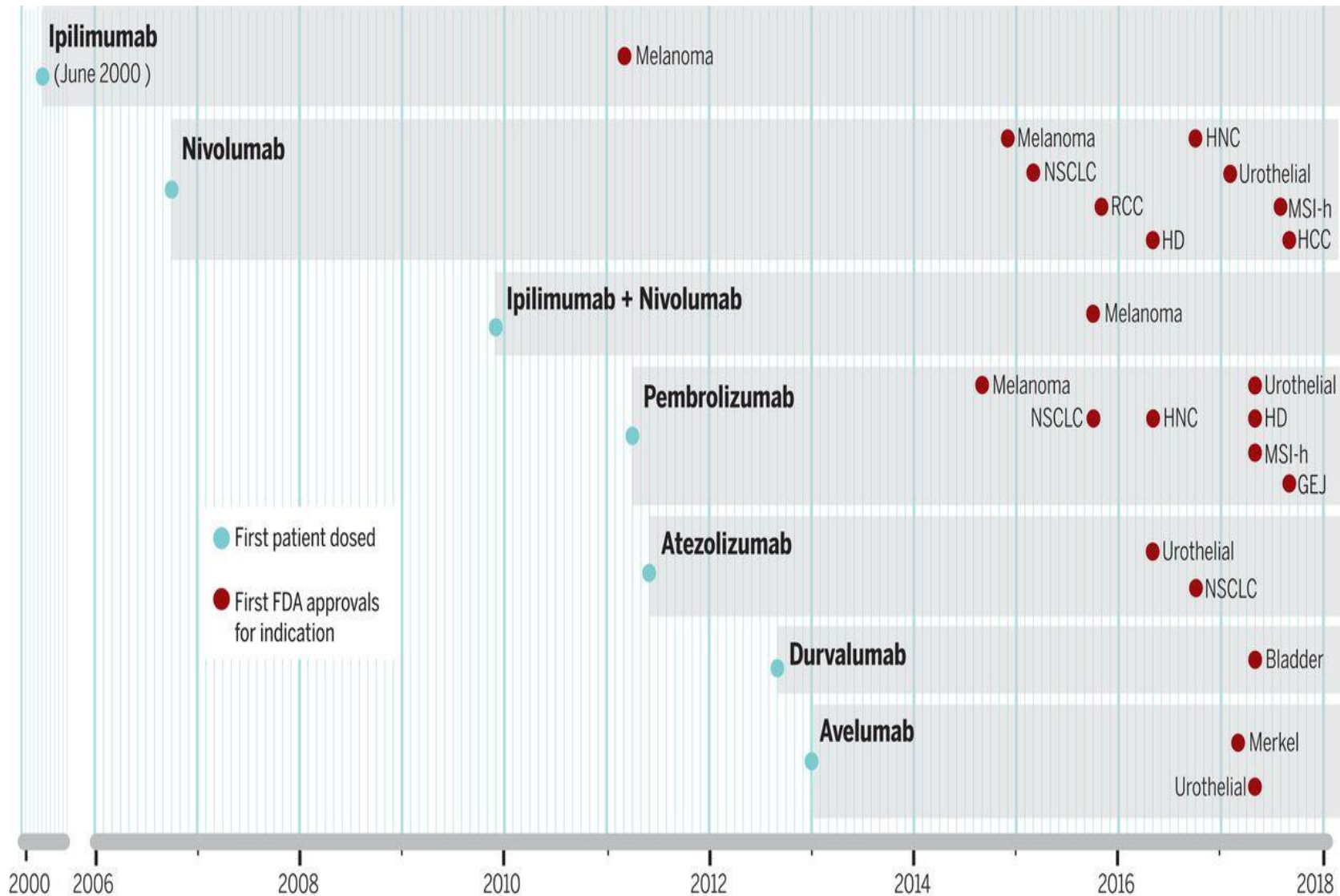
# LES BIOMÉDICAMENTS ACTUELLEMENT DISPONIBLES

**Anti-CTLA-4, ipilimumab**, AcM de type IgG1, première immunothérapie capable d'augmenter la survie dans les formes évoluées de mélanomes

**Anti-PD-1, nivolumab**, AcM humain de type IgG4, induit des taux de réponse jusqu'à là inégalés chez les patients avec un mélanome métastatique ;

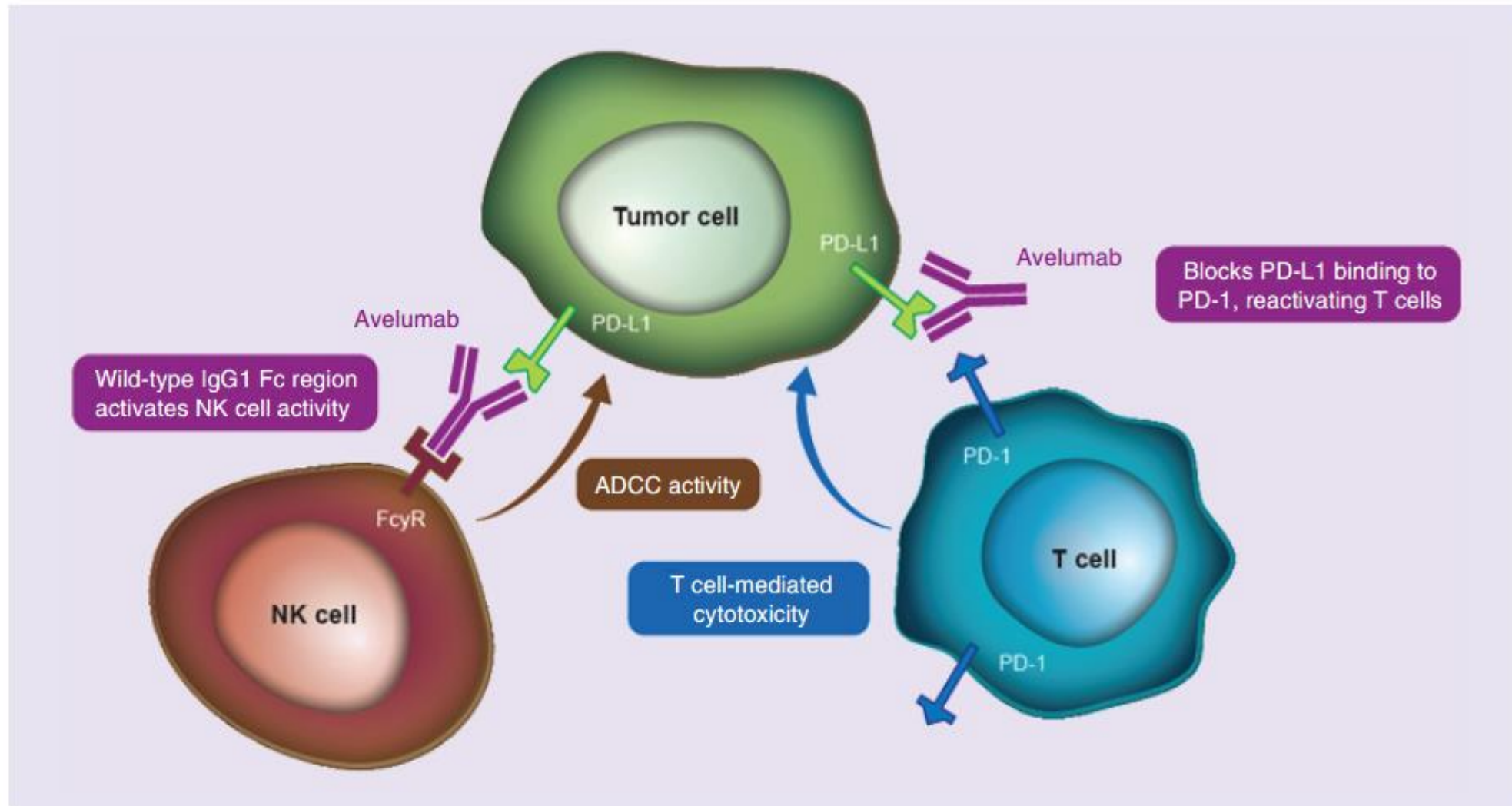
**pembrolizumab**, AcM humanisé de type IgG4

**Anti-PD-L1, atézolizumab**, AcM humanisé ; **durvalumab**, AcM humain ; **avélumab**, AcM humain ; tous les trois de type IgG1





# MÉCANISME D'ACTION DE L'AVÉLUMAB (SCHÉMATISÉ)



**Figure 1. Mechanism of action of avelumab.**

ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; Fc $\gamma$ R: Fc-gamma receptor; IgG1: Immunoglobulin G1; NK: Natural killer.



# INDICATIONS EN CANCÉROLOGIE

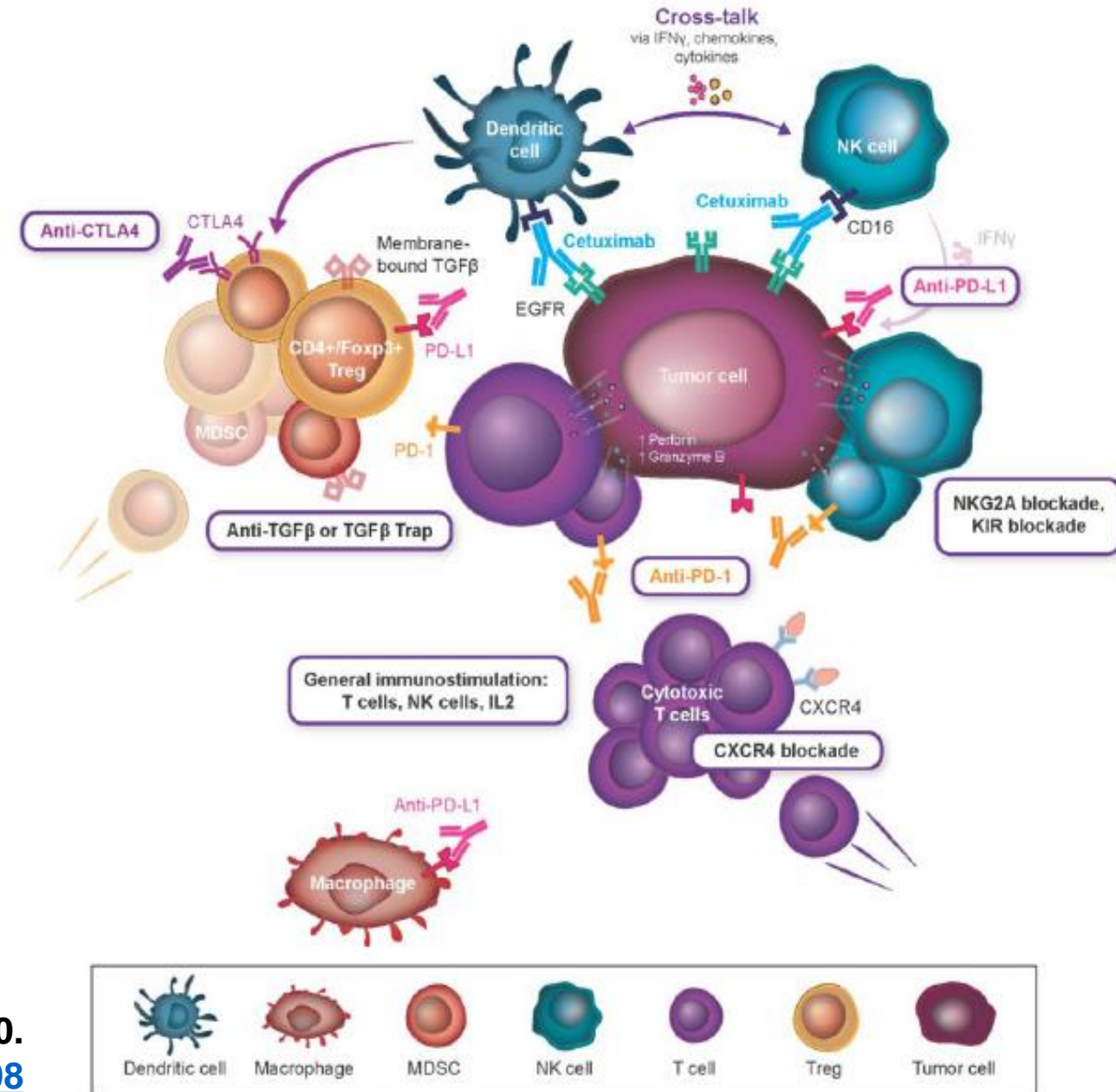
| Médicaments          | Cibles        | Indications actuelles   |
|----------------------|---------------|---|
| <b>ipilimumab</b>    | <b>CTLA-4</b> | Mélanome évolué réfractaire aux traitements   |
| <b>nivolumab</b>     | <b>PD-1</b>   | Mélanomes évolués<br>Certains cancers du poumon<br>Cancer du rein en rechute après un traitement avec un antiangiogénique<br>Carcinomes urothéliaux (vessie), en second ligne<br>Maladie de Hodgkin en rechute après une greffe de moelle osseuse   |
| <b>pembrolizumab</b> | <b>PD-1</b>   | Mélanome à un stade avancé<br>Certains cancers du poumon non à petites cellules avec un test biologique recherchant le taux de PD-L1<br>Certains cancers de la sphère ORL de type épidermoïde<br>Carcinomes urothéliaux (vessie), en second ligne<br>Maladie de Hodgkin en rechute après une greffe de moelle osseuse<br>Tumeurs solides présentant une instabilité micro-satellitaire (déterminée par la présence de défauts de mésappariements de l'ADN - dMMR), comme certains cancers colorectaux |
| <b>atézolizumab</b>  | <b>PD-L1</b>  | Certains cancers du poumon<br>Cancer de la vessie évolué  |
| <b>durvalumab</b>    | <b>PD-L1</b>  | Cancer de la vessie évolué  |
| <b>avélumab</b>      | <b>PD-L1</b>  | Cancers à cellules de Merkel  |
| <b>cémiplimab</b>    | <b>PD-L1</b>  | Cancer épidermoïde cutané métastasé   |



# LES COMBINAISONS

De nombreux essais cliniques sont en cours pour évaluer le bénéfice que pourraient apporter les polythérapies associées aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire actuellement sur le marché :

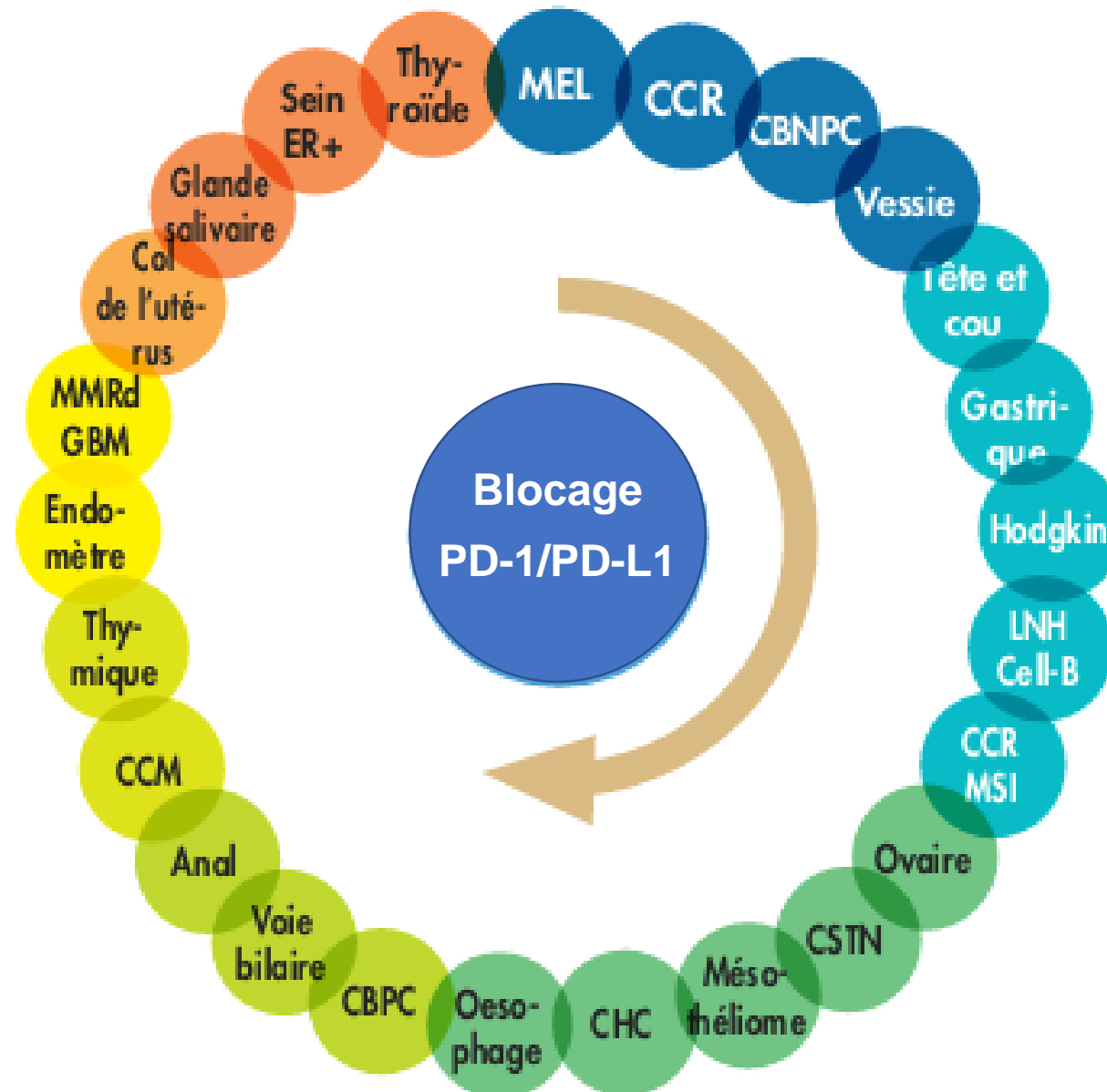
- le **cétuximab** qui induit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ;
- des **agents cytotoxiques** (cisplatine, fluorouracil – oxaliplatine) ;
- des **anticorps monoclonaux** (ipilimumab, piège pour les ligands de la superfamille des TGF- $\beta$ ...) ;
- et, avec la radiothérapie.



Ferris RL, et al. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 48–60.

[doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.008)

# LEUR EFFICACITÉ



**Mélanome : 28 – 45 %**

**CBNPC : 14 %**

**Rein : 0 – 8 %**

**Uretère, vessie : 11 %**

**+** Myélome  
Prostate  
CCR (microsatellite stable)  
Glioblastome  
Pancréas  
...

# LEURS TOXICITÉS

| type d'effet indésirable           | effets indésirables   |
|------------------------------------|---|
| <b>Cutané</b>                      | rash, prurit, psoriasis, vasculite leucocytoclasique, syndrome de Lyell, syndrome de Steven Johnson |
| <b>Digestif</b>                    | diarrhée, douleur abdominale, iléus, entérocolite, perforation digestive, péritonite, pancréatite   |
| <b>Endocrinien</b>                 | insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper ou hypo thyroïdie                      |
| <b>Général</b>                     | fatigue, céphalées, syndrome grippal, hypotension   |
| <b>Hématologique</b>               | anémie hémolytique  |
| <b>Hépatique</b>                   | élévation des transaminases ou de la bilirubine   |
| <b>Musculo-articulaire</b>         | arthrite, pseudo polyarthrite rhizomélique  |
| <b>Neurologique</b>                | neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain Barré, myasthénie, méningite              |
| <b>Ophthalmologique</b>            | blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite  |
| <b>Rénal</b>                       | néphrite  |
| <b>Respiratoire</b>                | pneumopathie  |
| <b>Vasculaire et cardiologique</b> | angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vasculite   |

# LA PHARMACOVIGILANCE

## Registre de pharmacovigilance

### REISAMIC

Registre des  
Effets  
Indésirables  
Sévères des  
Anticorps  
Monoclonaux  
Immunomodulateurs en  
Cancérologie

Hotline téléphonique pharma  
covigilance



Site internet

Application mobile



### IMMUNOTHERAPIE

Principes généraux

Bilan pré-thérapeutique

Bilan au cours de l'immunothérapie

Symptômes d'appel et diagnostics à évoquer

CAT devant une anomalie biologique

CAT devant un symptôme

Pathologies dysimmunitaires

Signes associés aux maladies systémiques

Auto-anticorps

Immunosuppresseurs

Coordonnées des référents

Pharmacovigilance

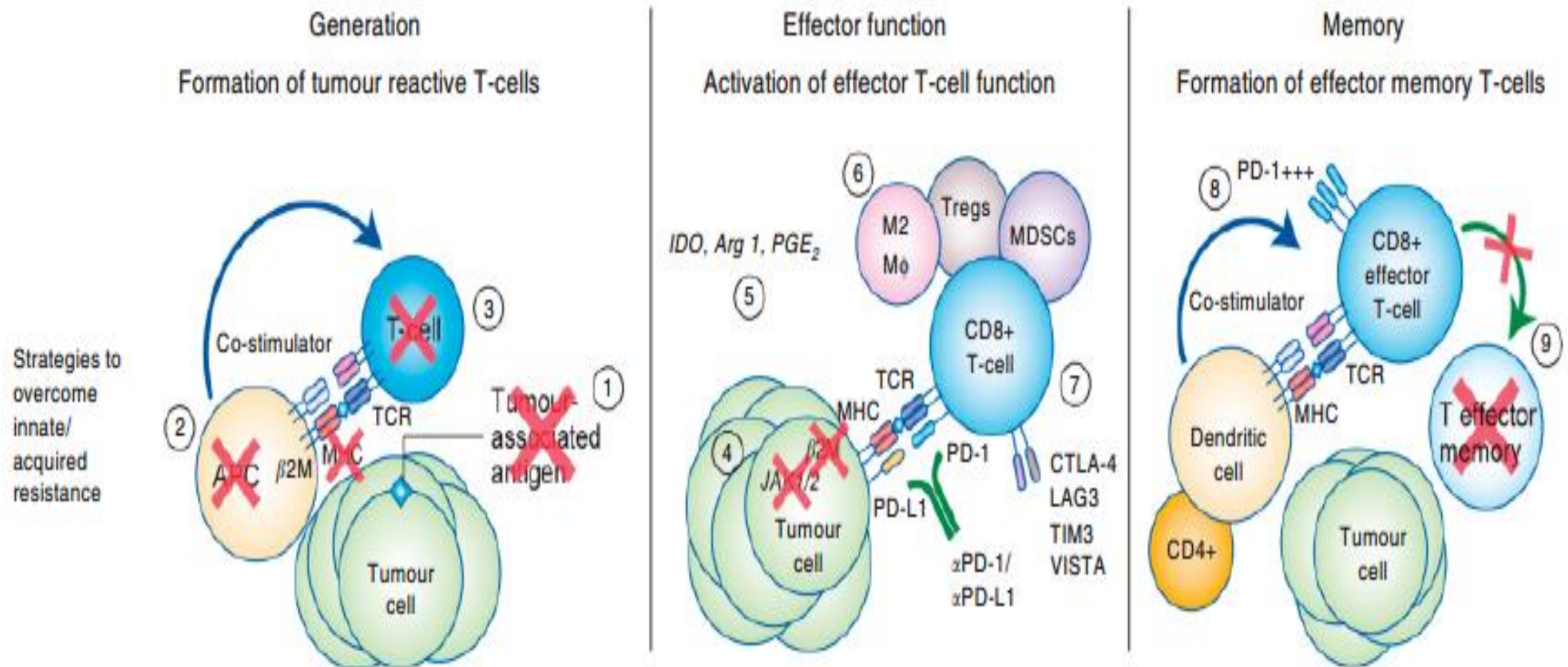
Scores

Annexes



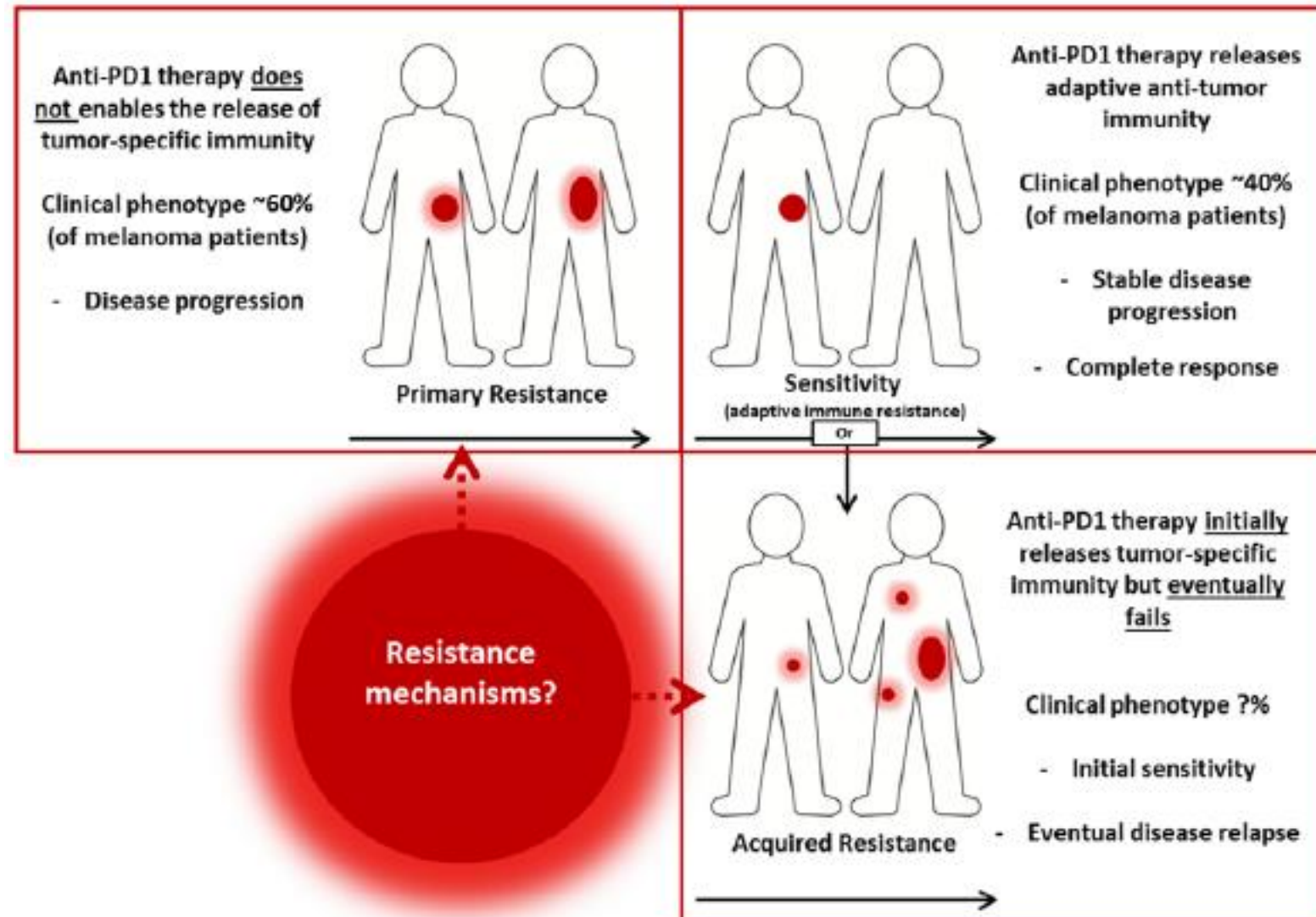


# LES RÉSISTANCES AUX INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES (1)





# LES RÉSISTANCES AUX INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES (2)





Les immunothérapies proposées dans le traitement des cancers du poumon ne sont efficaces ou très efficaces que dans environ 30 % des cas.

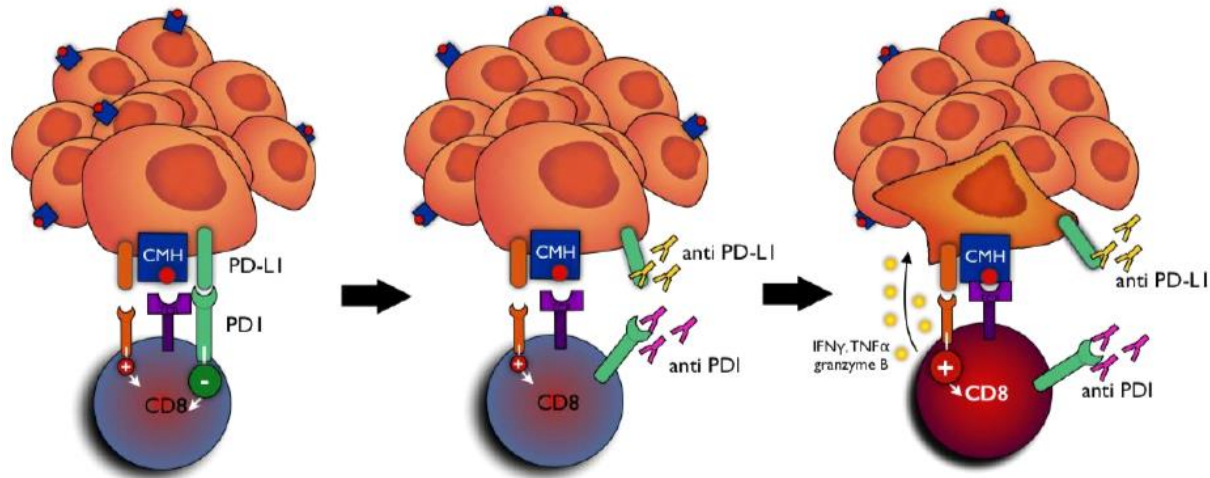
Les taux et durées de réponse sont toutefois très variables, ce qui implique, **vu leur coût**, d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse. L'expression de PD-L1, par les cellules tumorales et du microenvironnement, évaluée par immunohistochimie est prédictive de réponse pour certains cancers, mais reste une approche mal standardisée avec différents anticorps, différents seuils de positivité et différentes cibles (tumeur ou microenvironnement). Il s'agit aussi d'une expression dynamique au cours du temps et hétérogène donc souvent discordante entre biopsies et pièces opératoires.

Un seul test compagnon a été, à ce jour, validé par la FDA, le 23 janvier 2018, pour le pembrolizumab (**test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx**) : test immunohistochimique qualitatif permettant de détecter la protéine PD-L1 dans des tissus (CBNPC, adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne) fixés en formaldéhyde et inclus en paraffine,

Frelau A et al. *Bull Cancer* 2018 ; [doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.031](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.031)

Jorgensten JT. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2016; 16(2): 131–133. [dx.doi.org/10.1586/14737159.2016.1117389](https://dx.doi.org/10.1586/14737159.2016.1117389)

# CONCLUSION — PERSPECTIVES (1)



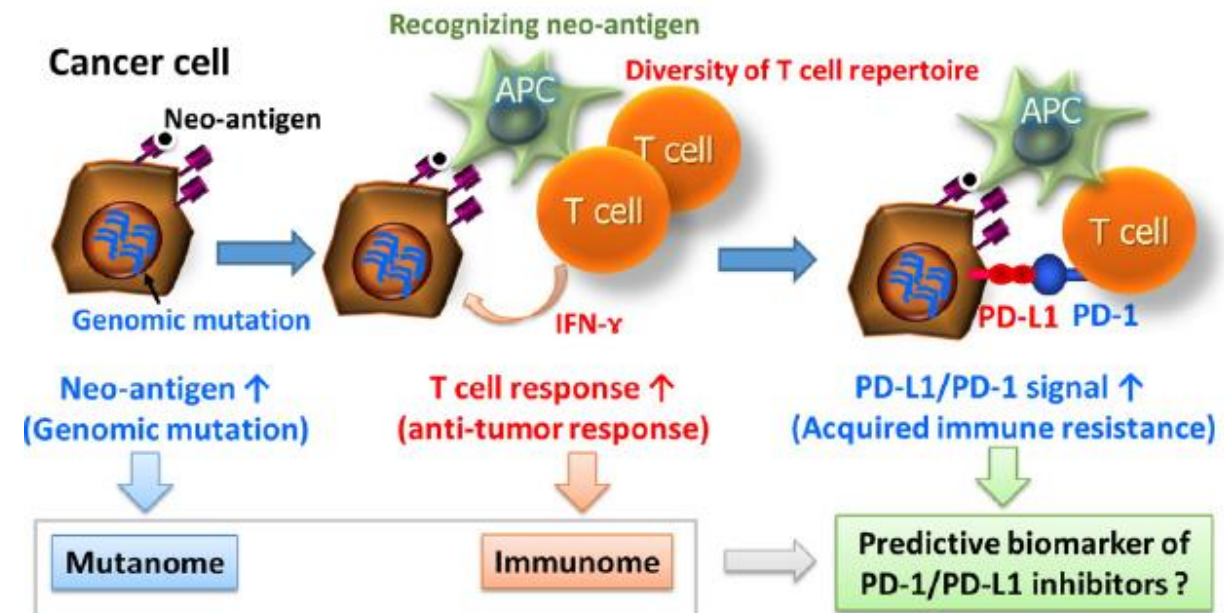
**échappement tumoral**  
la tumeur inhibe le lymphocyte  
grâce à l'expression de PD-L1

**blocage des rétrocontrôles inhibiteurs**  
par anti PD-1 ou anti PD-L1

**lyse tumorale**  
activation lymphocytaire  
par levée du rétrocontrôle

S. Champiat. Thèse de Doctorat en médecine.  
Université de Nantes. 2014.

<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/a27c9367-0705-4e00-b9ea-cd64e1131ac9>



Hamanishi J, et al. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 462–473.  
[doi: 10,100 7/s10147-016-0959-z](https://doi.org/10.1007/s10147-016-0959-z)



## CONCLUSION — PERSPECTIVES (2)

