

En direct de l'AACR : compte rendu du 18 avril

Loic Verlingue

loicverlingue@yahoo.fr

La contribution des analyses moléculaires à haut débit pour préciser les réponses cliniques aux immunothérapies est actuellement en cours d'évaluation. La constitution de modèles prédictifs passe tout d'abord par une meilleure caractérisation des facteurs favorisant la réponse immunitaire sous traitement comme la charge mutationnelle et l'expression de néoantigènes. Deux essais cliniques précoces particulièrement intéressants se rapprochent de cette tendance en présentant des résultats cliniques et biologiques d'association d'immunothérapies avec des thérapies favorisant le relargage néoantigénique.

L'immuno-génomique pour prédire les réponses aux immunothérapies :

La session immuno-génomique a permis une revue des possibilités qu'offrent les nouvelles approches d'analyse du génome à haut débit pour l'optimisation des immunothérapies. Catherine Wu a présenté une approche permettant d'identifier les antigènes potentiellement très immunogènes exprimés à partir de mutations somatiques tumorales. Elle a comparé sa méthode aux outils actuels de prédiction des néo-antigènes ; l'IEDB basé sur un screening de peptides indépendamment de la présentation HLA, et le NetMHCpan pour lequel de nombreux allèles ne sont pas, à son avis, couverts. Sa méthode repose sur une analyse par spectrométrie de masse des peptides associés aux molécules HLA de classe 1.

50000 peptides comprenant 2340 possibilités de modifications de séquence ont été analysés. La comparaison avec les répertoires actuels (IEDB et NetMHCpan) a été effectuée par analyse des composants principaux et semble montrer un gain d'information apporté par cette approche. Les évaluations pratiques de ce travail préliminaire sont attendues avec impatience.

Le Dr Van Allen est revenu sur les facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies identifiés à partir de données moléculaires cliniques. Il a par exemple montré par séquençage de l'ARN génomique complet une corrélation entre la charge mutationnelle et la réponse clinique chez 42 patients ayant un mélanome et traités par ipilimumab. Outre la charge mutationnelle, le taux de néo-antigènes ainsi que le niveau d'expression des néo-antigènes ont été identifiés comme facteurs prédictifs. Il a également rappelé que les travaux de l'équipe de Swanton ont permis de prédire une réponse accrue aux anti CTLA4 ou aux anti PD1 quand les néo-antigènes exprimés sont clonaux quelque soit la charge néoantigénique totale.

L'optimisation des immunothérapies par associations thérapeutiques

Tim Greten du NCI a présenté les résultats de l'association du tremelimumab (anti-CTLA4) et du traitement locorégional des HCC réfractaires aux thérapies conventionnelles. Le traitement locorégional était volontairement incomplet et réalisé, 6 semaines après la première cure de tremelimumab, par radiofréquence ou radioembolisation, dans le but d'obtenir un relargage de néoantigènes et ainsi optimiser la réponse immunitaire. Il s'agissait d'une étude de phase 1 comportant l'analyse des PBMC, de la charge virale, des biopsies initiales et des biopsies réalisées lors du traitement locorégional. Sur les 17 patients évaluable radiologiquement, le taux de réponse globale était de 29%. L'infiltration tumorale en lymphocytes CD8 et CD3 était augmenté chez les répondeurs. La charge en virus de l'hépatite C et le taux d'antigènes viraux B chez les patients initialement positifs ont été diminuées sous traitement. Chez ces patients réfractaires, l'effet observé, bien que préliminaire, est particulièrement intéressant.

Jeffrey Wallin (Société Genentech) a présenté les résultats cliniques et biologiques d'un bras de l'essai de phase 1b GP28328 qui a testé l'association atezolizumab (anti-PDL-1), FOLFOX et bevacizumab dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques naïfs de traitement par oxaliplatine. Le protocole comportait des biopsies avant traitement, à 7 jours puis à 6 semaines pour analyser l'expression génomique, l'infiltration CD8+ et l'expression de PD1. Sur 23 patients traités, les réponses globales ont été de 52% et la PFS médiane de 14,1 mois, sans toxicité inattendue. L'augmentation de l'infiltration en lymphocytes T CD8+ était observée chez la plupart des patients, ainsi que l'expression de gènes constituant une signature « cellules T » et « TIL » (tumor infiltrating lymphocytes).

Conclusion :

Ces données sont préliminaire ; il s'en dégage toutefois un effort commun vers une meilleure caractérisation moléculaire de la réponse aux immunothérapies. Tout en ayant un intérêt fondamental primordial, cette tendance permettra certainement de mieux personnaliser ce nouveau type d'approche thérapeutique.

Illustrations

AACR Annual Meeting
American Association
for Cancer Research 2016 • NEW ORLEANS



Figure 1.
