

Le cancer sur la pédale de frein du système immunitaire

Ulf Petrusch, Bernhard C. Pestalozzi

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Les freins du système immunitaire sont assurés par les checkpoints immunologiques ou *immune regulatory checkpoints*, en anglais. Les freins revêtent une importance majeure pour les systèmes potentiellement dangereux. Or, le système immunitaire peut être considéré comme dangereux car il contient des cellules capables de détruire directement d'autres cellules de l'organisme. Ces cellules tueuses, appelées cellules T CD8+, reconnaissent différentes structures cibles grâce au récepteur des cellules T (RCT). L'activation du RCT déclenche des cascades de signaux intracellulaires permettant à la cellule T de détruire une autre cellule.

Le système immunitaire a pour fonction principale d'assurer une défense suffisante contre les infections, sans endommager d'autres structures de l'organisme sur le long terme. Les cellules T CD8+ sont avant tout spécialisées dans la destruction des cellules infectées par des virus. Afin d'éviter que les cellules T CD8+ n'attaquent des cellules saines de l'organisme, un contrôle précis des cellules T CD8+ doit être assuré. D'une part, les cellules T sont sélectionnées dans le thymus pour que soient uniquement retenues les cellules T avec RCT qui ne reconnaissent pas les structures propres à l'organisme. D'autre part, les tissus sains ne comportent pas de médiateurs chimiques ni de protéines immunostimulantes qui entraînent une activation des cellules T. Par ailleurs, des checkpoints immunologiques entrent en action. Il s'agit de mécanismes de rétrocontrôle négatif qui freinent l'activation des cellules T CD8+. Ces mécanismes de contrôle jouent un rôle déterminant car la réponse immunitaire doit être interrompue après l'élimination d'un virus.



Bernhard C. Pestalozzi

Les tumeurs freinent les réponses immunitaires

Au cours des dernières années, il a pu être montré qu'une tumeur était également capable de déclencher ces mécanismes de freinage et ainsi d'appuyer sur la pédale de frein pour empêcher une réponse immunitaire dirigée contre elle. L'interaction entre la tumeur et le système immunitaire a été décrite de manière concise avec le concept des 3 E: Elimination, Equilibrium, Escape [1]. Au cours de la phase précoce du développement tumoral, les cellules cancéreuses sont immunogènes, c.-à-d. qu'elles sont reconnues par le système immunitaire. Les cellules du système immunitaire sont alors en mesure de détruire les cellules cancéreuses (Elimination). Si cette élimination échoue ou est uniquement partielle, les cellules cancéreuses restent dans l'organisme sous

le contrôle du système immunitaire (Equilibrium). Avec le temps, les cellules cancéreuses, sous l'effet de mutations, peuvent acquérir des propriétés qui empêchent le système immunitaire à la fois de contrôler et d'éliminer ces cellules cancéreuses (Escape). Les checkpoints immunologiques jouent un rôle majeur durant cette phase, car ils freinent le système immunitaire et empêchent une réponse immunitaire anti-tumorale suffisante.

Inhibition du checkpoint CTLA-4

Le CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) est l'un des checkpoints immunologiques. Environ 48 heures après l'activation des cellules T par le RCT, cette protéine est exprimée à la surface des cellules T CD8+. La liaison du CTLA-4 à ses ligands (B7-1 et B7-2) déclenche au sein des cellules T une cascade de signalisation qui inhibe les cellules T. B7-1 et B7-2 sont avant tout exprimés dans les ganglions lymphatiques, mais ils peuvent aussi être présents dans la tumeur. Comme déjà décrit dans un précédent Highlight, des anticorps antagonistes (par ex. ipilimumab), qui bloquent l'interaction du CTLA-4 avec ses ligands et ainsi empêchent le rétrocontrôle négatif, ont été développés (fig. 1A .

Cette approche a été évaluée dans le cadre du mélanome dans plusieurs études de phase I, II et III. Le blocage du CTLA-4 bénéficie désormais d'une expérience de 10 ans. Des observations fascinantes ont pu être faites concernant l'efficacité de cet anticorps bloquant le CTLA-4. Des patients atteints de mélanome métastatique avaient une survie significativement plus longue lorsqu'ils étaient traités par ipilimumab. Toutefois, les effets antinéoplasiques étaient différents de ce qui était attendu. Les tumeurs n'ont pas disparu, mais chez un seul et même patient, les différentes métastases de mélanome ont réagi de manière totalement différente. Certaines présentaient une croissance lente, d'autres diminuaient de volume et d'autres encore restaient stables. La possibilité d'utiliser la classification classique de la réponse tumorale d'après les critères RECIST («Response Evaluation Criteria In Solid Tumors», sur la base de la réduction de la taille des métastases) s'en trouvait ainsi limitée.

Vivre avec la tumeur

Dans l'une des principales études ayant évalué l'ipilimumab, les auteurs ont décidé de modifier le critère d'évaluation durant le déroulement de l'étude: la survie



Ulf Petrusch

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

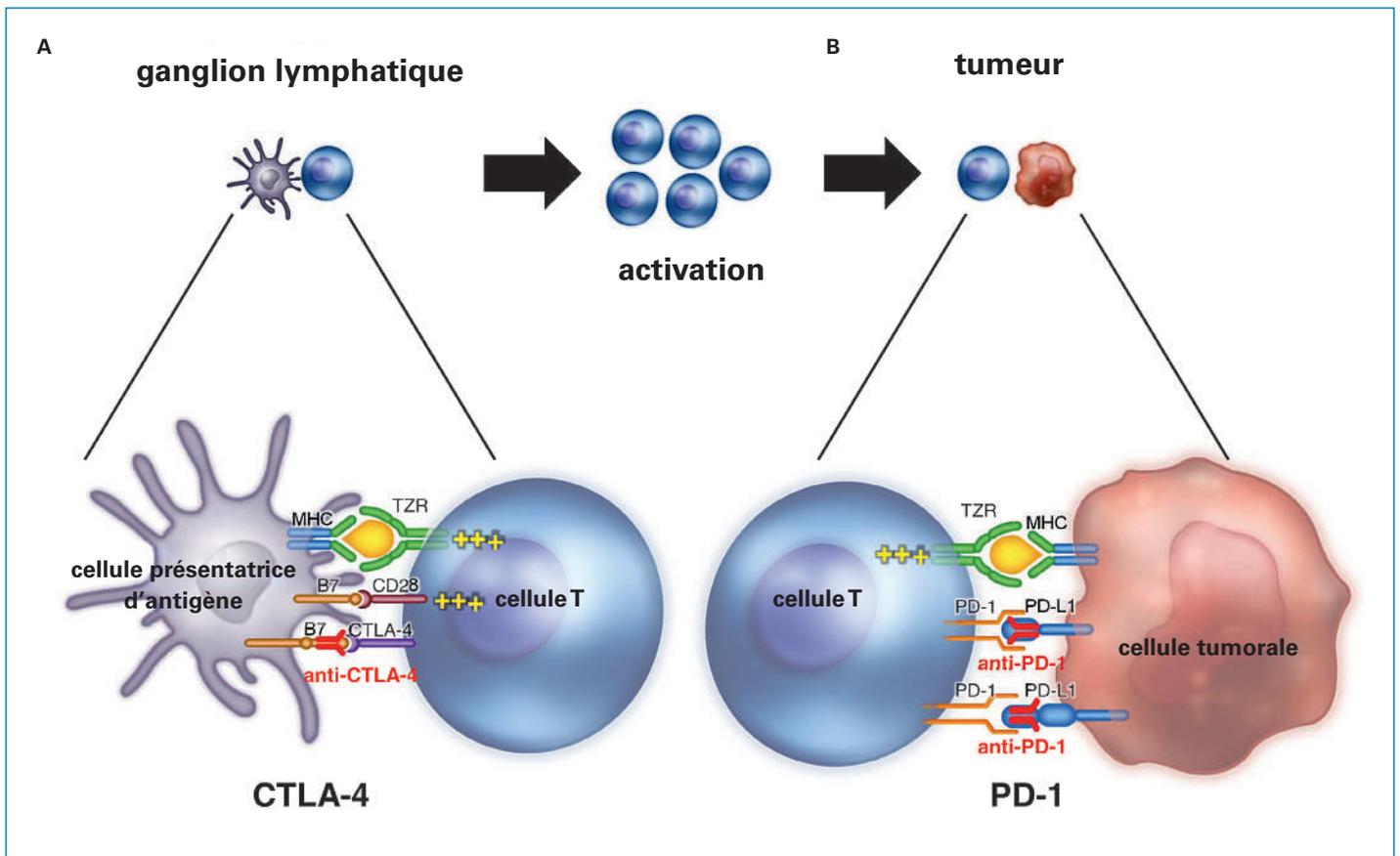


Figure 1

- A** Activation des cellules T dans les ganglions lymphatiques via le récepteur des cellules T (RCT). Ce dernier reconnaît sa structure cible sur la cellule présentatrice d'antigène. Dans le cadre de tumeurs, il s'agit d'antigènes tumoraux qui sont présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité. La cellule T reçoit un rétrocontrôle positif par le récepteur CD28, ce qui renforce l'activation de la cellule T. Les anticorps anti-CTLA4 bloquent le mécanisme de rétrocontrôle négatif. Il en résulte une activation éffrénée. Ces cellules T activées spécifiques à la tumeur peuvent alors migrer dans la tumeur.
- B** Phase effectrice des cellules T dans la tumeur. Les cellules T reconnaissent les cellules tumorales par le RCT. Cela signale aux cellules T CD8+ de détruire les cellules tumorales. Les cellules tumorales peuvent empêcher la lyse en exprimant le PD-1L ou le PD-2L. La reconnaissance par le PD-1 du PD-1L ou PD-2L se traduit par une inhibition des cellules T CD8+, ce qui peut être empêché par des anticorps bloquants.

sans progression a été remplacée par la survie globale [2]. Au cours des 10 dernières années, env. 4000 patients ont été traités par ipilimumab. Le constat surprenant suivant a pu être fait: 20% des patients étaient encore en vie après des années, alors que des manifestations tumorales persistantes ont pu être mises en évidence chez certains d'entre eux. Le système immunitaire semble être capable d'établir un nouveau status quo. Les métastases sont contrôlées par le système immunitaire, mais pas éliminées. Un nouvel équilibre s'est mis en place. Cela modifie fondamentalement la conception et la finalité des traitements oncologiques. Tandis que jusqu'alors, l'objectif avoué était d'éliminer la tumeur afin de permettre la survie du patient, l'immunomodulation semble également permettre une vie avec la tumeur. Toutefois, la réponse immunitaire anti-tumorale implique des phénomènes auto-immuns au niveau de différents systèmes d'organes, par ex. sous forme d'hypophysite ou d'entérite. Ces constats soulignent l'importance du contrôle du système immunitaire par les checkpoints immunologiques afin d'éviter une auto-immunité.

Derniers développements

A côté du blocage du CTLA-4, d'autres checkpoints immunologiques peuvent également être inhibés. Tout comme le CTLA-4, le PD-1 (Programmed cell death 1) est également exprimé sur les cellules T CD8+ activées. Ses ligands (PD-1L et PD-2L) sont entre autres exprimés dans la tumeur (fig. 1B). Les anticorps bloquant le PD-1 ont déjà montré de premiers résultats cliniques concluants [3]. Le blocage combiné du CTLA-4 et du PD-1 a lui aussi déjà été testé [4]. Des anticorps dirigés contre PD-1L ont également été développés et font l'objet d'une évaluation clinique. Etant donné que le PD-1L est exprimé par la tumeur, l'hypothèse a été avancée qu'une immunomodulation dans la tumeur était possible de cette manière, ce qui devrait aboutir à un profil d'effets indésirables auto-immuns moindre. Les premières données cliniques semblent confirmer cette hypothèse, car des phénomènes auto-immuns sévères n'étaient plus guère observés [5]. D'autres anticorps bloquants dirigés contre d'autres checkpoints immunologiques

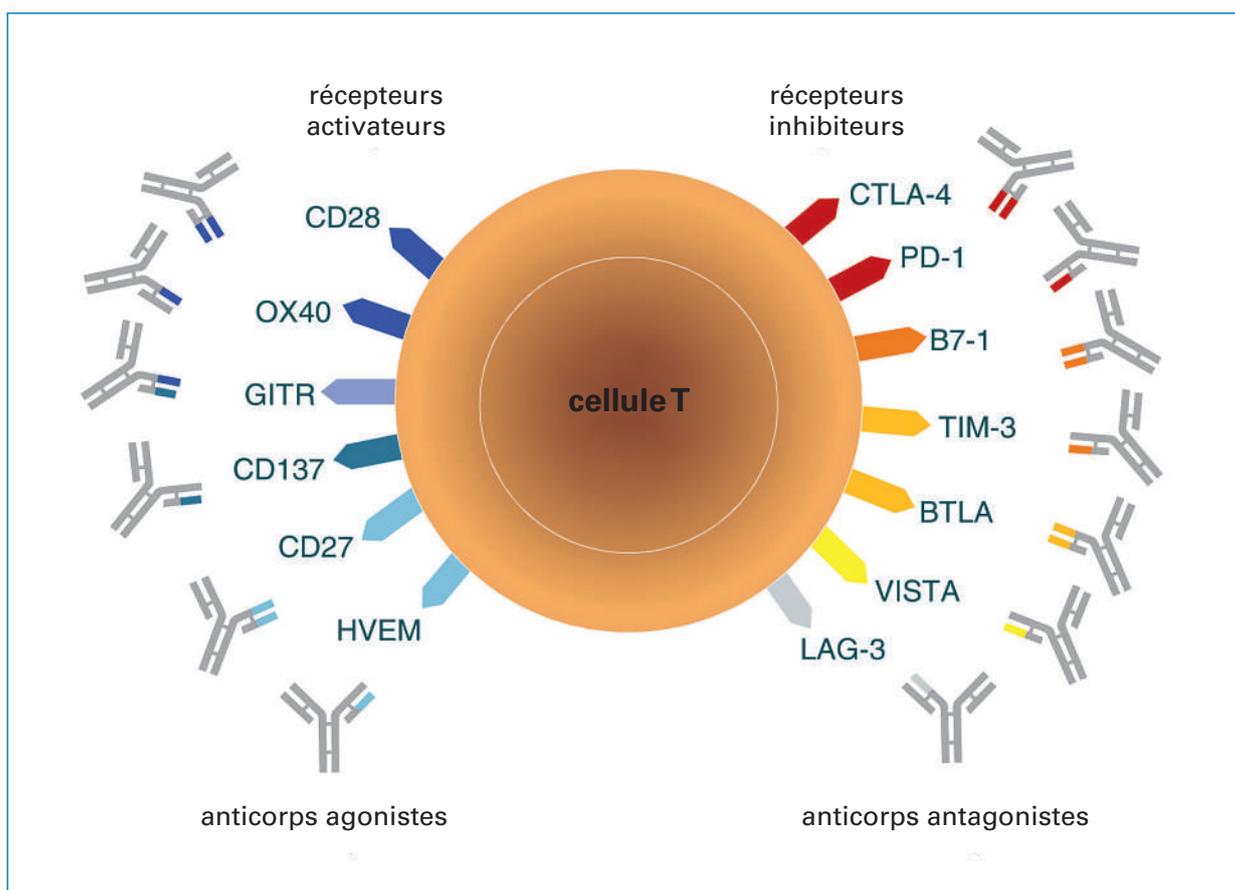


Figure 2

De multiples récepteurs régulateurs peuvent être exprimés sur les cellules T. Il s'agit de récepteurs activateurs et de récepteurs inhibiteurs. Les récepteurs activateurs peuvent être stimulés au moyen d'anticorps agonistes, tandis que les récepteurs inhibiteurs peuvent être bloqués au moyen d'anticorps antagonistes. L'objectif thérapeutique est de maximiser l'activation des cellules T afin de produire une réponse immunitaire anti-tumorale.

peuvent être générés, tout comme des anticorps activateurs dirigés contre des récepteurs immunostimulants (fig. 2 .

En conclusion, la mise en évidence d'une efficacité clinique d'anticorps bloquant les checkpoints immunologiques peut être interprétée comme le premier signe formel qu'une immunomodulation anti-tumorale est possible. Le constat qu'un système immunitaire activé est capable de contrôler des tumeurs cliniquement pertinentes modifie la conception des affections malignes. Ce développement est une étape supplémentaire vers la perception des cancers en tant que maladies chroniques, qui sont certes incurables, mais avec lesquelles il sera, espérons-le, possible de vivre plus longtemps à l'avenir. La question se pose à présent de savoir si le blocage de checkpoints immunologiques est également efficace pour des entités tumorales autres que le mélanome. Les premières données cliniques suggèrent que cette approche est également efficace dans le cadre du cancer du poumon et du cancer du rein. Ainsi, il y a lieu de penser qu'à l'avenir, le blocage de checkpoints immunologiques, seul ou associé à des traitements établis, pourrait bien devenir une option thérapeutique pour différents types de cancers.

Correspondance:

PD Dr Ulf Petrausch
Oberarzt, Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
[ulf.petrausch\[at\]jusz.ch](mailto:ulf.petrausch[at]jusz.ch)

Références

- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565-70.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443-54.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:122-33.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2455-65.