

Actions et effets indésirables de l'immunothérapie anti-tumorale

Dr méd. Viktor H. Koelzer^a, Prof. Dr méd. Katharina Glatz^b, Prof. Dr méd. Achim Weber^c, Prof. Dr méd. Lukas Flatz^d, Prof. Dr méd. Gieri Cathomas^a, Prof. Dr méd. Alfred Zippelius^e, PD Dr méd. Kirsten D. Mertz^a

^a Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal; ^b Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel; ^c Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universität Zürich und Universitätsspital Zürich; ^d Institut für Immunbiologie, Kantonsspital St. Gallen; ^e Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire («immune checkpoint») sont de plus en plus utilisés dans le traitement du cancer et ils confrontent le domaine de la pathologie à de nouveaux défis: la caractérisation et la prise en charge des effets indésirables immuno-médiés, ainsi que l'application personnalisée de ces immunothérapies deviennent une nouvelle priorité dans le diagnostic pathologique.

Introduction

La pathologie tumorale moderne revêt un rôle central dans le traitement personnalisé des cancers. Elle est utile pour élaborer un schéma thérapeutique optimal, avec l'objectif de réséquer la tumeur par voie chirurgicale ou de la détruire par radiothérapie ou intervention pharmacologique. Par ailleurs, la pathologie contribue aussi de manière significative à détecter les effets indésirables (EI) des traitements. Le présent article illustre cette double tâche du pathologiste en prenant l'exemple des nouvelles immunothérapies anti-tumorales, à savoir les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI). Ces médicaments aident le système immunitaire de l'organisme à attaquer de manière ciblée les cellules malignes et ils complètent ainsi l'arsenal thérapeutique dont dispose l'oncologue pour combattre les types de cancer difficiles à traiter.

Les IPCI sont des anticorps monoclonaux, qui permettent une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T efficace contre la tumeur. Le micro-environnement des tumeurs peut entraver la réponse anti-tumorale des lymphocytes T, par le biais d'une activation des molécules immunosuppressives CTLA-4 («cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4») et PD-1 («programmed cell death protein 1») à la surface des lymphocytes T. Les IPCI autorisés sont dirigés contre la protéine CTLA-4 (ipilimumab), la protéine PD-1 (nivolumab) ou le ligand de PD-1 PD-L1 (pembrolizumab). Ils bloquent les voies de signalisation inhibitrices correspondantes, desserrent ainsi le frein du système immunitaire et permettent finalement une réponse anti-tumorale des lymphocytes T. Au cours des dernières années, ce nouveau mécanisme d'action

a ouvert une nouvelle possibilité thérapeutique pour les patients atteints d'affections tumorales avancées. Toutefois, les lymphocytes T activés par les IPCI peuvent également être responsables de dommages organiques immuno-médiés. Ces EI des IPCI affectent tout particulièrement la peau, le tractus gastro-intestinal et les poumons [1]. Par ailleurs, une réactivation de maladies auto-immunes préexistantes peut également survenir [2]. Les EI immuno-médiés s'observent le plus souvent durant la phase d'induction, mais peuvent également se manifester plus tardivement, après la fin du traitement [3]. Une dose-dépendance a particulièrement été décrite pour l'ipilimumab [1].

Caractérisation et traitement des effets indésirables immuno-médiés

La bonne efficacité des IPCI, qui est prolongée chez certains patients, laisse présager une extension des indications thérapeutiques et une utilisation accrue de ces médicaments. A l'avenir, de nouvelles immunothérapies possédant un mécanisme d'action apparenté seront probablement autorisées. Pour cette raison, la caractérisation des EI des immunothérapies anti-tumorales et l'utilisation personnalisée de ces médicaments constituent actuellement une nouvelle priorité dans le domaine du diagnostic pathologique [4]. Le professeur Oliver Gautschi et son équipe ont récemment publié dans le Forum Médical Suisse un article consacré aux différentes présentations cliniques des EI immuno-médiés et aux options thérapeutiques correspondantes [2]. En complément, ce «highlight» a pour objectif de mettre en lumière la pertinence de la pathologie pour l'évaluation et le traitement des EI immuno-médiés fréquents.



Viktor H. Koelzer

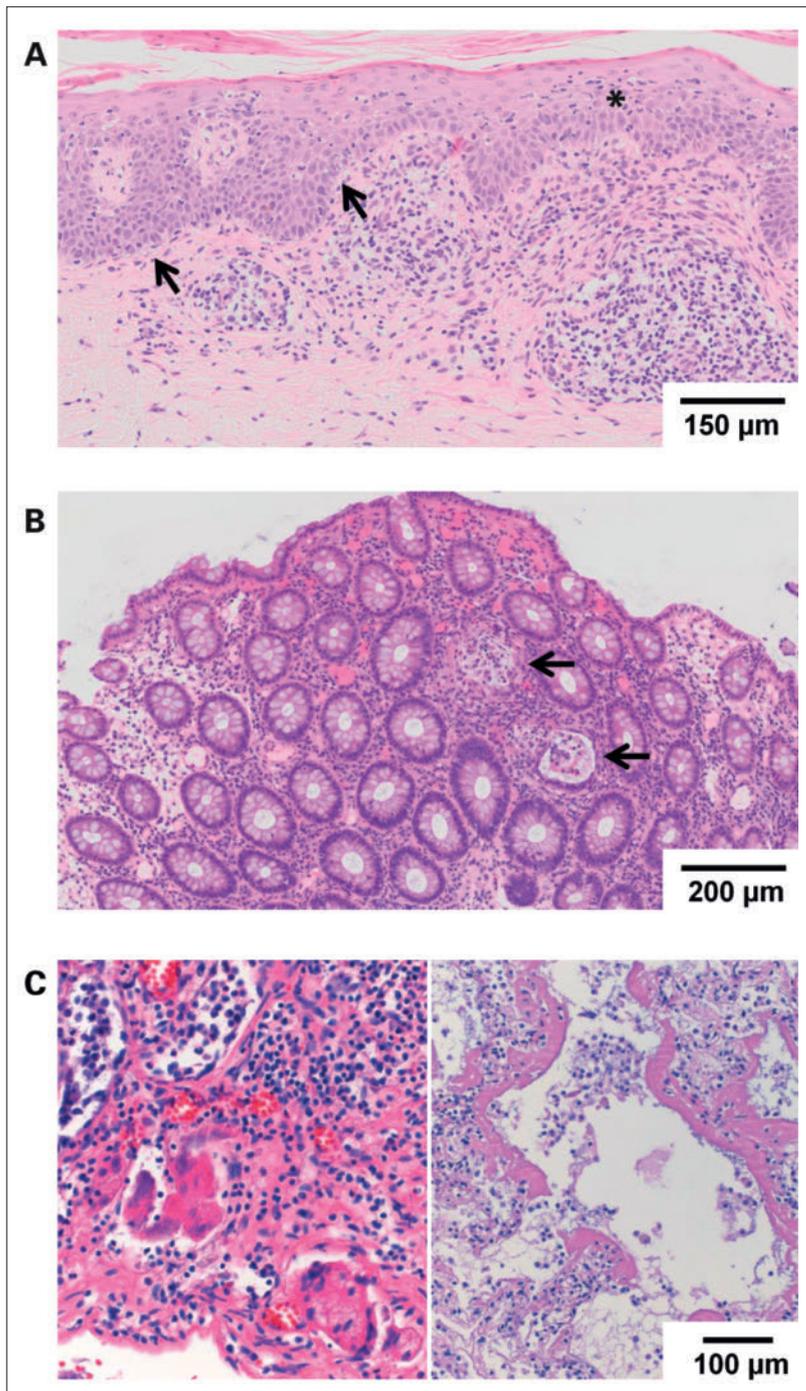


Figure 1: (A) Dermatitis lichénoïde. Biopsie cutanée d'une patiente de 56 ans traitée par nivolumab en raison d'un carcinome pulmonaire à grandes cellules, peu différencié et métastatique: infiltrat inflammatoire mononucléé au niveau de la zone de jonction dermo-épidermique, vacuolisation des kératinocytes basaux (flèches) et apoptoses focales. Faible infiltrat lymphocytaire intra-épidermique (*).

(B) Colite active modérée. Patiente de 88 ans avec mélanome métastatique traitée par ipilimumab: biopsie de la muqueuse colique avec architecture des cryptes préservée et multiplication de l'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire interstitiel dans la lamina propria avec inclusion de granulocytes neutrophiles. Cryptite focale et abcès cryptiques avec destruction inflammatoire partielle des cryptes (flèches).

(C) Réaction sarcoïdosique et atteinte alvéolaire diffuse des poumons. Patiente de 35 ans avec mélanome métastatique après traitement séquentiel par ipilimumab et nivolumab (résultat d'autopsie). Gauche: granulomes à cellules épithélioïdes septaux. Droite: atteinte alvéolaire diffuse avec formation de membranes hyalines.

Dans les études cliniques, des EI immuno-médiés dermatologiques ont été rapportés chez jusqu'à 44% des patients traités par ipilimumab [5] et chez 10–25% des patients traités par nivolumab [6], tandis que le profil d'EI du pembrolizumab semble être bien plus favorable [1]. Dans la majorité des cas, il s'agit d'EI mineurs, prenant la forme d'exanthèmes ou de vitiligo [1, 5]. L'examen histologique révèle souvent un tableau de dermatite lichénoïde aiguë, avec multiplication d'infiltrats inflammatoires mononucléés au niveau de la zone de jonction dermo-épidermique, vacuolisation des kératinocytes basaux et apoptoses focales (fig. 1A) [6]. En outre, un infiltrat inflammatoire superficiel et profond, à prédominance péri-vasculaire et riche en lymphocytes T (CD8⁺), peut être observé [6, 7]. Cela correspond à un tableau de réaction de type IV médiée par les lymphocytes T. Les EI immuno-médiés graves peuvent se manifester sous forme de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique [6]. Durant la phase aiguë, la biopsie cutanée montre une accumulation de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques dans la zone de jonction dermo-épidermique en association avec de nombreux kératinocytes nécrotiques. En cas d'atteinte sévère, il se produit une nécrose épidermique complète et une formation de vésicules au niveau sous-épidermique, avec des papilles dermiques intactes. L'histopathologie a notamment aussi pour mission d'exclure des causes infectieuses avant l'initiation d'un traitement par immunosuppresseurs. Après la résolution de la phase aiguë, il persiste souvent des plaques squameuses qui présentent les caractéristiques d'un lichen plan à l'histologie. Dans l'ensemble, ces anomalies ne sont pas spécifiques, de sorte qu'une corrélation temporelle avec l'administration du traitement s'avère essentielle pour leur classification en tant qu'EI immuno-médié.

Les EI gastro-intestinaux des IPCI peuvent se manifester sur le plan clinique par des diarrhées ou une colite. Plus de 30% des patients traités par ipilimumab développent des EI immuno-médiés affectant le tractus gastro-intestinal, avec des évolutions sévères observées dans env. 10% des cas [1, 5]. Ainsi, les EI gastro-intestinaux de l'ipilimumab constituent une indication de biopsie fréquente. Les colites sévères sont significativement plus rares sous nivolumab ou pembrolizumab [3]. Une contribution essentielle de la pathologie clinique réside dans la classification du degré de sévérité et en particulier aussi dans l'exclusion d'une infection virale (notamment par cytomégalovirus) ou d'une colite à *Clostridium difficile* avant l'induction d'un traitement immunosuppresseur. Sur le plan histologique, la colite induite par IPCI présente des caractéristiques non spécifiques similaires à celles des maladies inflamma-

toires chroniques de l'intestin [5]: en fonction de l'activité inflammatoire, on observe un œdème muqueux, ainsi que des lésions muqueuses de type érosion ou ulcération. Les infiltrats inflammatoires constitués de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles ou de cellules mixtes dans la lamina propria sont également fréquents. Des abcès cryptiques peuvent s'observer sporadiquement (fig. 1B). Une multiplication de corpuscules apoptotiques épithéliaux et des anomalies architecturales ont avant tout été décrites en cas d'évolutions réfractaires aux traitements prolongés [8].

La collaboration interdisciplinaire entre l'équipe thérapeutique et le pathologiste est un prérequis pour l'utilisation optimale des nouvelles immunothérapies anti-tumorales.

Les EI immuno-médiés pulmonaires se manifestent sur le plan clinique-radiologique sous forme de pneumonie de sévérité variable et ils surviennent chez jusqu'à 1% des patients traités par IPCI [1]. Durant la phase aiguë, les compétences du pathologiste sont avant requises pour l'évaluation cytologique du lavage broncho-alvéolaire (LBA) et l'exclusion d'une infection [2]. Des études biopsiques [9], ainsi que la première étude autopsique sur une patiente traitée par IPCI dans notre hôpital [4], ont révélé différents profils de lésions pulmonaires. D'une part, des réactions inflammatoires granulomateuses de type sarcoïdose ont été observées en corrélation temporelle avec le traitement par IPCI (fig. 1C, gauche). Dans ce cas de figure, la biopsie pulmonaire a révélé des granulomes à cellules épithélioïdes septaux de distribution interlobulaire, péribronchique et sous-pleurale, des infiltrats lymphocytaires environnants et un anneau fibrotique, dans de rares cas également de petites nécroses centrales. D'autre part, des signes d'une atteinte alvéolaire diffuse multifocale aiguë avec formation d'une membrane hyaline (fig. 1C, droite) et la survenue d'une pneumonie organisée ont été décrits en association temporelle étroite avec le traitement par IPCI [4, 10]. La physiopathologie de ces profils d'atteinte distincts n'est pas élucidée à ce jour: toutefois, une possible relation causale entre une activation non spécifique des lymphocytes T

par les IPCI et la survenue d'EI immuno-médiés de type sarcoïdose peut être soupçonnée [4].

Résumé

La pathologie joue un rôle central dans la détection et la prise en charge des EI immuno-médiés des immunothérapies anti-tumorales. Cette spécialité deviendra tout aussi essentielle à l'avenir pour l'utilisation personnalisée des IPCI par le biais de méthodes diagnostiques complémentaires. Ainsi, une collaboration interdisciplinaire étroite entre l'équipe thérapeutique et le pathologiste est un prérequis essentiel pour l'utilisation optimale des nouvelles immunothérapies anti-tumorales.

Disclosure statement

A.Z. a déclaré des honoraires d'orateur et des subventions de recherche de la part de BMS, MSD et Roche. Les autres auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 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.
- 2 Gautschi O, Brand C, Criblez D, et al. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. *Schweiz Med Forum* 2016;16:836–41.
- 3 Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on October 10, 2016).
- 4 Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors – an autopsy study. *J Immunother Cancer* 2016;4:13.
- 5 Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaevebeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:211.
- 6 Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:4023–9.
- 7 Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3005–10.
- 8 Lord JD, Hackman RC, Moklebust A, et al. Refractory colitis following anti-CTLA4 antibody therapy: analysis of mucosal FOXP3+ T cells. *Dig Dis Sci* 2010;55:1396–405.
- 9 Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:e156–9.
- 10 Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, Santamauro JT, Stover D. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest* 2013;143:858–61.

Correspondance:
PD Dr méd. Kirsten D. Mertz
Kantonsspital Baselland
Institut für Pathologie
Mühlemattstrasse 11
CH-4410 Liestal
kirsten.mertz[at]ksbl.ch