

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE – 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 - www.academie-medecine.fr

Réunion des membres correspondants de la 3^{ème} division

Mercredi 11 mars 2015 de 14 h 00 à 17 h 00

(salle des séances)

L'immunothérapie des cancers en 2015

sous la direction de Laurence ZITVOGEL

Introduction par Nathalie CARTIER (Inserm U986, Saclay).

Les approches générales de l'immunomodulation dans le contexte tumoral par Laurence ZITVOGEL (Unité INSERM U1015, Centre d'Investigations Cliniques des biothérapies du cancer, Gustave Roussy Cancer Campus).

L'immunothérapie des cancers n'était qu'un concept théorique sans substance clinique pratique jusqu'à récemment, 2011, date à laquelle trois événements majeurs se sont précipités. Tout d'abord, la Food and Drug Administration (FDA) approuve le premier vaccin dans le traitement des cancers prostatiques métastatiques, indolents et hormono-résistants. Ce vaccin est personnalisé en ce sens qu'il réinjecte les propres cellules dendritiques du patient en association avec une protéine de fusion (cytokine+antigène tumoral prostatique) et ses lymphocytes activés. Parallèlement, les travaux pionniers de James Allison, MSKCC (USA) montrant le rétrocontrôle majeur des lymphocytes T par un récepteur inhibiteur puissant, le CTLA4, aboutissent à une démonstration d'efficacité dans les mélanomes métastatiques dont 15-20% finissent par être contrôlés, voir guéris, après 3 à 7 ans de recul. La FDA suivie par l'Agence médicale européenne approuvent donc l'indication de cet anticorps monoclonal bloquant le CTLA4 dans le mélanome avancé. En Octobre 2011, le Prix Nobel de Physiologie et Médecine est décerné à trois scientifiques ayant découvert le rôle et les ligands des récepteurs Toll-Like (TLR) ainsi que les cellules dendritiques. En effet, trois ligands de TLR sont actuellement indiqués comme adjuvants de vaccination et/ou traitements de cancers cutanéomuqueux et vésicaux.

Notre maître à penser de ces dernières décennies, Steve Rosenberg, a probablement été le pionnier le plus contesté, mais aussi le plus protagoniste et provocateur de cette ère nouvelle de l'immunothérapie. En effet, la « Surgery Branch » du National Cancer Institute, Bethesda, a lancé le pavé dans la mare consistant à apporter la preuve de principe de l'efficacité de la réinjection passive de lymphocytes activés, guérissant un grand nombre de mélanomes métastatiques désespérés. Les travaux de Carl June et d'autres « ingénieurs » du récepteur T à l'antigène ont depuis démontré l'efficacité spectaculaire de lymphocytes T armés par un anticorps reconnaissant un antigène dominant des lymphocytes B, guérissant ainsi des leucémies lymphoblastiques et lymphoïdes chroniques.

Rappelons que l'immunothérapie antitumorale vise à générer une réponse lymphocytaire effectrice et mémoire contre certains antigènes dominants du cancer du patient. Pour être efficace, cette immunité doit comporter l'activation spécifique de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ et probablement la stimulation de l'immunité innée. Certaines tumeurs sont intrinsèquement « immunogéniques » et contiennent déjà une immunité puissante antitumorale associée au pronostic favorable du patient. Dans ces cas précis, la réactivation de lymphocytes préexistants est probablement suffisante pour progressivement endiguer la croissance tumorale. Bien que les données sur un rôle des lymphocytes B et d'une réponse humorale soient présentes (surtout au niveau des tissus tumoraux), il n'y a pour l'instant ni consensus ni démonstration de cause-effet sur l'action antitumorale de certains anticorps neutralisants générés à partir d'un vaccin antitumoral.

L'immunothérapie des cancers a essuyé un bon nombre d'échecs sur les cinquante dernières années, en partie dus au fait que i) l'immunosuppression tolérante exercée par la tumeur sur la majorité des acteurs du système immunitaire actifs n'était pas prise en compte, ii) les succès de la greffe allogénique n'avaient à tort pas été attribués au phénomène de rejet du greffon contre hôte (tumoral), iii) les succès des anticorps monoclonaux à fraction Fc douée d'action cytotoxique n'étaient pas interprétés comme des phénomènes immunitaires (alors qu'ils dépendent des macrophages et/ou NK), iv) la réalisation que les effets de la chimiothérapie et radiothérapie conventionnelles pouvaient, dans certains cas, passer par l'activation efficace du système immunitaire, v) enfin, le lobbying des industries pharmaceutiques s'est attaché à défendre la thérapie ciblée personnalisée.

Le monde de la Biotechnologie et de l'Industrie pharmaceutique incorpore maintenant ces notions, non seulement dans l'arsenal thérapeutique du mélanome métastatique, mais aussi dans d'autres tumeurs solides (comme le cancer bronchique) et hématopoïétiques. De nombreux anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs agonistes ou bloquant des récepteurs antagonistes sont en phase de développement clinique. De nouveaux journaux scientifiques ont été récemment créés pour permettre les publications rapides et ciblées des avancées dans le domaine. Cependant, des défis importants sont encore devant nous. Les vaccins antitumoraux demandent une mise au point certaine (définition des antigènes les plus pertinents au plan immunologique et du rejet tumoral, association d'adjuvants, formulations antigéniques). Les effets secondaires immuno-inflammatoires ou auto-immuns pourraient limiter les indications. Le rationnel des meilleures combinaisons cliniques associant l'immunothérapie est parfois difficile à défendre ou anticiper en l'absence d'arguments précliniques solides. La toxicité « économique » est à prévoir en ce sens que ces anticorps monoclonaux ont un coût important en l'absence de facteurs prédictifs de réponse.

Le succès de l'immunothérapie de Phase III a été conditionné par le changement des pratiques cliniques d'évaluation, avec notamment l'intégration des « immune response criteria » prenant en compte la cinétique lente de la montée d'une activation immunitaire et de l'importance de l'équilibre hôte-tumeur (stabilité des lésions) dans le mode d'action de ces nouveaux médicaments.

Cette séance de l'Académie est dédiée à la présentation des résultats cliniques d'immuno-oncologie dans divers cancers ainsi qu'à l'introduction anatomo-immunologique des distributions lymphocytaires pronostiques et annoncera « que l'Immuno-Oncologie est enfin née ! ».

Importance du microenvironnement tumoral dans le contexte des cancers humains par Wolf H. FRIDMAN (Centre de recherche des Cordeliers, INSERM UMRS 1138).

Lorsqu'un cancer devient cliniquement détectable, il est déjà le produit d'interactions longues avec son microenvironnement qui vont marquer toute l'histoire du patient et de sa maladie. Une forte réaction immunitaire Th1/CD8 cytotoxique mémoire contrôle la tumeur primitive, freine sa progression et son invasivité loco-régionale et l'essaimage métastatique. L'identification des caractéristiques de cette réaction bénéfique aux patients- particulièrement étudiée par notre groupe, dans le cancer colorectal, le cancer du poumon et le cancer du rein, et qui est aussi la règle dans de nombreux cancers- a des impacts cliniques majeurs. Elle a permis d'une part d'établir un « immunoscore » qui représente le plus fort facteur pronostique prédisant la survie des patients et elle représente l'objectif à atteindre pour les traitements immuno-modulateurs.

L'analyse de nombreuses tumeurs a aussi permis d'identifier des structures lymphoïdes proches des massifs tumoraux qui pourraient être un lieu de génération des réponses immunes anti-tumorales. En effet, ces structures lymphoïdes sont composées d'une zone T et d'une zone B. La zone T contient des cellules dendritiques matures au contact de lymphocytes T CD4 et CD8. C'est le seul endroit de la tumeur où résident des lymphocytes T naïfs arrivant par des « High Endothelial Venules » et qui seront potentiellement activés et éduqués par les cellules dendritiques matures au sein des tumeurs. Les lymphocytes B prolifèrent et produisent des anticorps. Il s'agit donc de véritables structures lymphoïdes tertiaires, induites par la tumeur (on ne les trouve pas à distance dans le tissu sain) par le biais de chimiokines et de cytokines produites par des cellules tumorales et du microenvironnement. Elles sont similaires aux structures lymphoïdes secondaires des ganglions réactionnels et aux structures lymphoïdes tertiaires trouvées aux sites inflammatoires des maladies auto-immunes, des sites infectés ou en cours d'un rejet de greffe. La densité de ces structures lymphoïdes tertiaires tumorales est associée à un pronostic favorable dans la majorité des cancers et est un marqueur d'une immunothérapie efficace. Nous avons formulé l'hypothèse qu'elles représentaient le lieu de génération d'une réponse immunitaire anti-tumorale qui permettrait de contrôler localement une tumeur primitive et qui engendrerait des lymphocytes T mémoire centrale la production d'anticorps pour contenir des cellules métastatiques qui essaient de la tumeur primitive (Figure 1 architecture immunitaire d'une tumeur).

Au cours de la progression tumorale, le paysage immunitaire se modifie avec une diminution des cellules CD8 et une augmentation des macrophages et des cellules myéloïdes suppressives et cette dynamique qui résulte de facteurs tumoraux et du patient est un facteur majeur de contrôle ou d'échappement des cancers avec un impact primordial sur l'espérance de vie des patients. Cette dynamique peut être modifiée favorablement par les immunothérapies ciblant le microenvironnement tumoral.

Les métastases : échappement irrémédiable ou les tumeurs encore contrôlables ?

Dans sa célèbre revue de 2001, R.D Schreiber propose la théorie des 3E comme version revisitée de la théorie de la surveillance immunitaire postulée un demi-siècle plus tôt indépendamment par Lewis Thomas et Mc Farlane Burnett. La théorie des 3E pose le principe de trois phases dans les relations entre cellule tumorales et leur microenvironnement immunitaire. Lors de la première phase d'Élimination, les produits des modifications oncogéniques d'une tumeur naissante sont reconnus comme néo-antigènes et induisent une réaction immunitaire suffisamment efficace pour éradiquer la tumeur, c'est la théorie classique de la surveillance immunitaire. Les cellules transformées, non détruites à ce stade, prolifèrent et forment une tumeur primitive pendant l'évolution de laquelle s'établit un Équilibre avec la réaction immunitaire locale. La tumeur peut alors être contrôlée et maintenue à son site d'origine pendant des années. Cependant, du fait de la plasticité de leur génome, les cellules tumorales peuvent Echapper au contrôle immunitaire, croître et disséminer. Dans cette hypothèse, les sites métastatiques d'un cancer devraient présenter un micro environnement radicalement différent du site primitif sans véritable contrainte sur leur croissance. Des travaux très récents ont remis cette hypothèse en question. L'analyse comparée des microenvironnements des cancers colorectaux et rénaux primitifs et de leurs métastases pulmonaires respectives a révélé que les organisations vasculaires, inflammatoires et immunitaires des sites métastatiques étaient du même type que ceux de la tumeur d'origine. Ainsi, les métastases pulmonaires des cancers colorectaux sont peu vascularisées, relativement peu inflammatoires et riches en structures lymphoïdes tertiaires, comme dans la tumeur primitive. De plus, lorsque la tumeur primitive présente une forte densité de lymphocytes T, en particulier CD8, il en est de même dans les sites métastatiques même s'ils ont été détectés des années plus tard. Enfin, l'impact pronostique favorable d'un immunoscore élevé au site primitif est retrouvé au niveau des métastases. A l'opposé, les métastases pulmonaires de cancer rénal sont fortement vascularisées, très inflammatoires et pauvres en structures lymphoïdes tertiaires, comme les tumeurs rénales primitives. Là encore, on retrouve une conservation entre le microenvironnement d'une tumeur chez un patient et celui des différents sites où elle essaime. Une donnée supplémentaire de ces études a révélé que même chez les patients présentant une forte infiltration de lymphocytes T CD8 dans leur tumeur primitive et ses métastases, celle-ci est associée à un pronostic défavorable en raison du contexte vasculaire et inflammatoire de

ces tumeurs. L'ensemble de ces données, confirmées par l'analyse d'autres sites métastatiques comme le foie pour les cancers colorectaux, permet d'établir plusieurs points essentiels : 1) à la phase métastatique, la tumeur n'échappe pas au contrôle favorable ou défavorable de son microenvironnement. 2) le dialogue établi par les cellules tumorales et leur microenvironnement immunitaire, inflammatoire, vasculaire pendant la longue période de génération et d'établissement d'un cancer, produit une empreinte qui est reproduite aux différents sites de développement de la maladie. Elle est la marque de l'histoire d'un cancer chez un patient. Les cellules immunitaires mémoires engendrées dans les structures lymphoïdes tertiaires jouent probablement un rôle majeur dans la récapitulation de ce dialogue aux différents sites. 3) par les chimiokines, cytokines, facteurs de vascularisation... qu'elles produisent, les cellules tumorales modulent leur microenvironnement plus fortement que l'organe où elles se développent puisqu'il est similaire dans un colon, un foie ou un poumon pour un cancer colorectal, ou encore un rein et un poumon pour un cancer rénal et ceci représente une règle générale. 4) Enfin, un ciblage thérapeutique efficace du microenvironnement tumoral est possible, et souhaitable, à tous les stades de développement d'un cancer.

Traiter un cancer en ciblant son microenvironnement

La thérapie des cancers a longtemps eu comme unique objectif l'élimination directe des cellules tumorales. Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapies classiques veulent extirper, bloquer la prolifération ou détruire les cellules malignes. Depuis quelques années, le microenvironnement tumoral est aussi pris en considération dans le traitement des cancers. Selon les cancers, et la structure de leur microenvironnement, différents agents ont été développés et utilisés avec un succès grandissant pour moduler les interactions entre les cellules tumorales et leur hôte. Ainsi les agents bloquant la vascularisation (anticorps anti-VEGF ou inhibiteurs du récepteur du VEGF) diminuent la vascularisation tumorale mais sont aussi des immunostimulants, sont efficaces dans le cancer du rein, en particulier. Les anticorps anti CTLA4 et anti PD1 qui « déverrouillent » les réactions immunitaires et permettent un influx de lymphocytes T cytotoxiques aux sites tumoraux sont efficaces dans le mélanome, le cancer du rein, le cancer du poumon, même au stade métastatique. Des molécules qui diminuent l'activité des cellules suppressives, myéloïdes ou lymphocytaires sont testées. Les vaccinations contre des antigènes tumoraux entraînent aussi, lorsqu'elles sont efficaces comme dans certains cancers de la prostate, un afflux de lymphocytes T CD8 aux sites tumoraux. Même des médicaments qui ciblent les cellules malignes comme les anticorps monoclonaux anti-CD20 ou anti HER2 neu, efficaces dans le traitement de lymphomes et de cancer du sein respectivement, induisent une réaction immunitaire anti-tumorale T mémoire responsable du pronostic à long terme du patient. Un influx de lymphocytes T CD8 intra tumoraux a été rapporté après traitement avec des anticorps bis-spécifiques ou un bras cible la tumeur et l'autre les lymphocytes T. Les thérapies cellulaires utilisant des lymphocytes T anti-tumoraux poursuivent le même objectif. Enfin, même les chimiothérapies classiques ou ciblées peuvent induire une mort immunogénique des cellules tumorales qui stimule la réaction immunitaire locale et entraîne un contrôle à long terme du cancer.

Longtemps considéré comme une maladie génétique et cellulaire, le cancer est aujourd'hui envisagé comme une maladie de système dont l'issue dépend en grande partie des interactions avec l'hôte, en particulier au sein du microenvironnement tumoral. Celui-ci peut favoriser la croissance tumorale ou la contraindre. Il se modifie au cours de l'évolution de la maladie et la compréhension de cette dynamique permet d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques thérapeutiques et de nouvelles cibles thérapeutiques à tous les stades de la maladie cancéreuse.

Immunothérapie dans les cancers bronchiques par Jean-Charles SORIA (Département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces (DITEP), Institut Gustave Roussy, Villejuif).

Les cancers bronchiques restent la principale cause de décès par cancer dans le monde, avec 271 800 décès attendus en 2014 en Europe. En effet, une majorité des cancers bronchiques sont diagnostiqués

à un stade avancé et sont alors incurables. Au cours des 30 dernières années, la chimiothérapie a été et reste le traitement principal des cancers bronchiques avancés avec notamment l'utilisation de doublets à base de platine. Cependant, son bénéfice est modeste, avec une médiane de survie globale atteignant 1 an. Plus récemment, des thérapies ciblant des voies de signalisations oncogéniques à l'aide d'inhibiteurs de tyrosine kinase ont été développées, en particulier la voie de l'EGFR (Récepteur de l'Epidermal Growth Factor) avec le gefitinib, l'erlotinib ou l'afatinib qui ont permis d'améliorer la survie des patients (médianes de survie de 24 à 36 mois). Les inhibiteurs d'ALK (crizotinib et ceritinib) permettent aussi des survies de près de 2 ans dans les cancers bronchiques ALK transloqués. Toutes ces molécules ciblées bénéficient hélas à un nombre restreint de malades dont la tumeur présente une anomalie spécifique de l'EGFR (environ 10 à 15%) ou de ALK (3 à 5%).

Le cancer du poumon a longtemps été considéré comme une tumeur non immunogène en raison de l'échec des premières générations d'immunothérapies (interleukine 2 et interféron) et des essais vaccinaux. Les cellules tumorales bronchiques peuvent en effet créer un environnement immuno-tolérant en favorisant le recrutement de cellules ou de cytokines immuno-suppressives comme les lymphocytes T régulateurs, l'interleukine 10 ou le TGF beta. De plus elles modulent à leur surface l'expression de protéines qui permettent la reconnaissance ou l'activation du système immunitaire afin de lui échapper. Ainsi les protéines des points de contrôle du système immunitaire sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T. Leur rôle physiologique est de maintenir la tolérance du soi et de moduler l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Il existe de multiples récepteurs/ligands inhibiteurs (comme par exemple le récepteur PD1 et son ligand PD-L1) qui peuvent potentiellement être ciblés afin de développer de nouvelles thérapeutiques.

Différentes molécules ciblant le PD1 ou le PD-L1 ont été récemment évaluées chez des patients présentant des tumeurs bronchiques avancées, résistantes à plusieurs lignes de traitements et montrent des résultats remarquables avec en particulier des réponses prolongées dans le temps. Alors que la cellule tumorale est capable de détourner ces points de contrôles pour échapper au système immunitaire, ces molécules, qui consistent en des perfusions réalisées toutes les 2 à 3 semaines, vont inhiber les inhibiteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale, et ainsi vaincre l'immunosuppression induite par la tumeur pour rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale efficace. Ainsi, dans les essais précoces, le nivolumab administré à la dose de 3 mg/kg a montré un taux de réponse de 24,3% dans les cancers bronchiques non à petites cellules prétraités avec une survie globale à 1 an et 2 ans de 56 et 45 % (Brahmer, ASCO 2014). La phase III qui compare le nivolumab au docetaxel chez les patients souffrant de cancers bronchiques avancés prétraités a été arrêtée prématurément en janvier 2015 après qu'un comité de surveillance indépendant a déterminé que le critère principal de jugement de l'amélioration de la survie globale avec l'agent anti-PD-1 avait été atteint. Ces résultats sont donc attendus avec impatience et poussent à réaliser ces traitements à un stade plus précoce du cancer bronchique, en première ligne de traitement, avant toute chimiothérapie ou thérapie ciblée.

A l'ère des traitements personnalisés en cancérologie, les prédicteurs moléculaires pouvant expliquer la réponse à ces immunothérapies n'ont pas été formellement identifiés. L'expression tumorale de PD-L1 pourrait constituer un biomarqueur de la réponse aux anti PD1 et anti PD-L1. En effet, comme constaté pour de multiples essais d'anti PD1 ou d'anti PD-L1 en monothérapie, il apparaît que les tumeurs PD-L1 positives ont un meilleur taux de réponses (16-31%). Ce marqueur semble donc très intéressant pour enrichir les essais de patients répondeurs. Cependant, une proportion non négligeable de tumeurs PD-L1 négatives présente également des réponses (3-20%), et il est donc difficile d'utiliser le statut PD-L1 pour exclure ces patients des traitements en pratique clinique. Par ailleurs, comme montré dans le mélanome, le profil des réponses des tumeurs PD-L1 positives et négatives semble similaire (diminution de la masse tumorale, durée de la réponse dans le temps).

La détermination de l'expression de PD-L1 souffre pour l'instant de l'absence de toute standardisation technique que ce soit concernant l'anticorps monoclonal à utiliser pour réaliser le marquage, ou bien les cellules qui doivent être évaluées (tumorales ou infiltrat inflammatoire péri-tumoral), ou encore le seuil de positivité à retenir. L'expression de PD-L1 semble être un marqueur dynamique et l'évaluation du statut PD-L1 pourrait varier au cours de la maladie cancéreuse en fonction des traitements reçus et entre le site primitif et les métastases. Plus que de révéler l'échappement tumoral au système

immunitaire, PD-L1 pourrait en fait refléter l'activation immunitaire au niveau de l'environnement péri-tumoral. Par conséquent, la caractérisation de l'environnement immunitaire pourrait constituer un biomarqueur particulièrement intéressant. Enfin, du fait de l'observation d'un taux de réponses observé plus élevé dans les cancers liés à un mutagène comme dans les cancers bronchiques du fumeur par rapport aux non fumeurs, une hypothèse émergente est que la forte hétérogénéité mutationnelle de la tumeur, en fournissant un plus grand nombre de néo-antigènes, pourrait stimuler une réponse immunitaire plus large et donc d'améliorer l'efficacité de ces immunothérapies.

Le profil de tolérance de ces bloqueurs des points de contrôles étant globalement bon et non redondant avec les traitements habituellement utilisés dans le cancer bronchique, ces nouvelles immunothérapies sont maintenant évaluées en associations afin de tenter d'améliorer le taux de répondeurs et la durée d'efficacité, L'objectif est de combiner des traitements ayant des actions anti-tumorales complémentaires voire synergiques. L'action des bloqueurs des points de contrôle est souvent lente (environ 3 mois) et l'association à une chimiothérapie ou à une thérapie ciblée permet de bénéficier de leur action anti-tumorale rapide et d'utiliser l'immunothérapie pour maintenir cette réponse dans le temps. Les premiers essais de combinaison semblent montrer une augmentation du taux de réponses mais aussi de la rapidité d'action des traitements...souvent au prix d'une toxicité supérieure. En parallèle, d'autres agents immunostimulants ou inhibiteurs de nouveaux points de contrôle immunitaire sont développés pour permettre de mieux maîtriser l'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale en agissant aux différents niveaux de régulation et ainsi maximiser l'efficacité de ces traitements tout en limitant leur toxicité.

Ces immunothérapies sont donc bien en train de révolutionner la prise en charge des cancers bronchiques. Leur développement pose de nombreux défis afin de les utiliser au mieux dans la stratégie de lutte contre le cancer et nécessitera de s'appuyer sur des données de recherche précliniques et translationnelles encore insuffisantes.

Inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire en développement clinique dans le cancer bronchique

molécule	laboratoire	cible	stade de développement dans le poumon
Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	CTLA4	Phase III AMM dans le mélanome
Tremelimumab	MedImmune	CTLA4	Phase III
Nivolumab (BMS-936558)	Bristol-Myers Squibb	PD-1	Phase III
Pembrolizumab (MK-3475)	Merck	PD-1	Phase III
BMS-936559	Bristol-Myers Squibb	PD-L1	Phase I
Medi-4736	MedImmune	PD-L1	Phase III
MPDL-3280A	Genentech	PD-L1	Phase III
MSB0010718C	Merck Serono-Pfizer	PD-L1	Phase I

**Tableau comparatif des traitements utilisés dans le cancer bronchique avancé
à partir de la 2^{ème} ligne**

	Chimiothérapie	Bloqueurs des points de contrôle immunitaire
Taux de réponse	7-9 %	18-24%
Survie médiane	6-8 mois	14,9 mois (Nivolumab)
Survie à 1 an	30 %	56% (Nivolumab)
Survie sans progression (médiane)	5 mois	7,5 mois (Nivolumab)