

Éditorial

Nouvelles pratiques en immuno-oncologie : une révolution et un immense défi scientifique et médical

Stéphane Champiat, Jean-Charles Soria

> Les immunothérapies anticancéreuses ciblant les points de contrôle immunitaire (*immune checkpoints* : PD1, PD-L1, CTLA4¹) sont désormais incontournables dans la prise en charge des cancers. Elles sont aujourd'hui autorisées en France pour le traitement du mélanome, de certains cancers du poumon, du cancer du rein, de la vessie et du lymphome de Hodgkin.

Ces immunothérapies ont gagné leurs premiers galons au début des années 2010, lorsqu'elles ont montré un bénéfice pour des patients atteints de cancers avancés comme le mélanome métastatique, qui faisait jusque-là face à un désert thérapeutique. La communauté médicale a été alors d'autant plus impressionnée par ces nouvelles thérapeutiques que des signes d'efficacité ont été également donnés dans les cancers pulmonaires ou les tumeurs ORL, pour lesquelles aucune immunothérapie n'avait jusqu'alors prouvé une quelconque efficacité. Mais ce qui a consacré véritablement le terme de « révolution thérapeutique » sont deux éléments clés associés à ces immunothérapies : (1) la durée des réponses chez les répondeurs, aboutissant à une amélioration de la survie, (2) un spectre d'activité extrêmement large, balayant de multiples localisations anatomiques. Certains patients atteints de mélanome, répondeurs à cette immunothérapie, sont maintenant à plus de 5 ans de traitement et les dermatologues commencent à évoquer le terme de maladie chronique, voire de guérison, pour ces patients jusque-là condamnés à court terme. De plus, certains patients, pour lesquels l'immunothérapie avait dû être interrompue en raison de sa toxicité, présentent une réponse thérapeutique même bien après cet arrêt. Ce phénomène, qui n'est pas observé avec les thérapies ciblées (où l'échappement thérapeutique est inéluctable), illustre parfaitement la réponse mémoire induite par ces immunothérapies, ainsi que la capacité d'adaptation du système immunitaire à l'émergence de nouveaux clones tumoraux.

Une particularité de ces immunothérapies est le profil parfois atypique des réponses observées, plus complexe que celui obtenu avec les thérapeutiques conventionnelles [1]. En effet, un phénomène de « pseudo-progression », au cours duquel la tumeur grossit initialement mais finit par régresser en réponse au traitement, a été décrit. Ce phénomène, observé chez environ 10 % des patients atteints d'un mélanome et traités par un anticorps anti-PD1, soulève la question de la poursuite du traitement ou

sa modification chez un patient en progression radiologique à sa première évaluation scanographique. Il faut alors savoir intégrer les données cliniques pour distinguer une vraie progression d'une pseudo-progression. Ceci est d'autant plus critique qu'un phénomène d'hyper-progression a été décrit chez des patients recevant des anticorps anti-PD1 ou PD-L1 [2] : l'immunothérapie semble alors avoir un rôle facilitateur de la progression tumorale, un phénomène qui toucherait près de 10 % des patients traités.

Inhiber l'action des points de contrôle immunitaire expose à des effets indésirables. Les patients peuvent développer des pathologies inflammatoires ou auto-immunes *de novo*, comme des pneumopathies inflammatoires ou des colites. Ces nouvelles immunothérapies sont malgré tout très bien tolérées, avec moins de 5 % de toxicités de grade 3-4 pour les anticorps anti-PD1 [3]. Cette bonne tolérance ne doit pas pour autant abaisser notre vigilance face à des toxicités inhabituelles, parfois sévères. La diversité des effets indésirables est extrême, ce qui rend complexe leur détection et leur prise en charge. La physiopathologie de ces toxicités reste quasi inconnue, alors que leur compréhension paraît essentielle pour une prise en charge thérapeutique. Mais c'est également une extraordinaire opportunité pour l'étude plus générale des pathologies auto-immunes et inflammatoires.

En dehors du mélanome ou du lymphome hodgkinien où les taux de réponses sont élevés (40 % et 60 % respectivement), le pourcentage de patients répondeurs à ces immunothérapies en monothérapie est en général d'environ 15 %. L'un des défis actuels est donc d'identifier les biomarqueurs associés à la réponse, pour éviter d'exposer inutilement les patients, mais surtout pour comprendre les mécanismes de résistance afin d'adapter la stratégie thérapeutique. Le seul biomarqueur utilisé en routine en France à ce jour est l'expression protéique tumorale de PD-L1, prédictif d'un meilleur taux de réponse aux anticorps anti-PD1. Actuellement, l'essentiel de la stratégie pour transformer des patients non-répondeurs en répondeurs se fonde sur la logique du plus pour le mieux. De multiples essais thérapeutiques tentent de combiner un anticorps anti-PD1 avec une autre immunothérapie, une chimiothérapie, une thérapie ciblée ou la radiothérapie.

¹ PD1 : *programmed cell death protein 1* ; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1* ; CTLA4 : *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*.



Ces combinaisons peuvent être efficaces, comme c'est le cas avec l'association anti-CTLA4/anti-PD1 dans le mélanome, qui permet de doubler les taux de réponses..., mais augmente fortement les toxicités sévères. Les possibilités de combinaisons sont infinies et il est indispensable de mieux rationaliser leur choix [4, 5]. Pour ce faire, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes immunitaires induits par ces immunothérapies. L'activation d'une réponse immunitaire anti-tumorale lymphocytaire préexistante, jusque-là inhibée via la voie PD1-PD-L1, est probablement en relation avec le succès des immunothérapies anti-PD1. Cependant, l'efficacité impressionnante des anticorps anti-PD1 dans les lymphomes hodgkiniens (ayant pour la plupart un défaut d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité) fait suspecter d'autres mécanismes d'action.

Après avoir montré une efficacité dans les stades métastatiques avancés, les immunothérapies sont maintenant évaluées plus précocement au cours de l'histoire naturelle de la maladie : en première ligne, voire en adjuvant ou en néo-adjuvant. Beaucoup de questions se posent néanmoins sur la séquence ou le schéma d'administration de ces immunothérapies. Est-il utile de poursuivre une immunothérapie sans limite de temps si le patient est répondeur, notamment en cas de réponse complète ? Est-il possible d'obtenir le même type de réponse avec des doses moindres, afin de tenter de diminuer la toxicité clinique et le coût ? Quelle séquence d'utilisation des différentes thérapies est-elle la plus efficace ?

Les nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses révolutionnent profondément le paysage thérapeutique et cognitif de la cancérologie. La révolution thérapeutique est déjà là, la révolution des esprits est en cours : la maladie cancéreuse n'est plus seulement une dégénérescence cellulaire anarchique, c'est aussi une défaillance du système immunitaire à surveiller l'organisme. La médecine devient plus personnalisée, puisqu'elle s'intéresse maintenant au système immunitaire de l'hôte plutôt que de se focaliser sur les caractéristiques de la tumeur. Le défi scientifique est immense face au système immunitaire dont la complexité est liée à des acteurs à l'action pléiotropique et redondante, mais surtout à sa formidable dynamique temporelle et spatiale [6]. Alors que le développement clinique des immunothérapies s'accélère, fort de succès thérapeutiques, il

est essentiel que la science reprenne sa place pour guider les développements futurs. ♦

New treatments in immuno-oncology: a revolution and a formidable scientific and clinical challenge

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



S. Champiat, J.C. Soria

Département d'innovation thérapeutique
et d'essais précoces (DITEP)

Gustave-Roussy, université Paris Saclay

Villejuif, France ; Inserm, U981, Villejuif, France.

stephane.champiat@gustaveroussy.fr


jean-charles.soria@gustaveroussy.fr

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Champiat S, Derle L, Amari 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 : 1920-8.
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016 ; 54 : 139-48.
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013 ; 39 : 1-10.
5. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2017 ; 17 : 286-301.
6. Lesterhuis WJ, Bosco A, Millward MJ, et al. Dynamic versus static biomarkers in cancer immune checkpoint blockade: unravelling complexity. *Nat Rev Drug Discov* 2017 ; 16 : 264-72.

TIRÉS À PART

J.C. Soria



Tarifs d'abonnement m/s - 2017

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 678 dans ce numéro de m/s

