

D'après une communication de

Diane DAMOTTE

Professeur des Universités
– Praticien Hospitalier.**Expertise :**Pathologie thoracique,
hématopathologie,
immunologie.**Déclaration publique
d'intérêts :**

Aucun.

Correspondance :Service de Pathologie
Cochin
Centre de Recherche
des Cordeliers
Faculté de Médecine et
Université Paris Descartes
diane.damotte@cch.
aphp.fr

Déterminer le statut PD₁/PDL₁

Le CBNPC est de mauvais pronostic en raison de sa faible sensibilité aux chimiothérapies conventionnelles. On n'observe seulement 15 % de réponse histologique. D'où la nécessité de rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques visant la cellule tumorale et d'effectuer de nombreux tests moléculaires à la recherche de mutations. Cela soulève le problème critique de la préservation du précieux matériel tumoral.

Pourquoi s'intéresser à l'axe PD₁ et PDL₁?

Du point de vue clinique, cet intérêt s'explique par l'annonce de nouvelles armes thérapeutiques prometteuses, rendant donc essentielle l'identification des bons répondeurs.

Du point de vue biologique, cibler cet axe signifie explorer l'interaction entre la cellule tumorale et son environnement immunitaire ; c'est un domaine de recherche captivant.

Quel en est le schéma au niveau de la cellule tumorale ? Au sein d'un tissu tumoral, on peut identifier des cellules immunitaires éparpillées au sein de la tumeur et localisées autour, illustrant clairement les interactions entre les cellules tumorales et immunitaires.

On sait reconnaître aujourd'hui la valeur pronostique des

populations immunitaires présentes au voisinage de la cellule tumorale ; ainsi une densité élevée de CD8 et de cellules dendritiques matures est de bon pronostic car elle reflète l'organisation d'une bonne réponse immunitaire antitumorale, et ce même dans les stades tardifs.

Comment interpréter la croissance tumorale en présence de cellules immunitaires au contact des cellules tumorales ? L'hypothèse est celle d'une immunosuppression et l'enjeu est aujourd'hui d'en déterminer les facteurs responsables.

Quatre voies ont été identifiées pour médier l'immunosuppression :

- la voie des familles B7 (PD1/PDL1, CTLA4) ;
- la voieIDO : voie majeure de la tolérance materno-fœtale ;
- Tregs : population présente dans les tumeurs ;
- anergie intrinsèque : liée à l'absence ou diminution des molécules de co-stimulation (CD28 et ligands B7-1 et B7-2) qui sont downrégulées dans les cellules tumorales et APC.

Il y a une reconnaissance mutuelle entre la cellule tumorale et la cellule immunitaire. La cellule tumorale exprime MHC classe I et classe II, ainsi que PDL1 et pourrait induire une immunosuppression de la réponse immunitaire.

La cellule présentatrice antigénique déploie de nombreux moyens d'adaptation pour moduler la réponse (figure 1).

L'intérêt des thérapies ciblées

Une sélection de molécules clés de la réponse immunitaire sur lesquelles des thérapies ciblées peuvent agir met en avant l'intérêt de deux molécules impliquées dans l'immunomodulation, bloquant PDI/PDL1 ou CTLA-4⁽¹⁾. Elles sont actuellement en essais thérapeutiques de phase II ou III.

Les études de phasage ont mis en évidence un bénéfice d'administration de ces molécules immunomodulatrices après la chimiothérapie.

Comment prédire les bons répondeurs à ces nouvelles thérapies immunomodulatrices ?

Certains marqueurs tumoraux pourraient indiquer une sensibilité comme le suggère une publication montrant une prédominance de l'expression de PDL1 en immunohistochimie chez les patients mutés EGFR. Quel sera le meilleur biomarqueur prédictif de la réponse aux thérapies ciblant la voie PD1/PDL1⁽²⁾ ?

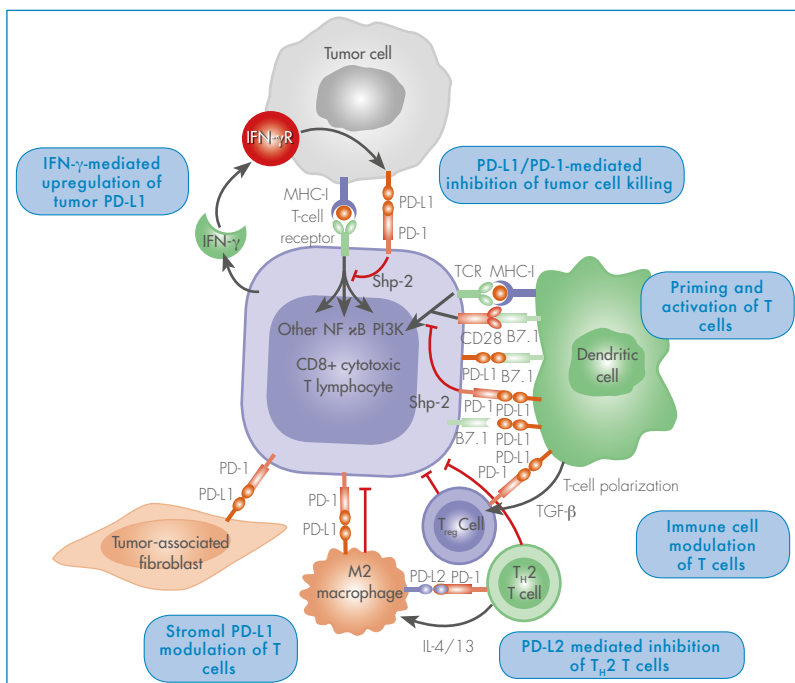


Figure 1 : Interaction entre lymphocytes T du micro-environnement immunitaire, les acteurs de la réponse immunitaire et les cellules tumorales.

Le niveau d'expression de PDL1 pourrait être un bon biomarqueur avec une expression évaluée à 0, moyenne, ou forte et diffuse dégageant ainsi trois groupes de tumeurs.

Selon les données de la littérature, concernant différentes tumeurs, (vessie, mélanome...) une expression forte de PDL1 est liée à une meilleure survie après thérapie ciblée⁽³⁾. Des analyses de tumeurs pulmonaires suggèrent que la présence d'un environnement immunitaire intratumoral enrichi en lymphocytes T CD4, serait associée à une meilleure réponse thérapeutique. Les publications s'appuyant sur la mesure de l'expression de PDL1 et la densité en lymphocytes T CD4 et CD8 confirment que l'expression de PDL1 et les caractéristiques de l'immunité sont pronostiques et pourraient être liées⁽⁴⁾.

Il est donc nécessaire d'identifier les patients susceptibles de bonne réponse thérapeutique et l'expression tumorale de PDL1, est à l'étude avec l'écueil du choix de l'anticorps.

Il s'agit aujourd'hui de sélectionner les anticorps les plus performants parmi ceux de nouvelle génération, pour développer des tests compagnons selon des critères de sensibilité et de reproductibilité qui restent à définir. Le choix de l'échantillon à tester est primordial car il semble que la chimiothérapie modifie le statut PDL1 de la tumeur, de ce fait doit-on reprélever les tumeurs ? Comment évaluera-t-on le marquage ? Les essais actuels n'apportent pas de réponse.

Parmi les différents anticorps anti-PDL1 commercialisés, le premier était un polyclonal commercialisé par Abcam d'analyse difficile car il existe un fort bruit de fond. L'analyse d'une cohorte de 450 patients sur le marquage et le score d'expression de PDL1 retrouve 1 tiers de négatifs, 1 tiers de faiblement positif et 1 tiers de forte positivité. Les données de survie confirment une petite tendance à un meilleur pronostic pour les patients avec une forte expression de PDL1. Les anticorps monoclonaux de *Cell Signaling* de Roche Ventana semblent donner de bons résultats, interprétables et reproductibles. Des anticorps anti-PDL1 de chez Dako sont attendus.

« La complexité diagnostique augmente chaque jour. Nous mettrons peut-être en évidence de nombreuses corrélations, mais les données actuelles ne permettent pas encore de faire des recommandations. » constate le Pr Diane Damotte.

En pratique, que retenir pour le pathologiste ? (figure 2)

On retrouve toujours la même répartition d'un tiers de négatifs – un tiers de faible positivité (en pourcentage

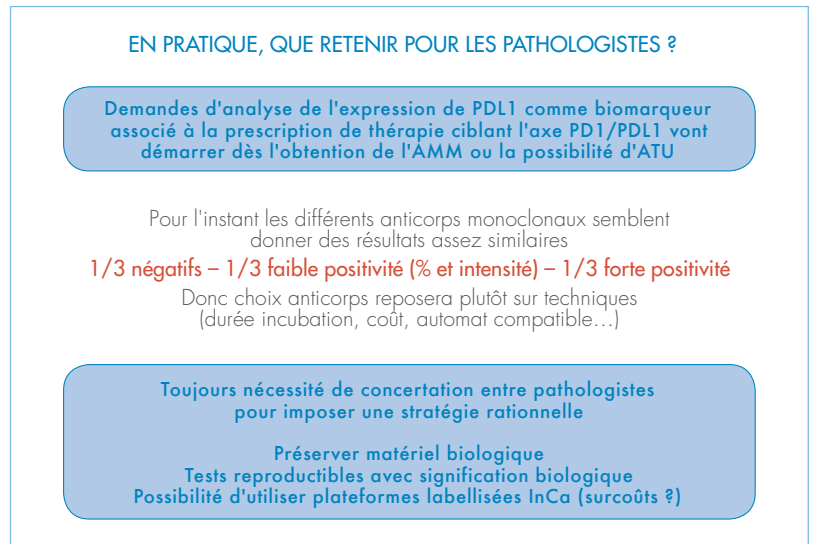
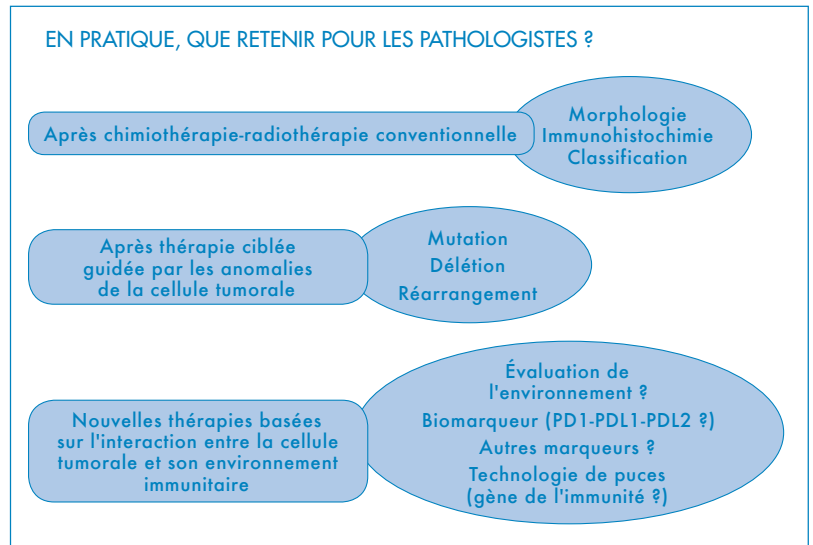


Figure 2 : En pratique, que retenir pour les pathologistes ?

et intensité) – un tiers de forte positivité. On sait aussi qu'une fraction des patients bénéficie de l'efficacité des thérapies anti-PDL1 alors que leurs tumeurs n'expriment pas PDL1 (environ 20 %). Donc le choix de l'anticorps reposera plutôt sur les caractéristiques techniques en privilégiant la moins chère, la plus facile et la plus reproductible, sans oublier qu'il faut du matériel et qu'il est difficile de prélever le patient.

1. Forde P M et al. *Clin Cancer Res* 2014;20:1067-1073.

2. Azuma K. *Annals of oncology* 2014.

3. Herbst RS, et al. *Nature* 2011.

4. Taube. *CCR* 2014.