

Comprendre les réponses immunitaires : des concepts simples à la vision complexe

Understanding of antitumor immune response: from simple to complex things

F. Ghiringhelli*



Le rôle de la réponse immunitaire dans le contrôle du développement du cancer chez l'homme est actuellement bien admis. Tout un ensemble de cellules immunitaires se coordonnent entre elles pour détecter les cellules tumorales puis induire une réponse immunitaire adaptative impliquant les lymphocytes T et les lymphocytes B. Ainsi, bien que la plupart des cancers soient reconnus par le système immunitaire, ils ne sont pas éliminés et, pour échapper au système immunitaire, développent des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire. Récemment, des médicaments appelés inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire sont apparus et ont montré une grande efficacité dans de nombreux cancers. Malgré tout, ces traitements ne sont pas efficaces chez tous les patients. Une meilleure compréhension de la réponse immunitaire permet donc de mieux expliquer leur efficacité ainsi que les mécanismes de résistances limitant leur effet.

La réponse immunitaire antitumorale spontanée

L'immunosurveillance

Le cancer est une maladie du génome de la cellule. Dès l'apparition de la première cellule cancéreuse, celle-ci peut être détectée par les cellules du système immunitaire. Les premières cellules impliquées sont des cellules immunitaires innées, comme les cellules NK (*Natural Killers*). La présence d'une mutation dans une cellule cancéreuse induit un stress cellulaire qui modifie son métabolisme, il en résulte notamment une activation de l'expression de récepteurs activateurs des cellules NK. Ainsi,

ces cellules peuvent détecter les premières cellules cancéreuses et les éliminer et, par là même, empêcher le développement de cancers. C'est ce qu'on appelle la phase d'élimination. Pendant cette phase, les cellules tumorales mortes peuvent aussi être phagocytées par des cellules myéloïdes qui migrent dans les ganglions et activent les lymphocytes T CD4 et CD8. Ces cellules migrent alors dans la tumeur et éliminent les cellules tumorales résiduelles.

Malgré cette première ligne de défense, qui apparaît avant que la maladie soit détectable, des tumeurs grossissent et se développent. Pour la plupart de ces tumeurs, ce n'est pas dû à l'absence d'immunosurveillance mais plutôt à une défaillance de celle-ci. Ainsi, les cellules tumorales apprennent par pression de sélection à perdre des molécules permettant leur reconnaissance par les cellules NK ou CD8. Dans d'autres cas, elles se mettent à produire des molécules immunosuppressives ou recrutent des cellules immunitaires immunosuppressives, paralysant ainsi les cellules NK et CD8 effectrices (1). Ces données ont une importance clinique, car elles expliquent comment les immunosuppresseurs augmentent l'incidence des cancers chez l'homme et, dans certains cas, favorisent leur croissance (2, 3). Cette réponse semble jouer un rôle même lorsque la tumeur se développe et devient cliniquement détectable, puisqu'un large infiltrat de cellules immunitaires comme les cellules CD8 est associé à un bon pronostic dans la plupart des cancers.

Le cercle de la réponse immunitaire antitumorale

Dans le cadre d'une tumeur établie, il persiste une réponse immunitaire effectrice clairement détectable. Ainsi, la quasi-totalité des tumeurs solides

* Département d'oncologie médicale, centre Georges-François-Leclerc, Dijon.

Résumé

Le développement d'une réponse immunitaire antitumorale est un phénomène complexe impliquant de nombreux types cellulaires. La compréhension de cette réponse immunitaire permet d'expliquer les succès et les échecs des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et permet de proposer des stratégies pour contourner les mécanismes de résistance.

Mots-clés

Inhibiteur de point de contrôle
Réponse immunitaire antitumorale

sont envahies à un plus ou moins grand degré par des cellules immunitaires effectrices, comme les cellules CD8 et NK ou immunosuppressives. De manière assez logique, la balance entre les cellules effectrices et immunosuppressives influence le pronostic (4). D'un point de vue mécanistique, des cellules myéloïdes, comme les macrophages et les cellules dendritiques, infiltrent les tumeurs. Les cellules dendritiques détectent les cellules tumorales mourantes, les phagocytent et migrent dans le ganglion de drainage le plus proche. Ces cellules deviennent matures et présentent les antigènes de tumeurs aux lymphocytes T CD4 et CD8. Les cellules T CD4 ont pour rôle de produire des cytokines et de coordonner l'action des cellules CD8. Les cellules T CD8, elles, reconnaissent les cellules tumorales via leur récepteur TCR. Elles interagissent avec les cellules tumorales qui présentent les antigènes de tumeurs via leurs molécules HLA de type I. Une fois activées, les cellules CD8 se mettent à exprimer des molécules de contre-régulation appelées inhibiteurs de points de contrôle, comme PD-1, qui bloquent la réponse immunitaire intratumorale (5). Ainsi, ce n'est que lorsque toute cette mécanique immunitaire est enclenchée que l'on peut observer un effet positif des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

infectées ont disparu. Cela évite de maintenir une réponse immunitaire excessive qui pourrait être délétère et induire une auto-immunité. Seul un petit groupe de cellules persiste. Ces cellules sont les cellules CD8 mémoires qui se réactivent rapidement si l'infection virale reprend. Ce sont ces cellules qui permettent la mémoire immunitaire et permettent aux vaccins d'être efficaces. Quand l'infection ne disparaît pas, ou dans le contexte d'un cancer où les cellules tumorales antigéniques persistent, les cellules T CD8 effectrices sont activées en permanence. Il en résulte un mécanisme de contre-régulation appelé "point de contrôle de la réponse immunitaire" (*immune checkpoint*). Ainsi, ces cellules T CD8 activées en permanence se mettent à exprimer différents types de récepteurs, notamment PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, TIM-3 et VISTA (6) [figure 1]. Ces molécules reconnaissent des ligands qui sont exprimés sur les cellules tumorales ou les cellules immunitaires du microenvironnement comme les cellules myéloïdes. L'interaction ligand-récepteur induit l'activation de phosphatases, qui inhibent alors les voies de signalisation dans les lymphocytes T (7). Ces cellules ne peuvent plus alors proliférer, produire des cytokines ni produire des molécules toxiques pour tuer leur cible. Elles sont comme paralysées et ne peuvent

Summary

The development of antitumor immune response is a complex phenomenon involving many cell types. The understanding of this immune response is a key issue to understand successes and failures of immune checkpoint inhibitors but also to develop strategies for circumventing resistance mechanisms.

Keywords

Checkpoint inhibitor
Antitumor immune response

L'épuisement lymphocytaire

L'épuisement lymphocytaire est un phénomène physiologique. Un lymphocyte T CD8 naît naïf. C'est-à-dire qu'il n'a pas encore vu l'antigène dont il est spécifique. Puis, dans un ganglion, il rencontre l'antigène qu'il sait reconnaître, celui-ci étant présenté par une cellule dendritique. La cellule T CD8 s'active, et devient une cellule effectrice qui migre en dehors du ganglion. Ainsi, elle devient capable de produire une grande quantité d'interférons γ et de tuer rapidement les cellules exprimant l'antigène dont elle est spécifique si elle détecte celui-ci à la surface d'une cellule. Le travail normal des cellules CD8 est donc d'éliminer les cellules infectées par des virus. Ainsi, après leur activation en cellules effectrices, ces cellules CD8 activées meurent rapidement lorsque les cellules

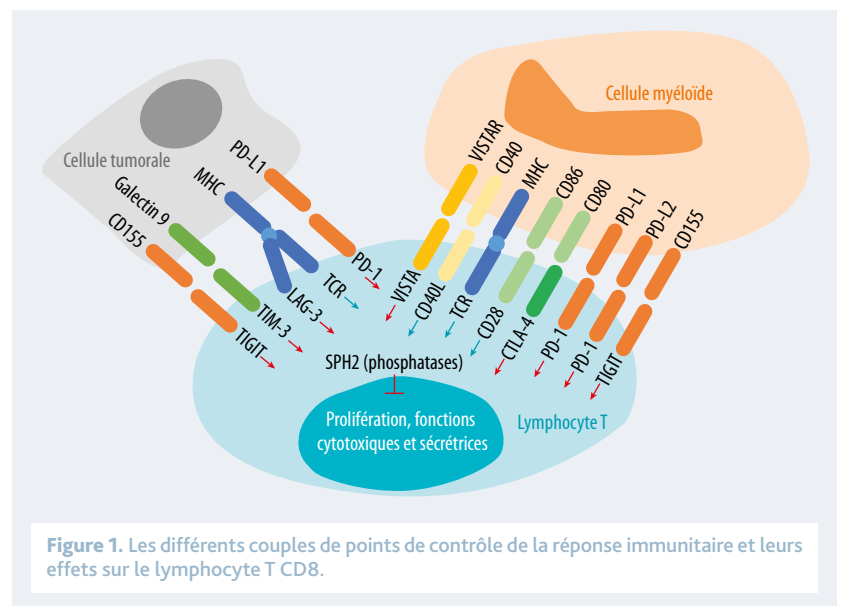


Figure 1. Les différents couples de points de contrôle de la réponse immunitaire et leurs effets sur le lymphocyte T CD8.

plus tuer les cellules tumorales. L'utilisation d'un anticorps bloquant l'interaction ligand-récepteur permet d'empêcher l'action de ces phosphatases et de réveiller les fonctions des cellules T CD8.

Comme tous les lymphocytes épuisés n'expriment pas forcément les mêmes points de contrôle et que les cellules du microenvironnement n'expriment pas toujours les mêmes ligands, il semble clair que l'efficacité d'un anticorps ciblant un point de contrôle dépendra du fait que ce dernier et son ligand soient exprimés et du fait que ce point de contrôle joue un rôle majeur dans l'épuisement des lymphocytes T dans ce type de cancer.

Il semble que l'épuisement d'un lymphocyte puisse varier au cours du temps. Ainsi, des cellules pourraient être épuisées mais excitables si l'on inhibe l'interaction ligand-récepteur, alors que d'autres cellules seraient totalement épuisées, ce qui les rend résistantes à des inhibiteurs de points de contrôle (8). Cela pourrait expliquer que les inhibiteurs de points de contrôle ne soient pas toujours efficaces.

Enfin, le programme d'épuisement lymphocytaire induit des modifications épigénétiques des lymphocytes. Ainsi, les anticorps ciblant les inhibiteurs de points de contrôle peuvent restaurer la fonction des lymphocytes, mais, lorsque le traitement est arrêté, le programme épigénétique des lymphocytes T épuisés reprend le dessus et les cellules s'épuisent à nouveau (9). Cela pourrait justifier un traitement prolongé par anticorps ciblant les inhibiteurs de points de contrôle.

L'immunosuppression

L'immunosuppression joue un rôle essentiel dans le développement du cancer. La plupart des cancers ne sont pas envahis seulement par des cellules effectrices mais aussi par des cellules immunosuppressives. Il s'agit de cellules T régulatrices et de cellules myéloïdes suppressives. Ces 2 populations s'accumulent dans la tumeur, le sang et les organes lymphoïdes des malades atteints de cancer (10, 11). Il y a une corrélation très nette entre leur nombre et la masse tumorale ainsi que le pronostic des patients. Ces cellules agissent de concert avec les inhibiteurs de points de contrôle et paralysent les cellules effectrices comme les cellules CD8 mais aussi les cellules NK. Ainsi, lorsqu'une tumeur est fortement envahie de cellules immunosuppressives, les inhibiteurs de points de contrôle ont peu de chances d'être efficaces seuls.

L'immunosuppression peut aussi venir d'oncométabolites immunosuppresseurs. Un des oncométabolites immunosuppresseurs majeurs est l'adénosine. Cette molécule provient de la dégradation de l'ATP, molécule clé fournissant l'énergie aux cellules. Les cellules tumorales, mais aussi certaines cellules immunitaires intratumorales, peuvent exprimer les enzymes CD39 et CD73, qui dégradent l'ATP et l'AMP en adénosine. L'adénosine se fixe alors sur son récepteur à la surface des lymphocytes T et inhibe les fonctions de ces cellules (12). Ce type de mécanisme est redondant avec les points de contrôle de la réponse immunitaire, et, s'il y a beaucoup d'adénosine dans une tumeur, il y a peu de chances qu'un inhibiteur de point de contrôle de la réponse immunitaire soit efficace.

Comment potentialiser la réponse immunitaire

Les anticorps ciblant les inhibiteurs de points de contrôle

La principale stratégie d'activation immunitaire consiste à utiliser des anticorps ciblant les points de contrôle de la réponse immunitaire. Deux classes d'anticorps sont utilisées en clinique actuellement : les anticorps ciblant CTLA-4 et les anticorps ciblant PD-1/PD-L1. Une multitude d'autres anticorps, ciblant d'autres inhibiteurs de points de contrôle, sont en développement et compléteront bientôt notre arsenal thérapeutique. Du fait de la redondance des molécules de type inhibiteur de point de contrôle, ces traitements tendent à se développer en combinaison. Les anticorps ciblant CTLA-4 ciblent les lymphocytes T CD4 et CD8 mais agissent plutôt sur les cellules CD4, qui expriment plus fréquemment CTLA-4 que les cellules CD8.

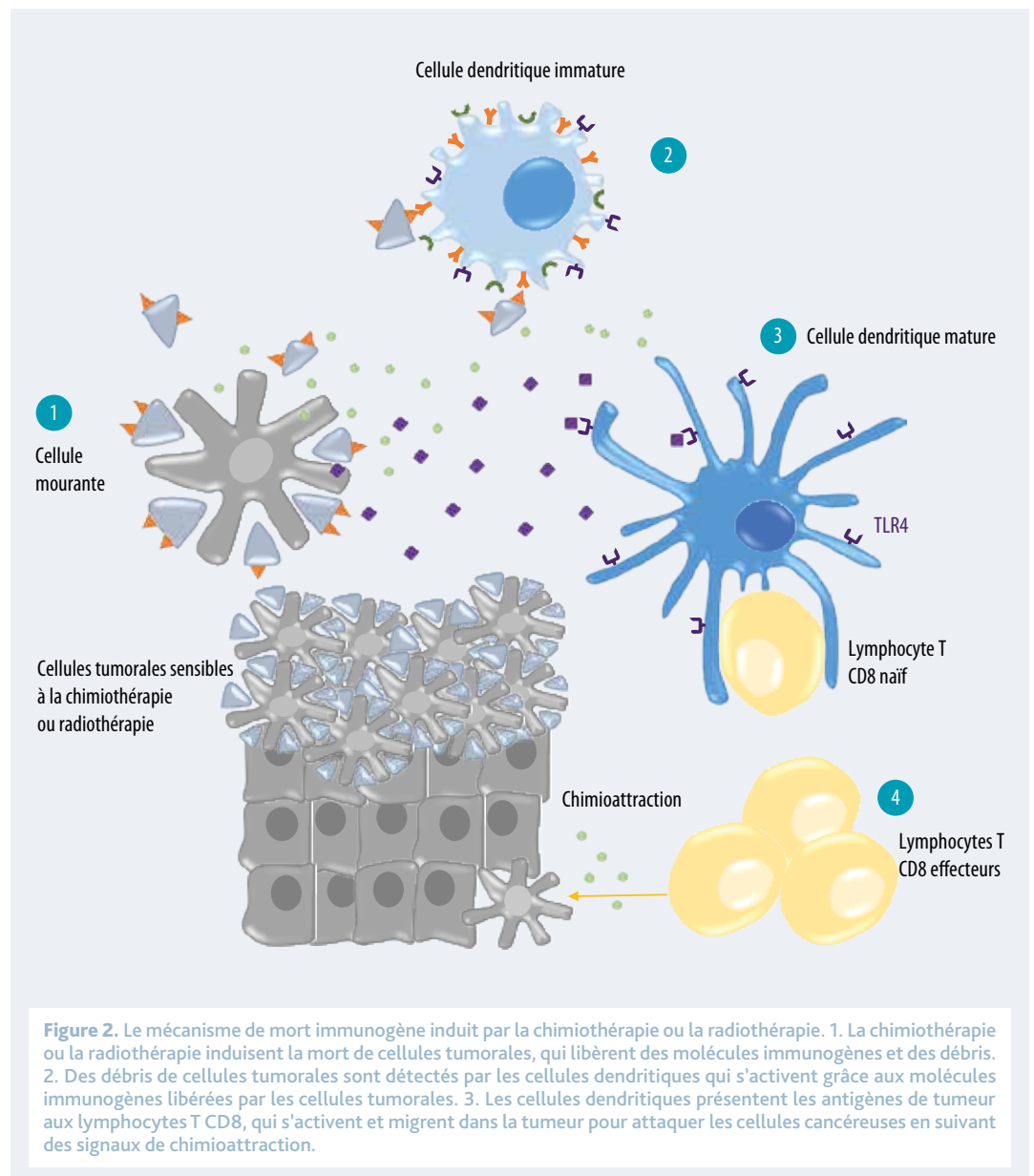
Par ailleurs, CTLA-4 est exprimé sur les cellules CD4 T régulatrices. Ce sont des cellules immunosuppressives qui s'accumulent chez les patients porteurs de cancers. Mais ces cellules jouent aussi un rôle physiologique en prévenant le développement de maladies auto-immunes, et leur élimination par un anticorps anti-CTLA-4 promeut donc logiquement une auto-immunité. CTLA-4 est surtout exprimé au moment de l'activation première des cellules immunitaires dans les ganglions. Cette molécule entre en compétition avec la molécule CD28, qui doit être engagée avec le récepteur TCR pour qu'un lymphocyte s'active. La molécule PD-1 est, quant à elle, exprimée lors de





la réactivation lymphocytaire, le plus souvent par les lymphocytes T CD8 et plutôt dans les cellules envahissant la tumeur. Il est donc logique que les anticorps ciblant PD-1 soient un moins important vecteur d'auto-immunité que les anticorps anti-CTLA-4 (13). PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales, mais aussi par des cellules stromales, comme les cellules myéloïdes. Cette molécule est le plus souvent exprimée de manière inductible. L'interféron γ , une molécule effectrice produite par les lymphocytes T CD4 et CD8, est le principal inducteur de l'expression de PD-L1. Dans ce cas de figure, l'expression de PD-L1 est un marqueur d'une réponse immunitaire in

situ. Mais PD-L1 peut être induit par d'autres mécanismes, comme une amplification oncogénique du gène codant pour PD-L1 ou l'activation d'une voie oncogénique classique, comme RAS ou AKT. Dans ce cas, l'expression de PD-L1 peut être dissociée de l'induction d'une réponse immunitaire. Enfin, il est important de noter que des cellules tumorales peuvent résister à l'induction de PD-L1 par l'interféron via la méthylation du promoteur du gène codant pour PD-L1 ou en perdant des molécules impliquées dans la voie de signalisation de l'interféron, comme JAK2, STAT1 ou le récepteur de l'interféron (14).



La vaccination

Comme nous l'avons expliqué, les anticorps ciblant les inhibiteurs de points de contrôle ne peuvent activer une réponse immunitaire que s'il existe des lymphocytes T capables de reconnaître les cellules cancéreuses dans la tumeur. Les vaccins antitumoraux sont développés pour pallier l'absence d'immunogénicité d'une tumeur, par exemple quand il y a peu d'antigènes dans une tumeur (charge mutationnelle faible). Ainsi, de multiples stratégies peuvent être utilisées pour induire une réponse immunitaire. En utilisant les données de séquençage d'une tumeur, on peut découvrir les mutations tumorales codant pour des néo-antigènes. On peut ensuite fabriquer ces peptides et les utiliser comme vaccins avec des inhibiteurs de points de contrôle (15, 16). Une autre stratégie vise à utiliser des antigènes surexprimés par de nombreux cancers, comme la télomérase ou HER2. Ces vaccins sont alors aussi utilisés avec des inhibiteurs de points de contrôle (17).

L'effet immunologique de la chimiothérapie et de la radiothérapie

Une autre stratégie pour augmenter la réponse immunitaire et favoriser le recrutement au sein de la tumeur est d'utiliser la chimiothérapie ou la radiothérapie. Il a été démontré que la radiothérapie et certaines chimiothérapies, comme l'oxaliplatine et les anthracyclines, peuvent non seulement tuer les cellules tumorales, mais induire une réponse immunitaire CD8 et aussi favoriser le recrutement des cellules CD8 effectrices dans la tumeur.

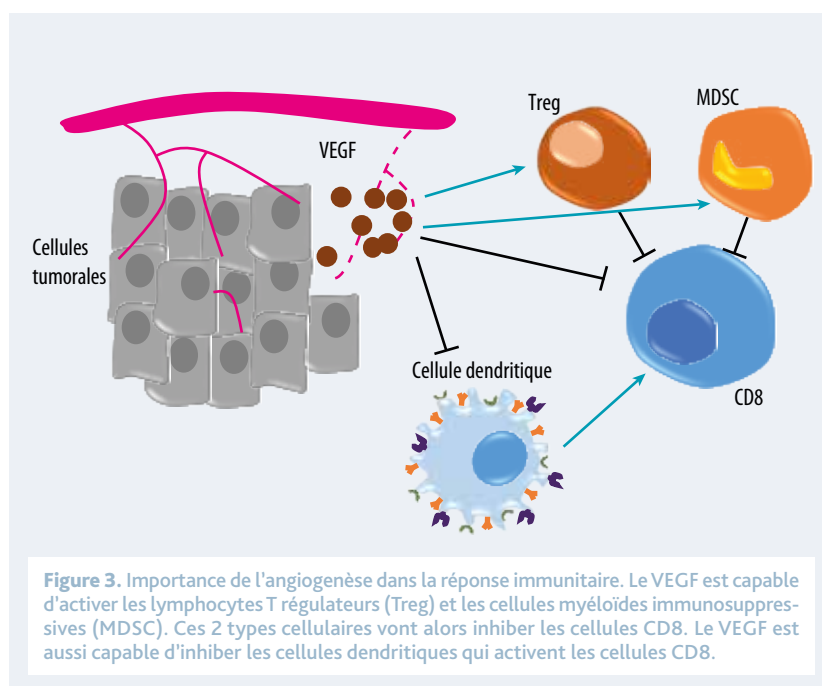
Ainsi, la mort des cellules tumorales induite par ces traitements entraîne la production de petites molécules par les cellules tumorales et favorise leur phagocytose par des cellules dendritiques. Ces cellules s'activent alors, migrent dans les ganglions et activent à leur tour les cellules CD8. En même temps, ces traitements induisent la production d'interférons de type I et de chimiokines (des molécules chimioattractantes) favorisant l'arrivée des lymphocytes T dans la tumeur (18) [figure 2]. Il serait donc logique d'associer des protocoles de chimiothérapie immunogènes ou de la radiothérapie avec des inhibiteurs de points de contrôle. Ces données sont déjà validées d'un point de vue clinique dans le cancer bronchique (19, 20).

Les effets immunitaires des antiangiogéniques

Les agents antiangiogéniques ciblant le VEGF sont fréquemment utilisés pour le traitement du cancer. Le VEGF, en plus de ses effets proangiogéniques, joue un rôle important dans la réponse immunitaire antitumorale. Il peut activer les cellules immunosuppressives, comme les lymphocytes T régulateurs et les cellules myéloïdes suppressives, et ainsi bloquer les cellules effectrices. Le VEGF peut aussi induire directement une paralysie des cellules dendritiques qui les empêche de présenter les antigènes de tumeur aux lymphocytes T (21) [figure 3]. C'est ce qui justifie d'associer antiangiogéniques et inhibiteurs de points de contrôle. Ces associations donnent des signes d'activité en clinique dans le cancer du rein et le cancer bronchique (22, 23).

Conclusion

L'immunothérapie, et notamment l'utilisation des anticorps ciblant les inhibiteurs de points de contrôle, révolutionne le traitement du cancer. Le ciblage d'un seul verrou du système immunitaire est ainsi capable de restaurer une réponse immunitaire antitumorale efficace, induisant de ce fait des réponses cliniques et améliorant le pronostic des patients. Malgré tout, les réponses à ce type de traitement sont souvent



DOSSIER

L'immunothérapie des cancers du poumon

Comprendre les réponses immunitaires :
des concepts simples à la vision complexe

F. Ghiringhelli déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Merck Serono, BMS, Sanofi, Servier et Amgen.

incomplètes et inconstantes. La compréhension des mécanismes de la réponse immunitaire antitumorale ainsi que des mécanismes de résistance aux anti-

corps ciblant les inhibiteurs de points de contrôle représente un enjeu majeur pour définir les futures combinaisons thérapeutiques. ■

Références bibliographiques

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235-71.
2. Aguiar B, Santos Amorim T, Romãozinho C et al. Malignancy in kidney transplantation: A 25-year single-center experience in Portugal. *Transplant Proc* 2015;47(4):976-80.
3. Safaeian M, Robbins HA, Berndt SI et al. Risk of colorectal cancer after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2016;16(3):960-7.
4. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12):717-34.
5. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321-30.
6. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015;15(8):486-99.
7. Kamphorst AO, Wieland A, Nasti T et al. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent. *Science* 2017;355(6332):1423-7.
8. Wang C, Singer M, Anderson AC. Molecular dissection of CD8+ T-cell dysfunction. *Trends Immunol* 2017;38(8):567-76.
9. Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM et al. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science* 2016;354(6316):1160-5.
10. Weber R, Fleming V, Hu X et al. Myeloid-derived suppressor cells hinder the anti-cancer activity of immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol* 2018;9:1310.
11. Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1417(1):104-15.
12. Allard B, Longhi MS, Robson SC, Stagg J. The ectonucleotidases CD39 and CD73: novel checkpoint inhibitor targets. *Immunol Rev* 2017;276(1):121-44.
13. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450-61.
14. Wang Y, Wang H, Yao H et al. Regulation of PD-L1: emerging routes for targeting tumor immune evasion. *Front Pharmacol* 2018;9:536.
15. Siniard RC, Harada S. Immunogenomics: using genomics to personalize cancer immunotherapy. *Virchows Arch* 2017;471(2):209-19.
16. Ott PA, Hu Z, Keskin DB et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017;547(7662):217-21.
17. Harjes U. Tumour vaccines: personal training by vaccination. *Nat Rev Cancer* 2017;17(8):451.
18. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2017;17(2):97-111.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
20. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
21. Lapeyre-Prost A, Terme M, Pernot S et al. Immunomodulatory activity of VEGF in cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017;330:295-342.
22. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24(6):749-57.
23. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288-301.

 **flash.infos**

CPLF 2019 23^e Congrès de Pneumologie
de Langue Française

Marseille, 25-27 janvier 2019

Sous l'égide de

 **la lettre**
DU CANCÉROLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

 **Boehringer**
Ingelheim

ACTUALITÉS SUR LE CANCER DU POUMON

DISPONIBLE PROCHAINEMENT SUR :

 www.edimark.fr/CPLF/2019/fi

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELLS DE SANTÉ

Coordonnateur :

Pr Nicolas Girard
(Paris)

Rédactrice :

Nathalie Charbonnier
(Vaucluse)

- Le point
- Les essentiels
- Les paroles d'experts
- Les diapositives téléchargeables



Sous l'égide de La Lettre du Cancérologue - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef : Pr Jean-François Morère (Villejuif)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Ce flash-infos est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél. : 01 46 67 63 00 - contacts@edimark.fr - www.edimark.fr