médecine/sciences 2019 ; 35 : 937-45

L'immunothérapie, une révolution en oncologie

Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Manon Dubois[1*], Camille Ardin[2*], Fanny André[1], Arnaud Scherpereel[2-4], Laurent Mortier[1,3,4]

> L'immunothérapie anti-tumorale représente un changement de paradigme majeur où le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales mais le patient lui-même, afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace. Parmi les différentes immunothérapies, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire occupent une place centrale dans les options thérapeutiques disponibles de deux cancers au pronostic particulièrement péjoratif : le mélanome malin et le cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique. De nombreux essais sont en cours, évaluant la pertinence de ces molécules à des stades plus précoces de la maladie (stratégies adjuvantes ou d'induction) et leur place dans des stratégies combinatoires (associés à de la chimiothérapie, des thérapies ciblées, d'autres types d'immunothérapies, etc.). <

[1]Service de dermatologie, CHU Lille, Lille, France.
[2]Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHU Lille, Lille, France.
[3]Université de Lille, Lille, France.
[4]Unité Inserm 1189 OncoThAI, Lille, France.
*Manon Dubois et Camille Ardin ont contribué de façon égale à ce travail.
laurent.mortier@chru-lille.fr

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie est en plein essor dans le monde de l'oncologie, modifiant radicalement le pronostic de certains cancers et faisant découvrir la complexité de l'immunité anti-tumorale. Il s'agit d'un changement complet de paradigme : le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales, mais le système immunitaire du patient afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace.

L'importance de l'existence d'une immunité dans la réponse anti-tumorale est soupçonnée depuis la fin du XIXe siècle, suscitant de nombreux espoirs et enthousiasmes, souvent suivis de désillusions. Les origines de l'immunothérapie remontent à 1893, avec les observations de William B. Coley qui montra alors que l'injection de bactéries dans une tumeur pouvait induire sa régression. L'explication du mécanisme d'un tel phénomène ne fut apportée que plusieurs décennies plus tard lorsqu'il fut montré que la sécrétion d'une cytokine, le *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) par les cellules immunitaires était induite par les toxines bactériennes injectées et que cette molécule pouvait provoquer des nécroses tumorales. Parallèlement, le concept de « surveillance immunitaire » est apparu, postulant que les cellules de tumeurs débutantes étaient reconnues comme un « non-soi » par le système immunitaire qui les élimine alors, avant qu'elles ne se développent davantage. Cette théorie a été renforcée par les expériences de Schreiber *et al.* qui ont démontré d'une part que des souris immuno-déficientes développaient spontanément des cancers et, d'autre part, que les tumeurs développées chez des souris immunocompétentes mettaient en place des mécanismes d'échappement au système immunitaire. Ces expériences ont amené Schreiber à formuler la théorie des « 3E » sur l'immunité anti-tumorale (Élimination, Équilibre, Échappement) [1]. Il est ainsi désormais admis que le développement d'une maladie cancéreuse est lié à une réponse insuffisante du système immunitaire, les cellules tumorales utilisant à leur profit les voies physiologiques d'inhibition du système immunitaire, les points de contrôle immunitaire.

Le concept de point de contrôle immunitaire est apparu dans les années 1990, avec la découverte par James Allison du rôle inhibiteur de la réponse T anti-tumorale de CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*) (molécule découverte par P. Golstein [41]), puis de la voie PD-1/PD-L1 (*programmed cell death-1* et son ligand, *programmed cell death-ligand 1*) par Tasuku Honjo *(Figure 1)*. La découverte de ces voies de signalisation a été une révolution dans le monde de la cancérologie, saluée par la remise du prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2018 à ces deux scientifiques. Des anticorps

(→) Voir le Repères de W.H. Fridman et J.L. Teillaud, *m/s* n° 4, avril 2019, page 367

anti-PD-1, anti-PDL-1 et anti-CTLA-4 ont ainsi été développés, faisant émerger le concept « d'inhibiteur de points de contrôle immunitaire » *(Tableau I)*. L'objectif de cette approche est de lever l'inhibition du système immunitaire afin de restaurer une réponse immunitaire efficace contre les cellules tumorales. Ces molécules sont actuellement largement utilisées dans différentes indications *(Tableau II)*.

Cette revue a pour but de dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, en se focalisant sur les deux tumeurs les plus impactées par ceux-ci, le mélanome métastatique et le cancer pulmonaire (non à petites cellules, CPNPC).

Immunothérapie anti-tumorale en oncodermatologie

Le mélanome métastatique est un cancer agressif caractérisé par sa chimiorésistance primaire, et pour lequel peu de ressources thérapeutiques étaient disponibles jusqu'en 2010. Les traitements reposaient sur la chimiothérapie (dacarbazine, fotémustine) avec des résultats médiocres en termes de survie et de tolérance. De nombreux essais ont été réalisés (42 essais entre 1977 et 2005), sans qu'aucun d'entre eux ne montre de réel bénéfice en termes de survie.

La méta-analyse de Korn *et al.* [2] réalisée en 2008 objectivait des progressions très rapides de la maladie avec 86 % de progression à 6 mois, et une médiane de survie (soit la moitié des patients encore vivants) à 6,2 mois, avec 25 % de sujets en vie à un an. Depuis plusieurs décennies, les chercheurs se sont intéressés au rôle de l'immunité dans le mélanome. Une première publication [3] en 1976, relevait déjà une potentielle association entre vitiligo (une maladie de la peau caractérisée par l'apparition de taches blanches et dépigmentées) et régression du mélanome, suggérant un rôle des anticorps dans le contrôle anti-tumoral. Des phénomènes de régression tumorale spontanée avaient également été décrits, renforçant l'idée que l'immunité anti-tumorale pourrait jouer un rôle important dans le contrôle de la maladie.

Du fait de toutes ces données, de nombreuses molécules ou cellules liées au système immunitaire ont été testées pour combattre le mélanome (injections d'interféron alpha, d'interleukine-2, de cellules dendritiques), sans jamais prouver leur efficacité. Seul l'interféron alpha, bénéficiant toujours d'une indication dans le traitement adjuvant du mélanome, a conduit à une augmentation de survie sans récidive, sans pour autant augmenter la survie globale.

L'ipilimumab, première immunothérapie augmentant la survie dans le mélanome métastatique

La première molécule proposée a été l'ipilimumab (un anticorps anti-CTLA-4), qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2011 en deuxième ligne dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), puis en première ligne, en 2014. L'étude ayant prouvé son efficacité [4] évaluait l'ipilimumab en association à la dacarbazine, en comparaison à la dacarbazine seule (chimiothérapie de référence) : une augmentation de la médiane de survie de 9 à 11 mois et une survie à 3 ans de l'ordre de 20 % contre 12 % sous dacarbazine seule ont été alors montrées. Il s'agissait du tout premier essai ayant prouvé une amélioration de la survie des patients dans le mélanome métastatique. Le suivi de cette cohorte de patients a permis de montrer que la survie des patients répondeurs à l'ipilimumab était prolongée, avec l'obtention d'un plateau à partir de 3 ans et une survie de 18,2 % des patients sous ipilimumab contre 8 % sous dacarbazine à 5 ans [5]. L'ipilimumab a donc constitué une première révolution dans le traitement du mélanome, susceptible d'augmenter significativement la survie des malades. Cependant, très rapidement, les anticorps anti PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) ont détrôné l'ipilimumab qui n'est actuellement plus remboursé en monothérapie depuis 2017.

Les anti-PD-1, une efficacité anti-tumorale nettement augmentée

Deux études de phase III ont été menées simultanément : l'étude CheckMate-066 [6] a comparé le nivolumab en première ligne de traitement dans le mélanome métastatique sans mutation du gène *BRAF* à la dacarbazine. Une augmentation de la survie à 1 an des patients traités par nivolumab (72,9 % de survie à 1 an sous nivolumab contre 42,1 % sous dacarbazine) a ainsi été montrée, avec une médiane de survie sans progression augmentée (de 2,2 mois à 5,5 mois) et un net gain du taux de réponse objective (40 % contre 13,9 % sous dacarbazine). L'essai Keynote-006 [7] a évalué le pembrolizumab en comparaison à l'ipilimumab. Il a montré un taux de réponse objective nettement augmenté (de 11 % à 32 %), un gain de survie à 1 an (58 % à 68 %) [8] ainsi qu'une survie clairement augmentée à 3 ans, passant de 39 % sous ipilimumab à 50 % sous pembrolizumab.

La combinaison anti-CTLA-4 et anti-PD-1 : une efficacité augmentée au prix d'effets indésirables auto-immuns sévères

La combinaison de deux inhibiteurs de points de contrôles immunitaires, un anti-CTLA-4 et un anti-PD-1 a par la suite été testée dans l'essai CheckMate-067 [9]. Un gain en termes de survie a été observé avec une médiane de survie non atteinte après 4 ans de suivi (plus de la moitié des patients étaient encore en vie à 4 ans) pour les patients traités par l'association ipilimumab et nivolumab, de 36 mois par nivolumab et de 19 mois avec l'ipilimumab. Le risque de récidive a été réduit de 58 % avec la combinaison des deux immunothérapies en comparaison à l'ipilimumab seul, et le risque de décès de 46 %. Les analyses statistiques

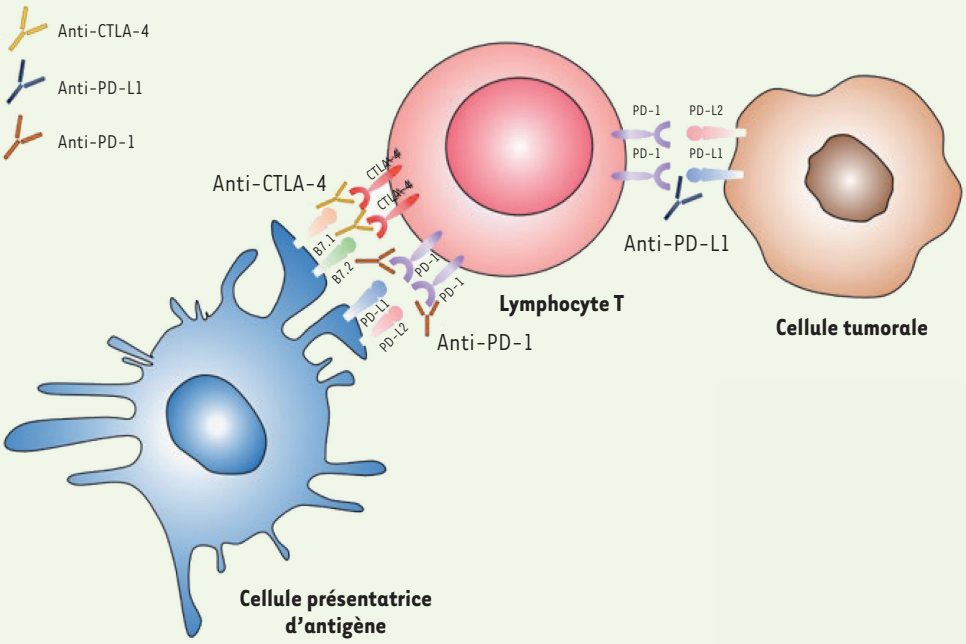

Figure 1. Expression de CTLA-4 et de PD-1 sur les LT activés et fonctions. L'activation lymphocytaire est suivie de l'expression de récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire, CTLA-4 et PD-1, afin d'éviter l'emballement de cette dernière. L'expression de PD-L1 par la cellule tumorale constitue un mécanisme d'échappement au système immunitaire. En bloquant ces récepteurs inhibiteurs, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire restaurent la réponse immunitaire.

n'ont malheureusement pas comparé l'association des deux immunothérapies au nivolumab seul. On observe donc une nette efficacité ; cependant, cette association est moins bien tolérée. On note en effet 59 % d'effets indésirables de grade 3-4 (diarrhées, colites, cytolyse hépatique) contre 22 % sous nivolumab et 28 % sous ipilimumab seuls.

Place de l'immunothérapie dans le traitement adjuvant

L'immunothérapie est donc une arme de choix dans la lutte contre le mélanome métastatique. Il s'agit d'un traitement souvent bien toléré permettant d'imaginer une utilisation en stratégie adjuvante, c'est-à-dire chez des patients ayant un mélanome non métastatique dont la tumeur ou les métastases ont été totalement réséquées. L'essai Keynote-054 [10] a ainsi évalué le pembrolizumab en traitement adjuvant dans les mélanomes de stade III totalement réséqués. Cet essai a montré un gain de survie sans récidive à un an passant de 61 à 75 %, une réduction du risque de récidive de 46 %, avec peu d'effets indésirables. Une autre étude (CheckMate-238) [11] a montré la supériorité du nivolumab face à l'ipilimumab dans cette stratégie adjuvante, avec des survies sans progression augmentant de 60 à 70 % à un an, une réduction du risque de récidive de 35 %, et avec une meilleure tolérance du nivolumab.

Au stade avancé du mélanome, la chirurgie reste parfois une bonne option. Elle est néanmoins souvent complexe, en raison de l'extension de la tumeur. L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en situation néoadjuvante, visant à faire diminuer le volume tumoral avant l'exérèse, est à l'étude chez les patients atteints d'un mélanome de stade III (métastases ganglionnaires uniquement) [12]. Des résultats intermédiaires, qui semblent prometteurs, ont été publiés sur un petit échantillon de patients. La combinaison ipilimumab + nivolumab a conduit à un taux de réponse objective de 73 % dont 45 % de réponse complète, contre 25 % sous nivolumab seul avec 25 % de réponse complète. L'association semble donc efficace, mais au prix d'une toxicité importante (73 % de toxicités de grade 3).

Immunothérapie anti-tumorale en oncologie thoracique

Avec près de 50 000 nouveaux cas par an en France, le cancer du poumon est le 2e cancer le plus fréquent (tous sexes confondus), et le plus péjoratif, avec près de 31 000 décès en 2017 en France. Ce mauvais pronostic est principalement lié à un diagnostic à un stade d'extension localement avancé ou métastatique, ne permettant pas généralement un traitement à visée curative. L'appellation générale de « cancer pulmonaire » recouvre des pathologies variées dont la prise en charge et le pronostic sont différents. Le type le plus fréquent (plus de 80 % des cas) est celui des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) où l'on distingue principalement deux sous types histologiques : les CPNPC épidermoïdes et les CPNPC non-épidermoïdes, ces derniers étant majoritaires (2/3 des CPNPC).

De longue date et jusqu'à très récemment, le traitement standard de ces patients porteurs d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, reposait sur une chimiothérapie combinant un sel de platine et un agent cytotoxique de 3e génération (pémétrexed, docétaxel, etc.),

Molécule	Isotype	Cible
Nivolumab (Opdivo®)	IgG4	PD-1
Pembrolizumab (Keytruda®)	IgG4	PD-1
Cémiplimab (Libtayo®)	IgG4	PD-1
Atézolizumab (Tecentriq®)	IgG1	PD-L1
Durvalumab (Imfinzi®)	IgG1	PD-L1
Avélumab (Bavencio®)	IgG1	PD-L1
Ipilimumab (Yervoy®)	IgG1	CTLA-4
Trémélimumab	IgG2	CTLA-4

Tableau I. ***Molécules inhibitrices des points de contrôle immunitaire et leurs cibles.***

associée, dans certains cas pour les carcinomes non-épidermoïdes, à des anticorps anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor ;* bévacizumab) [13]. L'efficacité de ce traitement reste modeste, avec une survie globale médiane de 12 à 18 mois pour les patients porteurs d'un CPNPC métastatique.

Une grande avancée a eu lieu dans les années 2000, avec la mise en évidence d'altérations génétiques au sein des cellules tumorales, dont certaines sont directement responsables de la croissance tumorale à travers la formation de protéines anormales : on parle alors d'addiction oncogénique. Cependant, bien que de nombreuses altérations moléculaires soient désormais connues, des traitements spécifiques (thérapies ciblées) ne sont disponibles que pour quelques-unes d'entre elles. Si ces traitements sont efficaces, ils ne concernent finalement qu'un nombre restreint de patients (environ 15 %) [14].

En revanche, le développement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires concerne la majorité des patients porteurs d'un CPNPC, et a permis d'élargir les options thérapeutiques et d'espérer des survies prolongées.

CPNPC métastatiques : l'immunothérapie en monothérapie

Depuis 2015, le nivolumab, un anticorps anti-PD-1, est autorisé après échec d'un traitement de première ligne [15] pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC, épidermoïde ou non épidermoïde, de stade métastatique, quel que soit le taux d'expression tumorale de PD-L1 [16,17]. En effet, face au docétaxel, chimiothérapie standard dans cette indication pour ces deux sous classes de CPNPC, le taux de réponse au traitement plus élevé sous nivolumab (de l'ordre de 20 %, contre 10 % environ pour la chimiothérapie seule). La survie globale médiane a été allongée de 3 mois chez les patients traités par nivolumab par rapport à ceux ayant été traités par chimiothérapie. Ce bénéfice existait pour tous les patients quel que soit le taux d'expression tumorale de PD-L1, mais il était encore plus marqué chez les patients porteurs d'un CPNPC non épidermoïde, avec un haut niveau d'expression tumorale de PD-L1 (expression supérieure à 10 %), avec une survie globale médiane de 19,9 mois, soit le double par rapport à celle obtenue avec le docétaxel, et un risque de décès réduit de 60 % [17]. Le suivi à long terme permet de montrer que 15 % des patients traités par nivolumab sont vivants à 4 ans de traitement, contre seulement 5 % des patients traités par docétaxel [17].

L'atézolizumab, un anticorps anti-PD-L1, est également autorisé en France en deuxième ligne (ou plus) de traitement chez les patients porteurs d'un CPNPC épidermoïde et non-épidermoïde, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, selon les données de l'étude OAK [18]. Ces données montrent que la survie globale médiane est plus élevée chez les patients traités par l'atézolizumab (15,7 mois) que chez ceux traités par chimiothérapie standard (10,3 mois). Si le taux de réponse est similaire dans chaque groupe (de l'ordre de 15 %), la durée médiane de réponse au traitement s'est révélée être plus longue sous atézolizumab (16,3 mois) que sous chimiothérapie standard (6,2 mois).

Un autre anticorps spécifique de PD-1, le pembrolizumab, est également autorisé en monothérapie, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, chez les patients porteurs d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, si le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est supérieur ou égal à 1 %. En effet, l'étude Keynote-010 [19] comparant le pembrolizumab au docétaxel a montré un bénéfice significatif sur la survie globale du traitement par pembrolizumab : la survie globale médiane est allongée d'environ 2 mois dans le groupe traité par cet anticorps par rapport à celui traité par docétaxel (10,4 mois contre 8,5 mois). Une fois encore, ce bénéfice s'est avéré être plus marqué pour les patients dont les cellules tumorales expriment fortement PD-L1 (exprimé par plus de 50 % des cellules), avec une survie globale nettement allongée dans le groupe traité par pembrolizumab par rapport au docétaxel : 14,9 mois contre 8,2 mois.

Le pembrolizumab en monothérapie a également été autorisé dès la première ligne [20] chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique, quel que soit le type histologique, non éligibles à un traitement par thérapie ciblée, à la condition que 50 % ou plus des cellules tumorales expriment le marqueur PD-L1, ce qui représente environ 25 à 30 % des patients. Dans cette population de patients (données de l'essai Keynote-024), le pembrolizumab a montré un gain impressionnant de survie globale (30 mois contre 14 mois dans le bras contrôle « chimiothérapie standard à base de sels de platine »), avec des réponses prolongées au pembroli-

GLOSSAIRE

Adjuvant : la stratégie de traitement adjuvant consiste à administrer un traitement anti-néoplasique alors que l'ensemble de la tumeur a été retirée (chirurgicalement, ou par radiothérapie) et que celle-là n'est plus détectable. En effet, malgré une chirurgie complète, certaines cellules peuvent avoir échappé au traitement et ne sont malgré tout pas visibles lors des examens de bilans biologiques ou radiologiques. Ce traitement vise à détruire ces cellules et à prévenir la survenue de récidive.
Grades des effets indésirables : cotation selon le CTCAE (*common terminology criteria for adverse event*) permettant de préciser l'importance des toxicités en 5 grades : 1 (légère, n'affectant pas l'activité quotidienne), 2 (modérée, perturbant les activités quotidiennes), 3 (sévère, empêchant les activités quotidiennes), 4 (très sévère, menaçant le pronostic vital), 5 (décès).
Hyperprogression : taux de croissance tumorale 2 fois supérieur à celui avant immunothérapie.
Médiane de survie : période de temps suivant le diagnostic ou le traitement au bout de laquelle la moitié des individus sont décédés, l'autre moitié étant encore vivante. Par exemple, lorsqu'on parle d'une survie médiane de 12 mois, 50 % des personnes malades seront encore en vie à 12 mois du diagnostic ou du traitement de la maladie.
Médiane de survie sans progression : période de temps suivant le diagnostic ou le traitement au bout de laquelle la moitié des individus ont présenté une progression de la maladie, l'autre moitié étant encore contrôlée sous traitement.
Néo-adjuvant : la stratégie de traitement néo-adjuvant consiste à administrer un traitement anti-néoplasique avant une chirurgie ou une radiothérapie. Le but est de réduire la masse tumorale, afin de proposer une chirurgie moins lourde, ou d'augmenter l'efficacité d'une radiothérapie.
Réponse complète : disparition complète de la tumeur sous traitement : les analyses biologiques et l'imagerie ne détectent plus de tumeur.
Réponse partielle : diminution de la tumeur de plus de 30 %, mais celle-là encore détectable.
Survie sans récidive/sans progression : période de temps entre le début du traitement et la récidive ou le début de progression de la maladie.
Survie globale : période de temps entre l'entrée du patient dans l'étude jusqu'au décès.
Taux de réponse objective : pourcentage des patients présentant une réponse objective de la tumeur, qu'elle soit partielle (diminution de la taille tumorale) ou complète (disparition de la tumeur).

zumab chez environ 30 % des patients. De plus, le taux de réponse était plus élevé dans le bras pembrolizumab par rapport au bras chimiothérapie (45 % *vs* 28 %) [21].

L'essai Keynote-042 a comparé le pembrolizumab à la chimiothérapie classique chez des patients dont le taux d'expression tumorale de PD-L1 était plus faible (supérieur ou égal à 1 %). Chez les patients exprimant fortement PD-L1 (plus de 50 %) sur leur tumeur, les résultats se sont révélés concordants avec ceux de l'étude Keynote-024. En revanche, chez des patients présentant un taux d'expression tumorale de PD-L1 compris entre 1 % et 50 %, aucun bénéfice en termes de survie globale (13,4 *vs* 12,1 mois) ou de survie sans progression médiane n'a été observé [22]. L'analyse des courbes de survie des patients des deux bras de l'étude, pour chaque seuil d'expression de PD-L1, suggère même que l'utilisation de l'immunothérapie en monothérapie en première ligne pourrait être délétère chez certains patients (correspondant à une « hyperprogression », soit une croissance tumorale anormalement rapide sous traitement). Si l'intérêt d'une monothérapie par pembrolizumab a été démontré pour les patients porteurs d'un CPNPC métastatique exprimant PD-L1 à au moins 50 %, ce traitement reste discutable pour les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 entre 1 et 50 %. Le seuil minimal d'expression de PD-L1, actuellement fixé à 50 %, a été discuté dans de petites séries rétrospectives « en vraie vie » [23] : dans cette étude, pour un seuil d'expression tumorale de PD-L1 fixé à 75 %, puis à 90 %, le taux de réponse au traitement par pembrolizumab et la survie globale apparaissent meilleurs que pour les patients dont le taux d'expression tumorale de PD-L1 était inférieur à ces seuils. La population susceptible de tirer le meilleur bénéfice du traitement n'est donc pas encore clairement définie. Actuellement, pour les patients présentant un seuil d'expression tumorale de PD-L1 entre 1 et 50 %, les options thérapeutiques s'orientent plutôt vers des associations immunothérapie/chimiothérapie.

CPNPC métastatiques : association à la chimiothérapie

L'intérêt d'une association entre inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et chimiothérapie repose sur la capacité de certains agents cytotoxiques à engendrer ou à faciliter une réponse immunitaire en déclenchant une mort cellulaire immunogène. Ce type d'association permettrait d'améliorer le taux de réponse par rapport à des traitements séparés, et de limiter le risque d'échec thérapeutique sous immunothérapie, en particulier de limiter le phénomène d'hyperprogression, qui a été rapporté chez quelques patients traités par ces inhibiteurs. La combinaison pembrolizumab-chimiothérapie standard adaptée à chaque sous-type histologique dispose d'une AMM depuis septembre 2018, en première ligne dans le traitement de CPNPC métastatique épidermoïde (essai Keynote-407 [24]) et non-épidermoïde (essai Keynote-189 [25]), quel que soit le taux d'expression tumorale de PD-L1. Ces études ont en effet mis en évidence des taux de réponse au traitement signifi-

Nivolumab	En monothérapie	- Mélanome non résécable ou métastatique - Mélanome de stade III ou IV après résection complète (situation adjuvante) - Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab védotine - CPNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure - Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après chimiothérapie (sels de platine) - Cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, après chimiothérapie (sels de platine) - Carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.
	En association à :	Ipilimumab : 1re ligne : - carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable - mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (actuellement non remboursé)
Pembrolizumab	En monothérapie	- Mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, après résection complète - Lymphome de Hodgkin classique : en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab védotine (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. - Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après chimiothérapie à base de sels de platine ou en 1ligne si inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et si expression de PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)≥ 10 - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique ; PD-L1 ≥ 50 %, après chimiothérapie (sels de platine) - CPNPC métastatique PD-L1 ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK - CPNPC localement avancé ou métastatique ; PD-L1 ≥ 1 %
	En association à :	- Pémétrexed et sel de platine : CPNPC métastatique non-épidermoïde sans mutations d'EGFR ou d'ALK - Carboplatine et paclitaxel / nab-paclitaxel : CPNPC métastatique épidermoïde.
Cémiplimab	En monothérapie	- Carcinome épidermoïde avancé en 2° ligne ou si contre-indication à une chimiothérapie par sel de platine (Autorisation temporaire d'utilisation, ATU)
Atézolizumab	En monothérapie	- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou si inéligibles au cisplatine et si PD-L1 tumoral ≥ 5 % - CPNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure_
	En association à :	- Bévacizumab, paclitaxel et carboplatine : en 1re ligne si CPNPC non épidermoïde métastatique. après échec des thérapies ciblées appropriées si EGFR muté ou réarrangement ALK - Carboplatine, étoposide : 1re ligne si cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu - Nab-paclitaxel ou au paclitaxel : cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable, PD-L1 ≥ 1% (ATU)
Durvalumab	En monothérapie	- CPNPC localement avancé, non opérable ; PD-L1≥ 1%, stables après une chimio-radio-thérapie à base de platine
Avélumab	En monothérapie	- Carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte après échec ou contre-indication à la chimiothérapie
Ipilimumab	En monothérapie	- Mélanome avancé non résécable ou métastatique (actuellement non remboursé)
	En association à :	- Nivolumab : mélanome avancé non résécable ou métastatique non muté BRAF en l'absence de métastase cérébrale

Tableau II. *Indications des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (juillet 2019).*

cativement plus élevés dans les groupes traités par pembrolizumab-chimiothérapie standard par rapport aux groupes chimiothérapie seule. Les données de survie sont, dans chaque étude, en faveur du bras pembrolizumab-chimiothérapie : le risque de décès est réduit de 35 à 50 % selon le sous-type observé, et la survie globale est significativement allongée.

Chez les patients avec un CPNPC métastatique et une expression de PD-L1 faible, nulle ou inconnue, l'association chimiothérapie-immunothérapie semble donc s'imposer comme le traitement standard de première ligne. L'atézolizumab, est également à l'essai en première ligne en association à une chimiothérapie standard adaptée au type histologique concerné : essai IMpower131 pour les CPNPC épidermoides [26] et essai IMpower132 pour les CPNPC non épidermoïdes [27]. Dans chaque étude, un bénéfice de survie sans progression modeste mais significatif a été observé pour l'association atézolizumab-chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (gain de l'ordre de 1 à 2 mois selon le sous-type considéré) sans, pour l'instant, de bénéfice significatif en survie globale.

L'association atézolizumab-bévacizumab-chimiothérapie est indiquée depuis février 2019 [28] en première ligne pour le traitement pour les patients porteurs d'un CPNPC non épidermoïde, et pour les patients porteurs d'une addiction oncogénique, après échec des thérapies ciblées, selon les données de l'essai IMpower150 [29]. Cette étude a testé, comme biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie, non pas le taux d'expression tumorale de PD-L1 seul, mais un critère composite : la signature génique de l'activation lymphocytaire (T effecteur, *Teff*) composée du taux d'expression d'ARN messager de trois gènes codants : PD-L1, CXCL9 (une chimiokine induisant la synthèse d'interféron gamma [IFN-γ]) et l'IFN-γ, une cytokine immunostimulante [30,31]. Cette signature permettrait d'évaluer l'expression de PD-L1 et le type d'immunité présente dans le microenvironnement tumoral avant le traitement.

Les résultats ont montré un bénéfice sur la survie globale pour le groupe atézolizumab-bévacizumab-chimiothérapie standard par rapport au groupe bévacizumab-chimiothérapie standard pour tous les patients, quel que soit le score immunologique « Teff », le taux d'expression de PD-L1, et la présence ou non d'une addiction oncogénique [30].

De plus, chez tous les patients inclus, hormis ceux présentant une addiction oncogénique, la médiane de survie sans progression était meilleure avec l'association atézolizumab-bévacizumab-chimiothérapie (groupe ABCP) par rapport à l'association bévacizumab-chimiothérapie (groupe BCP), le risque de progression de la maladie tumorale sous traitement étant réduit de 40 %. Cette supériorité est encore plus marquée chez les patients ayant une signature génique de l'activation lymphocytaire élevée. En revanche, chez les patients présentant une signature d'activation lymphocytaire faible, aucun bénéfice sur la survie sans progression n'est apporté par l'ajout de l'atézolizumab à l'association bévacizumab-chimiothérapie.

CPNPC métastatiques : associations d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

L'intérêt d'une association d'un anticorps anti-CTLA-4 à un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 semble pertinente, en inhibant les deux principaux points de contrôle immunitaire. Ainsi, l'essai CheckMate 227 a évalué l'intérêt d'une association ipilimumab-nivolumab, *versus* une chimiothérapie standard ± nivolumab, en première ligne, chez des patients atteints d'un CPNPC et distingués selon les sous-types histologiques de CPNPC, le taux d'expression de PD-L1 et la charge mutationnelle[1], testée comme biomarqueur prédictif de réponse au traitement [32]. Cette étude est toujours en cours, mais les premiers résultats montrent une médiane de survie sans progression plus longue dans le bras ipilimumab-nivolumab par rapport au bras chimiothérapie standard, avec un taux de réponse supérieur (45 % contre 27 %) chez les patients avec une charge mutationnelle tumorale élevée (plus de 10 mutations par mégabase) [32].

CPNPC localement avancés : traitements en situation adjuvante

Depuis juillet 2018, le durvalumab a une AMM pour un traitement de consolidation durant un an, après chimio-radiothérapie concomitante dans les stades localement avancés inopérables [33,34]. De nombreux autres essais sont en cours, pour évaluer les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en situation adjuvante.

Autres types de cancers thoraciques

Pour les autres types de cancers thoraciques, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire semblent pouvoir influencer le pronostic globalement sombre des patients de manière variable.

Dans le cancer pulmonaire à petites cellules (CPC), une étude de phase III [35] a montré une supériorité de l'association atézolizumab-chimiothérapie (carboplatine et étoposide) face à la chimiothérapie seule, dès la première ligne de traitement : le gain de survie globale médiane était d'environ 2 mois. Cependant, le taux de réponse au traitement et la durée médiane de réponse étaient similaires dans les deux groupes.

Dans le mésothéliome pleural malin (MPM), les options en seconde ligne et au-delà, très limitées en l'absence de standard thérapeutique, bénéficient aussi d'une révolution grâce aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, notamment les anticorps anti-PD-1 en monothérapie (pembrolizumab, nivolumab) seuls ou en association avec les anticorps anti-CTLA-4 (nivolumab-ipilimumab)

[1] La charge mutationnelle (*tumor mutational burden*, TMB) est une mesure du nombre de mutations portées par l'ADN tumoral. Cette mesure n'est, à ce jour, ni standardisée ni validée comme biomarqueur prédictif de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

[36,37]. Ces nouvelles options ont été validées aux États-Unis par les recommandations du *National comprehensive cancer network* (NCCN) et par une AMM au Japon pour le nivolumab [38,39], mais sont en attente d'une AMM en France pour cette indication. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont aussi en cours d'évaluation en première ligne de traitement du MPM inopérable : seuls (nivolumab-ipilimumab) dans l'essai CA209-743, ou en association avec la chimiothérapie standard par platine et pémétrexed (pembrolizumab dans l'essai IND227-IFCT ou durvalumab dans l'essai DREAM) [40].

Conclusion

L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients atteints de mélanome ou de CPNPC métastatiques. Les indications de ces molécules tendent aujourd'hui à s'étendre, notamment dans les carcinomes mammaires triples négatifs et certains cancers digestifs. D'autres cibles sont à l'étude, comme la protéine LAG-3, elle aussi inhibitrice de la réponse immunitaire, et de nouvelles stratégies de combinaison se développent, notamment avec les thérapies ciblées, d'autres immunothérapies (thérapies cellulaires, etc.), ou en combinaison à la radiothérapie, afin d'obtenir un potentiel effet à distance de l'irradiation, dit « effet abscopal ». Ces associations pourraient cependant majorer le risque de toxicités potentielles, déjà observables sous immunothérapie, et justifiant l'organisation d'équipes expertes pluridisciplinaires pour leur prise en charge. De nombreuses questions restent en suspens, concernant l'optimisation des séquences thérapeutiques, la durée optimale de traitement ou encore la validation de marqueurs prédictifs de réponse au traitement. ◊

SUMMARY

The revolution of immuno-oncology therapy: review of immune checkpoint inhibitors efficacy

Immunotherapy represents a major paradigm shift, as the treatment no longer directly targets tumor cells, but the patient him/herself, in order to restore an effective anti-tumor immunity. This article illustrates the growing place of immune checkpoint inhibitors in the available therapeutic options, by focusing on two cancers with poor outcome: metastatic melanoma and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), against which Immune checkpoints inhibitors now occupy a central place. Many questions remain unresolved, such as the search for markers predicting a good response to treatment, which would allow the selection of responder patients. Numerous trials are in progress, evaluating the relevance of these new molecules at earlier stages of the disease (adjuvant and neoadjuvant strategies) and their place in combined strategies (associated with chemotherapy, targeted therapies, and other types of immunotherapy). ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull Cancer (Paris)* 2016 ; 103 : S122-6.
2. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, *et al.* Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 527-34.
3. Gregor RT. Vitiligo and malignant melanoma: a significant association? *South Afr Med J* 1976 ; 50 : 1447-9.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2517-26.
5. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, *et al.* Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1191-6.
6. Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 320-30.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2521-32.
8. Schachter J, Ribas A, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (Keynote-006). *Lancet* 2017 ; 390 : 1853-62.
9. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1480-92.
10. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1789-801.
11. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1824-35.
12. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, *et al.* Publisher correction: neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1942.
13. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, *et al.* NCCN guidelines insights: non–small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 ; 14 : 255-64.
14. Duruisseaux M, Berghmans T. Évolution et révolution dans la prise en charge systémique des cancers du poumon. La nouvelle place des immunothérapies. *Rev Mal Respir* 2018 ; 35 : 101-2.
15. OPDIVO : indications en France en août 2019. Paris : ANSM, 2019.
16. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 123-35.
17. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1627-39.
18. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 255-65.
19. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (Keynote-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 1540-50.
20. KEYTRUDA : indications en France en juin 2019. Paris : ANSM, 2019.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1823-33.
22. Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 Keynote-042 study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : LBA4.
23. Jimenez Alguilar E, Gainor J, Kravets S, *et al.* MA04.05 outcomes in NSCLC patients treated with first-line pembrolizumab and a PD-L1 TPS of 50-74% vs 75-100% or 50-89% vs 90-100%. *J Thorac Oncol* 2018 ; 13 : S367-8.
24. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2040-51.
25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2078–92.

RÉFÉRENCES

26. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, *et al.* IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : LBA9000.

27. WCLC 2018. *IMpower132: Atezolizumab plus carboplatin and pemetrexed in stage IV nonsquamous NSCLC*. The ASCO Post, 2019.

28. TECENTRIQ : indications en Europe en août 2019. Amsterdam : European Medicines Agency, 2019.

29. Ryu R, Ward KE. Atezolizumab for the first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): current status and future prospects. *Front Oncol* 2018 ; 8.

30. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 9002.

31. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2288-301.

32. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2093-104.

33. IMFIZI : indications en Europe en août 2019. Amsterdam : European Medicines Agency, 2018.

34. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2342-50.

35. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, *et al.* First-line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2220-9.

36. Alley EW, Katz SI, Cengel KA, *et al.* Immunotherapy and radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2017 ; 6 : 212-219.

37. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, *et al.* Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 239-53.

38. Forde PM, Scherpereel A, Tsao AS. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2019 ; 20 : 18.

39. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, *et al.* NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018 ; 16 : 807-21.

40. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, *et al.* Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : e161-72.

41. Fridman WH, Teillaud JL. De la traversée du désert au prix Nobel de Physiologie ou Médecine décerné à James Allison et Tasuku Honjo : la longue marche de l'immunothérapie des cancers - Entretien avec Wolf Hervé Fridman. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 367-73.

TIRÉS À PART
M. Dubois

m/s médecine/sciences

Lieu privilégié d'écriture pour des chercheurs et cliniciens-chercheurs reconnus au plan international..., mais aussi pour les jeunes scientifiques et médecins en formation.

Éditoriaux, Synthèses, Nouvelles et Dossiers techniques : une information scientifique et médicale intelligible, précise et mise en perspective.

Des analyses et débats sur l'Histoire de la médecine et de la biologie, un regard critique sur les retombées diagnostiques et thérapeutiques des dernières avancées et leurs dimensions éthiques dans les Forums, Chroniques et Perspective/Horizons.

Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des schémas et tableaux synthétiques et lisibles, des données chiffrées, une bibliographie utile, afin qu'aucun fait biologique et médical ne vous échappe.

médecine/sciences est indexé dans ***PubMed/Medline****, Current Contents, série Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica PASCAL CABS BIOSIS*

Pour recevoir un numéro de *m/s* gratuitement inscrivez-vous sur
www.medecinesciences.org