Mises au point interactives – Cancérologie cutanée

A. DE MASSON
Service de Dermatologie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique-hôpitaux de Paris ; Université Paris-Cité ; INSERM UMRS 976, *Human Immunology, Pathophysiology and Immunotherapy*, Institut de recherche Saint-Louis.

Bases fondamentales de l'immunothérapie

Historique

Le concept d'immunosurveillance est né en 1909, quand Paul Ehrlich émet l'hypothèse que le système immunitaire de l'hôte peut prévenir le développement de tumeurs. Cette hypothèse a ensuite été longtemps abandonnée. En 1953, Gross et Foley montrent l'efficacité contre les sarcomes d'une vaccination avec des extraits de tumeur chez la souris. En 1970, Burnet formule l'hypothèse que des néoantigènes tumoraux induisent une réaction immunitaire.

Il faudra attendre le début des années 2000, avec les modèles murins génétiquement modifiés, pour que Robert Schreiber démontre, en 2001, dans un modèle de sarcome induit par le méthylcholanthrène, que l'immunodéficience favorise la croissance des tumeurs [1]. Chez l'homme, les trithérapies antirétrovirales permettent alors d'observer l'augmentation d'incidences de cancers chez les patients atteints du VIH, à long terme et chez les transplantés d'organes, grâce au succès des immunosuppresseurs et des greffes d'organes.

En 2002, l'équipe de Robert Schreiber développe le concept des trois phases de l'immunosurveillance : élimination-équilibre-échappement [2]. Ainsi, dans le modèle du sarcome induit par le méthylcholanthrène, les souris présentant une absence de lymphocytes B, T et NKT en raison d'une déficience du gène RAG2, ainsi que les souris présentant une déficience de la signalisation de l'interféron gamma présentaient une augmentation de la croissance des tumeurs. Cela montre l'importance du système immunitaire dans le contrôle du développement tumoral.

En même temps, les études montraient que chez les patients immunodéprimés, tels que les greffés rénaux, les cancers notamment viro-induits tels que la maladie de Kaposi, des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale ou des muqueuses génitales sont augmentés. À la fin du siècle dernier, les premières études du microenvironnement tumoral montraient également que la présence de lymphocytes infiltrant les tumeurs était un facteur indépendant de survie pour le mélanome de stade clinique précoce. Au début des années 2000, les études de Jerôme Galon et Franck Pagès montraient également que, dans le cancer du côlon, la présence d'une forte densité de cellules CD45RO+ était associée à la survie [3]. C'est ainsi que, en 2011, dans l'article de référence de Cell, "Hallmarks of Cancer", apparaît la capacité du cancer à éviter la destruction par le système immunitaire [4].

Les phases de la réponse immune antitumorale

La réponse immunitaire antitumorale débute par la mort cellulaire immunogène. Elle induit un relargage d'antigènes tumoraux ainsi que l'apparition de signaux de danger. Ceci favorise la présentation des antigènes tumoraux par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) aux lymphocytes T. Cette présentation induit l'activation des lymphocytes T, qui vont ensuite converger vers le site tumoral et infiltrer les tumeurs. Les cellules tumorales sont alors reconnues par les lymphocytes T, qui peuvent les détruire.

La peau est fortement infiltrée par des cellules immunitaires, y compris les cellules de Langerhans dans l'épiderme, les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les cellules dendritiques du derme et les lymphocytes T. Les kératinocytes et les fibroblastes participent également à la réponse immunitaire. Il a été estimé que 20 milliards de lymphocytes T résident dans la surface cutanée d'un adulte, soit presque deux fois plus que ceux présents dans la circulation [5].

Au moment de la présentation de l'antigène par la CPA aux lymphocytes T, trois signaux sont impliqués : la présentation de l'antigène lui-même par le biais du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), exprimé par la CPA pour l'antigène ; le deuxième signal de costimulation, par exemple l'interaction entre CD28 sur les lymphocytes T et CD80/CD86 sur la CPA ; les cytokines inflammatoires relarguées par la suite par la CPA.

CTLA4 interagit avec CD80/CD86 et entre en compétition avec CD28 pour la liaison à CD80/CD86 sur la cellule présentatrice d'antigène. CTLA4, lorsqu'il est engagé, induit un signal de costimulation négative pour les lymphocytes T. Ainsi, les anti-CTLA4, notamment l'ipilimumab, bloquent l'engagement de CD40 et permettent d'activer les lymphocytes T. Ce sont les premières immunothérapies utilisées dans le mélanome.

Le récepteur PD-1 est également un récepteur de costimulation inhibiteur présent à la surface des lymphocytes T. Lorsqu'il se lie avec le ligand PD-L1 exprimé sur la cellule tumorale, il induit

Mises au point interactives – Cancérologie cutanée

un signal de costimulation négatif pour les lymphocytes T. Ainsi, les anti-PD-1, tels que le pembrolizumab ou le nivolumab, empêchent l'engagement de ce récepteur et activent la cellule T. De nombreux anticorps monoclonaux inhibiteurs de ce profil ont été développés. Le relatlimab, anti-LAG-3, a démontré son efficacité en combinaison avec le nivolumab dans le mélanome. Les anti-PD1 ou PD-L1 sont également utilisés dans de nombreux cancers cutanés. Ils sont efficaces dans la maladie de Kaposi, mais également dans les carcinomes épidermoïdes et basocellulaires, ainsi que dans le carcinome à cellules de Merkel. En effet, les cancers cutanés sont fréquemment fortement mutés et/ou porteurs de néoantigènes d'origine virale. Dans le cas des cancers viro-induits tels que la maladie de Kaposi ou le carcinome de Merkel viro-induit, et il a été montré que cette charge mutationnelle corrèle avec la présence d'un grand nombre de néo-antigènes, ce qui favorise la réponse à l'immunothérapie du cancer [6].

Immunothérapie au-delà des anticorps inhibiteurs ou antagonistes tels que les anti-PD-1

Il existe également des anticorps, dits "déplétants", qui détruisent la cellule exprimant l'antigène ciblé. Cela se fait généralement par le biais de l'*antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) des anticorps, qui implique les lymphocytes NK. En effet, l'engagement du récepteur Fc gamma récepteur 3 à la surface des lymphocytes NK par le fragment Fc de l'anticorps thérapeutique induit l'activation du lymphocyte NK, conduisant à la lyse de la cellule tumorale. Le mécanisme de l'ADCP fait intervenir les macrophages et l'engagement de leurs récepteurs aux fragments Fc par le fragment Fc de l'anticorps thérapeutique, induisant la phagocytose de la cellule tumorale. Certains anticorps agissent également par activation du complément. Ces anticorps déplétants sont utilisés notamment en hémato-oncologie, mais aussi dans les cancers solides.

De plus, il existe aujourd'hui des anticorps conjugués à des molécules de chimiothérapie, tels que le brentuximab vedotin, utilisé dans les lymphomes T cutanés exprimant CD30. Lorsque l'anticorps anti-CD30 est internalisé par la cellule cible exprimant l'antigène CD30, il induit le relargage d'une molécule de chimiothérapie, provoquant ainsi l'apoptose de la cellule cible.

Sont également développés les *bi-specific T-cell engagers* (BiTEs), tels que les anti-CD19/CD3. Ils engagent à la fois l'antigène tumoral CD19 sur les lymphocytes B tumoraux (cellule cible) et le récepteur CD3 des lymphocytes T (cellule effectrice), provoquant une réponse immunitaire ciblée.

Il est important de mentionner l'avènement de la thérapie cellulaire avec les *chimeric antigenic receptor T-cells* (CAR-T *cells*), qu'elles soient autologues ou allogéniques. Ces lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour reconnaître un antigène tumoral spécifique et s'activer fortement lorsqu'ils se lient à cet antigène. Ils sont autorisés dans le traitement de certaines hémopathies malignes comme les lymphomes B, la leucémie aiguë lymphoblastique B, le myélome, et sont en développement pour de nombreuses autres hémopathies, ainsi que dans divers cancers solides et maladies inflammatoires.

L'immunothérapie antitumorale est donc un champ dynamique qui occupe un espace croissant dans la prise en charge thérapeutique de nos patients atteints de cancers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT *et al.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*, 2001;410:1107-1111.
2. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*, 2004;22:329-360.
3. Pagès F, Berger A, Camus M *et al.* Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2005;353:2654-24-666.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011;144:646-674.
5. Clark RA, Chong B, Mirchandani N *et al.* The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*, 2006;176:4431-4439.
6. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, 2015;348:69-74.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.