

Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux

Perrine Vuagnat, Stéphane Champiat

Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces, Gustave Roussy, Villejuif

Mots clés : immunothérapie anti-checkpoint

Les immunothérapies anti-checkpoints sont **des anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle du système immunitaire**.

Actuellement, les anti-checkpoint qui sont utilisés en cancérologie ciblent des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes (CTLA4, PD1) ou leur ligands (PD-L1, ligand de PD1).

Mécanisme d'action [1]

Les checkpoints sont essentiels dans le processus d'activation des cellules immunitaires

Les points de contrôle du système im-

munitaires sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune. Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs (qui renforcent l'activation) et des récepteurs co-inhibiteurs (qui diminuent l'activation) (Figure 1). C'est l'équilibre complexe entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs qui détermine si une cellule immunitaire peut s'activer. Ainsi, lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), il ne pourra être activé que si les différents signaux envoyés par ses points

de contrôles sont en faveur d'une activation (Figure 2).

Ce phénomène est physiologiquement très important au quotidien. Il intervient pour prévenir le risque d'autoimmunité (récepteurs inhibiteurs) mais aussi renforcer l'activation du système immunitaire en cas d'infection par exemple (récepteurs activateurs). Il permet aussi de prévenir une réaction excessive du système immunitaire : lorsqu'une réponse immunitaire a lieu, les signaux inflammatoires libérés dans le microenvironnement vont favoriser l'expression de ligands des récepteurs inhibiteurs par les cellules à proximité afin d'éviter un emballement de la réaction immune.

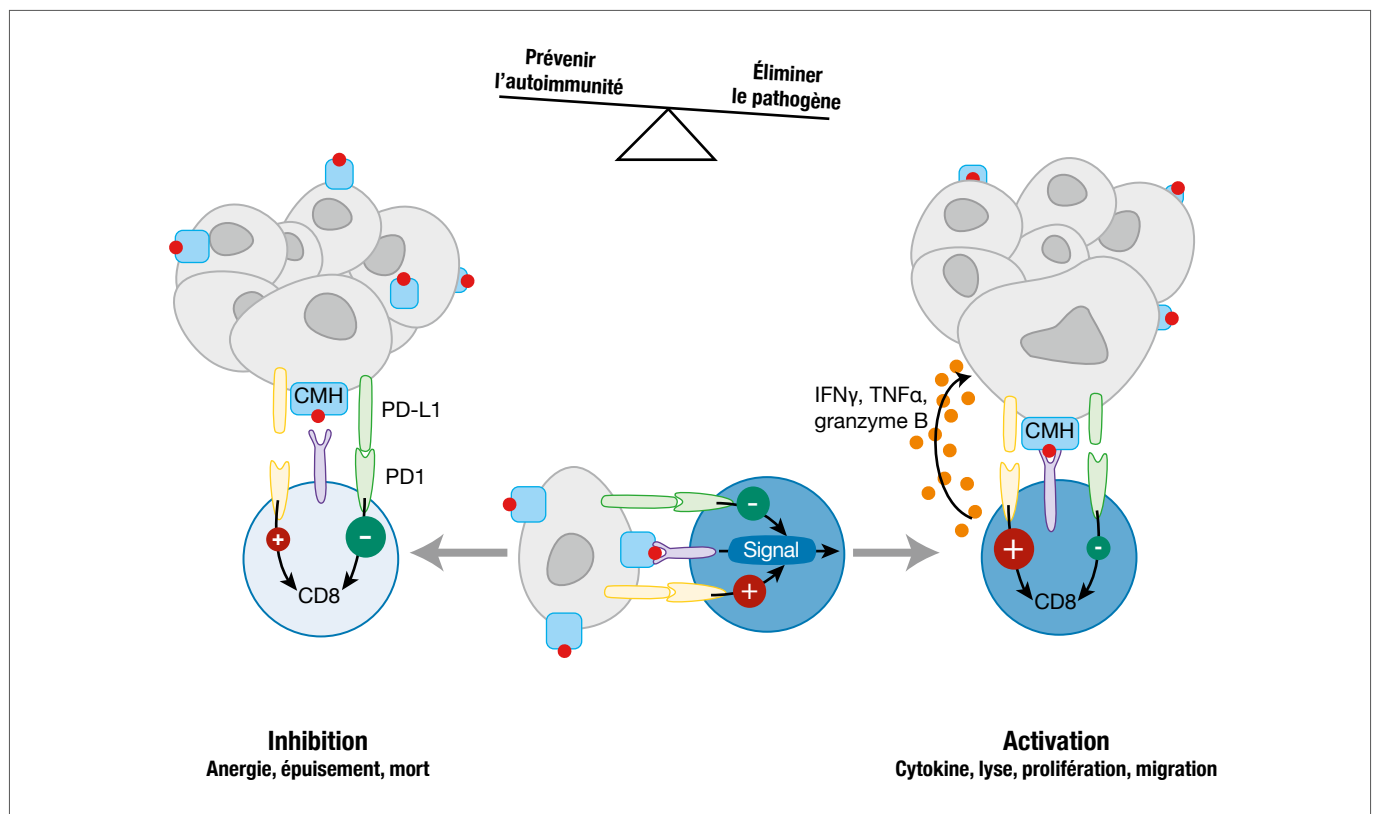


Figure 1. Les points de contrôle de l'immunité permettent un équilibre de la réponse immunitaire.

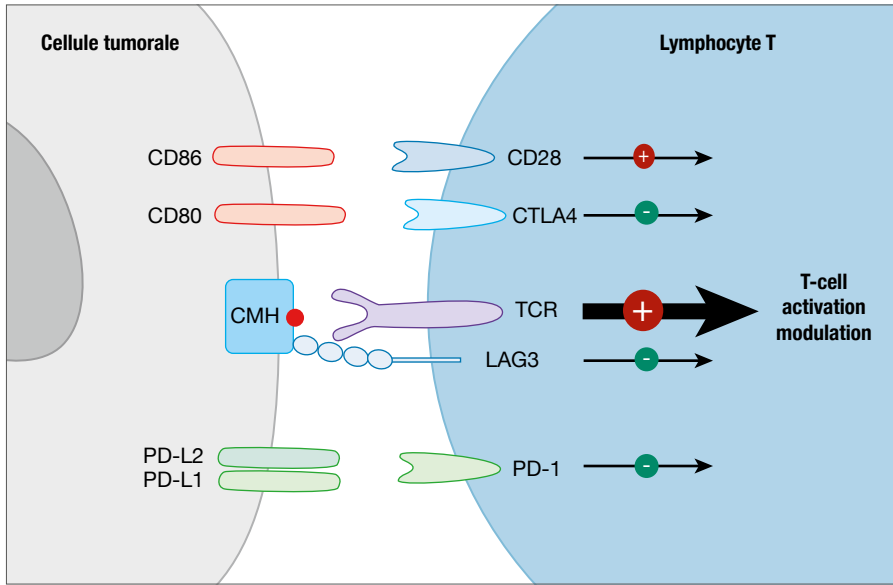


Figure 2. Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires. Reconnaissance antigénique du lymphocyte T par son récepteur spécifique le TCR. Les checkpoints tels que PD1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 ou CTLA 4 modulent l'activation du lymphocyte T.

Les cellules cancéreuses sont capables de détourner le système des checkpoints à leur avantage

Les cellules tumorales sont capables de surexprimer à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs pour échapper au système immunitaire grâce à 2 mécanismes de régulation (Figure 3) :

- **résistance primaire** : du fait de ses mutations, la cellule tumorale se met à exprimer naturellement les ligands inhibiteurs,
- **résistance secondaire** se produit en réaction à une attaque par le système immunitaire : lorsque la tumeur est attaquée, la libération de cytokines inflammatoires (IFN γ) par les cellules immunes dans le microenvironnement favorise l'expression de ligands inhibiteurs à la surface des cellules tumorales.

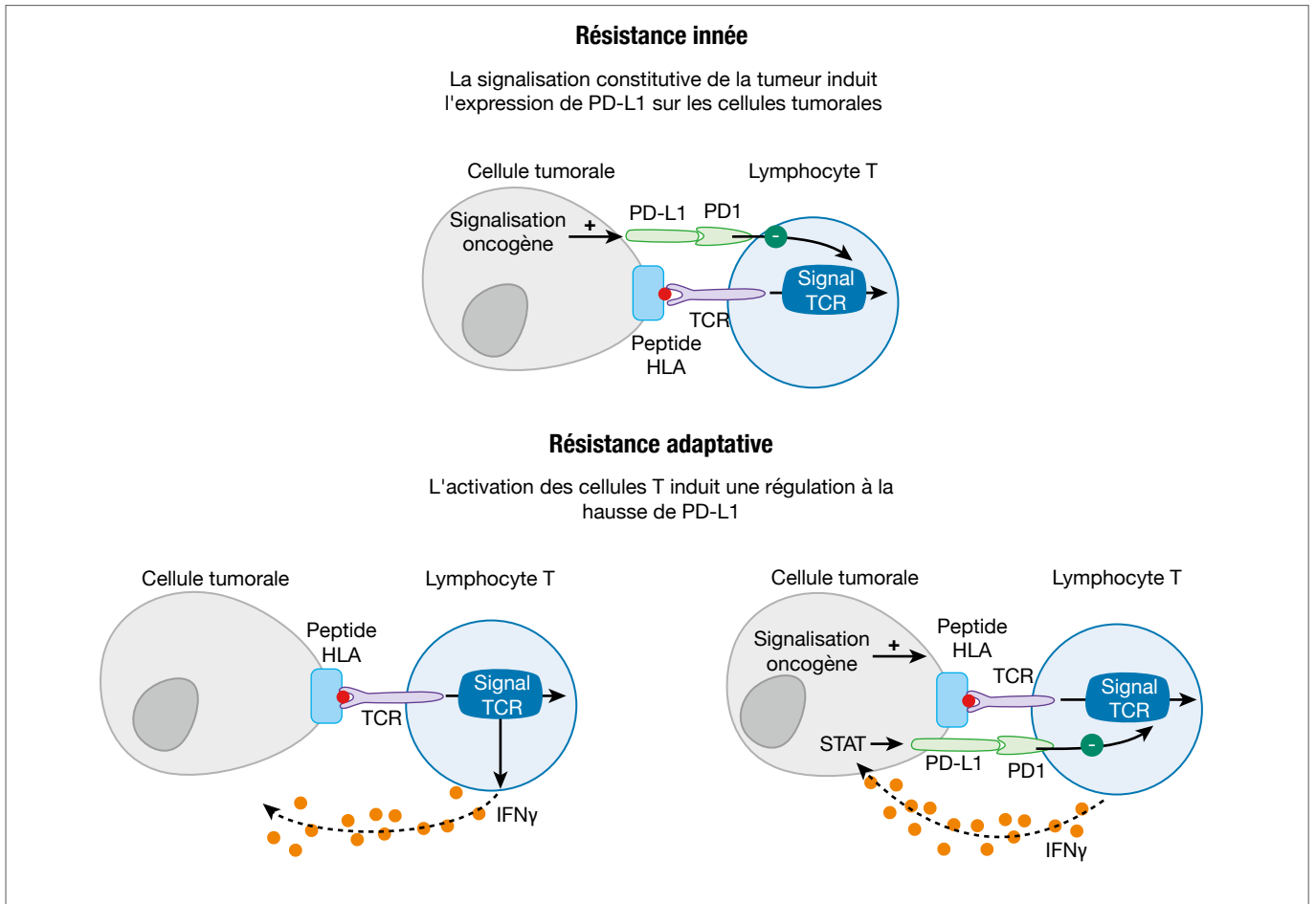


Figure 3. Schéma des mécanismes de résistances au système immunitaire des cellules tumorales.

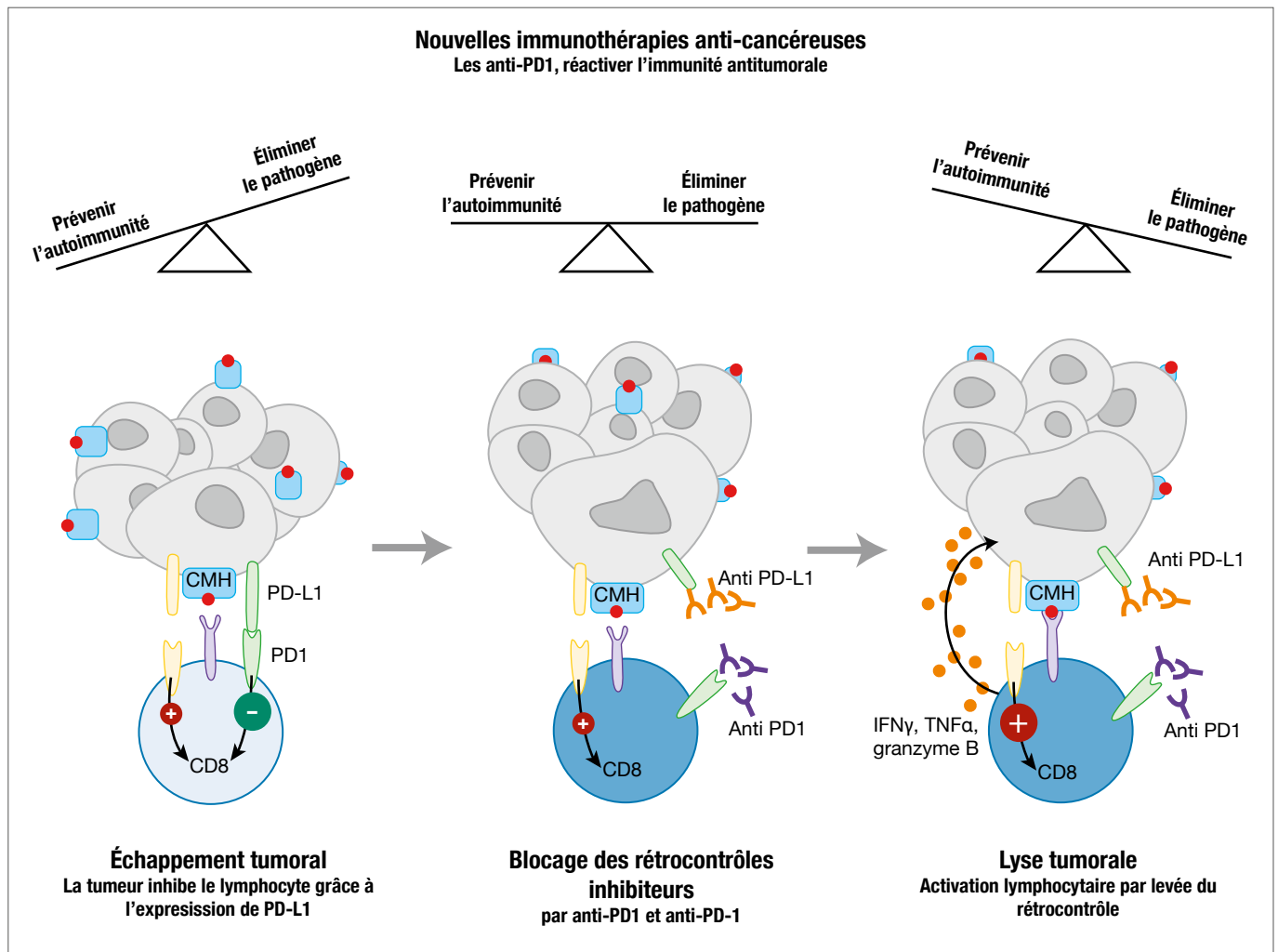


Figure 4. Mode d'action des anti-PD-1/PD-L1.

Les anti-checkpoints permettent de renverser l'immunosuppression induite par la tumeur

Actuellement, les anti-checkpoint qui sont utilisés en cancérologie ciblent des récepteurs inhibiteurs :

- le CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4*),
- le PD1 (*Programmed cell Death protein 1*) et son ligand PD-L1.

CTA-4

La première génération des anti-checkpoints cible le CTLA4. Le CTLA4 est exprimé au niveau des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ mais également au niveau des T auxiliaires CD4⁺ et des T régulateurs (TReg). Il intervient précocement

dans l'activation du lymphocyte T dans les organes lymphoïdes secondaires, lors de la présentation de l'antigène tumoral par la cellule dendritique au lymphocyte T naïf, en inhibant l'activation du lymphocyte en T effecteur. Les molécules de CTLA4 sont présentes à l'intérieur de vésicules intracellulaires et ne sont transportées à la surface du lymphocyte que lors de la reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR. C'est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire : plus la stimulation via le TCR est forte, plus le CTLA4 est produit en grande quantité. Le CTLA4, qui est un co-récepteur inhibiteur, a les mêmes ligands que le co-récepteur activateur CD28 : CD80 et CD86. Comme le CTLA4 a une affinité plus forte pour ces ligands que le CD28, il contrarie l'effet activateur du

CD28 et entraîne une inhibition du lymphocyte.

PD-1/PD-L1

La deuxième génération d'anti-checkpoints cible le récepteur co-inhibiteur PD1 ou l'un de ses récepteurs PD-L1. La voie du *programmed cell death protein 1* (PD1) est un autre rétrocontrôle négatif qui a la particularité d'agir plus tardivement dans le processus d'activation des lymphocytes, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Alors que le CTLA4 régule l'activation précoce du lymphocyte T naïf dans le ganglion, le récepteur PD1 agit au niveau de l'activation du lymphocyte T lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur. Tout comme

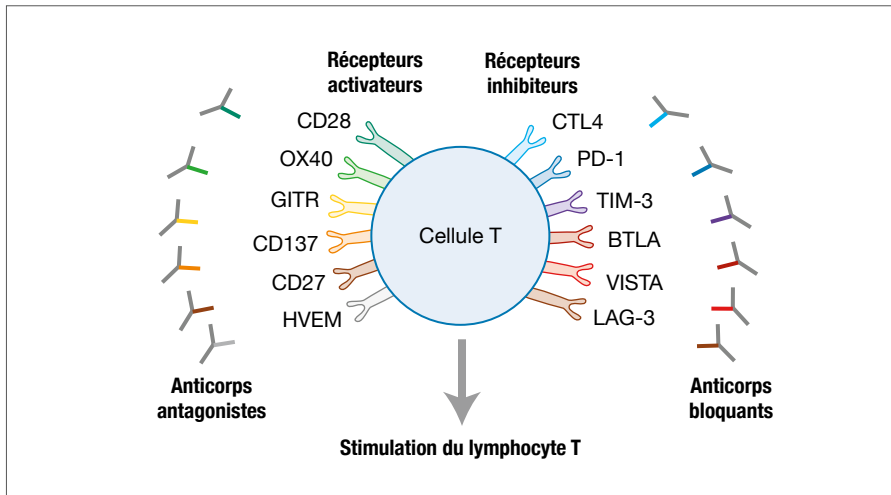


Figure 5. Développements de la recherche clinique en immunothérapie: cibler les autres récepteurs de l'activation lymphocytaire.

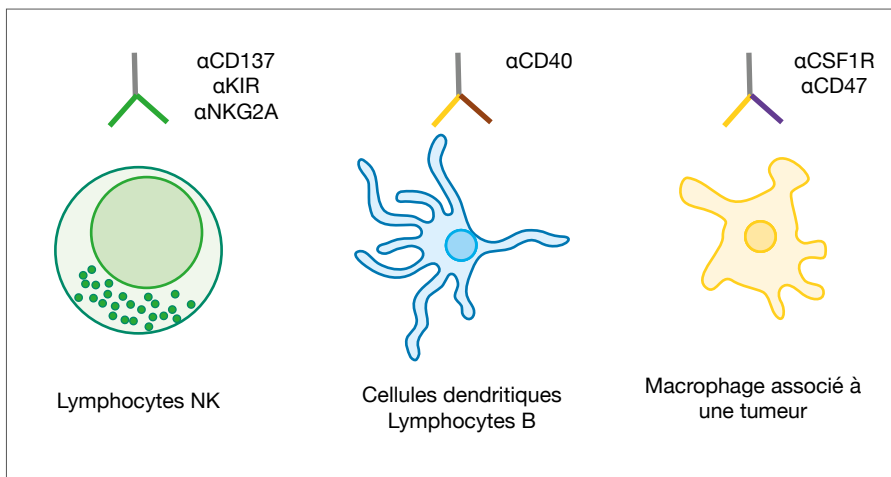


Figure 6. Développements de la recherche clinique en immunothérapie: cibler les autres récepteurs de l'activation lymphocytaire.

le CTLA4, le PD1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des TReg. Le récepteur PD1 possède deux ligands, le PD-L1 (ou B7-H1) et le PD-L2 (ou B7-DC). Aussi, l'analyse des tumeurs montre que la voie PD1/PD-L1 est souvent utilisée par les tumeurs pour échapper au système immunitaire: les cellules tumorales expriment souvent le ligand PD-L1 à leur surface.

L'utilisation d'anticorps dirigés contre les co-récepteurs inhibiteurs (anti- CTLA4, anti-PD1) ou leurs récepteurs (anti-PD-L1) va permettre de bloquer le fonctionnement de ces récepteurs et ainsi les empêcher d'inhiber la réponse immunitaire. En levant les freins du système immunitaire, on réactive une réponse immunitaire antitumorale qui était jusque-là endormie (Figure 4).

De nombreux checkpoints impliqués dans la modulation de l'activation lymphocytaire et d'autres cellules immunitaires clés

Les anti-checkpoints qui sont utilisés aujourd'hui en cancérologie ciblent les points de contrôle inhibiteurs CTLA4 et PD1. Cependant il existe de nombreux autres checkpoints qui contrôlent l'activation des lymphocytes. Ainsi la recherche clinique évalue actuellement des traitements qui bloquent d'autres points de contrôles inhibiteurs (LAG-3) ou au contraire stimulent des récepteurs activateurs (OX40, GITR) (Figure 5).

Les checkpoints existent aussi à la surface d'autres cellules clés de l'environnement immunitaire et sont aussi la cible de nouveaux traitements en cours d'évaluation (Figure 6):

- pour ré-activer les cellules NK : anti-KIR, anti NKG2A ;
- pour supprimer les macrophages immunosuppresseurs : anti-CSF1R.

Particularités des anti-checkpoints

Un spectre d'activité large et des réponses durables

Les immunothérapies ciblant la voie PD1 / PD-L1 ont montré un spectre d'activité très large par rapport aux traitements conventionnels du cancer. Jusqu'alors, une chimiothérapie ne fonctionnait que dans

Tableau. AMM et ATU des immunothérapies revues en octobre 2018, en monothérapie.

Cible	Molécule	Indication	Modalité d'administration
CTLA4	Ipilimumab	Mélanome	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines, 4 injections au total
PD1	Nivolumab	Mélanome Cancer du poumon Cancer du rein Lymphome de Hodgkin Cancer ORL Cancer de la vessie	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines
	Pembrolizumab	Mélanome Cancer du poumon Lymphome de Hodgkin Cancer de vessie	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines
PD-L1	Atezolizumab	Cancer de vessie Cancer du poumon	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines
	Durvalumab	Cancer du poumon	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines
	Avelumab	Carcinome de Merkel	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines

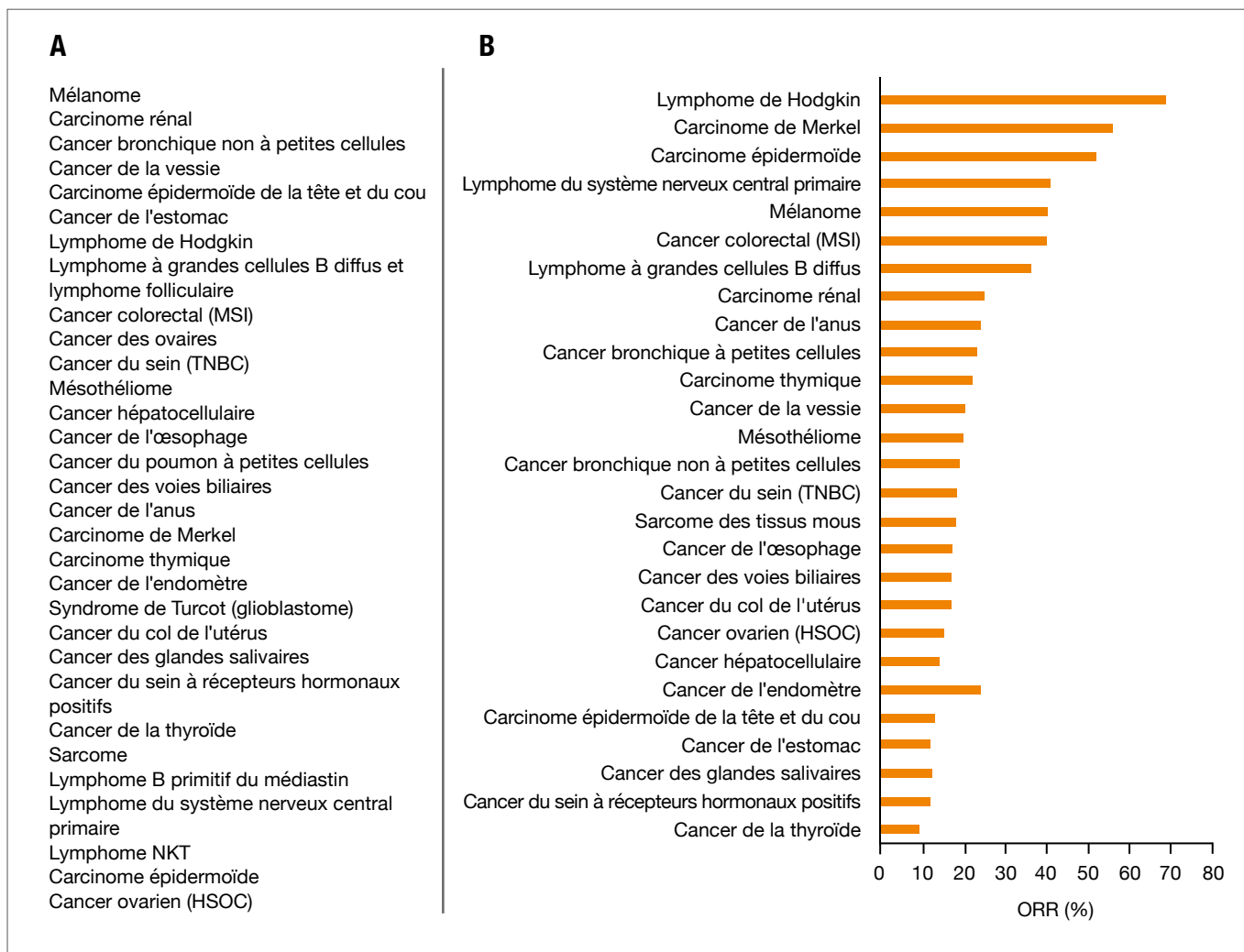


Figure 7. (A) Spectre d'activité large des anti PD-1/PD-L1. (B) Taux de réponses observés. D'après [2].

un ou quelques types de tumeurs. Avec les anti-PD1/PD-L1, on observe un groupe de patients en réponse dans de très nombreux types tumoraux : mélanome, cancer du poumon, cancer du rein, de la vessie, cancer du sein, lymphome, cancer de la plèvre... Cela suggère que pour l'immunothérapie, il ne faudrait pas raisonner selon le type d'organe d'où provient le cancer mais plutôt selon le mécanisme qui est utilisé par la cellule cancéreuse pour inhiber le système immunitaire.

Les tumeurs qui répondent le mieux à ces immunothérapies sont les mélanomes et les lymphomes de Hodgkin (40% et 60% de patients répondeurs respectivement). Malheureusement, pour les autres types

de cancers, le taux de réponse est moindre (Figure 7).

Cela n'atténue en rien **l'intérêt des anti-PD1/PD-L1 car l'intérêt des immunothérapies anti-checkpoints réside dans la durabilité des réponses**. En effet, même si tous les patients ne bénéficient pas de ces traitements, les patients répondeurs ont tendance à répondre de façon prolongée. Certains des patients atteints de mélanomes métastatiques répondeurs à l'immunothérapie, sont maintenant à plus de 5 ans de leur traitement et les dermatologues commencent à évoquer le terme de maladie chronique voire de guérison. De façon plus intéressante encore, certains patients pour lesquels l'immunothérapie avait dû être arrêtée en raison d'une toxicité, présentent

malgré tout une réponse thérapeutique, qui persiste alors même que le traitement a été arrêté. Ce phénomène qui n'est pas observé avec les thérapeutiques ciblées (où l'échappement thérapeutique est inéluctable), illustre parfaitement **l'effet mémoire induit par ces immunothérapies** mais aussi l'éventuelle capacité d'adaptation du système immunitaire à l'émergence de nouveaux clones tumoraux.

Un mécanisme de toxicité différent des anticancéreux conventionnels

Les checkpoints jouant un rôle clef dans le contrôle de l'intensité et de la durée d'une réponse immunitaire, leur inhibition expose à des effets indésirables inflammatoires ou autoimmuns différents de ceux

observés avec les anticancéreux habituels. Ces nouvelles immunothérapies sont malgré tout très bien tolérées en général avec moins de 5 % de toxicités sévères pour les anti-PD1. Les études cliniques montrent d'ailleurs que les anti-PD1 sont mieux tolérés que la chimiothérapie. La plupart du temps les effets indésirables peuvent se manifester par de la fatigue, une éruption cutanée, de légères diarrhées ou encore une perturbation du fonctionnement de la thyroïde. Les patients peuvent parfois (<5 %) développer des pathologies inflammatoires plus sévères comme des pneumopathies inflammatoires, des colites ou des hépatites [3, 4].

Des profils de réponse atypiques

Lorsqu'un patient répond à un traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée, on observe une diminution de la taille de la tumeur. Dans le cas des immunothérapies anti-checkpoints, c'est également le cas la plupart du temps mais il arrive que l'on observe des profils de réponse atypiques. Il arrive par exemple que l'afflux de lymphocytes au niveau de la tumeur entraîne initialement un grossissement de la masse tumorale qui finit par diminuer et répondre au traitement. Ce phénomène est appelé « **pseudo-progression** » et survient chez environ 10 % des patients atteints de mélanome. Il semblerait moins fréquent pour les autres types de tumeurs.

Certaines équipes ont également décrit des phénomènes de progression encore mal élucidés comme le phénomène de **réponse dissociée** ou le phénomène **d'hyperprogression**. Dans le cas d'une réponse dissociée, les différentes tumeurs d'un même patient ne répondent pas de la même façon : certaines diminuent alors que d'autres augmentent de taille. Dans le cas d'une hyperprogression, il semblerait que la tumeur accélère son développement sous immunothérapie. Ces phénomènes de progressions atypiques sont encore mal compris et nécessitent la poursuite des investigations [5, 6].

Utilisation pratique des anti-checkpoints (monothérapie)

Actuellement, l'utilisation des anti-checkpoints est autorisée seulement dans certaines indications tumorales (Tableau). Ces traitements sont validés en monothérapie, bien que les essais thérapeutiques actuels évaluent ces traitements en combinaison, soit avec des chimiothérapies « classiques », soit avec des thérapies ciblées, avec pour la plupart des résultats prometteurs.

P. Vuagnat, S. Champiat
 Perrine.vuagnat@gustaveroussy.fr
 Stéphane.champiat@gustaveroussy.fr

RÉFÉRENCES

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252-64.
2. 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* [Internet]. 9 nov 2018; Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0294-4>
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27:559-74.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:1714-68.
5. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7412-20.
6. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23:1920-28.