

# Immunothérapie : succès et perspectives

Jean-Francois Baurain

## Immunotherapy: successes and prospects

Immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD1/PD-L1 antibodies, have changed the treatment of several cancers. The survival of cancer patients has drastically improved, with some of them showing complete and durable responses. A number of patients are likely to be cured of their metastatic cancer. This should encourage further research from academic or pharmaceutical teams in an effort to increase the efficacy of modern immunotherapy.

### KEY WORDS

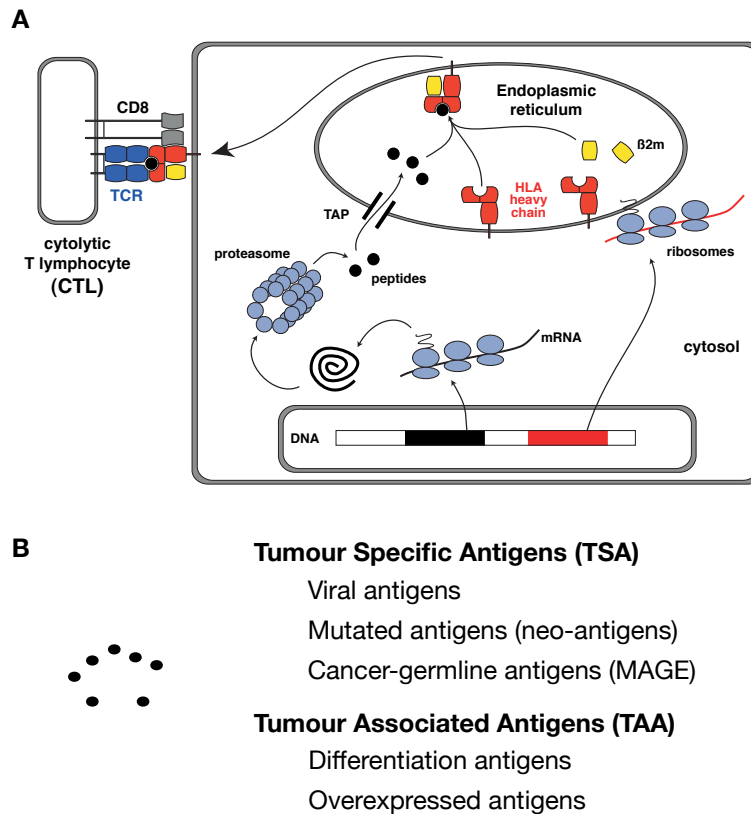
Immunotherapy, melanoma, PD-1, lymphocytes

**Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire tels que les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont révolutionné le traitement des patients atteints de certains cancers. Le pronostic de vie de ces patients s'est amélioré et certains présentent des réponses complètes et durables. Ils sont probablement guéris de leur cancer métastatique. Ceci encourage les industries pharmaceutiques et les équipes de recherche universitaires à mener de nombreuses recherches afin d'améliorer encore l'efficacité de cette nouvelle forme d'immunothérapie.**

L'utilisation de l'immunothérapie pour vaincre le cancer n'est plus une utopie. L'idée d'utiliser le système immunitaire des patients est apparue dès le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle quand le Pr Virchow a constaté que les tumeurs étaient infiltrées par des lymphocytes. Les Docteurs Jenner et Coley ont alors injecté dans des tumeurs cutanées des extraits de bactéries à la vertu pro-inflammatoire afin de stimuler l'immunité des patients. L'immunothérapie intra-lésionnelle était née. Mais son utilisation exclusive pour les lésions cutanées, sa faible efficacité et les septicémies occasionnées ont eu raison de cette thérapeutique. D'autant plus que la radiothérapie puis la chimiothérapie prenaient leur essor. Au milieu du vingtième siècle, un regain d'intérêt pour l'immunothérapie anti-tumorale a été suscité par l'observation que les patients transplantés et donc sous haute dose d'immunosuppresseurs développaient plus de cancers. Cette observation conduit Burnet à proposer sa théorie de l'immunosurveillance. Il postula que notre système immunitaire détruisait régulièrement des tumeurs et que les cancers détectés cliniquement étaient le fruit d'un échec de cette surveillance (1). Il fallu attendre la fin du vingtième siècle et la découverte séminale du Pr Boon pour comprendre le mécanisme sous-jacent à cette reconnaissance (2). Les cellules cancéreuses expriment des antigènes tumoraux qui sont reconnus spécifiquement par des lymphocytes T cytolytiques autologues (Figure 1).

Si *in vitro*, ces lymphocytes sont capables de détruire rapidement les cellules tumorales, chez le patient il en est tout autrement. Une des raisons est la présence de mécanismes de régulation du système immunitaire tel que l'axe PD-1/PD-L1 qui est illustré à la figure 2 (3). Cette découverte a valu le prix Nobel de médecine au Pr Honjo en 2018. Les inhibiteurs de ce point de contrôle du système immunitaire, les anticorps anti-PD1/PD-L1, ont modifié le pronostic de vie de certains malades. C'est une véritable révolution thérapeutique. Trois anticorps anti-PD1 : le cemiplimab, le nivolumab et le pembrolizumab ainsi que 3 anticorps anti-PD-L1 : l'atezolizumab, l'avelumab et le durvalumab sont déjà approuvés comme médicament anti-cancéreux et de nombreux autres sont en cours d'expérimentation (Tableau 1). Cette forme d'immunothérapie est devenu le traitement standard de première intention pour de nombreux patients cancéreux.

**FIGURE 1. Les antigènes tumoraux**



A- Les gènes codent pour des protéines qui vont être dégradées par le protéasome. Ces fragments de protéine de 9 acides aminés peuvent se fixer spécifiquement sur des molécules HLA de classe I. Cette structure s'appelle un antigène et c'est la carte d'identité de la cellule. Ces antigènes sont reconnus spécifiquement par le récepteur d'un lymphocyte T cytotolytique.

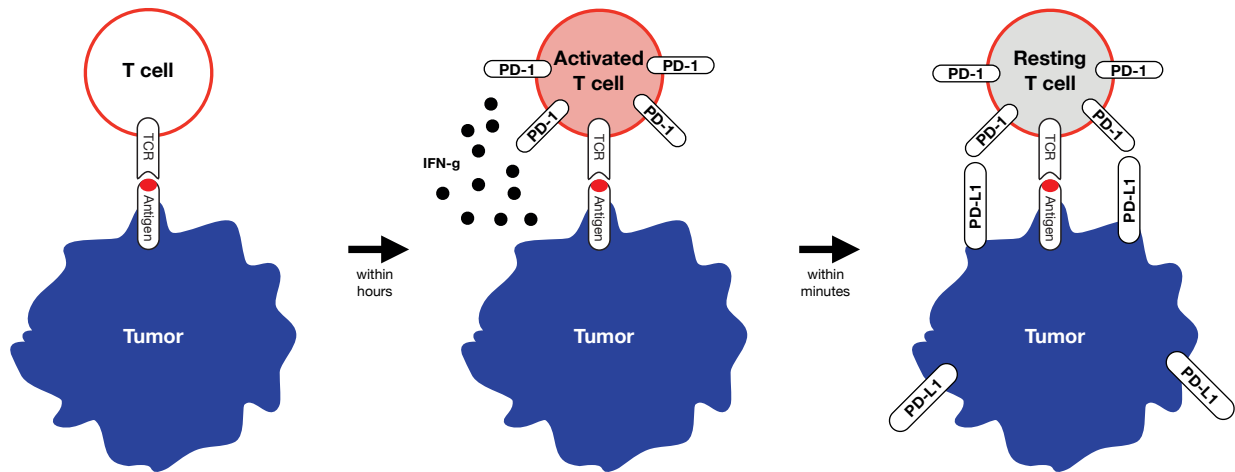
B- Il existe deux catégories d'antigènes tumoraux. Ceux qui sont parfaitement spécifiques de la tumeur (TSA) provenant de séquences virales, de gènes normaux mutés ou de gènes exprimés spécifiquement par la tumeur. La deuxième catégorie n'est pas spécifique (TAA) car ils proviennent de gènes exprimés dans les tissus normaux mais plus fortement dans les tumeurs.

Le mélanome cutané fut la première tumeur utilisée pour tester ces nouveaux anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les résultats sont spectaculaires (4). Un peu plus de 40% des patients atteints d'un mélanome métastatique présentent une réponse clinique lorsqu'ils reçoivent en première intention du pembrolizumab ou du nivolumab. Leur pronostic de survie est augmenté de façon considérable avec plus de la moitié d'entre eux toujours en vie après 3 ans. Avant ce traitement, leur survie médiane était de 6 mois. Certains patients présentent des réponses complètes et durables, nous faisant penser qu'ils sont guéris de leur mélanome métastatique. A la vue de ces résultats, toutes les compagnies pharmaceutiques ont réalisées des études cliniques avec ces anticorps dans d'autres types de tumeurs. A titre d'exemple, la figure 3 montre le taux de réponse observé dans 10 autres tumeurs avec le pembrolizumab (5-15). Dans certaines tumeurs le taux de réponse est modeste mais il est significatif dans le cancer du poumon, le lymphome d'Hodgkin, le mésothéliome, le cancer urothélial et de la tête et du cou. Ces médicaments sont remboursés ou disponibles pour les patients atteints de ces cancers. Le dénominateur commun à ces tumeurs

est la présence de grande quantité d'antigènes mutés (ou néo-antigènes) ou d'antigènes viraux.

Actuellement, nous ne disposons pas de biomarqueurs permettant de prédire la réponse à ces traitements. Par contre, certaines analyses rétrospectives ont montré que le taux de réponse est plus important chez les patients qui surexpriment PD-L1 (16). Il existe un lien entre la surexpression de PD-L1 et l'infiltration de lymphocytes dans la tumeur. Une étude réalisée chez des patients atteints d'un cancer ORL en rechute a testé l'efficacité du pembrolizumab versus une chimiothérapie avec une thérapie ciblée ou la même chimiothérapie avec le pembrolizumab (17). Il a été montré que les patients dont la tumeur exprime fortement PD-L1 répondent mieux au pembrolizumab qu'à la chimiothérapie (survie médiane de 14.9 mois vs 10.7 mois). Les patients ayant une tumeur exprimant faiblement ou pas le PD-L1 ont une survie améliorée avec la chimiothérapie associée au pembrolizumab par rapport à la même chimiothérapie associée à une thérapie ciblée (survie médiane de 13 mois vs 10.7 mois). D'autres études cliniques réalisées chez des patients atteints d'un cancer du poumon ont

FIGURE 2. L'axe PD-1 / PD-L1



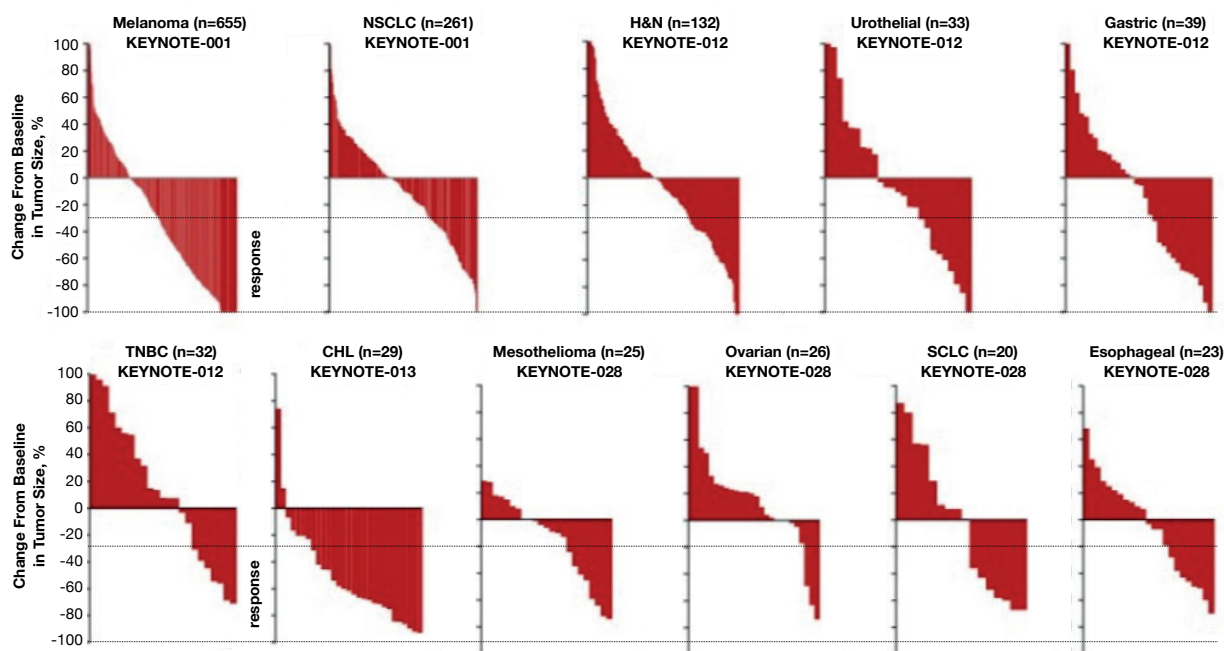
Lorsque que le CTL reconnaît spécifiquement son antigène à la surface des cellules tumorales, cela va conduire à son activation. Il en résulte d'une part l'expression de PD-1 et d'autre part à la production de cytokines comme l'interféron. L'interféron induit l'expression de PD-L1 sur les cellules environnantes dont les cellules tumorales. La liaison de PD-1 et PD-L1 inactive le CTL. Les anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 en empêchant cette liaison maintiennent le lymphocyte T activé.

TABLEAU 1. Liste des différents anticorps anti-PD1/PD-L1

	Code name	Generic Name	Drug Name	Company
<b>Anti PD1</b>	BMS-936558	nivolumab	<b>Opdivo</b>	BMS
	MK-3475	pembrolizumab	<b>Keytruda</b>	MSD
	RGN-2810	cemiplimab	<b>Libtayo</b>	Sanofi
	BGB-A317	tislelizumab		BeiGene
	JS-001	toripalimab		Shanghai Junshi Bioscience
	PDR-001	spartalizumab		Novartis
	BCD-100			Biocad
	SG-001			CSPC ZhongQi Pharmaceuticals
	SHR-1210			Jiangsu Henrui Medicine
	TSR-042			Tesaro
<b>Anti PD-L1</b>	MEDI4736	durvalumab	<b>Imfizi</b>	Astra-Zeneca
	MPDL3280A	atezolizumab	<b>Tecentriq</b>	Roche
	MSB0010718C	avelumab	<b>Bavencio</b>	Merck Serono
	BMS-936559			BMS
	CK-301			Checkpoint therapeutics
	CS1001			Cstone Pharmaceuticals
	HLX-20			Henlius Biotech
	KN035			3D Medicines
	LY3300054			Eli Lilly
	ZKAB001			Lee's Pharmaceutical

Les différents anticorps anti-PD1 et PD-L1 en cours de développement sont listés avec leurs noms de code et les compagnies pharmaceutiques respectives. Certains anticorps ont déjà reçu un nom générique et 6 d'entre eux ont été approuvés pour leur utilisation clinique et ont un nom commercial (en gras).

**FIGURE 3. Taux de réponse observé avec le pembrolizumab**



Chaque illustration représente la variation de la charge tumorale et donc la réponse au pembrolizumab pour un type tumoral donné. Le nombre de patient ainsi que le nom de l'étude est noté. Chaque barre représente l'évolution d'un patient. Si la charge tumorale augmente, le patient progresse par contre si la charge tumorale diminue de plus que de 30% cela signifie que le patient répond. Une réponse complète est marquée par une diminution de 100% de la charge tumorale.

montré le même signal. Nous pouvons donc actuellement sélectionner un groupe de malade, atteint de cancer du poumon ou de la tête et du cou, qui n'a pas besoin de chimiothérapie et pour lesquels une immunothérapie seule est suffisante.

Il semble également que la réponse à l'immunothérapie est d'autant meilleure que la charge tumorale soit la plus faible possible et la maladie la moins agressive. Dès lors, ces anticorps ont été testés chez des patients opérés d'un mélanome mais à haut risque de rechute afin de prévenir une récurrence locale ou à distance, c'est ce que l'on appelle un traitement adjuvant. Une étude a comparé le pembrolizumab à un placebo chez les patients atteints d'un mélanome avec un envahissement ganglionnaire opéré (18). Après un suivi médian de 15 mois, il a été montré que le pembrolizumab diminuait de 43% le risque de récurrence ( $p < 0.001$ ) par rapport au placebo. Ce médicament est actuellement remboursé comme traitement adjuvant du mélanome.

Certains patients ont des réponses durables grâce aux anticorps anti-PD-1/PD-L1 et cela a changé leur vie. Mais la majorité de nos patients ne vont pas répondre. De nombreux mécanismes responsables de cette immunotolérance ont été décrits et agissent à différents endroits du cycle de l'immunité (19,20). Par faciliter, nous allons les classer en fonction de l'endroit où ils interviennent dans le cycle immunitaire (Figure 4). En effet, dans ce cycle nous pouvons définir trois moments particuliers : la primo-activation des lymphocytes, l'infiltration intra-

tumorale et finalement la reconnaissance tumorale suivi de la destruction de la tumeur.

Les tumeurs ayant un défaut dans la première phase du cycle sont souvent décrites comme des tumeurs non infiltrées par des lymphocytes T. Nous les appelons les « immune-desert tumors ». Actuellement, nous ne pouvons pas créer des antigènes tumoraux mais nous pouvons vacciner ou induire la libération des antigènes en administrant de la chimiothérapie ou en réalisant une radiothérapie afin d'augmenter l'immunogénicité de ces tumeurs. Il existe beaucoup de pistes de recherche afin d'améliorer la présentation des antigènes par les cellules dendritiques et de favoriser ainsi la primo-activation du lymphocyte. Mais il n'y a rien de concret pour l'instant en clinique. Finalement, nous pourrions administrer des lymphocytes T anti-tumoraux, c'est le transfert adoptif. Actuellement en hématologie on administre des CAR-T cells, c'est à dire des lymphocytes du patient modifiés avec un récepteur contre CD-20 par exemple. Plus récemment, des récepteurs T solubles contre des antigènes spécifiques des tumeurs sont en cours d'étude.

Les tumeurs présentant un défaut dans la seconde phase sont souvent entourées d'une couronne de lymphocytes T qui ne pénètrent pas dans la tumeur. Nous les appelons les « immune-excluded tumors ». Nous n'avons pas beaucoup de moyen d'action à ce stade. Une piste semble être la combinaison de l'immunothérapie avec des médicaments ciblant l'angiogénèse comme VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Une étude a comparé

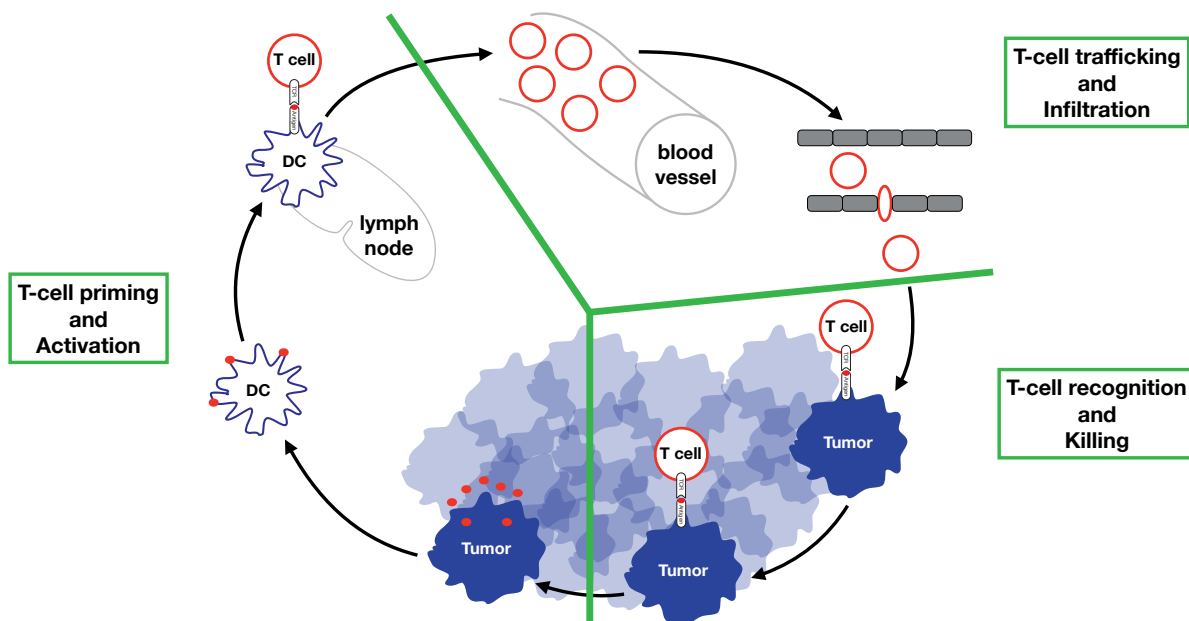
la combinaison d'axitinib (inhibiteur VEGF) avec de l'avelumab (anti-PD-L1) et le sunitinib (inhibiteur VEGFR). La combinaison est supérieure mais il n'y a pas de bras contrôle avec l'anti-PD-L1 seul (21). D'autres associations de ce type sont en cours d'étude.

Finalement, les tumeurs ayant un problème dans la dernière phase du cycle sont massivement infiltrées par des lymphocytes T. Nous les appelons les « inflamed tumors ». De nombreux facteurs d'immunosuppressions produits par le microenvironnement tumoral ont été identifiés tels que IL-10, IDO, l'adénosine. Des essais cliniques sont en cours avec des médicaments bloquant ces signaux. Il existe aussi d'autres points de contrôle du système immunitaire tels que LAG-3, TIM-3. Des anticorps ont été développés pour bloquer ces signaux et sont actuellement en cours d'études. Bref, une vraie effervescence ne laissant aucune place à la « slow medicine ». Pour preuve, le résultat négatif de l'étude clinique de phase III dans le mélanome métastatique qui évaluait la combinaison de pembrolizumab avec

l'épacadostat (inhibiteur IDO1) versus le pembrolizumab seul (22). Cette étude avait été initiée sur base de résultat prometteur d'une étude clinique de phase I comprenant 19 patients.

Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont clairement révolutionné le traitement oncologique des patients. Les patients ayant une tumeur exprimant fortement PD-L1 n'ont probablement pas besoin d'autre traitement que l'immunothérapie. Les autres patients recevront une combinaison d'immunothérapie avec de la chimiothérapie ou des thérapies ciblées. Une partie importante de ces patients ne va malheureusement pas répondre. La recherche translationnelle devra identifier les mécanismes d'immunotolérance et proposer de nouvelles armes thérapeutiques.

**FIGURE 4. Le cycle de l'immunité anti-tumorale**



Adapted from Chen and Mellman Immunity 2013

Trois phases importantes constituent le cycle de l'immunité anti-tumorale. La phase de primo-activation débute par la libération d'antigènes tumoraux qui sont capturés par les cellules dendritiques. Ces dernières vont les présenter aux lymphocytes T naïfs. La deuxième phase consiste à la migration de ces lymphocytes jusqu'au lit tumoral. La dernière phase est la phase effectrice pendant laquelle les lymphocytes vont reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux et détruire les cellules tumorales.

## RÉFÉRENCES

1. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1-27.
2. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991 Dec 13;254(5038):1643-7.
3. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992, 11(11):3887-95.
4. Long GV, Schachter J, Ribas A, Arance AM, Grob JJ, *et al.* 2018. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J. Clin. Oncol.* 36: 9503 (Abstr.)
5. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, *et al.*; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28.
7. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, *et al.* Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):956-965.
8. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, *et al.* Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):212-220.
9. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, *et al.* Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):717-726
10. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, *et al.* Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase 1b KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2460-7.
11. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, *et al.* Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1;34(31):3733-3739.
12. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, *et al.* Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):623-630.
13. Varga A, Piha-Paul S, Ott PA, Mehnert JM, Berton-Rigaud D, Morosky A, *et al.* Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1-positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE-028. *Gynecol Oncol.* 2019 Feb;152(2):243-250.
14. Ott PA, Elez E, Hiret S, Kim DW, Morosky A, Saraf S, *et al.* Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3823-3829.
15. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Saraf S, Lunceford J, Koshiji M *et al.* Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 1;36(1):61-67.
16. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, *et al.* Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J Clin Oncol.* 2016 Dec;34(34):4102-4109.
17. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro Jr G, *et al.* First-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): interim results from the phase 3 KEYNOTE-048 study. *Ann Oncol.* 2018; Volume 29 Supplement 8.
18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalia M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1789-1801
19. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1-10.
20. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017 Jan 18;541(7637):321-330.
21. Motzer RJ, Penkov K, Haanen JBAG, Rini BI, Albiges L, Campbell MT, *et al.* A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) *Ann Oncol.* 2018; Volume 29 Supplement 8.
22. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski T, Caglevic C, Dalle S, *et al.* Epacadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36, (suppl; abstr 108).

## CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-FRANCOIS BAURAIN

Cliniques universitaires Saint-Luc

Institut Roi Albert II

Service d'Oncologie Médicale,

MIRO, IREC, Université catholique de Louvain,

Bruxelles, Belgique.

jf.baurain@uclouvain.be