



HAL
open science

Place de l'immunothérapie dans les cancers des voies-aéro-digestives supérieures

Claire Lutz

► **To cite this version:**

Claire Lutz. Place de l'immunothérapie dans les cancers des voies-aéro-digestives supérieures. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03272977

HAL Id: dumas-03272977

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03272977v1>

Submitted on 28 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License



AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ DE PARIS

UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2020

N° M070

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 octobre 2020

Par

Claire LUTZ

**Place de l'immunothérapie dans les cancers
des voies aéro-digestives supérieures**

Dirigée par Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

JURY

Mme le Professeur Loredana Radoï

Président

Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Assesseur

M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Assesseur

M. le Docteur Nathan Moreau

Assesseur

Mme le Professeur Géraldine Lescaille

Invitée



Tableau des enseignants de l'UFR

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Liste mise à jour le 04 novembre 2019

Remerciements

À Mme le Professeur Loredana Radoï

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris-Sud

Habilitée à Diriger des recherches

Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse d'exercice. Si je n'ai pas eu l'occasion de vous côtoyer dans mes années cliniques, je tiens à vous remercier pour la qualité de votre enseignement, complexe, certes, mais ô combien intéressant.

À Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur de m'accompagner tout au long de cette thèse d'exercice. Je ne saurai jamais assez vous remercier pour avoir renforcé, depuis votre premier cours jusqu'à votre consultation, ma passion pour la dermatologie buccale. Pour les connaissances que vous me transmettez chaque semaine avec patience et bienveillance, pour vos qualités humaines qui m'ont touchée, veuillez trouver à travers ce travail l'expression de ma profonde admiration. Pendant mes années cliniques, vous avez été un exemple que j'espère suivre au mieux au cours de ma pratique quotidienne.

À M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Pour votre calme en toutes circonstances, vos anecdotes, vos conseils et les connaissances que vous m'avez transmis, veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

À M. le Docteur Nathan Moreau

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie orale

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire

Qui me fait le plaisir de participer à ce jury de thèse d'exercice. Je vous témoigne ma profonde reconnaissance pour vos conseils, votre écoute attentive, vos encouragements, votre soutien au cours de mes années cliniques à Bretonneau et pour le savoir que vous m'avez transmis avec passion.

À Mme le Professeur Géraldine Lescaille

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale

Docteur de l'Université Paris Diderot

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Garancière

Vice-doyen de l'UFR d'Odontologie – Garancière

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée et pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse d'exercice, veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Remerciements

À ma famille,

À Mum,

Pour ton soutien sans faille depuis mes premières années, pour notre incroyable complicité, pour toutes nos aventures imprévues : un immense MERCI. Tu m'as transmis tes belles valeurs, tu as toujours cru en moi, tu m'écoutes et me conseilles... je t'aime tout simplement.

À Jeanine et Christian,

Pour votre affection, pour tous les moments que nous avons passés ensemble, ces moments de joie comme de peine. Vous m'avez regardée grandir et m'avez soutenue, je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

À Laurent,

Je garde en mémoire ta discrète bienveillance lors de nos séjours dans l'Est, les souvenirs d'une bataille de boules de neige en été et quelques autres épisodes farfelus. Je sais qu'il y en aura d'autres.

À ma famille de l'Est et d'ailleurs,

Merci pour tous ces moments simples mais si précieux que nous avons partagés. Merci pour votre soutien.

Aux amis,

Aux Bisouchips (et à nos futurs noms),

Vous avez rendu ma P1 et les années qui ont suivi formidables. Vous m'avez entraînée dans de folles aventures que je n'ai jamais regrettées. Vivement nos prochains délires, vivement nos prochains voyages, vivement nos prochaines retrouvailles.

À Yves et Michelle,

Il y a tant de choses à dire et si peu de mots pour le faire. Vous avez toujours été présents pour moi : MERCI.

Aux bénévoles des associations dont j'ai fait partie,

Vous m'avez tant apporté. Des rencontres fabuleuses, des affinités surprenantes, un enrichissement incroyable. Merci pour tous ces fous rires.

Aux amis de Bretonneau et Montrouge,

À Xavier, notre complicité à l'hôpital comme au cabinet a été une vraie source de réconfort dans les moments difficiles. J'ai toujours pu compter sur toi.

À Alexandra, pour tes encouragements et tes précieux conseils, à la Team Maladies Rares, pour ces bons moments partagés autour d'un café (Marine, merci pour les ballons), à Céline, Muriel, Claire... et tous ceux qui savent et que je ne citerai pas.

Enfin, merci à *Philippe*, pour ton optimisme et ta bonne humeur communicative, au *Professeur Salmon* pour votre disponibilité et votre bienveillance et au *Professeur Chaussain* pour la chance que j'ai eue de travailler et d'apprendre à vos côtés.

À tous les voisins et amis, que je n'oublie pas, qui ont été présents pour moi...
À tous ceux qui ont été présents et qui ne le sont plus.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : SYSTEME IMMUNITAIRE, CANCERS DES VADS ET IMMUNOTHERAPIE	5
1.1 ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES SUR LES RELATIONS ENTRE CANCER ET SYSTEME IMMUNITAIRE	5
1.1.1 De l' « immunosurveillance » à l' « immunoediting ».....	5
1.1.2 Environnement immunosuppresseur du cancer	7
1.2 LES DIFFERENTES IMMUNOTHERAPIES.....	12
1.2.1 Immunothérapie passive	13
1.2.2 Immunothérapie active	14
2 : INHIBITEURS ET AGONISTES DES POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES	17
2.1 ACTIVATION, RECRUTEMENT ET MODULATION DES LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES	17
2.1.1 Mécanismes d'activation des lymphocytes T cytotoxiques	17
2.1.2 Modulation de la réponse immunitaire et détournement par les cellules malignes	18
2.2 L'AXE PD-1 / PD-L1 ET PD-L2	19
2.2.1 Généralités	19
2.2.2 Les anti-PD ₁	20
2.2.3 Les anti-PD-L ₁	27
2.3 L'AXE CTLA-4.....	31
2.3.1 Généralités	31
2.3.2 Les anti-CTLA-4.....	32
2.4 AUTRES POINTS DE CONTROLE	33
2.4.1 Autres inhibiteurs de point de contrôle	33
2.4.2 Agonistes des co-activateurs	33
3 : LA VACCINATION THERAPEUTIQUE	36
3.1. PRINCIPE DE LA VACCINATION ET ANTIGENES CIBLES	36
3.2 LES VACCINS THERAPEUTIQUES CONTRE LES CANCERS VIRO-INDUITS	38
3.2.1 Le papillomavirus humain dans les cancers des VADS.....	38
3.2.2 La vaccination thérapeutique contre les cancers induits par HPV.....	40
3.3 LES SOURCES ANTIGENIQUES NON VIRALES DES VACCINS THERAPEUTIQUES	43
3.3.1 Les antigènes du groupe cancer testis.....	43
3.3.2 Autres sources antigéniques.....	44
4 : LE TRANSFERT ADOPTIF DE CELLULES	46

4.1 LE PRINCIPE DU TRANSFERT ADOPTIF DE CELLULES.....	46
4.2 ESSAIS CLINIQUES EN COURS DANS LES CE VADS	48
5 : EFFICACITE, LIMITES ET PERSPECTIVES DES IMMUNOTHERAPIES	51
5.1 EFFETS INDESIRABLES ET QUALITE DE VIE	51
5.1.1 <i>Effets indésirables en lien avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire</i>	51
5.1.2 <i>Qualité de vie des patients sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....</i>	55
5.1.3 <i>Effets indésirables des vaccins et du transfert adoptif de cellules.....</i>	56
5.2 LIMITES DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE IMMUNITAIRE	57
5.2.1 <i>Taux de réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire</i>	57
5.2.2 <i>Pseudo-progression et hyperprogression sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaires</i>	58
5.2.3 <i>Absence de marqueurs prédicteurs disponibles</i>	60
5.3 PERSPECTIVES D’AVENIR DES IMMUNOTHERAPIES ANTI-CANCEREUSES	62
5.3.1 <i>Combinaisons d’immunothérapies</i>	62
5.3.2 <i>Combinaisons d’immunothérapies avec des thérapeutiques standards</i>	64
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	68
TABLE DES FIGURES.....	74
TABLE DES TABLEAUX.....	75
ANNEXES.....	76

Introduction

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) regroupent des cancers de différentes localisations telles que le larynx, le pharynx, les fosses nasales mais aussi la cavité buccale. Ce sont en majorité des carcinomes épidermoïdes (CE ; plus de 90 %), c'est pourquoi les autres formes, plus rares, ne seront pas abordées dans cette thèse.

En France, selon l'INCa (Institut National du Cancer), ils représentent plus de 15 000 nouveaux cas et environ 3 600 décès par an. Si une baisse de l'incidence est constatée chez l'homme, il n'en est pas de même chez la femme. Chez ces dernières, l'augmentation est probablement liée aux modifications des habitudes de vie, impliquant une hausse de la consommation de tabac et d'alcool, les deux grands facteurs de risque des CE VADS¹.

Les principaux traitements des CE VADS sont la chirurgie (en première intention), la radiothérapie et la chimiothérapie, mais le taux de survie à 5 ans reste faible et au prix d'une morbidité importante. Le diagnostic souvent tardif de ces cancers, affaiblit encore plus les chances de survie des patients.

Un cancer est le fruit de mutations progressives au sein des cellules, qui aboutissent à la perte ou au contournement des mécanismes qui les régulent. Une entité maligne va ainsi proliférer de façon anarchique et rapide. Dans le processus de développement tumoral, y compris dans les cancers des VADS, le rôle du système immunitaire est important, mais son étendue restait méconnue jusque récemment. Les interactions entre le système immunitaire et les CE VADS feront l'objet de la première partie de ce travail. La découverte de l'implication du système immunitaire a conduit à l'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique : l'immunothérapie.

L'immunothérapie est une thérapeutique permettant de lutter contre le cancer en restaurant ou en renforçant la réponse immunitaire d'un patient. Elle se fait soit en levant les mécanismes inhibiteurs mis en place par les cellules malignes (inhibiteurs de points de contrôle immunitaire), soit en apportant un antigène spécifique au cancer pour déclencher la réponse immunitaire contre celui-ci (vaccin thérapeutique), soit en injectant directement des cellules immunitaires dirigées contre un antigène spécifique (transfert adoptif de cellules).

¹ Rubin, Legoupil, et Hill, « Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures ».

Ce sont ces trois grands types d'immunothérapies qui seront abordés tout au long de cette thèse, ainsi que leurs limites et leurs perspectives d'avenir.

1 : Système immunitaire, cancers des VADS et immunothérapie

1.1 Évolution des connaissances sur les relations entre cancer et système immunitaire

1.1.1 De l'« immunosurveillance » à l'« immunoediting »

1.1.1.1 Théorie de l'immunosurveillance

Une des premières hypothèses sur la relation entre le développement d'un cancer et le système immunitaire de l'hôte a été émise par Burnet, entre les années 1950 et 1970, après que Prehn, en 1957 a constaté que chez la souris, une réponse immune peut être provoquée par la transplantation de tumeurs chimio-induites².

Selon cette théorie, l'être humain développerait au cours de sa vie de multiples petites formations malignes, suite à des mutations au sein de cellules somatiques. Ces cancers resteraient asymptomatiques car détectés et éliminés par un mécanisme immunitaire repérant les néo-antigènes à la surface des cellules mutantes, avant leur évolution clinique. Seule une faible proportion de cancers se transformerait en pathologie détectable, non pas par faiblesse de l'organisme, mais par évolution des cellules cancéreuses, qui deviendraient insensibles au « contrôle » exercé par l'hôte. Ce contrôle est nommé « immunosurveillance »³.

Cependant, cette théorie a été écartée pendant quelques années, faute de preuves. Avec les avancées de la recherche, le rôle binaire du système immunitaire : actif dans sa lutte contre le cancer / passif lorsqu'il est dépassé, est revenu sur le devant de la scène et a bénéficié de quelques évolutions.

1.1.1.2 Théorie des trois « E » ou immunoediting

Au début des années 2000, Dunn et son équipe ont mis en lumière le double enjeu du système immunitaire : un rôle à la fois de protection, en inhibant la croissance tumorale, mais aussi de

² Prehn et Main, « Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas ».

³ Burnet, « The concept of immunological surveillance ».

promotion maligne, en sculptant le profil immunogénique des cellules cancéreuses, ce qui a rendu obsolète le terme d'immunosurveillance.

En effet, il existe un processus de sélection immunitaire des cellules cancéreuses conduisant à des variants malins moins immunogènes qui se fait en trois grandes étapes appelées les « trois E »⁴ (cf. figure 1) :

- Élimination : phase qui se rapproche de l'immunosurveillance, dans laquelle les systèmes immunitaires innés et adaptatifs travaillent de concert à la détection des cellules cancéreuses et les détruisent avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes.
- Équilibre : un équilibre dynamique s'installe entre les variants cellulaires tumoraux survivants (instables et mutants) et le système immunitaire adaptatif. Les lymphocytes T (L_T) et l'interféron- γ (IFN- γ) exercent un contrôle important, qui contient la croissance tumorale, sans l'arrêter complètement et forge l'immunogénicité des cellules malignes. C'est une sorte de latence tumorale.
- Échappement : les clones malins persistants parviennent à contourner le système immunitaire et croissent de façon anarchique et incontrôlée : le cancer devient cliniquement détectable. Cette phase survient car les populations cellulaires malignes mutent en réponse à l'attaque du système immunitaire et/ou parce qu'un environnement immunosuppresseur est induit par les cellules cancéreuses⁵.

En résumé, le système immunitaire contrôle la quantité de cellules tumorales, mais aussi leur qualité⁶ en forgeant leur immunogénicité et en sélectionnant les variants les plus virulents, à même de se développer dans un hôte immunocompétent. Les cellules malignes persistantes modifient leurs caractéristiques et créent un environnement permissif, favorable à leur développement, progression et diffusion sous forme de métastases⁷.

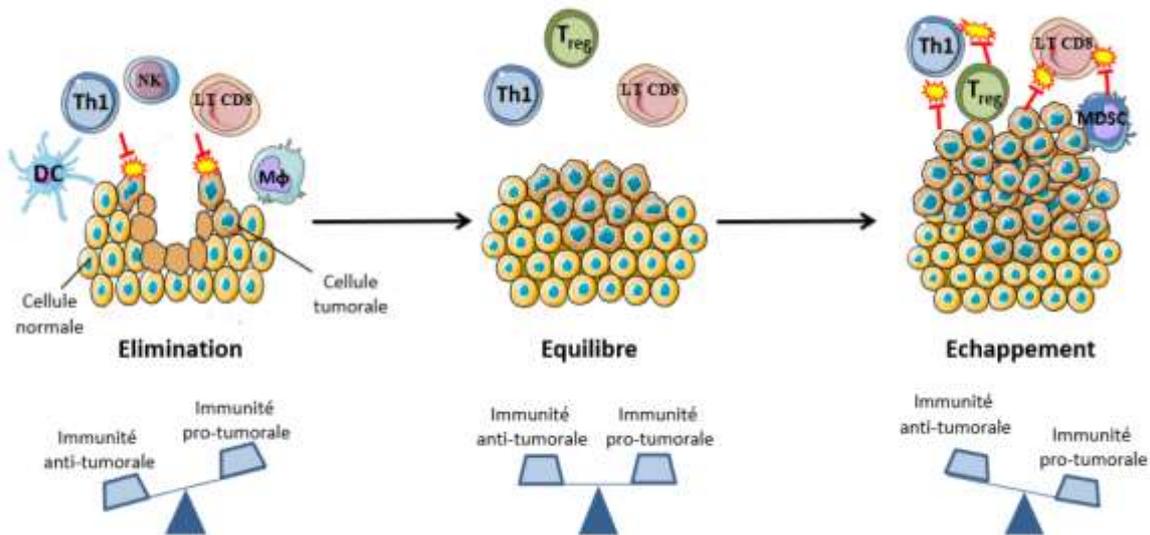
⁴ Dunn et al., « Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape ».

⁵ Schreiber, Old, et Smyth, « Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion ».

⁶ Dunn et al., « Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape ».

⁷ Schreiber, Old, et Smyth, « Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion ».

Figure 1 : Théorie de l' « immunoediting »



DC = Dendritic cells ; NK = natural killer ; LT = lymphocytes T ; Treg = lymphocytes T régulateurs ; MDSC = myeloid-derived suppressor cells

Source : Calvo, « Mise au point sur l'intérêt de l'immunothérapie dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures », 2018.

1.1.2 Environnement immunosuppresseur du cancer

Les relations entre le cancer et le système immunitaire s'inscrivent dans un équilibre fragile. Le recrutement des cellules immunitaires, du bras inné comme du bras adaptatif, par voie inflammatoire, déclenche un cycle de défense chez l'hôte en vue de lutter contre le cancer.

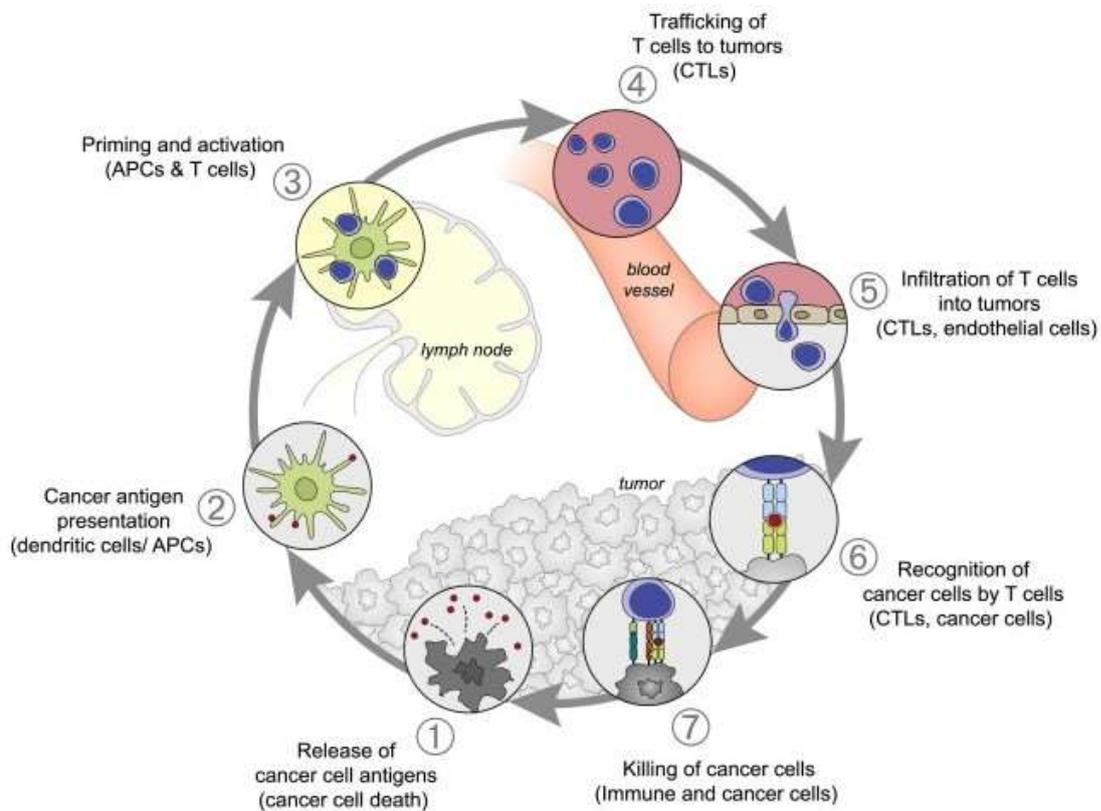
1.1.2.1 Le cycle immunitaire du cancer

La détection du cancer par le système immunitaire provoque l'activation de ce dernier et a pour but d'induire une mort effective des cellules malignes, en passant par différentes étapes : détection et prise en charge des antigènes spécifiques des cellules du cancer, préparation et présentation de ces antigènes aux cellules de l'immunité spécifique, activation des L_T, migration de ces lymphocytes dans le lit tumoral, infiltration, reconnaissance et liaison aux cellules cancéreuses pour enfin conduire à leur élimination⁸ (cf. figure 2).

La dernière étape du cycle entraîne un nouveau relargage d'antigènes malins, ce qui conduit à un retour à l'étape n°1.

⁸ Chen et Mellman, « Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle ».

Figure 2 : Le cycle immunitaire du cancer



APC = antigen presenting cells ; CTL = cytotoxic T lymphocytes

Source : Chen et Mellman, « Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle », 2013.

Dans les CE VADS, ce sont certaines de ces étapes qui sont mises à mal pour créer un environnement favorable au développement tumoral. Les cellules malignes, en acquérant diverses caractéristiques, mettent tout en œuvre pour faire basculer l'équilibre en leur faveur.

1.1.2.2 Les caractéristiques des cellules malignes

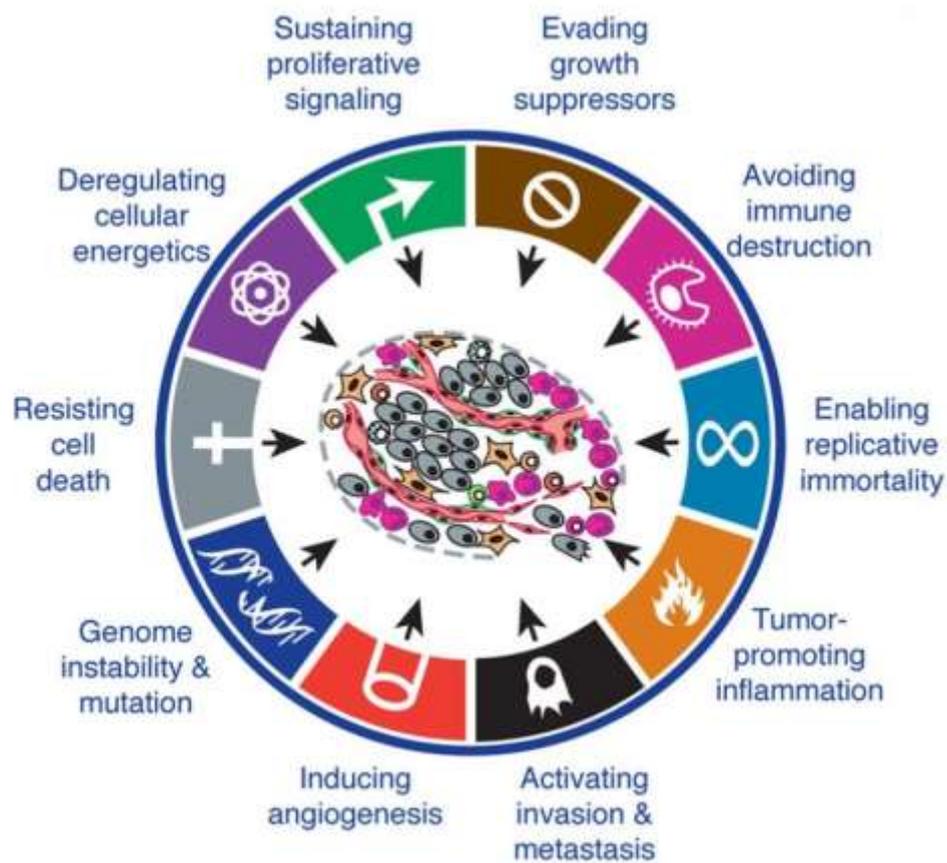
Il est aujourd'hui universellement reconnu que les cellules tumorales sont génétiquement instables, aboutissant à des mutations qui leur permettent d'acquérir progressivement des capacités indispensables à leur développement. Chaque nouvelle caractéristique acquise lève une barrière de défense existant au sein des tissus.

Hanahan et Weinberg ont dans un premier temps dénombré six caractéristiques intrinsèques : l'autosuffisance en facteurs de croissance, l'échappement aux facteurs inhibiteurs de croissance, la

résistance à l'apoptose, un potentiel répliatif illimité, l'induction de l'angiogenèse et l'invasion tissulaire et métastatique

Celles-ci ont ensuite été complétées par de nouvelles caractéristiques (cf. figure 3), parmi lesquelles l'instabilité génomique, la dérégulation cellulaire, la promotion de l'inflammation et la lutte contre la destruction immunitaire⁹. Cette dernière correspond à la phase d'échappement décrite précédemment.

Figure 3 : Les moyens déployés par le cancer pour lutter contre le système immunitaire



Source : Auteur d'après Hanahan et Weinberg, « Hallmarks of cancer : the next generation », 2011.

Désormais, le cancer n'est plus considéré comme un ensemble de cellules malignes, mais comme une entité à part entière interagissant avec son environnement et le rendant immunosuppresseur.

⁹ Hanahan et Weinberg, « Hallmarks of cancer : the next generation ».

1.1.1.3 Immunosuppression

Ce sont les antigènes présents dans le microenvironnement tumoral (TME = Tumor Microenvironment) qui permettent aux cellules de défense de l'hôte de détecter et différencier les cellules cancéreuses par rapport aux cellules du soi. Bien que le TME soit immunogène et provoque une réponse immunitaire, les cellules malignes cherchent à le pervertir, en produisant un environnement tolérogène et immunosuppresseur. C'est cette immunosuppression qui permet aux cellules cancéreuses de résister à l'attaque immunitaire et conduit à l'échappement tumoral par trois mécanismes passifs ou actifs¹⁰ à savoir :

- Une moindre reconnaissance des cellules cancéreuses par le système immunitaire qui passe par leur capacité à réduire la présence de certains antigènes de surface et du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH)¹¹. Ces deux mécanismes perturbent le processus de présentation des antigènes au système adaptatif et déconnectent les cellules malignes du système immunitaire.
- Une inhibition directe de la fonction immunitaire : les L_T, plus particulièrement ceux qui infiltrent la tumeur (TIL), sont les principaux acteurs de l'immunité anti-cancéreuse. Ces cellules sont physiologiquement régulées par des « points de contrôle immunitaires », pouvant être inhibiteurs ou activateurs, pour éviter toute auto-immunité. Les cellules malignes mettent à profit ces points de contrôle, pour perturber l'activité cytotoxique de ces TILs, parfois en exprimant les régulateurs négatifs elles-mêmes. Les TILs ne sont alors plus capables d'être activés, de proliférer ou d'exercer leurs fonctions effectrices en réponse à une stimulation : ils sont anergiques¹² et l'environnement devient tolérogène.
- Une inhibition indirecte par recrutement de cellules immunosuppressives. Les principales cellules recrutées sont des L_T régulateurs (T_{reg}), qui inhibent les L_T CD₄⁺ et CD₈⁺ et dont les fonctions immunosuppressives sont exacerbées dans les CE VADS¹³.

D'autres cellules présentant des fonctions immunosuppressives comme les MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) et les TAMs (Tumor Associated Macrophages) sont également retrouvées dans le TME¹⁴ (cf. figure 4).

¹⁰ Allen et al., « The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer ».

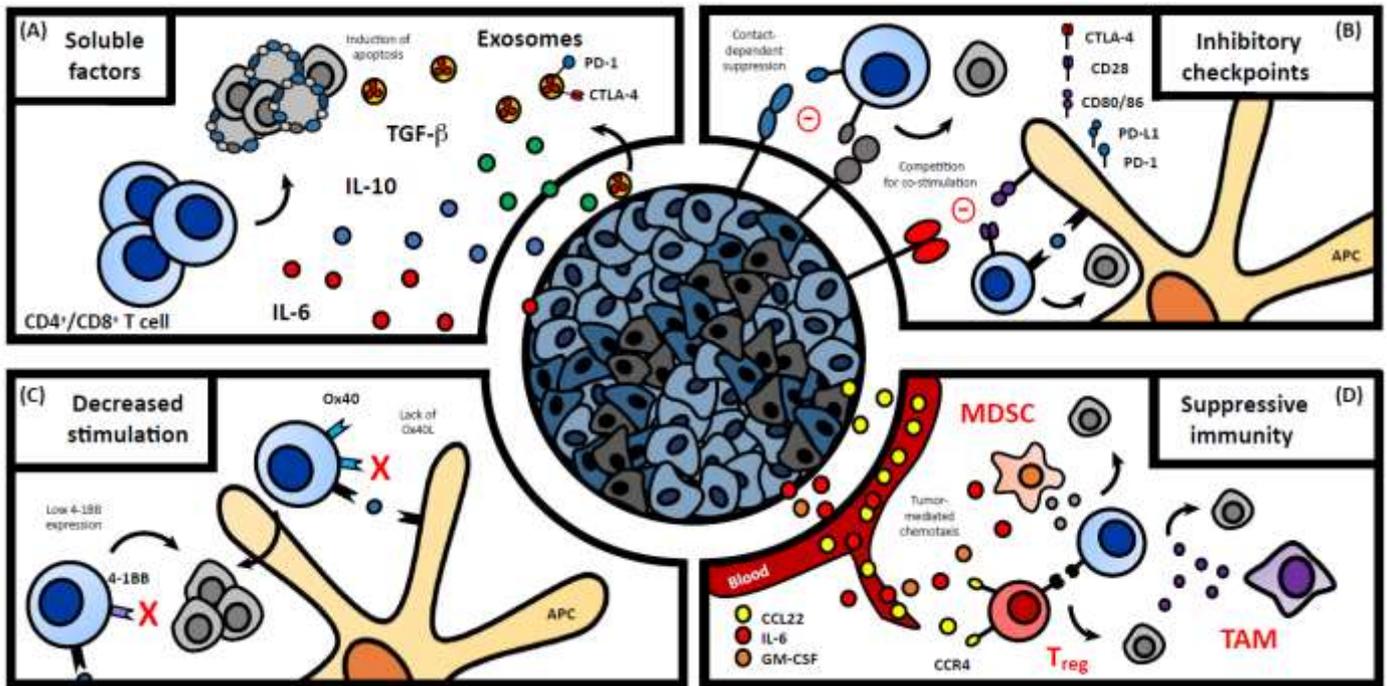
¹¹ Schreiber, Old, et Smyth, « Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion ».

¹² Lyford-Pike et al., « Evidence for a role of the PD-1/PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma ».

¹³ Jie et al., « Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients ».

¹⁴ Allen et al., « The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer ».

Figure 4 : Les mécanismes d'échappement immunitaire



IL = interleukin ; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 ; PD-L1 = programmed death ligand ; APC = antigen presenting cell ; MDSC = myeloid-derived suppressor cell ; TAM, tumor-associated macrophage ; TGF = transforming growth factor ; Treg =, regulatory T cell

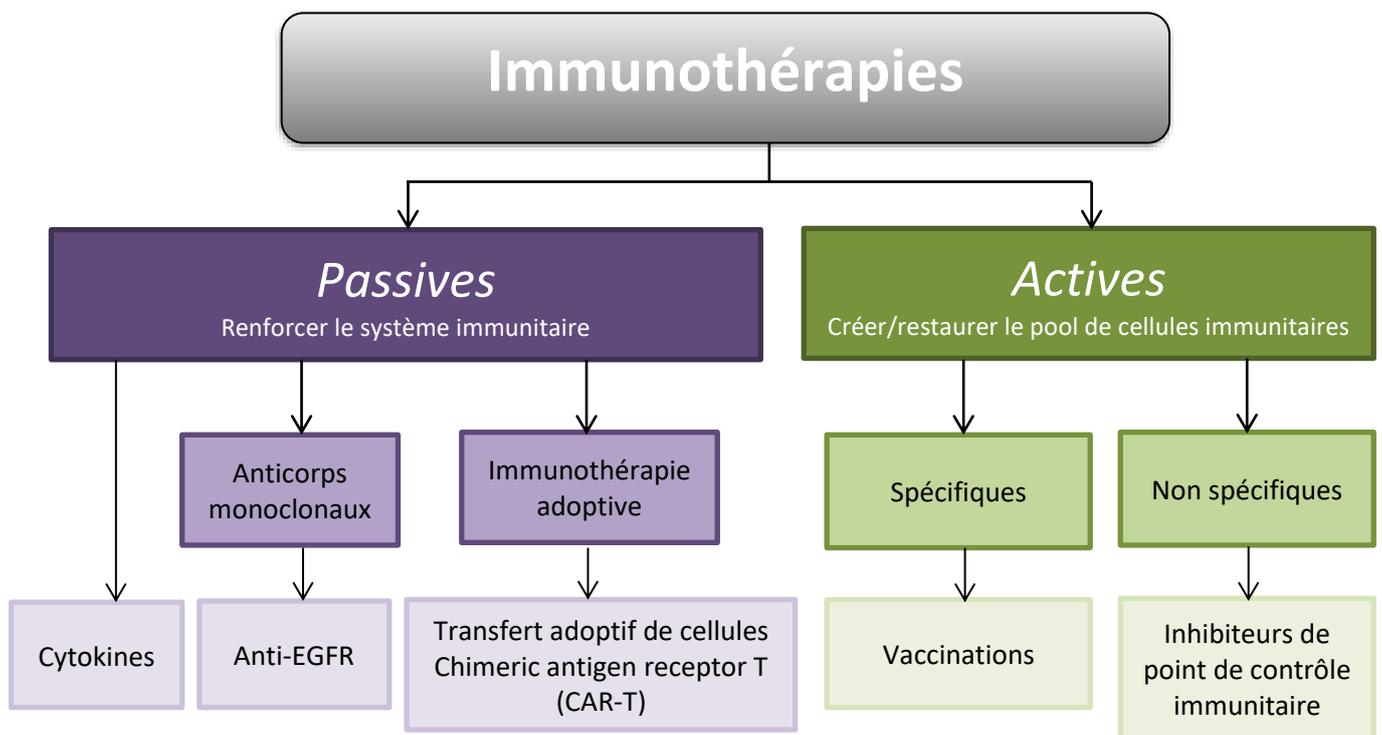
Source : Horton et al., « Immune evasion by head and neck cancer : foundations for combination therapy », 2019.

L'immunothérapie a fait son apparition pour lutter de manière générale contre les mécanismes d'immunosuppression induits par la tumeur maligne et/ou restaurer les fonctions immunitaires altérées par les cellules cancéreuses.

1.2 Les différentes immunothérapies

Avant l'apparition des immunothérapies, de nombreux traitements anti-cancéreux ciblaient directement le cancer, ses cellules ou son environnement. L'immunothérapie, quant à elle, cherche à stimuler ou rétablir les fonctions du système immunitaire de l'hôte afin qu'il lutte lui-même contre la pathologie. Ces thérapeutiques se distinguent en deux grandes catégories : l'immunothérapie passive avec injection de cytokines, d'anticorps monoclonaux ou de cellules immunitaires qui agissent directement sur la cellule cancéreuse et l'immunothérapie active qui induit une réponse antitumorale et qui peut être associée à une mémoire immunitaire (cf. figure 5).

Figure 5 : Les immunothérapies



Source : Auteur, 2020.

1.2.1 Immunothérapie passive

1.2.1.1 Cytokines

Certaines de ces substances de signalisation peuvent participer, par injection au patient, au renforcement de son système immunitaire. L'objectif des cytokines est d'orienter les L_T vers une voie cytotoxique. L'utilisation d'interleukin-2 (IL-2) ou d'interféron-alpha a été étudiée dans certains types de cancers, mais pas dans les CE VADS.

1.2.1.2 Anticorps monoclonaux

Ce sont des anticorps dirigés contre un antigène spécifique, et donc soumis à sa présence, pour entraîner la destruction directe de cellules tumorales.

La cible principale des CE VADS est l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Ce récepteur est surexprimé et est structurellement altéré dans près de 90 % des CE VADS. Sa surexpression est également liée à un mauvais pronostic car son activation déclenche une cascade oncogénique favorisant la prolifération et inhibant l'apoptose cellulaire¹⁵.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique, qui se lie de façon compétitive à l'EGFR sur une cellule maligne, prévenant son activation par des ligands endogènes. La liaison est reconnue par les cellules NK (Natural Killer) et conduit à l'apoptose des cellules ciblées. Cette interaction stimule également les cellules dendritiques et favoriserait ainsi une réponse des L_T antitumorales¹⁶.

Le cétuximab est aujourd'hui utilisé en 1^{ère} ligne, comme traitement standard des CE VADS récurrents et métastatiques (R/M) en association avec la chimiothérapie anti-cancéreuse (protocole EXTREME = cétuximab + 5-Fluoro Uracile (5-FU) + cisplatine).

1.2.1.3 Transfert adoptif de cellules

Le transfert adoptif de cellules a pour objectif d'apporter des cellules effectrices supplémentaires au patient, le plus souvent à partir de ses propres cellules. Les cellules prélevées chez un patient sont mises en culture ex vivo, avant de lui être réinjectées dans le but de relancer la réponse antitumorale. Les cellules concernées par cette thérapeutique sont principalement les L_T (isolés du sang périphérique ou directement d'une biopsie de la tumeur), qui peuvent être génétiquement modifiés.

Il s'agit alors de CAR (Chimeric Antigen Receptor) comprenant une première structure de type immunoglobuline, afin de reconnaître un antigène et une seconde structure, pour induire des signaux

¹⁵ Sharafinski et al., « Epidermal growth factor receptor targeted therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck ».

¹⁶ Sharafinski et al.

d'activation lymphocytaires¹⁷. Les L_T dotés CAR peuvent alors reconnaître et tuer les cellules cancéreuses exprimant l'antigène correspondant.

1.2.2 Immunothérapie active

1.2.2.1 Immunothérapie active non spécifique

Comme décrit ci-dessus, les cellules malignes se servent des mécanismes de contrôle physiologique du cancer à leur avantage, en favorisant les interactions inhibitrices. Depuis quelques années, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (IPCI) sont au cœur de la recherche dans l'immunothérapie, avec en première ligne les anticorps anti-PD₁ (Programmed-cell Death 1) et anti-CTLA₄ (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4). Ces anticorps ont pour but de lever l'inhibition provoquée par les cellules cancéreuses, pour rétablir les fonctions effectrices des L_T.

1.2.2.2 Immunothérapie active spécifique

Cette famille d'immunothérapies regroupe tous les vaccins à visée thérapeutique, qui ont pour objectif de stimuler l'immunité adaptative afin de produire à la fois des cellules effectrices et une mémoire immunitaire durable. La stimulation de l'immunité acquise passe par deux types d'antigènes : ceux spécifiques aux tumeurs (viraux ou néoépitopes) et ceux associés aux tumeurs (protéines surexprimées)¹⁸. Les immunogènes contenus dans les vaccins sont délivrés par différentes méthodes (cf. figure 6) :

1.2.2.2.1 Vaccins qui délivrent un antigène sélectionné

L'antigène sélectionné prend différentes formes :

- ADN : par simple injection de plasmide codant directement un antigène sous contrôle d'un promoteur.
- mARN : qui permet une accumulation importante d'antigènes
- Peptides : faciles mais chers à produire. Cependant, ils ne sont pas immunogènes par eux-mêmes et nécessitent donc des adjuvants.

¹⁷ Met et al., « Principles of adoptive T cell therapy in cancer ».

¹⁸ Melief et al., « Therapeutic cancer vaccines ».

1.2.2.2 Vaccination moléculaire

Ce type de vaccination nécessite des vecteurs (viraux ou bactériens) vivants, atténués et manipulés pour transporter l'antigène et le délivrer dans une cellule cible.

D'autres vecteurs, tels que les liposomes ou des pseudo-particules virales, sont en cours de développement. Ces dernières semblent par ailleurs prometteuses car elles ont une production autonome in vivo et sont très immunogènes¹⁹.

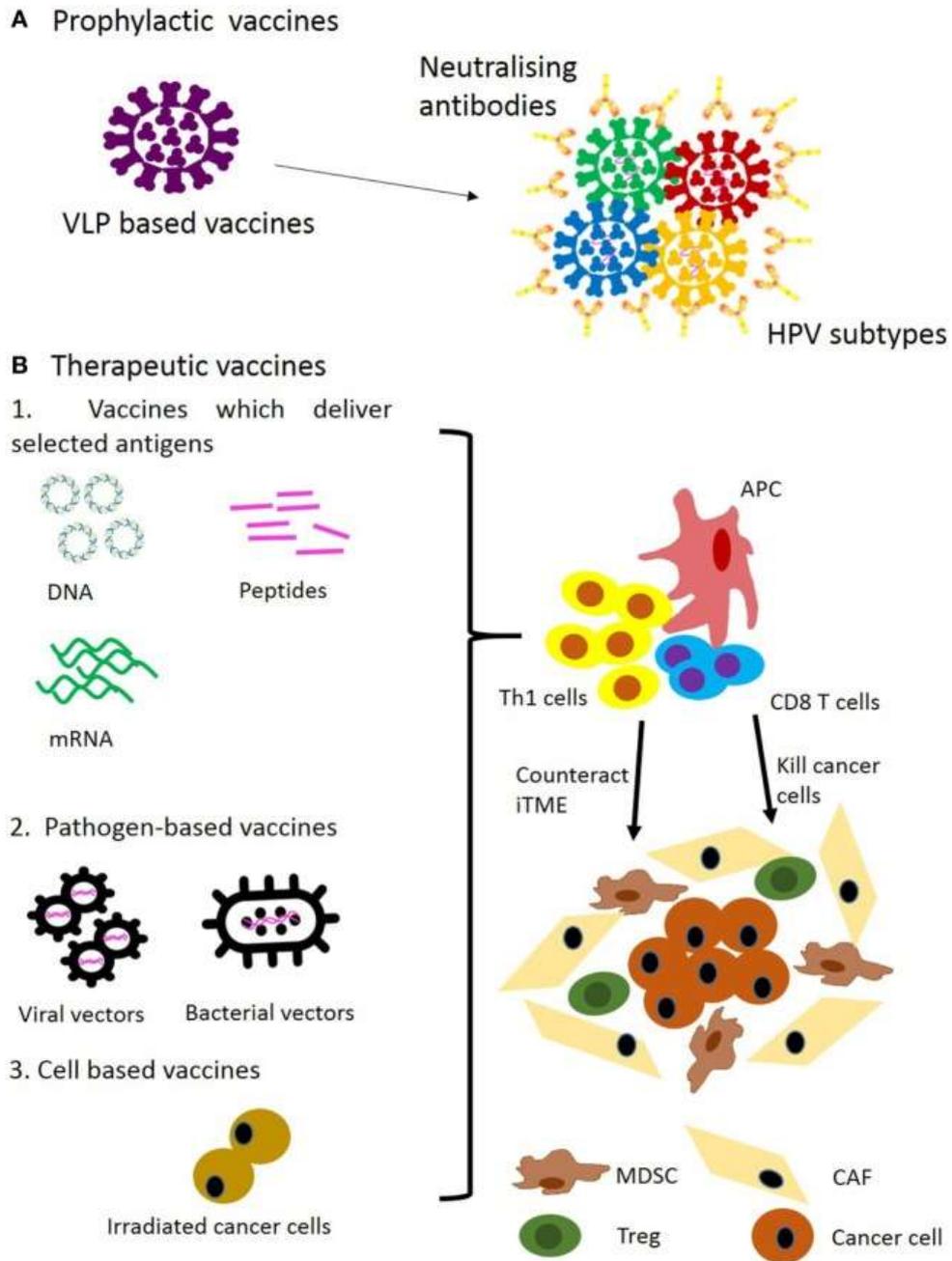
1.2.2.3 Vaccination cellulaire

Ces vaccins utilisent des CPA (cellules présentatrices d'antigènes), chargées ex vivo par un antigène choisi, puis réinjectées au patient pour initier une réponse naïve de CD4+ et CD8+ et une mémoire immunitaire. Certains vaccins tentent de cibler l'ensemble des antigènes d'une tumeur donnée pour minimiser la résistance tumorale²⁰.

¹⁹ Wang et al., « Targeting head and neck cancer by vaccination ».

²⁰ Wang et al.

Figure 6 : Les différents types de vaccination



VLP = Virus-Like Particle ; HPV = Human Papilloma Virus ; APC = Antigen Presenting Cell ; TME = Microenvironnement Tumoral ; MDSC = Myeloid-derived suppressor cells ; CAF = Cancer Associated Fibroblasts

Source : Wang et al., « Targeting head and neck cancer by vaccination », 2018.

2 : Inhibiteurs et agonistes des points de contrôle immunitaires

2.1 Activation, recrutement et modulation des lymphocytes T cytotoxiques

2.1.1 Mécanismes d'activation des lymphocytes T cytotoxiques

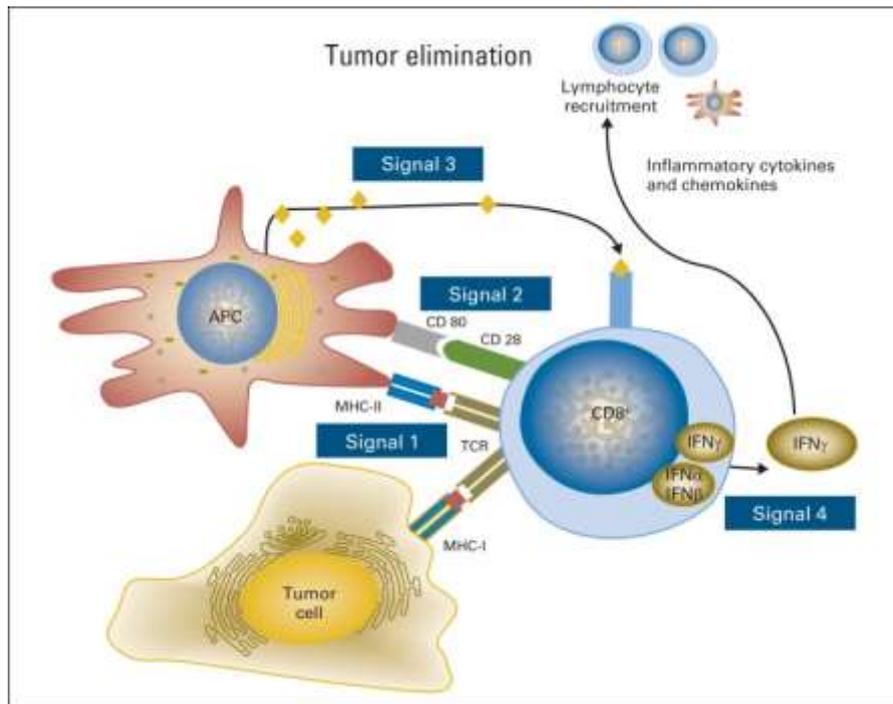
Pour une réponse immunitaire pleinement efficace, les L_T doivent être amorcés par la présentation d'un antigène, associé au CMH de classe I sur une CPA (Cellule Présentatrice d'Antigène).

Une fois ce complexe reconnu par le TCR (T Cell Receptor), le L_T a besoin d'un second signal pour compléter son activation. Ce signal, médié par un système récepteur-ligand sur la CPA et le L_T , peut être positif (co-activateur) ou négatif (co-inhibiteur). Dans le cas où le signal est positif, le L_T migre pour entraîner la lyse des cellules porteuses de l'antigène cible (cf. figure 7).

Du fait de leur action cytotoxique, ces L_T sont régulés via des points de contrôle immunitaires, qui servent de régulateurs afin de prévenir une réponse immune excessive et l'auto-immunité. Cependant, les cellules tumorales détournent les signaux d'activation du lymphocyte à leur profit²¹.

²¹ Chen et Mellman, « Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle ».

Figure 7 : Activation des lymphocytes dans l'immunité anti-cancéreuse



IFN = interferon ; MHC = major histocompatibility complex ; APC = antigen presenting cell

Source : Ferris, « Immunology and immunotherapy of the head and neck cancer », 2015

2.1.2 Modulation de la réponse immunitaire et détournement par les cellules malignes

Les points de contrôle immunitaires interviennent à différentes étapes du parcours du L_T pour freiner son action. Par exemple, le récepteur CTLA-4 interfère avec le second signal d'activation du L_T en entrant en compétition avec le co-activateur²². Le ligand co-inhibiteur PD-L₁ (Programmed-cell Death Ligand 1), quant à lui, peut être exprimé à la surface des cellules tumorales et ainsi venir se lier aux récepteurs correspondants sur les cellules immunitaires²³. Cette liaison entraîne l'inhibition des L_T. Les cellules malignes peuvent ainsi se développer à l'abri du système immunitaire.

L'objectif des traitements par IPCI est d'inverser cette immunosuppression en empêchant l'interaction ligand/récepteur. Pour ce faire, des anticorps monoclonaux ont été développés et peuvent cibler :

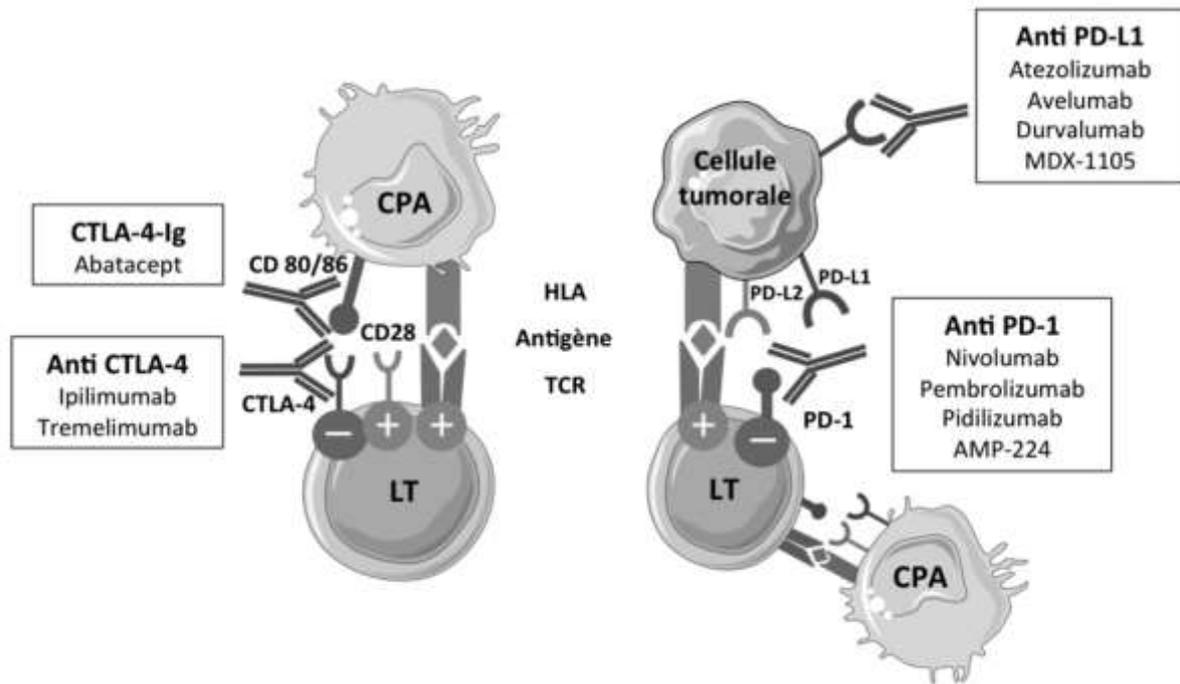
- Soit la cellule immunitaire en masquant les récepteurs. Cette stratégie s'avère utile, si le ligand peut interagir avec d'autres récepteurs positifs
- Soit la cellule tumorale via le ligand (cf. figure 8)

²² Qureshi et al., « Trans-endocytosis of CD80 and CD86 : a molecular basis for the cell-extrinsic function of ctla-4 ».

²³ Lyford-Pike et al., « Evidence for a role of the PD-1/PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma ».

Ce faisant, les IPCI visent à restaurer la fonction effectrice des L_T et donc leur rôle dans l'immunité antitumorale.

Figure 8 : Les principaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



Source : Schaeverbeke et Kostine, « Complications rhumatologiques de l'immunothérapie anticancéreuse », 2017.

À l'heure actuelle, malgré la grande diversité de co-activateurs et co-inhibiteurs, la majorité des investigations concernent deux voies : l'axe PD-1 / PD-L₁ ou PD-L₂ et CTLA-4.

2.2 L'axe PD-1 / PD-L1 et PD-L2

2.2.1 Généralités

PD-1 (ou CD279) est un récepteur membranaire présent sur les cellules immunitaires, dont les L_T . Ce récepteur présente deux ligands : PD-L₁ (le principal) et PD-L₂. Dans les tissus sains, PD-L₁ est peu présent, cependant, il est surexprimé dans de nombreux cancers dont les CE VADS (autour de 60 %) ²⁴, afin de favoriser un environnement tolérant. La liaison de PD-L₁ à son récepteur sur les L_T entraîne leur

²⁴ Lyford-Pike et al.

inhibition par deux voies : une voie directe qui favorise l'apoptose et/ou l'anergie fonctionnelle²⁵, mais aussi une voie indirecte, par l'expression du récepteur PD₁ sur les T_{reg}²⁶. L'immunosuppression médiée par ces T_{reg} est alors plus durable et associée à l'apoptose, elle entraîne une diminution progressive du nombre de L_T.

L'action médiée par cet axe est tardive lors de la phase effectrice des L_T présents sur le site tumoral, et tout comme ses inhibiteurs, ils agissent à la phase 7 du cycle immunitaire du cancer²⁷ (cf. figure 2).

2.2.2 Les anti-PD₁

2.2.2.1 Le nivolumab (Opdivo®)

Le nivolumab ou Opdivo® est une immunoglobuline (Ig) G₄ humaine qui cible PD-1. L'étude *Checkmate 141* (NCT02105636) a évalué l'efficacité et la sécurité du nivolumab chez 361 patients souffrant d'un CE VADS R/M ayant progressé dans les six mois après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients ont été répartis en deux bras : le premier recevant du nivolumab, le second une monochimiothérapie systémique (méthotrexate ou docétaxel ou cétuximab). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable pour le patient.

Le nivolumab présente moins d'effets indésirables (EI) de grade 3 et 4 (cf. annexe 1), un taux de réponse et une survie globale améliorés par rapport aux traitements de chimiothérapie anti-cancéreuse (cf. tableau 1). De plus, une diminution de 30 % du risque de décès a été constatée²⁸.

Tableau 1 : Résultats partiels de l'étude Checkmate 141

	Nivolumab	Agent simple de chimiothérapie
OS	7,5	5,1
ORR	13,3 %	5,8 %
EI de tous grades	58,9 %	77,5 %
EI liés au traitement de grades 3-4	13,1 %	35,1 %

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse ; EI = Effets Indésirables

Source : Auteur, d'après Ferris et al., « Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck », 2016.

²⁵ Lyford-Pike et al.

²⁶ Jie et al., « Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients ».

²⁷ Chen et Mellman, « Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle ».

²⁸ Ferris et al., « Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck ».

Le suivi à deux ans indique que le bénéfice induit par le nivolumab tend à se renforcer dans le temps avec un taux de survie presque trois fois supérieur (16,9 %) par rapport aux agents de chimiothérapie anticancéreuse (6,0 %) et une survie globale encore augmentée (7,7 mois VS 5,1 mois)²⁹.

Au vu des résultats prometteurs de ces études, le nivolumab a été autorisé aux Etats-Unis en 2016. La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé cet anti-PD-1 pour les CE VADS réfractaires à la chimiothérapie à base de sels de platine à raison de 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines.

Dans l'Union Européenne, l'EMA (European Medicine Agency) a également autorisé le nivolumab en avril 2017. Tout comme aux Etats-Unis, il est indiqué en monothérapie dans le cadre d'un traitement de seconde ligne des patients adultes souffrant de CE VADS R/M. La posologie recommandée est de 240 mg toutes les deux semaines en intraveineuse (30 min) et doit être poursuivie tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient. Malgré ces données encourageantes, l'approbation du nivolumab en monothérapie de première intention dans les CE VADS n'est pas encore à l'ordre du jour, contrairement au pembrolizumab.

2.2.2.2 Le pembrolizumab (Keytruda®)

Tout comme le nivolumab, le pembrolizumab ou Keytruda® est une IgG₄ humanisée ciblant PD-1. Cette molécule a été testée dans plusieurs essais cliniques^{30 31}, donnant des résultats suffisamment encourageants pour l'obtention d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) aux Etats-Unis et en France, en seconde ligne comme en première ligne.

2.2.2.2.1 Quantification de l'expression de PD-L₁

Les études évaluant le pembrolizumab ont souvent analysé les résultats obtenus en fonction de l'expression de PD-L₁ chez les patients. Cette expression peut être quantifiée de deux façon :

- TPS (Tumor Positive Score) : il correspond au pourcentage de cellules malignes viables qui expriment PD-L₁ par immunohistochimie quelle que soit l'intensité.

²⁹ Ferris et al., « Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression ».

³⁰ Cohen et al., « Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study ».

³¹ Burtneß et al., « Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study ».

- CPS (Combined Positive Score) : correspond au pourcentage de cellules malignes et inflammatoires mononucléées du tissu tumoral et du tissu de soutien environnant exprimant PD-L₁ par immunohistochimie quelle que soit l'intensité³².

Selon les études, il existe une différence de taux de réponse, plus élevée chez les patients dont les cellules surexpriment PD-L₁³³.

2.2.2.2 Essai Keynote-012

Cet essai a inclus 192 patients dans deux cohortes différentes :

- Une cohorte B : avec 60 patients présentant un CPS pour PD-L₁ supérieur à 1 % traités par 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les deux semaines³⁴.
- Une cohorte B2 : comprenant 132 patients traités par 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines³⁵.

Dans les deux cohortes, les patients adultes, présentaient un CE VADS R/M ne pouvant être traité par thérapie locale. Le traitement a été poursuivi soit pendant 24 mois sauf apparition d'une toxicité intolérable, soit jusqu'à progression de la maladie ou maladie secondaire empêchant la poursuite du traitement.

Dans ces études, le pembrolizumab a montré un bon profil de tolérance et une activité antitumorale sur le long terme^{36 37} (cf. tableau 2).

³² Cohen et al., « The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) ».

³³ Cohen et al., « Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study ».

³⁴ Seiwert et al., « Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial ».

³⁵ Chow et al., « Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from the phase 1b Keynote-012 expansion cohort ».

³⁶ Chow et al.

³⁷ Seiwert et al., « Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial ».

Tableau 2 : Résultats partiels des cohortes B et B2 de l'essai Keynote-012

	Cohorte B (PD-L₁ ≥ 1)	Cohorte B2 (Population totale)
<i>ORR</i>	18 %	18 %
<i>El de grades 3-4 liés au traitement</i>	17 %	9 %
<i>El de tous grades liés au traitement</i>	63 %	62 %
<i>DOR</i>	53 semaines	<i>Non atteinte</i>
<i>OS</i>	8 mois	

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; El = Effets Indésirables ; DOR = Durée de réponse

Source : Auteur, d'après Seiwert et al., 2016 ; Chow et al., 2016 et Mehra, 2019.

Keynote-055, une seconde étude menée dans des conditions identiques à la cohorte B2 de Keynote-012, a confirmé l'intérêt d'une posologie fixe. Tout en administrant une dose globalement moins élevée que la dose-poids de la cohorte B de Keynote-012 (200 mg vs 10 mg/kg), ce dosage présente des résultats similaires en termes de sécurité et de durée de réponse³⁸.

Le suivi à long terme de Keynote-012 montre qu'un sous-groupe de patients a bénéficié des effets du traitement pour une durée supérieure à 30 mois. Ce phénomène est rarement observé chez des patients ayant subi des échecs sur plusieurs lignes thérapeutiques préalables³⁹.

En revanche, ces deux études sont réalisées sans bras comparatifs, rendant nécessaire la réalisation d'études complémentaires comme celle de Keynote-040.

2.2.2.2.3 Keynote-040

Keynote-040 est un essai comparatif entre le pembrolizumab et une monothérapie à base de docétaxel, méthotrexate ou cétuximab sur des patients adultes qui présentent un CE VADS R/M, ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les résultats ont été répartis selon le CPS ou TPS des patients.

³⁸ Bauml et al., « Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer : results from a single-arm, phase ii study ».

³⁹ Mehra et al., « Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma : pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012 ».

Tableaux 3 a et b : Résultats partiels de Keynote-040

	CPS ≥ 1		CPS < 1	
	P	M	P	M
OS	8,7 mois	7,1 mois	6,3 mois	7,0 mois
ORR	17,3 %	9,9 %		
DOR	18,4 mois	9,6 mois		

	TPS ≥ 50		TPS < 50		Population totale			
	P	M	P	M	P	M		
OS	11,6 mois	6,6 mois	6,5 mois	7,1 mois	8,4 mois	6,9 mois		
ORR	26,7 %	9,2 %			14,6 %	10,1 %		
DOR					18,4 mois	5,0 mois		
El de tous grades							63 %	84 %
El ≥ grade 3 liés au traitement							13 %	36 %

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; El = Effets Indésirables ; DOR = Durée de réponse ;

P = Pembrolizumab ; M = Monothérapie ; CPS = Combined Positive Score ; TPS = Tumor Positive Score

Source : Auteur, d'après Cohen et al., « Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) », 2019.

Selon l'étude Keynote-040, le pembrolizumab augmente de façon significative la survie globale avec une toxicité limitée en seconde ligne de traitement chez les patients présentant un CE VADS R/M (cf. tableaux 3a et 3b).

En revanche, le bénéfice est plus important chez les patients dont les cellules malignes et environnementales expriment PD-L₁ (voir partie 5.2.3.1.)⁴⁰.

À la suite des résultats prometteurs des essais cliniques ci-dessus, un autre essai a été mené pour évaluer le pembrolizumab en traitement de première ligne cette fois.

⁴⁰ Cohen et al., « Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study ».

2.2.2.2.4 Essai Keynote-048

Il concerne le traitement de première ligne des patients qui présentent un CE VADS R/M incurable par thérapie locale. En conséquence, les 882 patients inclus dans Keynote-048 n'ont reçu aucun traitement préalable. Ils ont été répartis dans trois bras de comparaison :

- Pembrolizumab en monothérapie : 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à 24 mois si absence de toxicité ou de décision d'arrêt par le patient ou le médecin.
- Pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 24 mois + 6 cycles (maximum) de chimiothérapie (platine + 5-FU) de façon concomitante
- Protocole EXTREME (cétuximab + platine + 5-FU)

Les résultats, ont été répartis selon le CPS des patients (cf. tableaux 4a et 4b).

Tableau 4a : Résultats partiels de l'essai Keynote-048 concernant le pembrolizumab seul

	CPS ≥ 20		CPS ≥ 1		Population totale	
	<i>P</i>	<i>EXTREME</i>	<i>P</i>	<i>EXTREME</i>	<i>P</i>	<i>EXTREME</i>
<i>OS</i>	14,9 mois	10,7 mois	12,3 mois	10,3 mois	11,5 mois	10,7 mois
<i>ORR</i>	23 %	36 %	19 %	35 %	17 %	36,0 %
<i>DOR</i>	22,6 mois	4,2 mois	23,4 mois	4,5 mois	22,6 mois	4,5 mois
<i>EI liés au traitement ≥ grade 3</i>					17 %	69 %

OS = survie globale ; *ORR* = taux de réponse global ; *EI* = Effets Indésirables ; *DOR* = Durée de réponse ; *CPS* = Combined Positive Score ; *P* = pembrolizumab

Tableau 4b : Résultats partiels de l'essai Keynote-048 concernant pembrolizumab + chimiothérapie

	CPS ≥ 20		CPS ≥ 1		Population totale	
	<i>P + CT</i>	<i>Extreme</i>	<i>P + CT</i>	<i>Extreme</i>	<i>P + CT</i>	<i>Extreme</i>
<i>OS</i>	14,7 mois	11,0 mois	13,6 mois	10,4 mois	13,0 mois	10,7 mois
<i>ORR</i>	43 %	38 %	36 %	36 %	36 %	36 %
<i>DOR</i>	6,7 mois	4,3 mois	6,7 mois	4,3 mois	6,7 mois	4,3 mois
<i>EI liés au traitement ≥ grade 3</i>					72 %	69 %

OS = survie globale ; *ORR* = taux de réponse global ; *EI* = Effets Indésirables ; *DOR* = Durée de réponse ; *CPS* = Combined Positive Score ; *P + CT* = pembrolizumab + chimiothérapie

Source : Auteur, d'après Burtneess et al., « Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study », 2019.

Au terme de cette étude en première ligne de traitement, le pembrolizumab en monothérapie, malgré un taux de réponse plus faible que le protocole EXTREME, permet d'augmenter la survie globale des patients des groupes CPS ≥ 20 et ≥ 1. De plus, son innocuité et la grande supériorité de la durée de réponse plaident en faveur de l'approbation du pembrolizumab en première ligne de traitement pour les patients atteints de CE VADS R/M.

L'association du pembrolizumab avec une chimiothérapie anti-cancéreuse conventionnelle a permis une augmentation de la survie globale quel que soit le statut PD-L₁ du patient, tout en allongeant la durée de réponse au traitement et ce, sans EI inattendus liés à la combinaison. Ces éléments en font également une option thérapeutique acceptable en première ligne de traitement pour les patients atteints de CE VADS R/M⁴¹.

2.2.2.2.5 Autorisations du pembrolizumab

Grâce à l'augmentation importante de la durée de réponse, démontrée par l'essai Keynote-012, la FDA a autorisé le pembrolizumab le 5 août 2016 en seconde ligne de traitement des patients CE VADS R/M.

⁴¹ Burtneess et al., « Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study ».

Le 4 septembre 2018, l'Union Européenne autorise à son tour le pembrolizumab en seconde ligne de traitement, pour des patients adultes souffrant de CE VADS R/M dont la pathologie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. À noter que ce traitement est réservé aux patients dont les tumeurs expriment PD-L₁ avec un TPS ≥ 50 % (évalué avec un test approuvé par l'EMA). Le traitement est possible jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

Suite aux récents résultats de Keynote-048, la FDA vient d'autoriser le pembrolizumab dans deux nouvelles indications de première ligne pour un CE VADS R/M localement incurable :

- En combinaison avec une chimiothérapie avec sels de platine et 5-FU
- En monothérapie chez les patients dont la tumeur maligne exprime PD-L₁ à condition que le CPS ≥ 1 % (déterminé par un test approuvé par la FDA).

Le traitement est administré selon la même posologie vue ci-dessus, pendant 24 mois et sera interrompu en cas de progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Aux Etats-Unis, le pembrolizumab est en train de modifier le schéma de traitement pour les patients CE VADS R/M.

2.2.3 Les anti-PD-L₁

Les anticorps anti-PD-L₁ se lient directement au ligand et bloquent sa liaison à PD-1 et CD80, sans impacter la liaison PD-1 / PD-L₂, en permettant une éventuelle limitation des EI qui y sont liés. Les principaux anti-PD-L₁ ont été évalués dans les CE VADS avec des résultats prometteurs.

2.2.3.1 Le durvalumab (Imfinzi®)

2.2.3.1.1 Essai de phase I

Le durvalumab est un anticorps monoclonal IgG₁ sélectif. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans une étude de phase I, menée chez 62 patients adultes souffrant d'un CE VADS R/M localement incurable⁴². Une dose de 10 mg/kg a été administrée toutes les deux semaines pendant 1 an ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable.

⁴² Segal et al., « Safety and efficacy of durvalumab in patients with head and neck squamous cell carcinoma : results from a phase I/II expansion cohort ».

Tableau 5 : Résultats partiels de l'étude de phase I sur le durvalumab

	Population générale	Taux PD-L ₁ ≥ 25 %	Taux PD-L ₁ < 25 %
<i>OS</i>	8,4 mois	8,4 mois	7,4 mois
<i>ORR</i>	6,5 %	15,0 %	2,6 %
<i>DOR</i>	12,4 mois		
<i>El liés au traitement de tous grades</i>	59,7 %		
<i>El liés au traitement ≥ grades 3-4</i>	9,7 %		

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; El = Effets Indésirables ; DOR = Durée de réponse

Source : Auteur d'après Segal et al., « Safety and efficacy of durvalumab in patients with head and neck squamous cell carcinoma : results from a phase I/II expansion cohort », 2019.

Les résultats obtenus, encourageants, montrent son innocuité et une activité antitumorale, avec des résultats comparables aux essais Checkmate 141 et Keynote-012. Cependant, il existe une différence importante des taux de réponse entre les patients présentant un TPS PD-L₁ supérieur ou égal à 25 % par rapport à ceux qui ont un TPS PD-L₁ inférieur 25 %⁴³ (cf. tableau 5).

2.2.3.1.2 Essais de phase II : HAWK et CONDOR

Face aux résultats prometteurs, notamment dans les cancers présentant des cellules PD-L₁ positives, des essais de phase II ont été conduits : les essais HAWK et CONDOR. Pour l'essai HAWK, le profil de patient est identique à celui de l'essai de phase I, mis à part que tous les patients sélectionnés avaient un TPS PD-L₁ ≥ 25 %. Les patients ont été traités avec une monothérapie de durvalumab à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines⁴⁴.

⁴³ Segal et al.

⁴⁴ Zandberg et al., « Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from a single-arm, phase II study in patients with ≥25 % tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy ».

Tableau 6 : Résultats partiels de l'essai HAWK de phase II

	Résultats
OS	7,1 mois
ORR	16,2 %
DOR	10,3 mois
El liés au traitement de tous grades	57,1 %
El liés au traitement \geq grade 3-4	8,0 %

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; El = Effets Indésirables ; DOR = Durée de réponse

Source : Auteur, d'après Zandberg et al., « Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from a single-arm, phase II study in patients with \geq 25 % tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy », 2019.

HAWK confirme les résultats de l'essai de phase I, avec une diminution de la taille de la lésion cancéreuse observée chez 40,5 % des patients (tableau 6)⁴⁵.

Au sein de l'essai de phase II CONDOR, un des bras évalue le durvalumab chez des patients ayant un TPS faible (PD-L1 < 25 %) ou négatif. Bien que le taux de réponse observé (9,2 %) soit plus élevé que celui obtenu dans l'essai de phase I, il reste toujours largement inférieur au taux de réponse des patients dont le TPS PD-L1 est supérieur ou égal à 25 %⁴⁶. Cela montre de façon claire que l'efficacité du durvalumab est supérieure chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1. Ces données encourageantes ont conduit à l'évaluation de ce traitement dans des essais de phase III, avec des bras de comparaison.

2.2.3.1.3 Essais de phase III : EAGLE et KESTREL

Deux essais de phase III en cours étudient le durvalumab en monothérapie : en seconde ligne de traitement face à une mono-chimiothérapie pour EAGLE, ou en première ligne face au protocole EXTREME pour KESTREL.

EAGLE a inclus des patients souffrant de CE VADS R/M ayant progressé à la suite d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans deux des bras de comparaison, les patients ont reçu soit 10 mg/kg de

⁴⁵ Zandberg et al.

⁴⁶ Siu et al., « Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-low/negative recurrent or metastatic HNSCC : The phase 2 CONDOR randomized clinical trial ».

durvalumab toutes les deux semaines soit une mono-chimiothérapie (taxane, méthotrexate, cétuximab ou fluoropyrimidine)⁴⁷.

Tableau 7 : Résultats partiels de l'essai EAGLE

	Durvalumab monothérapie	Mono-chimiothérapie
<i>OS</i>	7,6 mois	8,3 mois
<i>ORR</i>	17,9 %	17,3 %
<i>EI liés au traitement ≥ grade 3-4</i>	10,1 %	24,2 %
<i>DOR</i>	12,9 mois	3,7 mois

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; EI = Effets Indésirables ; DOR = Durée de réponse

Source : Auteur, d'après Licitra et al., « EAGLE : A phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) », 2019

Les résultats d'EAGLE ne sont pas en faveur du durvalumab. Malgré une durée de réponse très supérieure à la mono-chimiothérapie, des EI moins fréquents et un taux de réponse comparable au nivolumab ou pembrolizumab, le durvalumab n'améliore pas la survie globale (tableau 7). Les résultats de l'étude KESTREL ne sont pas encore publiés.

2.2.3.2 Atezolizumab (Tecentriq®)

C'est un deuxième anticorps monoclonal anti-PD-L₁ humanisé qui est également testé dans différents cancers dont des CE VADS. Une étude de phase I, menée chez des patients adultes souffrant de CE VADS localement incurables avec un taux de cellules tumorales exprimant PD-L₁ ≥ 5 %, évalue la sécurité et l'efficacité de l'atézolizumab en monothérapie. Trois posologies ont été évaluées : 15 mg/kg, 20 mg/kg ou 1200 mg en dose fixe toutes les 3 semaines pendant 16 cycles.

⁴⁷ Licitra et al., « EAGLE : a phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). »

Tableau 8 : Résultats partiels de l'essai de phase I sur atézolizumab

	Atezolizumab
<i>OS</i>	6,0 mois
<i>ORR</i>	22 %
<i>DOR</i>	7,4 mois
<i>El liés au traitement de tous grades</i>	66 %
<i>El liés au traitement \geq grade 3</i>	13 %

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; DOR = Durée de réponse ; El = Effets Indésirables

Source : Auteur, d'après Colevas et al., « Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer : results from a phase I trial », 2018 .

Les résultats de cette étude encouragent de futurs essais car l'atézolizumab est bien toléré et a montré une activité anti-cancéreuse⁴⁸ (cf. tableau 8).

2.2.3.3 L'avelumab (Bavencio[®])

Les essais concernant l'avelumab, un IgG₁ anti-PD-L₁, en sont à leur commencement dans les CE VADS. Javelin Solid tumor, une étude de phase I évalue la tolérance du traitement, via une escalade de dose, dans une large population de tumeurs solides (dont les CE VADS).

Les résultats des différents anticorps monoclonaux de l'axe PD-1 / PD-L₁ ont globalement montré des résultats prometteurs dans les CE VADS, notamment en deuxième ligne de traitement, avec une amélioration importante de la survie globale. Par ailleurs, les effets secondaires liés au traitement sont acceptables et peu nombreux, particulièrement chez des patients ayant déjà reçu de multiples thérapeutiques lourdes au préalable.

Un deuxième axe de point de contrôle est en cours d'étude au sein des CE VADS : l'axe CTLA-4.

2.3 L'axe CTLA-4

2.3.1 Généralités

CTLA-4 est un co-inhibiteur présent sur les L_T (CD₄⁺, CD₈⁺ et régulateurs) qui intervient précocement dans leur cascade d'activation. Au moment de la présentation de l'antigène par les CPA, et de sa liaison

⁴⁸ Colevas et al., « Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer : results from a phase I trial ».

au TCR, il entre en compétition avec CD28, co-activateur, avec lequel il partage les ligands CD80 et CD86. CTLA-4 lie préférentiellement les ligands CD80 et CD86 sur les CPA, mais est aussi capable de les séquestrer afin de limiter l'activation des L_T effecteurs⁴⁹. Ce point de contrôle immunitaire favorise également l'action des T_{reg} qui modulent l'activation des L_T par un mécanisme impliquant les ligands CD80/CD86⁵⁰.

Ces deux fonctions inhibitrices induisent un épuisement fonctionnel et une altération de l'action des L_T.

Des essais pré-cliniques montrent que le blocage de CTLA-4 par des anticorps monoclonaux entraîne une amélioration de l'immunité anti-tumorale. Ils interviennent tôt, au moment de la phase 3 du cycle immunitaire du cancer de Chen et al. (cf. figure 2). Deux anticorps sont sur le devant de la scène actuellement : ipilimumab et tremelimumab.

2.3.2 Les anti-CTLA-4

Les anti-CTLA-4, comme le tremelimumab (IgG₂) ou l'ipilimumab (IgG₁) ont montré de bons résultats dans certains cancers, comme le mélanome, pour lequel l'ipilimumab a reçu l'approbation de la FDA et de l'EMA.

Cependant, l'inhibition de CTLA-4 ne semble pas montrer de résultats à la hauteur des anti-PD-1 dans les CE VADS⁵¹, malgré de faibles EI (cf. tableau 9). Ces anticorps monoclonaux sont actuellement testés en combinaison avec d'autres IPCI ou des thérapies classiques.

Tableau 9 : Résultats partiels de l'essai de phase II CONDOR

	Résultats Tremelimumab
OS	5,5 mois
ORR	1,6 %
El liés au traitement de tous grades	55,4 %
El liés au traitement ≥ grade 3	16,9 %

OS = survie globale ; ORR = taux de réponse global ; EI = effets indésirables

Source : Auteur, d'après Siu et al., « Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1 low/negative recurrent or metastatic HNSCC : the phase 2 condor randomized clinical trial », 2018.

⁴⁹ Qureshi et al., « Trans-endocytosis of CD80 and CD86 : a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 ».

⁵⁰ Jie et al., « Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients ».

⁵¹ Siu et al., « Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-low/negative recurrent or metastatic HNSCC : The phase 2 CONDOR randomized clinical trial ».

2.4 Autres points de contrôle

2.4.1 Autres inhibiteurs de point de contrôle

2.4.1.1 TIM-3 et LAG-3

TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin 3) et LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) sont des co-inhibiteurs qui régulent les L_T , favorisent leur épuisement et sont donc corrélés à un mauvais pronostic. Ces deux co-inhibiteurs sont surexprimés dans les CE VADS, en particulier LAG-3 sur les T_{reg} , ce qui accentue leurs effets immunosuppresseurs⁵².

Le blocage par anticorps monoclonaux de ces deux co-inhibiteurs a restauré la réponse immunitaire dirigée contre les CE VADS dans les deux études sur modèle murin menées par Liu⁵³ et Deng⁵⁴, ce qui en font de nouvelles pistes de recherche pour inverser l'environnement immunosuppresseur instauré par les cellules tumorales.

2.4.1.2 KIR

Les précédents IPCI étaient principalement centrés sur le bras adaptatif du système immunitaire. Cependant, des récepteurs comme KIR (killer cell Ig-like receptor), modulent voire inhibent le bras inné de l'immunité anti-tumorale. En effet, KIR est exprimé sur les cellules NK des patients atteints d'un CE VADS⁵⁵. Le lirilumab, anticorps anti-KIR, est en cours d'évaluation en combinaison avec le nivolumab.

La recherche sur les IPCI n'est donc pas limitée aux seules voies PD-1 et CTLA-4. De nouvelles voies sont explorées et ne concernent pas uniquement les L_T , mais s'intéressent aussi aux cellules du système immunitaire inné et aux co-activateurs.

2.4.2 Agonistes des co-activateurs

Dans les tumeurs, en parallèle de l'expression accrue de co-inhibiteur des L_T , il existe une diminution du nombre de co-activateurs comme OX-40, GITR (Glucocorticoid-Induced TNF Receptor) ou 4-1BB,

⁵² Jie et al., « Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients ».

⁵³ Liu et al., « T-cell immunoglobulin mucin 3 blockade drives an antitumor immune response in head and neck cancer ».

⁵⁴ Deng et al., « LAG-3 confers poor prognosis and its blockade reshapes antitumor response in head and neck squamous cell carcinoma ».

⁵⁵ Faden et al., « Immunogenomic correlates of response to cetuximab monotherapy in head and neck squamous cell carcinoma ».

normalement induits sur les L_T activés⁵⁶. Les agonistes de ces récepteurs constituent une nouvelle piste de recherche pour l'immunothérapie.

2.4.2.1. OX-40

Le récepteur OX-40 est un co-activateur des L_T CD₈⁺ et CD₄⁺⁵⁷ promouvant leur prolifération et leur activation.

Un anticorps agoniste d'OX-40, 9B12, a été testé sur des patients souffrants de cancers à un stade avancé. Un ralentissement de la croissance tumorale, voire une régression, associée à une prolifération de L_T CD₈⁺ et CD₄⁺ ont été observés. Autre fait intéressant, les agonistes d'OX-40 n'augmentent pas l'activité des T_{reg} et donc la régulation négative qu'ils exercent sur les L_T⁵⁸.

L'anticorps MEDI6469⁵⁹ (anticorps murin), testé dans un essai de phase I sur les CE VADS, a induit une prolifération lymphocytaire consécutive à son administration et est bien toléré par les patients.

2.4.2.2 4-1BB

Tout comme OX-40, 4-1 BB est un récepteur co-activateur de la famille du TNF (Tumor Necrosis Factor). Il est exprimé sur différentes cellules immunitaires, favorisant leur prolifération, particulièrement les L_T effecteurs.

Le taux de réponse clinique avec des agonistes de 4-1BB est faible. Seuls, ces anticorps ne parviennent pas à affecter la prolifération des cellules tumorales⁶⁰. Mais différents essais cliniques sont en cours dans les CE VADS en combinaison avec une chirurgie par exemple.

2.4.2.3 GITR

Un troisième co-activateur, GITR, protège les L_T de l'apoptose, augmente leur prolifération, leur activation et leur survie, mais annule aussi l'effet immunosuppresseur des T_{reg}.

AMG 228, un anticorps IgG1 humain, agoniste de GITR n'a pas montré une grande activité clinique en monothérapie⁶¹, malgré la faible fréquence des EI.

Les co-activateurs comme GITR, OX-40 et 4-1BB sont de puissantes molécules qui favorisent la prolifération des L_T. Cependant, les résultats encourageants observés dans les modèles murins ne se

⁵⁶ Baruah et al., « Decreased levels of alternative co-stimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterise T cells from head and neck cancer patients ».

⁵⁷ Baruah et al.

⁵⁸ Curti et al., « OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients ».

⁵⁹ Bell et al., « Anti-OX40 (MEDI6469) prior to definitive surgical resection in patients with head and neck squamous cell carcinoma ».

⁶⁰ iy et al., « CD137 enhancement of HPV positive head and neck squamous cell carcinoma tumor clearance ».

⁶¹ Tran et al., « Dose escalation results from a first-in-human, phase 1 study of glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein agonist AMG 228 in patients with advanced solid tumors ».

sont pas montrés aussi prometteurs durant les essais cliniques en monothérapie ⁶². En revanche, leur utilisation en combinaison pourrait potentialiser les effets des thérapeutiques existantes, comme le cétuximab⁶³.

⁶² Tran et al.

⁶³ Srivastava et al., « CD137 stimulation enhances cetuximab-induced natural killer : dendritic cell priming of antitumor T-cell immunity in patients with head and neck cancer ».

3 : La vaccination thérapeutique

3.1. Principe de la vaccination et antigènes cibles

L'objectif d'un vaccin est d'administrer un antigène, afin que l'hôte produise une réponse immunitaire spécifique de cet antigène. Il existe deux types de vaccins :

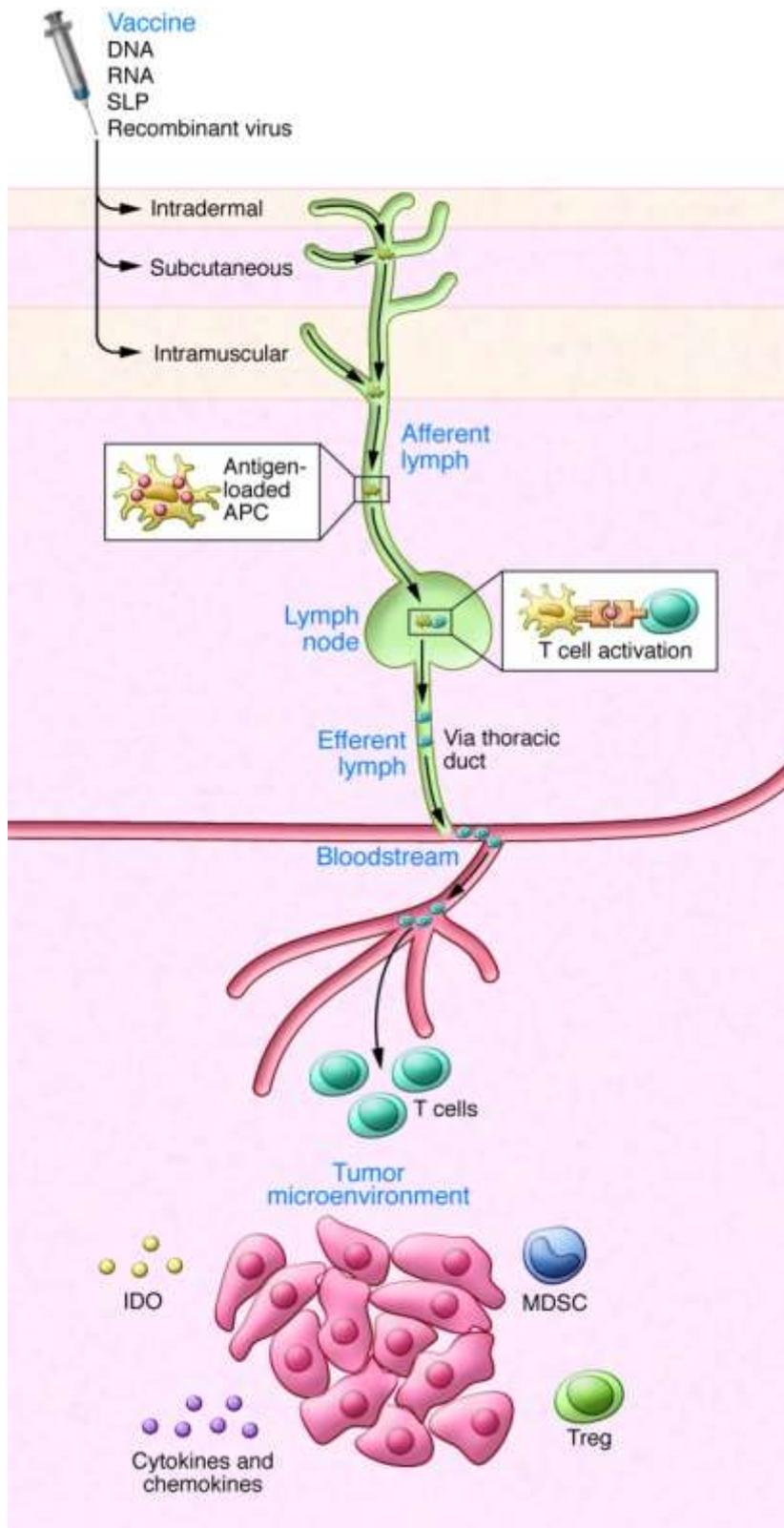
- Vaccins prophylactiques : ils visent à prévenir une infection initiale en créant une mémoire immunitaire
- Vaccins thérapeutiques : ceux-ci sont formulés pour traiter une pathologie déjà présente en orientant le système immunitaire adaptatif contre un antigène précis et éviter la récurrence en créant une mémoire immunitaire.

Cette seconde catégorie va particulièrement nous intéresser dans le traitement des CE VADS. Malheureusement, elle s'avère compliquée à mettre en œuvre. En effet, les vaccins doivent susciter une réponse efficace au sein d'un système immunitaire qui a été bridé.

Un bon vaccin thérapeutique contre le cancer doit présenter un antigène capable d'induire la totalité de la cascade immunitaire. Cela signifie une détection de l'antigène par les CD mais surtout l'induction d'une réponse effectrice et mémoire des lymphocytes (cf. figure 9). Pour cela, le choix de l'antigène, l'ajout d'adjuvants ou le mode d'administration sont autant de points cruciaux pour le succès d'une thérapeutique vaccinale⁶⁴.

⁶⁴ Melief et al., « Therapeutic cancer vaccines ».

Figure 9 : Principes de la vaccination thérapeutique



SLP = Synthetic Long Peptide ; APC = Antigen Presenting Cell ; IDO = Indoleamine 2,3-dioxygenase ; MDSC = myeloid-derived suppressor cells

Source : Melief et al., « Therapeutics cancers vaccines », 2015.

Il existe deux grandes catégories d'antigènes pouvant être ciblés lors de la création d'un vaccin thérapeutique⁶⁵ :

- Les « Tumor Associated Antigens » ou TAA sont des protéines surexprimées au sein des tumeurs ou des protéines ayant subi des modifications post-traductionnelles. En revanche, elles sont considérées comme moins immunogènes car elles sont exprimées dans les autres tissus sains de l'hôte et donc soumises à une tolérance immunitaire, restreignant la réponse effectrice des L_T.
- Les « Tumor Specific Antigens » ou TSA comprennent les antigènes viraux (tels que les virus HPV (Papilloma Virus Humain) ou EBV (Epstein Barr Virus)) les antigènes du groupe « Cancer Testis » (CTA) et les protéines « inédites », fruits d'une mutation génétique au sein d'une cellule cancéreuse.

Les TSA sont considérés comme plus immunogènes car non soumis à la tolérance centrale. Cependant, les protéines mutées sont peu utilisées car les mutations sont très variables d'un patient à l'autre, ce qui impose un vaccin personnalisé.

Une des cibles les plus séduisantes pour un vaccin anti-CE VADS consiste à utiliser des protéines virales du HPV, dont plusieurs sous-types sont impliqués dans l'apparition de certains cancers oro-pharyngés et de la cavité buccale⁶⁶ (cf. figure 10).

3.2 Les vaccins thérapeutiques contre les cancers viro-induits

3.2.1 Le papillomavirus humain dans les cancers des VADS

3.2.1.1 Incidence et prévalence

Une proportion non négligeable des CE VADS est liée au HPV en particulier les souches HPV16 et HPV18⁶⁷.

⁶⁵ Melief et al.

⁶⁶ Rubin, Legoupil, et Hill, « Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures ».

⁶⁷ Rubin, Legoupil, et Hill.

Figure 10 : Carcinome épidermoïde lié à HPV atteignant la base de la langue et l'oropharynx



Source : Dr Ejeil, Photographie personnelle, 2016.

Le HPV est donc un facteur de risque à part entière, qui se surajoute aux autres facteurs de risques tels que la consommation d'alcool et de tabac. Il forme un sous-groupe de cancers de l'oropharynx et de la base de la langue doté de caractéristiques particulières, notamment un meilleur pronostic⁶⁸.

Depuis quelques années, une hausse de l'incidence des cancers liés au HPV est constaté dans les pays Européens comme aux Etats-Unis, ainsi qu'un rajeunissement des populations touchées. L'impact sur les populations de moins de 60 ans pourrait être lié à une modification du comportement sexuel, notamment une pratique accrue du sexe oro-génital. En effet, l'infection orale par le HPV peut être considérée comme une maladie sexuellement transmissible⁶⁹.

Cette augmentation des cas est en contradiction avec l'apparition de la vaccination prophylactique contre le HPV, ciblant plus spécifiquement les souches oncogènes.

⁶⁸ Ang et al., « Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer ».

⁶⁹ Rubin, Legoupil, et Hill, « Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures ».

3.2.1.2 La vaccination prophylactique

Actuellement, il existe sur le marché deux vaccins prophylactiques anti-HPV : Cervarix® (bivalent – HPV 16 et 18) et Gardasil® (quadrivalent – HPV 6, 11, 16 et 18). Ils sont tous les deux constitués de particules virales (Virus-Like Particules – VLP) ciblant la protéine L₁ de la capside mais dépourvus d'ADN et donc incapables d'infecter réellement l'hôte. Le schéma vaccinal consiste en trois injections intramusculaires afin d'induire une immunité humorale forte prévenant l'infection par le HPV.

S'ils ont démontré leur action dans la prévention des lésions bénignes et malignes ano-génitales⁷⁰, les preuves de leur efficacité dans la sphère orale sont plus limitées. Il existe peu de données indiquant que la vaccination prophylactique puisse réduire la prévalence des infections des VADS par le HPV.

De même, leur efficacité dans la population masculine est prouvée et a conduit à leur approbation en tant que vaccination préventive en Australie ou aux Etats-Unis, mais pas en Europe⁷¹.

En revanche, cette vaccination dite prophylactique s'avère inefficace sur des infections établies⁷², d'où l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour une vaccination thérapeutique basée notamment sur les protéines E6 et E7.

3.2.2 La vaccination thérapeutique contre les cancers induits par HPV

3.2.2.1 Oncoprotéines et oncogenèse virale

Durant le processus d'oncogenèse qui suit l'infection par HPV, l'ADN viral est intégré aux cellules de l'hôte, conduisant à une forte expression de certaines oncoprotéines comme E6 et E7.

Ces dernières induisent la dégradation de p53 (facteur de transcription impliqué dans la régulation du cycle cellulaire) et pRb (protéine du rétinoblastome impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire), suppresseurs de tumeur, et agissent sur différents mécanismes cellulaires, pour en déréguler le cycle, lutter contre l'apoptose et favoriser la réplication virale⁷³ (cf. figure 11).

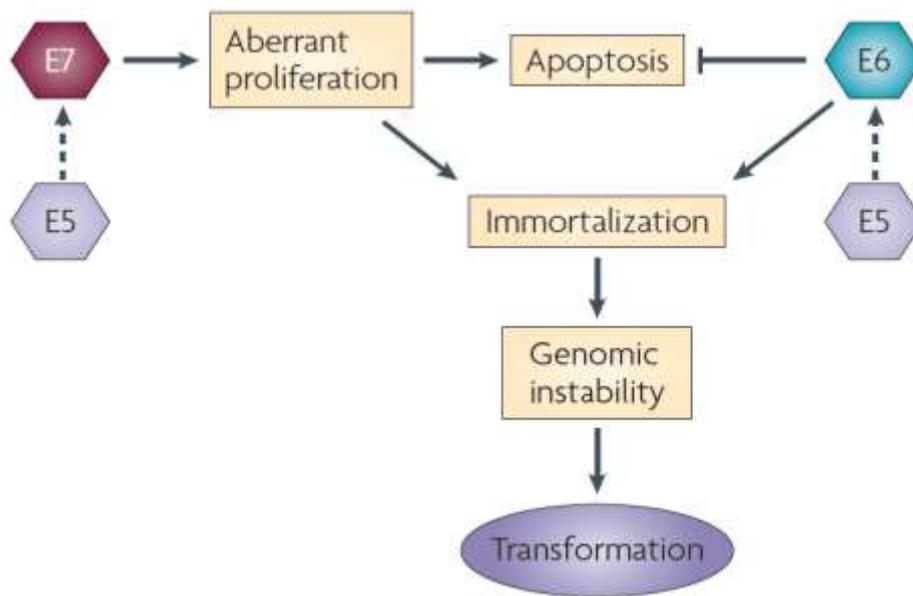
⁷⁰ Schiller, Castellsagué, et Garland, « A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines ».

⁷¹ Schiller, Castellsagué, et Garland.

⁷² Schiller, Castellsagué, et Garland.

⁷³ Rampias et al., « E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells ».

Figure 11 : Cascade oncogénique des cancers liés au papillomavirus humain



Source : Moody et Laimins, « Human papillomavirus oncoproteins : pathways to transformation », 2010.

E6 et E7 sont les protéines les plus étudiées, car elles sont essentielles au maintien d'un phénotype malin⁷⁴. Elles sont des cibles attractives, car étant exogènes, elles ne sont pas soumises à la tolérance immunitaire. La vaccination peptidique impliquant E6 et E7 a montré de bons résultats sur des lésions génitales dysplasiques de haut grade. Concernant les cancers oro-pharyngés HPV-16 positifs, une inhibition in vitro d'E6 et E7 permet une restauration des fonctions de p53 et pRb et donc l'apoptose des cellules malignes⁷⁵ ce qui encourage les recherches sur ces oncoprotéines.

3.2.2.2 Vaccination thérapeutique anti-protéines E6 et E7

Ces deux oncoprotéines virales sont l'objet de nombreux essais cliniques, principalement de phase I et II.

Les vaccins développés ont montré des propriétés curatives dans des modèles murins. Un laboratoire français a développé un vaccin basé sur des pVLP (plasma-Virus Like Particle) exprimant un antigène de l'oncoprotéine E7 de HPV16, permettant une maturation des cellules dendritiques et l'induction d'une immunité cellulaire spécifiquement dirigée contre E7⁷⁶. Ce vaccin octroi une protection vis-à-vis

⁷⁴ Rampias et al.

⁷⁵ Rampias et al.

⁷⁶ Lescaille et al., « Efficacy of DNA vaccines forming E7 recombinant retroviral virus-like particles for the treatment of human papillomavirus-induced cancers ».

du développement de cancers mais son effet curatif n'est constaté qu'avec l'adjonction d'un adjuvant. Trois ans plus tard, ce même type de vaccin a montré une plus grande efficacité loco-régionale, dans un modèle de tumeur intra-jugale, lorsqu'il était administré par voie muqueuse⁷⁷.

Un second exemple de vaccin thérapeutique, Ad5, également dirigé contre les oncoprotéines E6 et E7 permet, chez les souris porteuses d'une tumeur maligne de petite taille, une régression complète du cancer dans 60 % des cas⁷⁸.

Un troisième vaccin, DPX-E7 (basé sur un liposome lyophilisé contenant un antigène et un adjuvant) ciblant, comme son nom l'indique E7, permet le blocage de la croissance tumorale et la diminution des T_{reg} ainsi que des MDSCs au sein de la tumeur maligne chez la souris⁷⁹. Cette étude a ouvert la voie à un essai clinique de phase Ib/II, toujours en cours, pour des patients atteints de CE VADS, du col de l'utérus et de l'anus HPV positifs (HPV+) (NCT02865135).

Dans un essai de même phase, le vaccin MEDI0457, contre les oncoprotéines E6 et E7 des souches HPV16 et 18, est administré avant traitement chirurgical dans les CE VADS HPV+. Il génère des L_T effecteurs spécifiques et une mémoire immunitaire, toujours présente près de deux ans après traitement⁸⁰.

De même, avant chirurgie résectrice, un vaccin basé sur un vecteur bactérien exprimant une protéine de fusion E7, ADXS11-001 est en cours d'étude dans les cancers oropharyngés. Les patients suivis présentaient une hausse du nombre de L_T CD4+ et CD8+ (NCT02002182).

3.2.2.3. Vaccination thérapeutique contre p16

L'expression de la protéine p16 est corrélée aux cancers HPV+. En effet, p16 est surexprimée à la suite de l'inhibition de pRB par l'oncoprotéine E7⁸¹. L'expression de p16 est utilisée comme biomarqueur des CE VADS HPV+ dans de nombreux essais^{82 83} et peut être une cible vaccinale.

⁷⁷ Macedo et al., « Intra-cheek immunization as a novel vaccination route for therapeutic vaccines of head and neck squamous cell carcinomas using plasmid virus-like particles ».

⁷⁸ Rice et al., « An HPV-E6/E7 immunotherapy plus PD-1 checkpoint inhibition results in tumor regression and reduction in PD-L1 expression ».

⁷⁹ Karkada et al., « Tumor inhibition by depovax-based cancer vaccine is accompanied by reduced regulatory/suppressor cell proliferation and tumor infiltration ».

⁸⁰ Aggarwal et al., « Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer ».

⁸¹ Ang et al., « Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer ».

⁸² Seiwert et al., « Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial ».

⁸³ Chow et al., « Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from the phase Ib Keynote-012 expansion cohort ».

Un vaccin peptidique ciblant p16INKa a permis l'induction d'une réponse immunitaire humorale ou cellulaire mais la survie globale était courte (11,9 mois)⁸⁴.

Malgré des premiers résultats encourageants, il existe une différence de réponse entre les études réalisées sur des modèles murins et les résultats observés dans les essais sur l'Homme. Cette différence pourrait trouver son origine dans l'environnement immunosuppresseur des tumeurs malignes. Cette hypothèse est renforcée par le constat d'une moindre efficacité des vaccins, dans les modèles murins, sur des cancers à des stades plus avancés^{85 86}. Pour contourner ce problème, les espoirs se tournent vers la combinaison entre vaccins thérapeutiques et IPCI, notamment PD-1 et PD-L1^{87 88}.

3.3 Les sources antigéniques non virales des vaccins thérapeutiques

3.3.1 Les antigènes du groupe cancer testis

Les antigènes du groupe CTA regroupent plusieurs familles de gènes à l'expression restreinte. En effet, ils sont exprimés dans les cellules germinales mâles et placentaires, mais pas au sein des cellules somatiques. En revanche, dans les cellules cancéreuses, l'expression de ces gènes existe et peut entraîner une réaction immunitaire.

Cette spécificité en fait une cible intéressante pour l'élaboration d'un vaccin thérapeutique, y compris au sein des CE VADS. Ces derniers expriment un ou plusieurs CTA comme ceux de la famille MAGE (Melanoma-associated antigen), notamment MAGE-A3 (51 %) et MAGE-A4 (60 %), PRAME, SSX (Synovial Sarcoma X) ou GAGE (G antigen 1). De plus, l'expression de certains CTA comme MAGE-A4 ou la co-expression de plusieurs CTA serait liée à un pronostic plus réservé⁸⁹.

Au sein du laboratoire du Pr. Lemoine, A-S. Calvo a développé une stratégie vaccinale muqueuse, sur deux modèles murins de CE de la cavité orale, basée sur des pVLP dirigés contre MAGE-A4. La

⁸⁴ Reuschenbach et al., « A phase 1/2a study to test the safety and immunogenicity of a p16 INK4a peptide vaccine in patients with advanced human papillomavirus-associated cancers : p16 INK4A vaccination for HPV neoplasia ».

⁸⁵ Lescaille et al., « Efficacy of DNA vaccines forming E7 recombinant retroviral virus-like particles for the treatment of human papillomavirus-induced cancers ».

⁸⁶ Rice et al., « An HPV-E6/E7 immunotherapy plus PD-1 checkpoint inhibition results in tumor regression and reduction in PD-L1 expression ».

⁸⁷ Aggarwal et al., « Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer ».

⁸⁸ Massarelli et al., « Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer : a phase 2 clinical trial ».

⁸⁹ Cuffel et al., « Pattern and clinical significance of cancer-testis gene expression in head and neck squamous cell carcinoma ».

vaccination a induit une réponse spécifique permettant le ralentissement de la croissance tumorale et un allongement de l'OS⁹⁰.

Un essai de phase I, utilisant un vaccin peptidique anti-MAGE-A3 a montré une réponse humorale et cellulaire chez 67 % des patients vaccinés sans se traduire par une réponse clinique⁹¹. En revanche, Yoshitake et al. ont constaté un allongement de la durée de survie par rapport au groupe contrôle (4,9 mois vs 3,5 mois) en injectant un vaccin ciblant trois CTA (LY6K, CDCA1 et IMP3) chez des patients souffrant d'un CE VADS R/M⁹².

Malgré l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire (peu importante) mais surtout d'une réponse humorale, les vaccins thérapeutiques incluant les CTA ne semblent pas se concrétiser par une réponse clinique⁹³.

3.3.2 Autres sources antigéniques

D'autres TAA sont étudiés en tant que source antigénique vaccinale dans les CE VADS telle la survivine. Cette protéine anti-apoptotique, surexprimée dans certains cancers a fait l'objet d'un essai clinique (UMIN00000976) de phase I chez des patients souffrant de cancers oraux. Cependant, la réponse spécifique, bien que présente, était faible et n'a pas conduit à une réponse clinique⁹⁴.

Le facteur de transcription p53 est fréquemment muté et s'accumule au sein des cellules malignes des CE VADS⁹⁵. L'essai de phase I, utilisant des cellules dendritiques dirigées contre p53 induit un changement au sein du microenvironnement immunosuppresseur par la diminution des T_{reg}⁹⁶.

Enfin, les CEA⁹⁷ (carcinoembryonic antigen) ou la protéine MUC1⁹⁸ (Mucin-1) sont également des antigènes exploitables pour un vaccin thérapeutique. Ils font l'objet d'essais cliniques seuls ou en combinaison avec d'autres molécules dans les CE VADS.

⁹⁰ Calvo, « Mise au point sur l'intérêt de l'immunothérapie dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures ».

⁹¹ Zandberg et al., « A phase I dose escalation trial of MAGE-A3- and HPV16-specific peptide immunomodulatory vaccines in patients with recurrent/metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) ».

⁹² Yoshitake et al., « A clinical trial of multiple peptides vaccination for advanced head and neck cancer patients induced immune responses and prolonged OS ».

⁹³ Zandberg et al., « A phase I dose escalation trial of MAGE-A3- and HPV16-specific peptide immunomodulatory vaccines in patients with recurrent/metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) ».

⁹⁴ Miyazaki et al., « Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer ».

⁹⁵ Allen et al., « The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer ».

⁹⁶ Schuler et al., « Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer ».

⁹⁷ Melief et al., « Therapeutic cancer vaccines ».

⁹⁸ Allen et al., « The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer ».

Malgré un nombre important d'antigènes disponibles dans les CE VADS pour la conception de vaccins thérapeutiques anti-cancer et la multiplication des essais cliniques, très peu d'entre eux parviennent à produire une réponse satisfaisante.

Malheureusement, les vaccins thérapeutiques cherchent à induire une réponse immune spécifique dans un système immunitaire perverti et bridé, privé de ses capacités optimales. C'est pourquoi l'association des thérapeutiques vaccinales aux IPCI, dont le but est de restaurer la fonction lymphocytaire, pourrait potentialiser l'immunothérapie.

4 : Le transfert adoptif de cellules

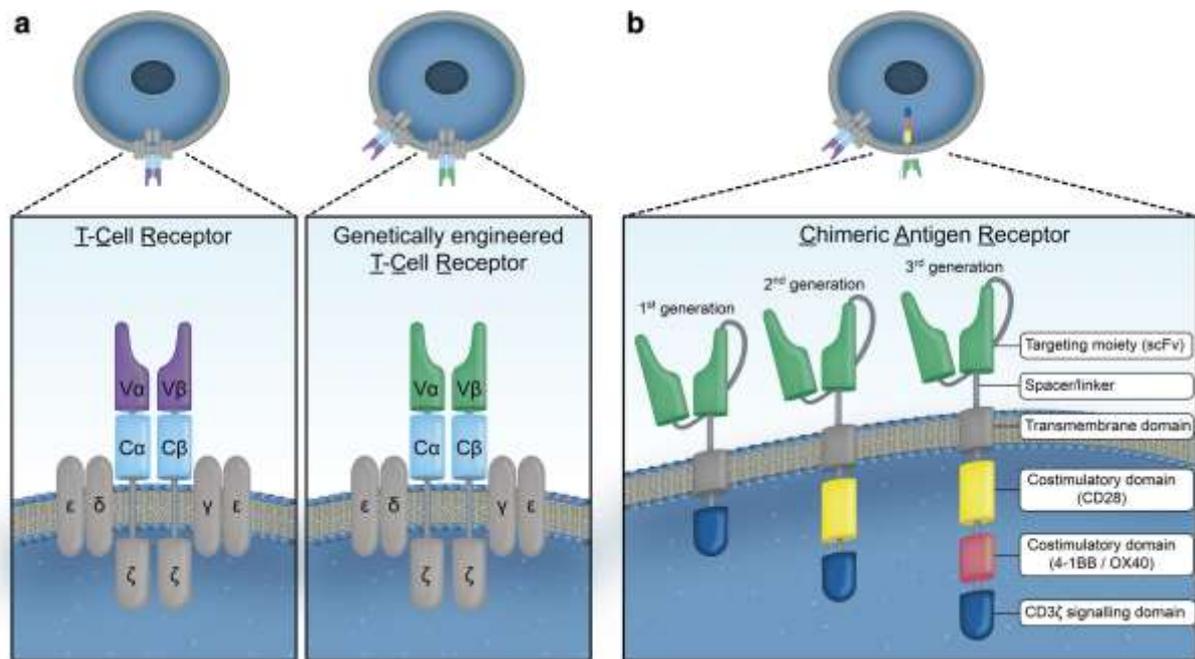
4.1 Le principe du transfert adoptif de cellules

Le transfert adoptif de cellules ou ACT (adoptive cell transfer) a pour objectif d'apporter à un patient une population de cellules effectrices prêtes à reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Il existe différents types de cellules transférées, divisées en deux grands groupes (cf. figure 12) :

- Les L_T autologues : des TILs qui sont directement sélectionnés à partir de la tumeur du patient. Malheureusement, leur quantité et leur qualité sont variables en fonction des patients.
- Les L_T génétiquement modifiés : prélevés à partir de lymphocytes périphériques, ils peuvent être modifiés de deux façons :
 - Soit par ajout d'un TCR cloné avec une grande affinité pour un antigène
 - Soit par un CAR composé d'un domaine extracellulaire de liaison à un antigène, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire produisant les signaux d'activation et de co-stimulation du L_T . La molécule de surface reconnue est prise en charge par le CAR en s'affranchissant du CMH et de ses perturbations⁹⁹.

⁹⁹ Met et al., « Principles of adoptive T cell therapy in cancer », 201.

Figure 12 : Les différents récepteurs des cellules transférées

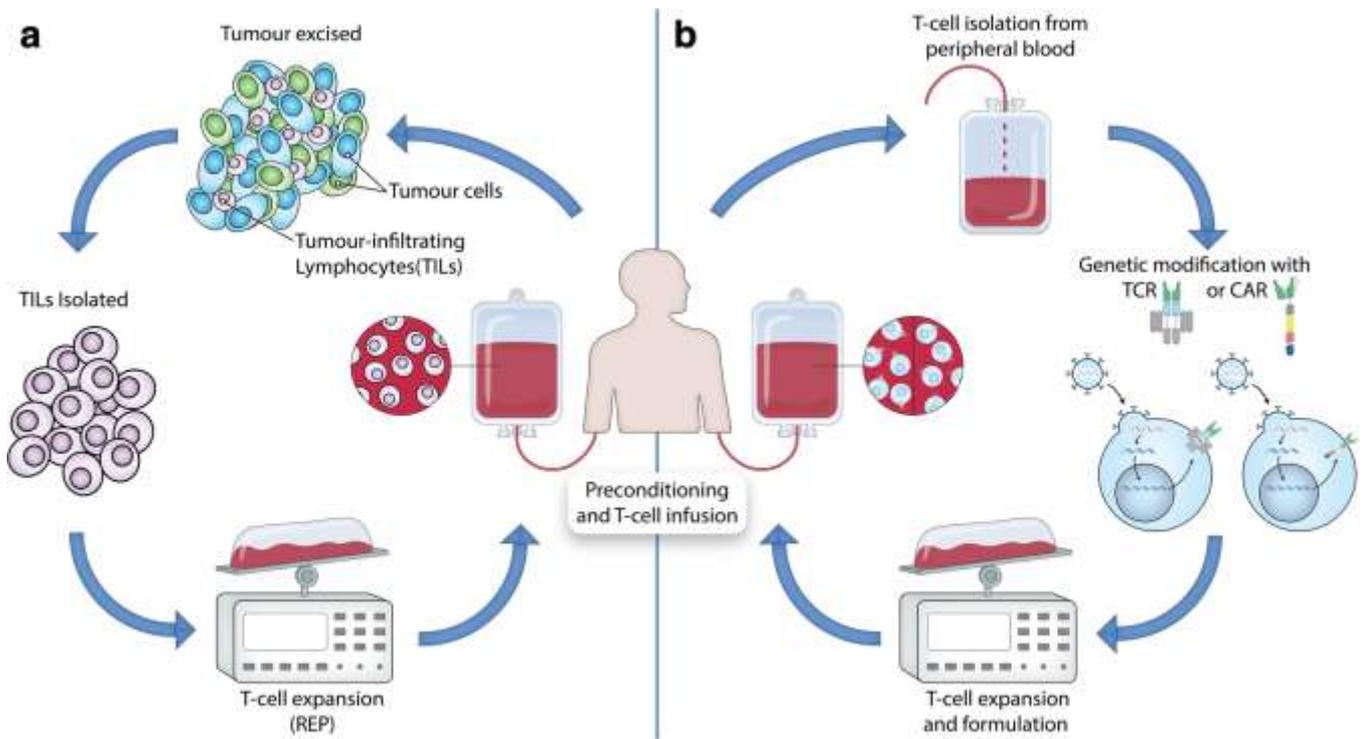


Source : Met et al., « Principles of adoptive T cell therapy in cancer », 2019.

Après avoir été sélectionnées ou modifiées, les cellules sont mises en culture et multipliées *ex vivo* pour ensuite être réinjectées au patient. Ce dernier est généralement soumis à un conditionnement spécifique (cf. figure 13). Dans un premier temps, le patient reçoit une chimiothérapie lymphodéplétive (transitoire), permettant de créer un environnement immunitaire favorable avant le transfert de cellules, puis des injections d'IL-2 sont réalisées dans le but d'améliorer la persistance et l'efficacité des cellules transférées¹⁰⁰.

¹⁰⁰ Met et al., « Principles of adoptive T cell therapy in cancer ».

Figure 13 : Les principes des transferts adoptifs de cellules



Source : Met et al., « Principles of adoptive T cell therapy in cancer », 2019.

L'efficacité de l'ACT, d'abord démontrée dans les hémopathies malignes¹⁰¹, est actuellement étudiée dans les cancers solides dont les CE VADS¹⁰².

4.2 Essais cliniques en cours dans les CE VADS

Tout comme pour les vaccins, les cibles potentielles du transfert adoptif de cellules sont nombreuses. Les premiers essais cliniques impliquant le transfert adoptif de cellules, ont utilisé des lymphocytes autologues stimulés par des cellules malignes irradiées. L'équipe de To¹⁰³ a préalablement vacciné les patients atteints de CE VADS avec leurs propres cellules malignes irradiées avant de récupérer les lymphocytes, de les cultiver et de les réinjecter au patient. La transfusion a été bien tolérée par les patients avec des résultats cliniques prometteurs, dont un patient toujours en vie 48 mois après

¹⁰¹ Met et al.

¹⁰² Doran et al., « T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers : a first-in-human, phase I/II study ».

¹⁰³ To et al., « Systemic adoptive T-cell immunotherapy in recurrent and metastatic carcinoma of the head and neck : a phase 1 study ».

traitement. Un second essai, utilisant également des L_T autologues activés par des cellules malignes irradiées ont permis d'augmenter la proportion de L_T CD8⁺ au sein de la tumeur maligne¹⁰⁴.

Les L_T transférés sont également capables d'une activité anti-cancéreuse sur des lignées cellulaires de CE VADS lorsqu'ils sont dirigés contre l'oncoprotéine E7 ou E6. En effet, la coculture de L_T, de CD et l'ajout de cytokines, permet de multiplier et lever l'anergie de ces cellules in vitro¹⁰⁵.

À la suite de ces résultats prometteurs, deux essais sur des patients souffrant de cancers HPV+ ont été conduits : un essai de phase I/II usant de L_T autologues modifiés pour exprimer un TCR dirigé contre E6¹⁰⁶ et un essai de phase II se servant des TILs des patients¹⁰⁷. Dans les deux cas, les patients suivaient au préalable un régime de conditionnement lymphodéplétif, suivi, après transfert des cellules activées, par des injections d'IL-2. Les EI observés étaient principalement en lien avec le régime de conditionnement.

À la suite de la transfusion, les L_T sont à même de produire une réponse effectrice et mémoire¹⁰⁸. Un des patients CE VADS a pu bénéficier d'une survie, sans signes de la pathologie, sur une durée de 51 mois après traitement¹⁰⁹, illustrant le potentiel du transfert adoptif de cellules en tant que thérapie contre les cancers liés à HPV, dont les CE VADS.

D'autres antigènes, comme MAGE A10, ciblés par des transferts adoptifs de cellules sont actuellement en phase d'essai clinique dans les CE VADS (cf. figure 14). Enfin des CAR-T possédant deux récepteurs chimériques, l'un s'engageant sur EGFR, l'autre convertissant le stimulus d'IL en un signal de croissance fort, sont capables de lutter contre les cellules malignes des CE VADS. Les résultats de l'étude de phase I sur l'Homme indique que l'administration intra-tumorale est sûre et permet un taux de contrôle de la maladie de 69 %. Des résultats plus précis sont attendus (NCT01818323), tout comme les résultats d'autres essais cliniques encore en cours (cf. figure 14).

¹⁰⁴ Ohtani et al., « Activated cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy is effective for advanced oral and maxillofacial cancers ».

¹⁰⁵ Ramos et al., « Human papillomavirus type 16 E6/E7-specific cytotoxic T lymphocytes for adoptive immunotherapy of HPV-associated malignancies ».

¹⁰⁶ Doran et al., « T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers : a first-in-human, phase I/II study ».

¹⁰⁷ Stevanović et al., « A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers ».

¹⁰⁸ Doran et al., « T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers : a first-in-human, phase I/II study ».

¹⁰⁹ Stevanović et al., « A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers ».

Figure 14 : Essais cliniques en cours dans les cancers des VADS impliquant l'ACT

Therapy type	Target	Stage	Number enrolled	Results	Clinical trial number	Reference
TIL	HPV-associated tumors	Phase II	11	Partial response in 2/11 non-cervical cancer patients	NCT01585428	Stevanovic et al. [29]
TIL	Recurrent and/or metastatic HNSCC	Phase II	47	Pending	NCT03083873	Leidner et al. [30]
TIL	Nasopharyngeal carcinoma	Phase II	116	Pending	NCT02421640	
TCR	HLA-A*02:01-restricted epitope of HPV E6	Phase I/II	12	Partial response in 2 patients with anal cancer but not oropharyngeal cancer	NCT02280811	Doran et al. [31], Hinrichs et al. [32]
TCR	HPV-16/18 E6 and E7	Phase I	9	Pending (trial not yet accruing)	NCT03578406	
TCR	HPV-16 E6	Phase I	32	Pending	NCT02379520	
TCR	HPV-16 E7	Phase I	12	Four confirmed responses, one of which had oropharyngeal cancer	NCT02858310	Norberg et al. [33]
TCR	Patient-derived cancer-germline peptides	Phase I	16	Pending	NCT03247309	Blumenschein et al. [34]
TCR	MAGE-A10	Phase I	22	Pending	NCT02989064	Lam et al. [35]
CAR T cell	ErbB receptor family	Phase I	30	Overall disease control rate of 9/13 using RECIST 1.1	NCT01818323	Papa et al. [36]
TCR	EBV	Phase I	14	Pending	NCT02065362	
TCR	EBV LMP2	Phase I	10	Complete or partial responses in 3 of the 6 patients with refractory disease	NCT00609219	Straathof et al. [37]
TCR	EBV LMP2	Phase I/II	10	Control of disease progression in 6/10 patients		Comoli et al. [38]
TCR	EBV LMP1 and LMP2	Phase I	24	Increased progression-free survival but no partial or complete responses	ACTRN12609000675224	Smith et al. [39]

Source : Qureshi et al., « Immunotherapy approaches beyond PD-1 inhibition : the future of cellular therapy for head and neck squamous cell carcinoma », 2019.

Cette thérapie en est encore à ses débuts et présente de nombreuses limites dans les cancers solides qu'il faut surmonter. Une de ces limites est le taux de réponse modeste^{110 111} qui selon certains auteurs serait lié aux multiples mécanismes d'échappement où à l'environnement immunosuppresseur de la tumeur in vivo. Les effets bénéfiques de ces thérapies innovantes pourraient être renforcés par une combinaison avec d'autres branches de l'immunothérapie ou des thérapies traditionnelles telles que la chimiothérapie anti-cancéreuse¹¹².

Une autre limite de cette thérapie est le délai d'expansion et d'activation des T_L avant leur injection au patient. Pendant ce temps de préparation, le patient peut voir sa pathologie progresser sans forcément avoir de traitement. C'est pourquoi l'hypothèse d'un transfert de cellules allogéniques (de donneurs sains) a été envisagée mais cette option pose de nombreuses questions éthiques.

¹¹⁰ Doran et al., « T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers : a first-in-human, phase I/II study ».

¹¹¹ Stevanović et al., « A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers ».

¹¹² Jiang et al., « Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC ».

5 : Efficacité, limites et perspectives des immunothérapies

5.1 Effets indésirables et qualité de vie

5.1.1 Effets indésirables en lien avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

5.1.1.1 Effets indésirables généraux

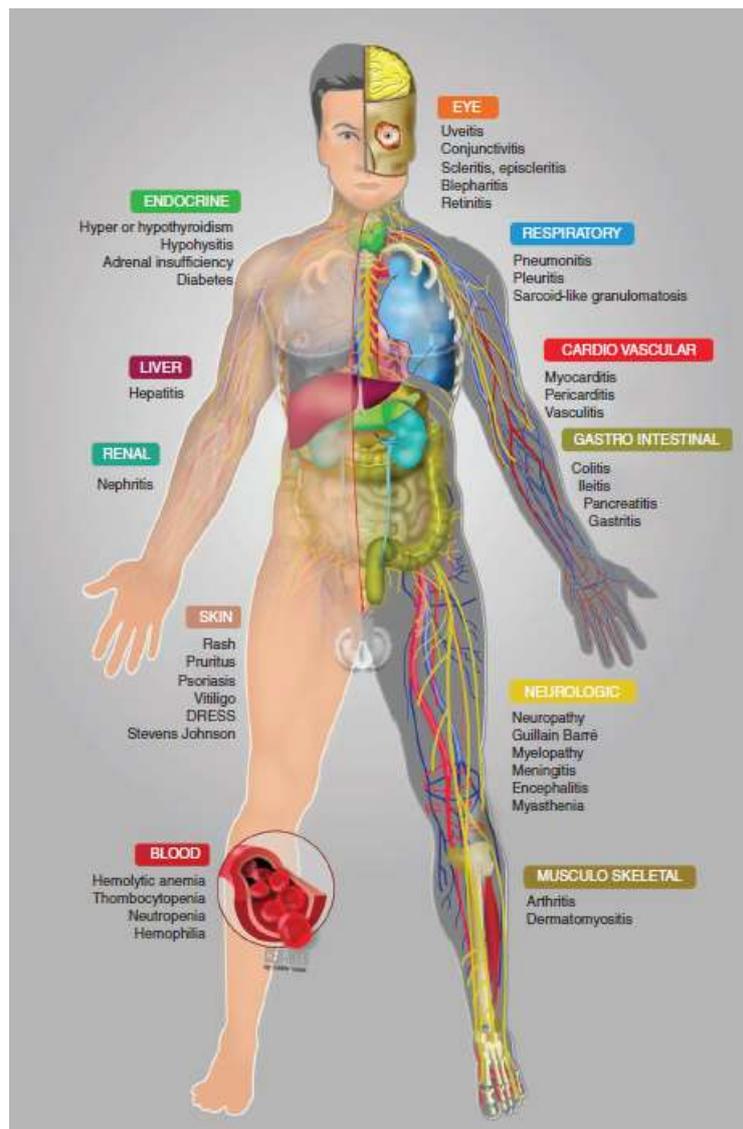
En dépit de l'efficacité du traitement, des évènements peuvent constituer un frein à sa poursuite : les effets indésirables.

Les EI liés aux points de contrôle immunitaires sont globalement moins fréquents que ceux des chimiothérapies anticancéreuses traditionnelles, en particulier les EI de grade 3 ou plus, que ce soit pour le nivolumab (cf. tableau 1), le pembrolizumab (cf. tableaux 2 à 5), ou le durvalumab (cf. tableaux 6 à 8).

En ce qui concerne les autres inhibiteurs de PD-L₁ (atezolizumab ou avelumab), les inhibiteurs de CTLA-4 (tremelimumab), ou les agonistes d'OX-40 ou GITR, les informations se limitent souvent à des essais cliniques de phase I ou II sans bras de comparaison. Le nombre de patients impactés par des EI semble cependant similaire aux essais cliniques impliquant le nivolumab ou le pembrolizumab (cf. tableaux 8 et 9).

Dans l'ensemble, pour les deux anti-PD₁ autorisés par l'EMA (pembrolizumab et nivolumab) dans les CE VADS, les EI liés au traitement les plus fréquemment répertoriés sont la fatigue, les éruptions cutanées, le prurit, les diarrhées et les nausées (cf. figure 15).

Figure 15 : Les effets indésirables induits par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires



Source : Champiat et al., « Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper », 2015.

5.1.1.2. Effets indésirables d'origine immunologique des anti-PD₁

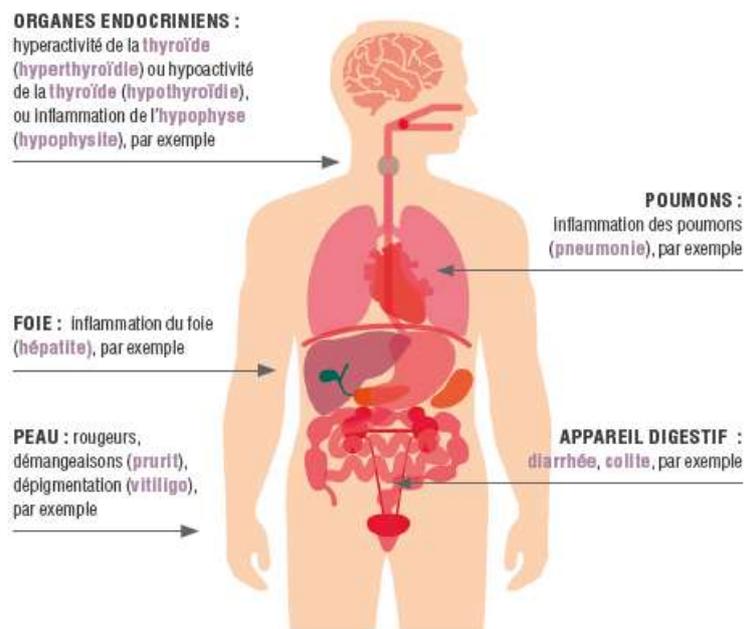
Du fait de leur action sur les cellules immunitaires, les IPCI sont à l'origine d'EI spécifiques, méconnus, impliquant le système immunitaire et nommés EI (Effets Indésirable Immunologiques)¹¹³. Ces EI, peuvent affecter n'importe quel organe et sont potentiellement graves, entraînant dans certains cas

¹¹³ Haanen et al., « Management of toxicities from immunotherapy : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ».

le décès¹¹⁴. Une surveillance accrue du patient doit s'effectuer sur une longue période, car ils peuvent apparaître même après arrêt du traitement. De même, leur détection précoce permettra la mise en place d'une prise en charge adaptée, limitant les séquelles potentielles.

Les EII les plus fréquents affectent la peau, le colon, les organes endocriniens, le foie et les poumons¹¹⁵ (cf. figure 16).

Figure 16 : Les principaux effets indésirables immunologiques des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



Source : European society for medical oncology, « Les effets secondaires liés à l'immunothérapie », 2017.

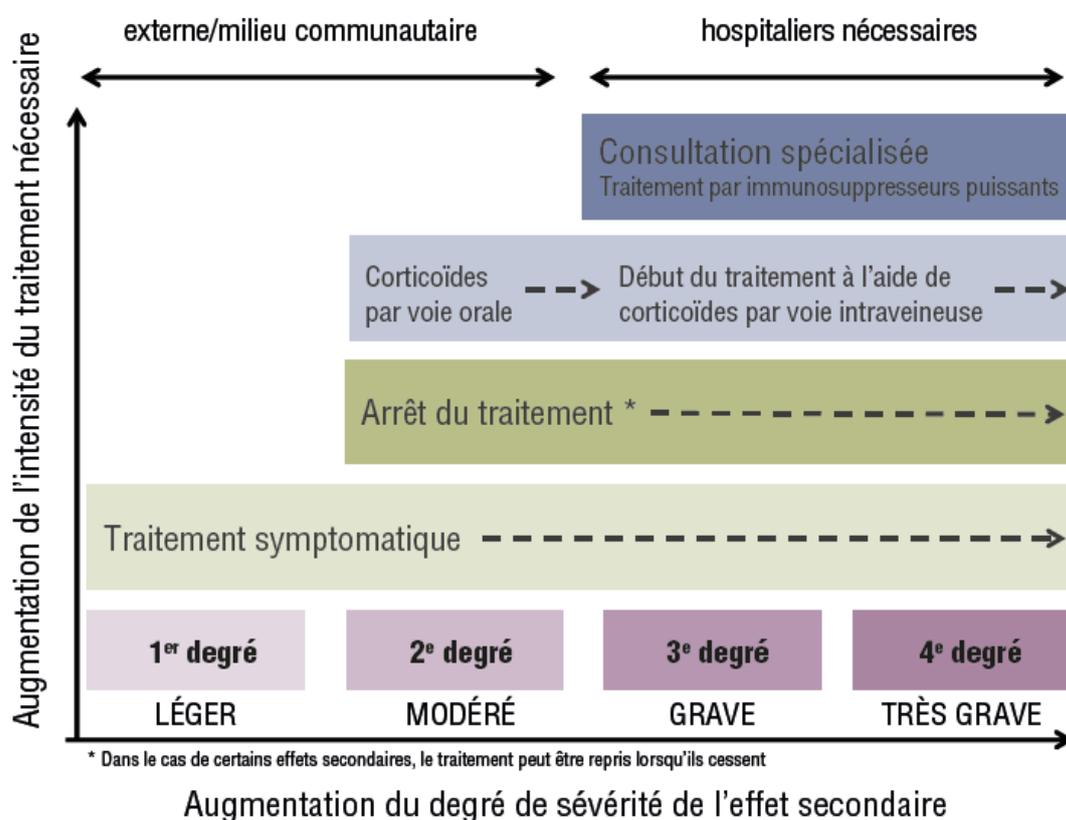
La prise en charge de ces EII implique souvent l'administration d'immunosuppresseurs (corticostéroïdes) ou dans le cas d'une origine endocrine (diabète, hypothyroïdie...), la mise en place d'un traitement de substitution (insuline, hormone thyroïdienne...). Ces EII peuvent conduire à la suspension ou l'arrêt définitif du traitement par IPCI¹¹⁶ (cf. figure 17).

¹¹⁴ Ferris et al., « Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck ».

¹¹⁵ Haanen et al., « Management of toxicities from immunotherapy : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ».

¹¹⁶ Haanen et al.

Figure 17 : Principes généraux de prise en charge des effets indésirables liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires



Source : European society for medical oncology, « Les effets secondaires liés à l'immunothérapie », 2017.

Parmi les EI cutanés, des réactions lichénoïdes ou pemphigoïdes ont été décrites dans la littérature, dont certains cas présentant des atteintes des muqueuses buccales^{117 118}.

5.1.1.3 Effets indésirables immunologiques des anti-PD₁ impliquant les muqueuses orales

Des EI atteignant les muqueuses orales ont été rapportés sous le terme de « stomatite » dans certains essais cliniques^{119 120}.

¹¹⁷ Sibaud et al., « Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies : clinicopathological findings ».

¹¹⁸ Lopez et al., « A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors ».

¹¹⁹ Ferris et al., « Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck ».

¹²⁰ Mehra et al., « Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma : pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012 ».

En regardant plus en détails, les EI oraux se manifestent par des réactions lichénoïdes (cf. figure 18), des pemphigoïdes ou une xérostomie^{121 122}.

Figure 18 : Réaction lichénoïde gingivale induite par le nivolumab



Source : Dr. Ejeil, Photographie personnelle, 2019.

L'apparition d'une pemphigoïde peut être considérée comme un EI grave et entraîne fréquemment l'arrêt du traitement (76 % des cas)¹²³, contrairement aux réactions lichénoïdes.

5.1.2 Qualité de vie des patients sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Malgré la présence d'EI spécifiques potentiellement graves, la qualité de vie (QV) subjective (décrite par les patients eux-mêmes), pour un ressenti clinique initial identique, est stable voire améliorée, avec un délai d'apparition des EI plus important. Dans l'étude Checkmate 141, les patients ressentent une dégradation de leurs capacités physiques (ex : douleurs) et de leurs relations sociales (ex :

¹²¹ Sibaud et al., « Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies : clinicopathological findings ».

¹²² Lopez et al., « A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors ».

¹²³ Lopez et al.

interactions sociales) sous chimiothérapie anti-cancéreuse, alors que le groupe de patients recevant du nivolumab ressent plutôt une amélioration de sa QV¹²⁴.

Des observations similaires ont été rapportées dans l'essai HAWK sur le Durvalumab¹²⁵ y compris pour les points spécifiques aux CE VADS tels que les douleurs buccales ou l'altération du goût par exemple.

5.1.3 Effets indésirables des vaccins et du transfert adoptif de cellules

5.1.3.1 Effets indésirables des vaccins thérapeutiques contre le cancer

Les données sur les EI liés aux vaccins thérapeutiques dans les CE VADS se limitent encore aux essais cliniques dont les résultats ont été publiés et donc à des essais pilotes ou de phase I, incluant peu de patients. Les EI restent peu sévères (grades 1 ou 2) et s'accompagnent de ceux liés à l'injection du vaccin thérapeutique¹²⁶.

5.1.3.2 Effet indésirables liés au transfert adoptif de cellules

Les EI liés au transfert adoptif de cellules sont d'origine immunologique. Au sein des essais cliniques réalisés dans les CE VADS, peu d'EI graves directement liés au transfert cellulaire ont été observés¹²⁷. En revanche, il existe des toxicités provoquées par le régime de conditionnement (chimiothérapie lymphopénisante et IL-2), comme des cytopénies transitoires¹²⁸.

Bien que peu rapportés dans les CE VADS, des EI graves en lien direct avec le mécanisme de fonctionnement des cellules transférées existent¹²⁹ :

- Le CRS (Cytokine Release Syndrome ou Syndrome de Relargage de Cytokines) aussi appelé « on-target / on-tumor toxicity ». Il correspond à la production massive de cytokines et chimiokines consécutive à l'activation du L_T après liaison d'un antigène cible. Cette réponse inflammatoire se manifeste sous forme de fièvre, hypotension, hypoxie mais aussi par la défaillance de différents organes.

¹²⁴ Ferris et al., « Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck ».

¹²⁵ Zandberg et al., « Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from a single-arm, phase II study in patients with ≥25 % tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy ».

¹²⁶ Schuler et al., « Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer ».

¹²⁷ Ohtani et al., « Activated cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy is effective for advanced oral and maxillofacial cancers ».

¹²⁸ Doran et al., « T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers : a first-in-human, phase I/II study ».

¹²⁹ Neelapu et al., « Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities ».

- Une toxicité neurologique (impliquant surtout les CAR anti-CD19) dont le mécanisme est encore mystérieux, se traduit dans un premier temps par une diminution de l'attention, des troubles du langage et de l'écriture. Elle peut aussi provoquer des symptômes plus graves (œdème cérébral, convulsions...).

Ces EII sont majoritairement réversibles par administration de corticostéroïdes et/ou de tocilizumab, un anticorps qui cible IL-6 et dont l'implication dans le CRS et les toxicités neurologiques a été démontrée¹³⁰. Pour les cas les plus sévères, une hospitalisation en service de soins intensifs peut être nécessaire.

Il existe un autre type d'EII nommé « on-target / off-tumor toxicity » qui correspond à un manque de spécificité de l'antigène cible. En effet, l'expression d'un antigène ciblé n'est pas toujours limitée aux seules cellules malignes. La liaison du L_T à l'antigène exprimé sur une cellule saine peut provoquer leur destruction et des effets secondaires graves¹³¹.

Les recherches actuelles tentent de limiter ces EI via un ajustement de l'affinité pour l'antigène cible via un double CAR ou des CAR inhibiteurs par exemple.

5.2 Limites des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

5.2.1 Taux de réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Les IPCI ont montré une amélioration de la survie globale mais surtout une progression spectaculaire de la durée de réponse au traitement. En revanche, il existe une certaine déception concernant la proportion de patients qui bénéficient de cette nouvelle thérapeutique.

Bien que plus élevés que les traitements standards auxquels ils ont été comparés, les taux de réponse aux IPCI stagnent, selon les études, autour de 15 à 20 % dans la population générale (cf. tableaux 1 à 10).

Différentes pistes sont explorées pour tenter de différencier les populations qui sont le plus susceptibles de bénéficier des IPCI. Parmi elles, la recherche de biomarqueurs ou encore la révision des critères utilisés pour définir la réponse au traitement. En effet, il existe des réponses dites « atypiques » à ce type d'immunothérapies qui peuvent être prises à tort pour une progression de la maladie ou pour des effets contraires qui nuisent au patient.

¹³⁰ Neelapu et al.

¹³¹ Met et al., « Principles of adoptive T cell therapy in cancer ».

5.2.2 Pseudo-progression et hyperprogression sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaires

La majorité des essais cliniques évaluant les IPCI ont utilisé les mêmes critères d'évaluation de la réponse au traitement que pour les thérapeutiques standards : les critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor), basés sur la taille de la tumeur (cf. annexe 2). Ces critères sont remis en cause par certains auteurs¹³² qui leur reprochent de ne pas prendre en compte certaines spécificités propres aux immunothérapies anti-cancéreuses et donc de sous-estimer le taux de patients répondeurs. Certains patients présentent une pseudo-progression ou une stabilité prolongée de la pathologie avant de montrer une réponse clinique (cf. figure 19).

La pseudo-progression se définit comme une augmentation transitoire du volume tumoral, consécutif à l'administration d'IPCI, avant l'apparition d'une réponse clinique objective. Cette augmentation de volume serait due à un infiltrat de cellules immunitaires sur le site tumoral¹³³. La pseudo-progression est peu fréquente mais a déjà été observée dans des CE VADS traités par IPCI¹³⁴. Dans l'étude Checkmate 141, 25 % des patients ayant eu une progression initiale et ayant pu poursuivre le traitement par nivolumab ont vu la taille de leur tumeur maligne diminuer¹³⁵.

Dans certains cas, l'augmentation de volume initial est tellement importante qu'elle peut être confondue avec une autre réponse atypique des IPCI : l'hyperprogression. C'est un effet inverse de l'effet thérapeutique recherché dont les mécanismes sont encore mal compris. L'hyperprogression est une accélération importante du développement de la tumeur maligne, supérieure à la croissance prévisionnelle sans traitement¹³⁶. Dans ce cas, le traitement par IPCI a un effet néfaste pour le patient en réduisant le temps de survie sans progression et la survie globale¹³⁷.

¹³² Cohen et al., « The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) ».

¹³³ Wang, Gao, et Wu, « Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade ».

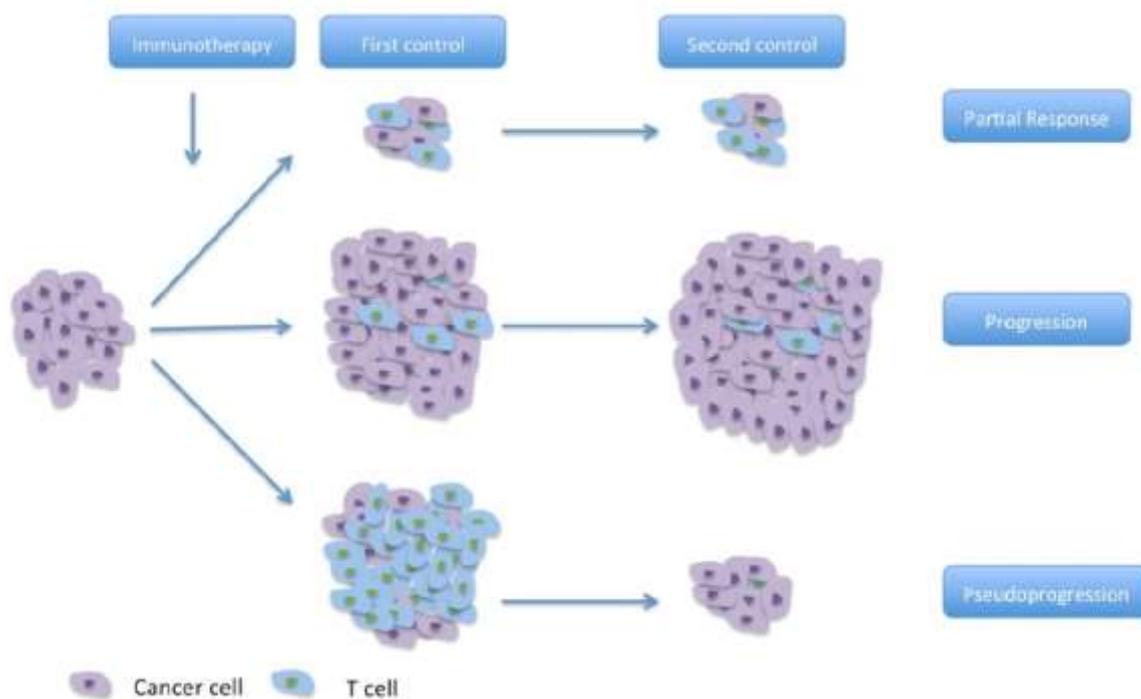
¹³⁴ Seiwert et al., « Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial ».

¹³⁵ Haddad et al., « Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141 : a subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial ».

¹³⁶ Wang, Gao, et Wu, « Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade ».

¹³⁷ Saâda-Bouzid et al., « Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma ».

Figure 19 : Les différents types de réponses aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



Source : Marin-Concha et al., « iRECIST and immunotherapy : application in the follow up of patients », 2018.

Le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé pour les oncologues et les critères RECIST v1.1 ne sont pas adaptés à ces réponses spécifiques aux IPCI.

Ces dernières années, le développement successif des critères irRC (immune-related Response Criteria), irRECIST (immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (cf. annexe 3) ou iRECIST (immunotherapeutics Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (cf. annexe 4) ont permis de minimiser les classements « hâtifs » des pseudo-progressions en « progression de la maladie » et par la même occasion, les mauvaises décisions thérapeutiques.

Selon ces nouveaux critères, une augmentation de volume tumoral doit être confirmée par une seconde imagerie avant d'être qualifiée comme une « progression de la maladie »¹³⁸. De plus, certains de ces critères prennent en compte l'état clinique du patient. En effet, une dégradation de l'état du patient est en contradiction avec une pseudoprogression.

¹³⁸ Wasielewski et Cortot, « Critères d'évaluation de la réponse tumorale aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ».

Cependant, les hyperprogressions sont encore exclues des critères de réponse au traitement. Or, ils peuvent toucher une part non négligeable (29 % des CE VADS traités par pembrolizumab) des patients¹³⁹ et il est important de les détecter précocement pour éviter toute perte de chance. Dans ce but, la recherche de biomarqueurs est un enjeu important des recherches actuelles afin de mieux cibler les patients susceptibles de bénéficier de ces thérapeutiques.

5.2.3 Absence de marqueurs prédictifs disponibles

Les différents essais cliniques ont mis en lumière certains groupes de patients plus susceptibles de répondre au traitement par IPCI. Parmi eux, les patients dont les tumeurs malignes sont considérées comme positives à l'expression de PD-L₁ ou avec un statut HPV+. Les enjeux des recherches actuelles se concentrent sur la découverte de tels biomarqueurs afin de pouvoir mieux prédire la réponse des patients à ces traitements.

5.2.3.1 Expression de PD-L₁ et PD-L₂

PD-L₁ est naturellement exprimé par certaines cellules immunitaires mais aussi surexprimé par les cellules cancéreuses dans les CE VADS. En tant que ligand de PD-1 (cible de différents IPCI), PD-L₁ apparaît comme un marqueur potentiel de la réponse aux inhibiteurs de l'axe PD₁/PD-L₁. Cela semble se confirmer dans les essais cliniques qui ont évalué la réponse au traitement en fonction de son expression.

Si le CPS est communément reconnu comme plus discriminant que le TPS au sein des études¹⁴⁰ le seuil qui définit la positivité des CE VADS pour PD-L₁ varie selon les essais cliniques et la molécule étudiée. Malgré ces variations, l'étude sur le long terme de Checkmate 141 (nivolumab) démontre une amélioration de l'OS dans les deux populations (PD-L₁ + et PD-L₁-) mais avec un meilleur taux de réponse pour le groupe PD-L₁ positif (CPS ≥ 1 %) par rapport au standard de traitement (ORR = 17,7 % vs 1,6 %) que pour le groupe PD-L₁ négatif (ORR = 11,8 % vs 12,5 %)¹⁴¹.

Les patients dont les CE VADS ont un CPS PD-L₁ positif répondent également mieux au traitement par pembrolizumab que ce soit en termes de survie ou de taux de réponse (cf. tableaux 3a, 3b et 5).

¹³⁹ Saâda-Bouزيد et al., « Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma ».

¹⁴⁰ Mehra et al., « Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma : pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012 ».

¹⁴¹ Ferris et al., « Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression ».

Mehra et al.¹⁴² ont également observé un meilleur taux de réponse chez les patients exprimant le second ligand de PD₁ : PD-L₂ indépendamment de l'expression de PD-L₁. Toutefois, l'ORR le plus important est observé chez les patients dont les tumeurs expriment à la fois PD-L₁ et PD-L₂.

Les bénéfices plus marqués de l'expression de PD-L₁ chez les patients traités par pembrolizumab a conduit à sa prescription sous condition d'un TPS supérieur ou égal à 50 % pour un traitement de seconde ligne des CE VADS R/M dans l'Union Européenne et que le CPS soit supérieur ou égal à 1 % dans le cadre d'un traitement de première ligne de ces mêmes CE VADS aux Etats-Unis (partie II).

5.2.3.2 Statut HPV et autres biomarqueurs explorés

Dans les essais cliniques impliquant le nivolumab et le pembrolizumab une survie globale et un taux de réponse plus élevé sont observés pour les patients dont le CE VADS est lié au HPV^{143 144}.

Cependant, son intérêt semble plus limité car les CE VADS HPV+ ont dès le départ un meilleur pronostic en lien avec un contrôle loco-régional amélioré et un risque moins élevé de métastases¹⁴⁵.

D'autres facteurs semblent influencer la réponse aux anti-PD₁ tels que la charge mutationnelle (taux de mutations génétiques présentes au sein de la tumeur en raison de l'instabilité génomique), l'expression de gènes liés à l'inflammation, l'instabilité micro-satellitaire ou encore les traitements administrés au préalable¹⁴⁶.

En effet, l'administration de cétuximab dans une précédente ligne de traitement engendrerait un bénéfice moindre lors d'un traitement ultérieur par nivolumab. Cette différence s'expliquerait par les effets du cétuximab sur les L_T CD₈⁺¹⁴⁷.

Cependant, ces biomarqueurs ou facteurs influençant la réponse aux IPCI sont loin d'être fiables à 100 % car ils incluent des patients non répondeurs et excluent des patients répondeurs. Ces réponses variables pourraient s'expliquer par une altération trop importante du processus immunitaire par les cellules cancéreuses. La restauration de l'immunité anti-tumorale en utilisant une seule voie thérapeutique est alors insuffisante. Désormais, de nombreux essais cliniques se tournent vers la combinaison d'immunothérapies entre elles ou avec des thérapeutiques classiques.

¹⁴² Mehra et al., « Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma : pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012 ».

¹⁴³ Ferris et al., « Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression ».

¹⁴⁴ Mehra et al., « Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma : pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012 ».

¹⁴⁵ Ang et al., « Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer ».

¹⁴⁶ Cohen et al., « The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) ».

¹⁴⁷ Ferris et al., « Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use ».

5.3 Perspectives d'avenir des immunothérapies anti-cancéreuses

5.3.1 Combinaisons d'immunothérapies

Les voies qui mènent à l'immunosuppression au sein des CE VADS sont complexes et variées, et la façon dont ces différentes voies interagissent entre elles reste encore à explorer. Cependant, l'utilisation des immunothérapies en combinaison pourrait apporter une solution pour augmenter le nombre de patients répondeurs.

5.3.1.1 Combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les anti-CTLA₄ et anti-PD₁ sont les IPCI les plus développés à l'heure actuelle. Bien que les voies PD₁ et CTLA₄ soient toutes deux inhibitrices de la fonction effectrice des L_T, elles agissent à différents niveaux, ce qui en fait un atout pour leur utilisation en combinaison.

L'association durvalumab (anti-PD-L₁) et tremelimumab (anti-CTLA₄) est en cours d'étude dans plusieurs essais : CONDOR (en phase II pour les cancers considérés comme PD-L₁ négatifs), EAGLE (en seconde ligne pour les R/M CE VADS) ou KESTREL (en première ligne pour les R/M CE VADS). Cependant, pour CONDOR (ORR = 7,8 % VS 9,2 % ; OS = 7.6 mois) comme pour EAGLE (ORR = 17,2 % ; 6,5 mois VS 8,5 mois pour traitement standard), la combinaison n'est pas probante^{148 149}. Les résultats de l'étude KESTREL ne sont pas encore parus.

Une seconde combinaison entre l'ipilimumab (anti-CTLA₄) et le nivolumab (anti-PD₁) est également en cours d'étude, en première comme en seconde ligne, dans divers essais dont les résultats sont attendus, tels que Checkmate 651 ou Checkmate 714, deux essais de phase III.

La combinaison d'IPCI ciblant à la fois le bras inné et le bras adaptatif de la réponse immunitaire ou encore la combinaison d'agonistes et d'antagonistes de point de contrôle immunitaire pourraient également augmenter le taux de réponse aux immunothérapies. Dans différents modèles murins, la synergie de certains points de contrôle, comme CTLA₄ ou LAG₃ et PD-1 dans l'inhibition de la fonction effectrice des L_T est flagrante¹⁵⁰. Au sein de ces mêmes modèles murins, leur co-inhibition favorise une

¹⁴⁸ Siu et al., « Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1–low/negative recurrent or metastatic HNSCC : The phase 2 CONDOR randomized clinical trial ».

¹⁴⁹ Licitra et al., « EAGLE : a phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). »

¹⁵⁰ Jie et al., « Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients ».

réponse immunitaire robuste et spécifique contre les cellules cancéreuses. De manière identique, la combinaison d'un agoniste et d'un antagoniste pourrait induire une forte immunité anti-tumorale.

De nombreuses études cliniques, encore à des stades précoces testent différentes combinaisons d'agonistes ou d'antagonistes des points de contrôles immunitaires dans les CE VADS. À l'heure actuelle, peu de résultats sont disponibles, mais à titre d'exemple, les résultats préliminaires de la combinaison du lirilumab (anti-KIR) avec le nivolumab (anti-PD₁) ont montré un taux de réponse pouvant aller jusqu'à 41 % chez des patients dont la tumeur est PD-L₁ positive, sans augmenter la toxicité par rapport au nivolumab en monothérapie¹⁵¹.

Les IPCI agissent sur des L_T présents sur le site tumoral. Une des possibilités pour améliorer leur réponse consiste à augmenter le pool de L_T disponibles en transférant des cellules ou en utilisant des vaccins.

5.3.1.2 Combinaison d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaires avec les vaccins et le transfert de cellules adoptives

L'association entre un anti-PD₁ et le transfert de L_T activé a permis de lutter contre le développement du CE VADS chez des souris mais il existe encore trop peu d'essais chez l'Homme.

En revanche pour ce qui est de la combinaison entre les vaccins et les IPCI, les premiers résultats préliminaires sont intéressants.

L'administration du vaccin anti-HPV16 Ad5 induit une augmentation de l'expression lymphocytaire de PD₁ et de LAG₃ chez les souris. Son utilisation conjointe avec un anti-PD₁ a rendu le TME moins agressif et a induit une réponse immunitaire plus forte¹⁵², ce qui est un argument en faveur de la conduite d'essais cliniques explorant cette combinaison.

L'association du vaccin anti-HPV16 ISA101 avec le nivolumab (anti-PD₁) a permis d'augmenter l'OS (17,5 mois) et l'ORR (33 %) par rapport à une monothérapie au nivolumab, mais c'est la durée de réponse de 30,1 mois qui est la plus surprenante¹⁵³. L'avelumab associé au vaccin anti-HPV TG4001 a

¹⁵¹ The american society of clinical oncology, « SITC 2016 : interim phase I-II data show encouraging clinical benefit for lirilumab in combination with nivolumab in head and neck cancer ».

¹⁵² Rice et al., « An HPV-E6/E7 immunotherapy plus PD-1 checkpoint inhibition results in tumor regression and reduction in PD-L1 expression ».

¹⁵³ Massarelli et al., « Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer : a phase 2 clinical trial ».

aussi produit une réponse anti-cancéreuse sans que les patients développent une toxicité exacerbée¹⁵⁴.

5.3.2 Combinaisons d'immunothérapies avec des thérapeutiques standards

5.3.2.1 Effets de la radiothérapie sur le système immunitaire

Les effets de la radiothérapie anticancéreuse sur le système immunitaire pourraient être à double tranchant. D'un côté, elle peut être néfaste en favorisant un environnement immunosuppresseur sur le site tumoral mais de l'autre côté, elle favorise la réponse immunitaire. En effet, la radiothérapie augmente l'expression d'antigènes, facilite leur présentation, augmente l'expression du CMH-I et entraîne la libération de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires permettant le recrutement de cellules immunitaires, c'est l'effet abscopal¹⁵⁵.

Les rayonnements peuvent promouvoir certains points de contrôle immunitaires comme PD-L₁ ou LAG₃¹⁵⁶ au sein de la tumeur ce qui en fait une combinaison potentiellement intéressante.

Actuellement, de nombreux essais cliniques sur les CE VADS sont en cours. Ils étudient essentiellement l'administration concomitante d'ICPI et de radiothérapie.

5.3.2.2 Effets de la chimiothérapie anti-cancéreuse et des thérapies ciblées sur le système immunitaire

La lymphopénie est un effet secondaire bien connu de la chimiothérapie anti-cancéreuse ce qui la fait paraître comme incompatible avec l'immunothérapie. Cependant, certains auteurs avancent l'idée que cet effet immunosuppresseur est dose-dépendant et que la chimiothérapie anti-cancéreuse pourrait même être immunogène, favorisant la présentation des antigènes par exemple¹⁵⁷.

Dans un modèle murin, Tran et al. ont montré une augmentation de l'expression de PD-L₁ consécutive à la chimiothérapie, ce qui serait favorable à la combinaison avec des anticorps anti-PD₁ ou PD-L₁.

¹⁵⁴ Diaz et al., « Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies ».

¹⁵⁵ Kalbasi et al., « Radiation and immunotherapy : a synergistic combination ».

¹⁵⁶ Deng et al., « LAG-3 confers poor prognosis and its blockade reshapes antitumor response in head and neck squamous cell carcinoma ».

¹⁵⁷ Tran et al., « Cisplatin alters antitumor immunity and synergizes with PD-1/PD-L1 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma ».

De plus, un essai de phase II a montré une bonne réponse clinique d'un vaccin anti-HPV16 après chimiothérapie, avec une forte induction de $L_T CD_8^{+158}$.

Le cétuximab influence lui aussi l'immunité anti-cancéreuse en promouvant certaines cellules ou points de contrôle immunitaires comme 4-1BB sur les NK. L'association d'un agoniste de 4-1BB (urelumab) avec le cétuximab favorise l'immunité adaptative¹⁵⁹.

L'essai le plus remarquable explorant la combinaison immunothérapie/chimiothérapie anti-cancéreuse est Keynote-048. Le second bras de l'étude compare le protocole EXTREME à la combinaison du pembrolizumab avec le 5-FU et le platine. Il en ressort un bénéfice clinique important en termes de survie et de réponse au traitement sans augmentation des EI. C'est pourquoi la FDA a autorisé l'utilisation de cette combinaison en première ligne de traitement des CE VADS¹⁶⁰ (cf. tableau 4).

5.3.2.3 Effets de la chirurgie sur le système immunitaire

La chirurgie, dès lors qu'elle est possible, reste le principal traitement des CE VADS. Cependant, elle est source de séquelles physiques, psychologiques et fonctionnelles et induit un état immunosuppresseur transitoire¹⁶¹. Les patients à haut risque de récurrence bénéficient d'une combinaison associant la chirurgie à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie. L'arrivée de l'immunothérapie dans les CE VADS pourrait offrir de nouvelles opportunités. En effet, la chirurgie cytoréductrice a pour objectif de diminuer la masse tumorale pour faciliter l'action du système immunitaire sur les cellules malignes persistantes. L'inflammation induite par la chirurgie pourrait faciliter le recrutement des cellules immunitaires et l'immunothérapie anti-cancéreuse stimulerait leur réponse¹⁶².

Par ailleurs, l'immunothérapie pourrait être utilisée à la place de la chimiothérapie anti-cancéreuse en adjuvant ou néoadjuvant, pour minimiser le risque d'apparition de récurrence ou de métastases à distance. Elle améliorerait le confort des patients grâce à une diminution des EI.

¹⁵⁸ Aggarwal et al., « Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer ».

¹⁵⁹ Srivastava et al., « CD137 stimulation enhances cetuximab-induced natural killer : dendritic cell priming of antitumor T-cell immunity in patients with head and neck cancer ».

¹⁶⁰ Burtneff et al., « Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study ».

¹⁶¹ Bell et al., « Cytoreductive surgery for head and neck squamous cell carcinoma in the new age of immunotherapy ».

¹⁶² Bell et al.

À titre d'exemple, deux essais utilisant un agoniste d'OX-40 pour l'un et des cellules adoptives¹⁶³ en néoadjuvant pour l'autre¹⁶⁴ ont tous deux montrés une activité anti-tumorale sans reporter l'intervention chirurgicale.

Malgré un nombre important d'essais cliniques en cours, peu de résultats sont actuellement disponibles. Cependant, il faut garder à l'esprit que les combinaisons entre les thérapies standards et l'immunothérapie pourraient offrir de nombreux avantages :

- Réduction des risques de récurrences loco-régionales en néoadjuvants
- Diminution des EI en remplaçant ou réduisant l'usage des thérapeutiques standards
- Augmentation du potentiel des traitements standards sans exacerber les EI
- Diminution des séquelles.

¹⁶³ Jiang et al., « Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC ».

¹⁶⁴ Bell et al., « Anti-OX40 (MEDI6469) prior to definitive surgical resection in patients with head and neck squamous cell carcinoma ».

Conclusion

L'arrivée de l'immunothérapie, nouvelle classe thérapeutique dans les CE VADS, a suscité de nombreux espoirs. Ils sont portés par les résultats prometteurs des IPCI, tant par l'amélioration du taux de réponse que par l'amélioration de la qualité de vie. D'autant plus que les essais cliniques sont menés avec des patients souffrant de cancers à des stades avancés et ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitements, sans succès.

Malheureusement, les autres types d'immunothérapies, vaccins thérapeutiques et transfert adoptifs de cellules n'en sont encore qu'à leurs débuts et un long chemin reste à parcourir avant leur AMM.

Aujourd'hui, l'immunothérapie anti-cancéreuse, avec en tête les IPCI, devient progressivement un standard de traitement dans les CE VADS. En effet, les patients souffrant de CE VADS R/M et ayant une progression de leur maladie sous protocole EXTREME avaient jusqu'à présent des options thérapeutiques limitées et palliatives. Il convient de garder à l'esprit que le dernier traitement ayant obtenu une AMM il y a une dizaine d'années, n'avait qu'un taux de réponse de 13 % dans cette même indication.

Néanmoins, l'immunothérapie intervient encore tardivement dans la prise en charge des patients et la chirurgie reste la thérapeutique privilégiée dès lors qu'elle est possible. Les IPCI, classe d'immunothérapie la plus étudiée encore à l'heure actuelle, sont les seuls à avoir obtenu une AMM. Leur utilisation de plus en plus répandue fait toutefois émerger de nouvelles problématiques concernant leurs EII spécifiques, dont la prise en charge est particulière.

Malgré des durées de réponse d'une longévité rarement observée, de nombreux patients restent non répondeurs.

Pour augmenter encore l'efficacité des traitements immunothérapeutiques, deux axes de recherche se développent : les biomarqueurs, comme le statut PD-L₁ de la tumeur, et la combinaison de traitements. De nombreux essais associant des immunothérapies entre elles, ou des immunothérapies avec des thérapeutiques dites « classiques » comme la chimiothérapie, la chirurgie ou la radiothérapie sont en cours. La combinaison est sans doute, la prochaine étape de l'immunothérapie anti-cancéreuse.

Bibliographie

- Aggarwal, C, R. B. Cohen, M. P. Morrow, K. A. Kraynyak, A. J. Sylvester, D. M. Knoblock, J. M. Bauml, et al. « Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer ». *Clinical cancer research* 25, n° 1 (2019): 110-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1763>.
- Allen, C. T., N. P. Judd, J. D. Bui, et R. Uppaluri. « The clinical implications of antitumor immunity in head and neck cancer ». *The laryngoscope* 122, n° 1 (2012): 144-57. <https://doi.org/10.1002/lary.21913>.
- Ang, K. K., J. Harris, R. Wheeler, R. Weber, D. I. Rosenthal, P. F. Nguyen-Tân, W. H. Westra, et al. « Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer ». *New england journal of medicine* 363, n° 1 (2010): 24-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
- Baruah, P., M. Lee, T. Odutoye, P. Williamson, N. Hyde, J. C. Kaski, et I. E. Dumitriu. « Decreased levels of alternative co-stimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterise T cells from head and neck cancer patients ». *Immunobiology* 217, n° 7 (2012): 669-75. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.11.005>.
- Bauml, J., T. Y. Seiwert, D. G. Pfister, F. Worden, S. V. Liu, J. Gilbert, N. F. Saba, et al. « Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer : results from a single-arm, phase II study ». *Journal of clinical oncology* 35, n° 14 (2017): 1542-49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1524>.
- Bell, R. B., M. J. Gough, S. K. Seung, Z. Jutric, A. D. Weinberg, B. A. Fox, M. R. Crittenden, R. S. Leidner, et B. Curti. « Cytoreductive surgery for head and neck squamous cell carcinoma in the new age of immunotherapy ». *Oral oncology* 61 (2016): 166-76. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.020>.
- Bell, R. B., R. S. Leidner, R. A. Duhon, C. Ballesteros-Merino, Z. Feng, Y. Koguchi, C. B. Bifulco, et al. « Anti-OX40 (MEDI6469) prior to definitive surgical resection in patients with head and neck squamous cell carcinoma ». In *Immune checkpoint blockade in cancer therapies/immunobiology/targeting the immune system*, 37-37. American association for cancer research, 2017. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.AACRAHNS17-37>.
- Burnet, M. F. « The concept of immunological surveillance ». *Progress in tumor research* 13 (1970): 1-27. <https://doi.org/10.1159/000386035>.
- Burtness, B., K. J. Harrington, R. Greil, D. Soulières, M. Tahara, G. de Castro, A. Psyrri, et al. « Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study ». *The lancet* 394, n° 10212 (2019): 1915-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
- Calvo, A.-S. « Mise au point sur l'intérêt de l'immunothérapie dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures ». Thèse d'exercice, Université Paris Diderot, 2018.
- Chen, D. S., et I. Mellman. « Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle ». *Immunity* 39, n° 1 (2013): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>.
- Chow, L. Q. M., R. Haddad, S. Gupta, A. Mahipal, R. Mehra, M. Tahara, R. Berger, et al. « Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from the phase Ib Keynote-012 expansion cohort ». *Journal of clinical oncology* 34, n° 32 (2016): 3838-45. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.1478>.
- Cohen, E. E. W., R. B. Bell, C. B. Bifulco, B. Burtness, M. L. Gillison, K. J. Harrington, Q. -T. Le, et al. « The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) ». *Journal for immunotherapy of cancer* 7, n° 1 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0662-5>.

- Cohen, E. E. W., D. Soulières, C. Le Tourneau, J. Dinis, L. Licitra, M.-J. Ahn, A. Soria, et al. « Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study ». *The lancet* 393, n° 10167 (2019): 156-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8).
- Colevas, A. D., R. Bahleda, F. Braiteh, A. Balmanoukian, I. Brana, N.G. Chau, I. Sarkar, et al. « Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer : results from a phase I trial ». *Annals of oncology* 29, n° 11 (2018): 2247-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy411>.
- Cuffel, C., J.- P. Rivals, Y. Zaugg, S. Salvi, W. Seelentag, D. E. Speiser, D. Liénard, et al. « Pattern and clinical significance of cancer-testis gene expression in head and neck squamous cell carcinoma ». *International journal of cancer* 128, n° 11 (2011): 2625-34. <https://doi.org/10.1002/ijc.25607>.
- Curti, B. D., M. Kovacovics-Bankowski, N. Morris, E. Walker, L. Chisholm, K. Floyd, J. Walker, et al. « OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients ». *Cancer research* 73, n° 24 (2013): 7189-98. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4174>.
- Deng, W.- W., L. Mao, G.- T. Yu, L.- L. Bu, S.- R. Ma, B. Liu, J. S. Gutkind, A. B. Kulkarni, W.-F. Zhang, et Z.-J. Sun. « LAG-3 confers poor prognosis and its blockade reshapes antitumor response in head and neck squamous cell carcinoma ». *Oncoimmunology* 5, n° 11 (2016): e1239005. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1239005>.
- Diaz, L. A., D. Le, M. Maio, P. A. Ascierto, R. Geva, D. Motola-Kuba, T. André, et al. « Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers : updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies ». *Annals of Oncology* 30 (2019): v475. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz253>.
- Doran, S. L., S. Stevanović, S. Adhikary, J. J. Gartner, L. Jared, M. L. M. Kwong, W. C. Faquin, et al. « T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers : a first-in-human, phase I/II study ». *Journal of clinical oncology* 37, n° 30 (2019): 2759-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02424>.
- Dunn, G. P., A. T. Bruce, H. Ikeda, L. J. Old, et R. D. Schreiber. « Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape ». *Nature immunology* 3, n° 11 (2002): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- Faden, D. L., F. Concha-Benavente, A. B. Chakka, E. L. McMichael, U. Chandran, et R. L. Ferris. « Immunogenomic correlates of response to cetuximab monotherapy in head and neck squamous cell carcinoma ». *Head & neck* 41, n° 8 (2019): 2591-2601. <https://doi.org/10.1002/hed.25726>.
- Ferris, R. L., G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, et al. « Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck ». *New england journal of medicine* 375, n° 19 (2016): 1856-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
- Ferris, R. L., G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. J. Harrington, et al. « Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression ». *Oral oncology* 81 (2018): 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.008>.
- Ferris, R. L., L. Licitra, J. Fayette, C. Even, G. Blumenschein, K. J. Harrington, J. Guigay, et al. « Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use ». *Clinical cancer research* 25, n° 17 (2019): 5221-30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3944>.
- Haanen, J. B. A. G., F. Carbone, C. Robert, K.M. Kerr, S. Peters, J. Larkin, et K. Jordan. « Management of toxicities from immunotherapy : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ». *Annals of oncology* 28 (2017): iv119-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
- Haddad, R., F. Concha-Benavente, G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, et al. « Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic

- squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141 : a subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial ». *Cancer* 125, n° 18 (2019): 3208-18. <https://doi.org/10.1002/cncr.32190>.
- Hanahan, D., et R. A. Weinberg. « Hallmarks of cancer : the next generation ». *Cell* 144, n° 5 (2011): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Jiang, P., Y. Zhang, S. Archibald, et H. Wang. « Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC ». *International immunopharmacology* 28, n° 1 (2015): 208-14. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.042>.
- Jie, H.- B., A. Gildener-Leapman, J. Li, R. M. Srivastava, S. P. Gibson, T. L. Whiteside, et R. L. Ferris. « Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients ». *British journal of cancer* 109, n° 10 (2013): 2629-35. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.645>.
- Kalbasi, A., C. H. June, N. Haas, et N. Vapiwala. « Radiation and immunotherapy : a synergistic combination ». *Journal of clinical investigation* 123, n° 7 (2013): 2756-63. <https://doi.org/10.1172/JCI69219>.
- Karkada, M., T. Quinton, R. Blackman, et M. Mansour. « Tumor inhibition by depovax-based cancer vaccine is accompanied by reduced regulatory/suppressor cell proliferation and tumor infiltration ». *ISRN oncology* 2013 (2013): 1-13. <https://doi.org/10.1155/2013/753427>.
- Lescaille, G., F. Pitoiset, R. Macedo, C. Baillou, C. Huret, D. Klatzmann, E. Tartour, F. M. Lemoine, et B. Bellier. « Efficacy of DNA vaccines forming E7 recombinant retroviral virus-like particles for the treatment of human papillomavirus-induced cancers ». *Human gene therapy* 24, n° 5 (2013): 533-44. <https://doi.org/10.1089/hum.2012.037>.
- Licitra, L. F., R. I. Haddad, C. Even, M. Tahara, M. Dvorkin, T.-E. Ciuleanu, P. M. Clement, et al. « EAGLE : a phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). » *Journal of clinical oncology* 37, n° 15_suppl (2019): 6012-6012. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6012.
- Liu, J.-F., S.-R. Ma, L. Mao, L.-L. Bu, G.-T. Yu, Y.-C. Li, C.-F. Huang, et al. « T-cell immunoglobulin mucin 3 blockade drives an antitumor immune response in head and neck cancer ». *Molecular oncology* 11, n° 2 (2017): 235-47. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12029>.
- Lopez, A. T., T. Khanna, N. Antonov, C. Audrey-Bayan, et L. Geskin. « A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors ». *International journal of dermatology* 57, n° 6 (2018): 664-69. <https://doi.org/10.1111/ijd.13984>.
- Lucido, C., P. Vermeer, B. Wieking, D. Vermeer, et J. Lee. « CD137 enhancement of HPV positive head and neck squamous cell carcinoma tumor clearance ». *Vaccines* 2, n° 4 (2014): 841-53. <https://doi.org/10.3390/vaccines2040841>.
- Lyford-Pike, S., S. Peng, G. D. Young, J. M. Taube, W. H. Westra, B. Akpeng, T. C. Bruno, et al. « Evidence for a role of the PD-1/PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma ». *Cancer research* 73, n° 6 (2013): 1733-41. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2384>.
- Macedo, R., J. Rochefort, M. Guillot-Delost, K. Tanaka, A. Le Moignic, C. Noizat, C. Baillou, et al. « Intra-cheek immunization as a novel vaccination route for therapeutic vaccines of head and neck squamous cell carcinomas using plasmid virus-like particles ». *Oncoimmunology* 5, n° 7 (2016): e1164363. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1164363>.
- Massarelli, E., W. William, F. Johnson, M. Kies, R. Ferrarotto, M. Guo, L. Feng, et al. « Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer : a phase 2 clinical trial ». *JAMA oncology* 5, n° 1 (2019): 67. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4051>.
- Mehra, R., T. Y. Seiwert, S. Gupta, J. Weiss, Iris Gluck, J. P. Eder, B. Burtneess, et al. « Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma : pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012 ». *British journal of cancer* 119, n° 2 (2018): 153-59. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0131-9>.

- Melief, C. J. M., T. van Hall, R. Arens, F. Ossendorp, et S. H. van der Burg. « Therapeutic cancer vaccines ». *Journal of clinical investigation* 125, n° 9 (2015): 3401-12. <https://doi.org/10.1172/JCI80009>.
- Met, Ö., K. M. Jensen, C. A. Chamberlain, M. Donia, et I. M. Svane. « Principles of adoptive T cell therapy in cancer ». *Seminars in immunopathology* 41, n° 1 (2019): 49-58. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0703-z>.
- Miyazaki, A., J. Kobayashi, T. Torigoe, Y. Hirohashi, T. Yamamoto, A. Yamaguchi, H. Asanuma, et al. « Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer ». *Cancer science* 102, n° 2 (2011): 324-29. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01789.x>.
- Neelapu, S. S., S. Tummala, P. Kebriaei, W. Wierda, C. Gutierrez, F. L. Locke, K. V. Komanduri, et al. « Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities ». *Nature reviews clinical oncology* 15, n° 1 (2018): 47-62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>.
- Ohtani, T., Y. Yamada, A. Furuhashi, Y. Ohmura, S. Nakamura, H. Kato, K. Yoshikawa, et Y. Kazaoka. « Activated cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy is effective for advanced oral and maxillofacial cancers ». *International journal of oncology* 45, n° 5 (2014): 2051-57. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2599>.
- Prehn, R. T., et J. M. Main. « Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas ». *Journal of the national cancer institute* 18, n° 6 (1957): 769-78. <https://doi.org/10.1093/jnci/18.6.769>.
- Qureshi, O. S., Y. Zheng, K. Nakamura, K. Attridge, C. Manzotti, E. M. Schmidt, J. Baker, et al. « Trans-endocytosis of CD80 and CD86 : a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 ». *Science* 332, n° 6029 (2011): 600-603. <https://doi.org/10.1126/science.1202947>.
- Ramos, C. A., N. Narala, G. M. Vyas, A. M. Leen, U. Gerdemann, E. M. Sturgis, M. L. Anderson, et al. « Human papillomavirus type 16 E6/E7-specific cytotoxic T lymphocytes for adoptive immunotherapy of HPV-associated malignancies ». *Journal of immunotherapy* 36, n° 1 (2013): 66-76. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318279652e>.
- Rampias, T., C. Sasaki, P. Weinberger, et A. Psyrri. « E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells ». *Journal of the national cancer institute* 101, n° 6 (2009): 412-23. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp017>.
- Reuschenbach, M., C. Pauligk, J. Karbach, M.-R. Rafiyan, M Kloor, E.-S. Prigge, M. Sauer, et al. « A phase 1/2a study to test the safety and immunogenicity of a p16 INK4a peptide vaccine in patients with advanced human papillomavirus-associated cancers : p16 INK4A vaccination for HPV neoplasia ». *Cancer* 122, n° 9 (2016): 1425-33. <https://doi.org/10.1002/cncr.29925>.
- Rice, A. E., Y. E. Latchman, J. P. Balint, J. H. Lee, E. S. Gabitzsch, et F. R. Jones. « An HPV-E6/E7 immunotherapy plus PD-1 checkpoint inhibition results in tumor regression and reduction in PD-L1 expression ». *Cancer gene therapy* 22, n° 9 (2015): 454-62. <https://doi.org/10.1038/cgt.2015.40>.
- Rubin, F, C Legoupil, et C Hill. « Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures ». In *E.M. Premium - oto-rhino-laryngologie*. 20-947-b-10. Elsevier-Masson, 2019. https://www-em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/showarticlefile/1272749/20-91232_plus.pdf.
- Saâda-Bouzaïd, E., C. Defaucheux, A. Karabajakian, V. P. Coloma, V. Servois, X. Paoletti, C. Even, et al. « Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma ». *Annals of oncology* 28, n° 7 (2017): 1605-11. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx178>.
- Schiller, J. T., X. Castellsagué, et S. M. Garland. « A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines ». *Vaccine* 30 (2012): F123-38. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.108>.
- Schreiber, R.D., L.J. Old, et M.J. Smyth. « Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion ». *Science* 331, n° 6024 (2011): 1565-70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.

- Schuler, P. J., M. Harasymczuk, C. Visus, A. DeLeo, S. Trivedi, Y. Lei, A. Argiris, et al. « Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer ». *Clinical cancer research* 20, n° 9 (2014): 2433-44. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2617>.
- Segal, N. H., S.-H. I. Ou, A. Balmanoukian, M. G. Fury, E. Massarelli, J. R. Brahmer, J. Weiss, et al. « Safety and efficacy of durvalumab in patients with head and neck squamous cell carcinoma : results from a phase I/II expansion cohort ». *European journal of cancer* 109 (2019): 154-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.029>.
- Seiwert, T. Y., B. Burtness, R. Mehra, J. Weiss, R. Berger, J.P. Eder, K. Heath, et al. « Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial ». *The lancet oncology* 17, n° 7 (2016): 956-65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3).
- Sharafinski, M. E., R. L. Ferris, S. Ferrone, et J. R. Grandis. « Epidermal growth factor receptor targeted therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck ». *Head & neck* 32, n° 10 (2010): 1412-21. <https://doi.org/10.1002/hed.21365>.
- Sibaud, V., C. Eid, V. R. Belum, P. Combemale, B. Barres, L. Lamant, L. Mourey, et al. « Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies : clinicopathological findings ». *Journal of the european academy of dermatology and venereology* 31, n° 10 (2017): e464-69. <https://doi.org/10.1111/jdv.14284>.
- Siu, L. L., C. Even, R. Mesía, E. Remenar, A. Daste, J.-P. Delord, J. Krauss, et al. « Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1–low/negative recurrent or metastatic HNSCC : The phase 2 CONDOR randomized clinical trial ». *JAMA oncology* 5, n° 2 (2019): 195. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4628>.
- Srivastava, R., S. Trivedi, F. Concha-Benavente, S. P. Gibson, C. Reeder, S. Ferrone, et R. L. Ferris. « CD137 stimulation enhances cetuximab-induced natural killer : dendritic cell priming of antitumor T-cell immunity in patients with head and neck cancer ». *Clinical cancer research* 23, n° 3 (2017): 707-16. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0879>.
- Stevanović, S., S. R. Helman, J. R. Wunderlich, M. M. Langhan, S. L. Doran, M. L. M. Kwong, R. P. T. Somerville, et al. « A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus–associated epithelial cancers ». *Clinical cancer research* 25, n° 5 (2019): 1486-93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2722>.
- The american society of clinical oncology. « SITC 2016 : interim phase I-II data show encouraging clinical benefit for lirilumab in combination with nivolumab in head and neck cancer ». The asco post, 2016. <https://www.ascopost.com/News/44130>.
- To, W. C., B. G. Wood, J. C. Krauss, M. Strome, R. M. Esclamado, P. Lavertu, D. Dasko, et al. « Systemic adoptive T-cell immunotherapy in recurrent and metastatic carcinoma of the head and neck : a phase 1 study ». *Archives of otolaryngology, head & neck surgery* 126, n° 10 (2000): 1225. <https://doi.org/10.1001/archotol.126.10.1225>.
- Tran, B., R. D. Carvajal, A. Marabelle, S. P. Patel, P. M. LoRusso, E. Rasmussen, G. Juan, et al. « Dose escalation results from a first-in-human, phase 1 study of glucocorticoid-induced TNF receptor–related protein agonist AMG 228 in patients with advanced solid tumors ». *Journal for immunotherapy of cancer* 6, n° 1 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0407-x>.
- Tran, L., C. T. Allen, R. Xiao, E. Moore, R. Davis, S.-J. Park, K. Spielbauer, C. Van Waes, et N. C. Schmitt. « Cisplatin alters antitumor immunity and synergizes with PD-1/PD-L1 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma ». *Cancer immunology research* 5, n° 12 (2017): 1141-51. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0235>.
- Wang, C., J. Dickie, R.V. Sutavani, C. Pointer, G.J. Thomas, et N. Savelyeva. « Targeting head and neck cancer by vaccination ». *Frontiers in immunology* 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00830>.
- Wang, Q., J. Gao, et X. Wu. « Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade ». *International immunopharmacology* 58 (2018): 125-35. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.018>.

- Wasielowski, E., et A. B. Cortot. « Critères d'évaluation de la réponse tumorale aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ». *Revue des maladies respiratoires* 35, n° 8 (2018): 828-45. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.06.007>.
- Yoshitake, Y., Y. Nishimura, Y. Nakamura, et M. Shinohara. « A clinical trial of multiple peptides vaccination for advanced head and neck cancer patients induced immune responses and prolonged OS ». *Oncoimmunology* 4, n° 8 (2015): e1022307. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1022307>.
- Zandberg, D. P., A. P. Algazi, A. Jimeno, J. S. Good, J. Fayette, N. Bouganim, N. E. Ready, et al. « Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy ». *European journal of cancer* 107 (2019): 142-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.015>.
- Zandberg, D. P., S. Rollins, O. Goloubeva, R. E. Morales, M. Tan, R. Taylor, J. S. Wolf, et al. « A phase I dose escalation trial of MAGE-A3- and HPV16-specific peptide immunomodulatory vaccines in patients with recurrent/metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) ». *Cancer immunology, immunotherapy* 64, n° 3 (2015): 367-79. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1640-x>.

Table des figures

Figure 1 : Théorie de l' « immunoediting »	7
Figure 2 : Le cycle immunitaire du cancer.....	8
Figure 3 : Les moyens déployés par le cancer pour lutter contre le système immunitaire	9
Figure 4 : Les mécanismes d'échappement immunitaire.....	11
Figure 5 : Les immunothérapies	12
Figure 6 : Les différents types de vaccination	16
Figure 7 : Activation des lymphocytes dans l'immunité anti-cancéreuse.....	18
Figure 8 : Les principaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....	19
Figure 9 : Principes de la vaccination thérapeutique	37
Figure 10 : Carcinome épidermoïde lié à HPV atteignant la base de la langue et l'oropharynx.....	39
Figure 11 : Cascade oncogénique des cancers liés au papillomavirus humain	41
Figure 12 : Les différents récepteurs des cellules transférées.....	47
Figure 13 : Les principes des transferts adoptifs de cellules.....	48
Figure 14 : Essais cliniques en cours dans les cancers des VADS impliquant l'ACT.....	50
Figure 15 : Les effets indésirables induits par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires	52
Figure 16 : Les principaux effets indésirables immunologiques des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	53
Figure 17 : Principes généraux de prise en charge des effets indésirables liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.....	54
Figure 18 : Réaction lichénoïde gingivale induite par le nivolumab	55
Figure 19 : Les différents types de réponses aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	59

Table des tableaux

Tableau 1 : Résultats partiels de l'étude Checkmate 141	20
Tableau 2 : Résultats partiels des cohortes B et B2 de l'essai Keynote-012	23
Tableaux 3 a et b : Résultats partiels de Keynote-040	24
Tableau 4a : Résultats partiels de l'essai Keynote-048 concernant le pembrolizumab seul	25
Tableau 4b : Résultats partiels de l'essai Keynote-048 concernant pembrolizumab + chimiothérapie	26
Tableau 5 : Résultats partiels de l'étude de phase I sur le durvalumab.....	28
Tableau 6 : Résultats partiels de l'essai HAWK de phase II.....	29
Tableau 7 : Résultats partiels de l'essai EAGLE	30
Tableau 8 : Résultats partiels de l'essai de phase I sur atézolizumab.....	31
Tableau 9 : Résultats partiels de l'essai de phase II CONDOR.....	32

Annexes

Annexe 1 : Table des abréviations

≤ : inférieur ou égal à

≥ : supérieur ou égal à

+ : positif

5-FU : 5-Fluoro-uracile

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

CAF : Cancer associated fibroblast

CAR : Chimeric antigen receptor

CD : Cellule dendritique

CE : Carcinome épidermoïde

CEA : Carcinoembryonic antigen

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CPS : Combined positive score

CRS : Cytokine release syndrome

CTA : Cancer testis antigen

CTLA₄ : Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DOR : Duration of response

EBV : Epstein-Barr virus

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EI : Effet indésirable

EII : Effet indésirable immunologique

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and drug administration

GAGE : G antigen 1

GITR : Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor

HPV : Human papilloma virus

IPCI : Inhibiteur de point de contrôle immunitaire

IFN-γ : Interféron-gamma

Ig : Immunoglobuline
iRECIST : immunotherapeutics response evaluation criteria in solid tumor
irRC : immune-related response criteria
irRECIST : immune-related response evaluation criteria in solid tumor
kg : kilogramme
KIR : Killer cell Ig-like receptor
LAG-3 : Lymphocyte activation gene 3
L_T : Lymphocyte T
MAGE : Melanoma associated antigen
MDSC : Myeloid-derived suppressor cell
mg : milligramme
MUC-1 : Mucin 1
NK : Natural killer
ORR : Overall response rate
OS : Overall survival
PD₁ : Programmed-death 1
PD-L₁ : Programmed-death ligand 1
pRb : protéine du rétinoblastome
pVLP : Plasmovirus-like particle
QV : Qualité de vie
R/M : Récidivant / métastatique
RECIST : Response evaluation criteria in solid tumor
SSX : Synovial Sarcoma X
TAA : Tumor associated antigen
TAM : Tumor associated macrophage
TCR : Toll like receptor
TIL : Tumor infiltrating lymphocyte
TIM-3 : T-cell immunoglobulin mucin 3
TME : Tumor microenvironment
TNF : Tumor necrosis factor
TPS : Tumor positive score
T_{reg} : Lymphocyte T régulateur
TSA : Tumor specific antigen
VADS : Voies aéro-digestives supérieures
vs : versus

Annexe 2 : Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0

Cette classification se compose de grades évaluant la sévérité d'un évènement indésirable. Chaque évènement indésirable ayant des spécificités uniques, les grades suivants sont décrits de façon générale :

Grade	Définition
1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**
4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
5	Décès lié à l'évènement indésirable.

**Activités instrumentales de la vie quotidienne* : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

***Activités élémentaires de la vie quotidienne* : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Annexe 3 : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1)

Tableau 1 Évaluation de la réponse globale en fonction de la réponse des lésions cibles et non cibles selon les critères RECIST 1.1.

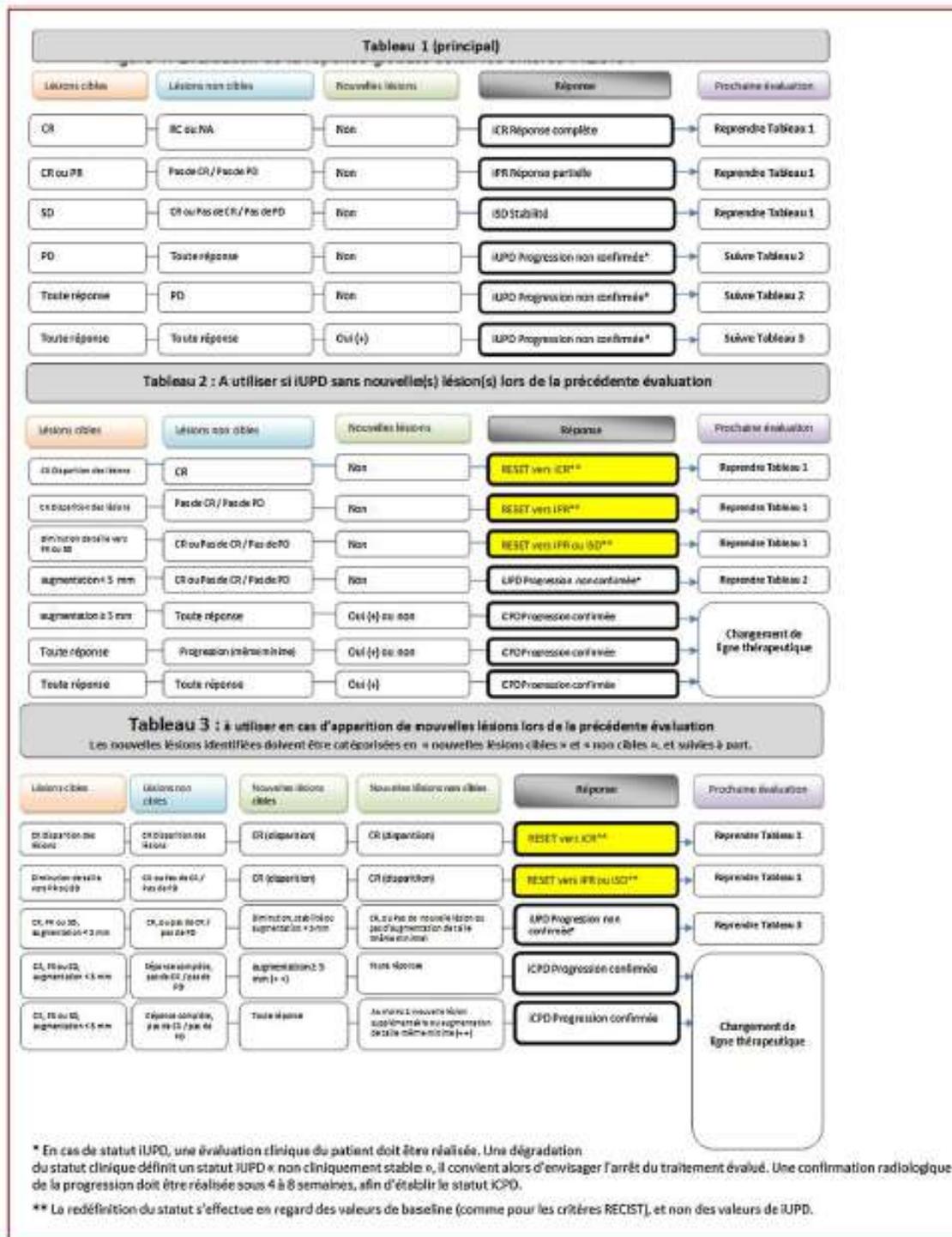
Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
Réponse complète	Réponse complète	Non	Réponse complète
Réponse complète	Absence de réponse complète et de progression	Non	Réponse partielle
Réponse complète	Non évalué	Non	Réponse partielle
Réponse partielle	Absence de progression/ou non évalué complètement	Non	Réponse partielle
Stabilité	Absence de progression/ou non évalué complètement	Non	Stabilité
Non évalué complètement	Absence de progression	Non	Non évaluable
Progression	Toute réponse	Oui ou non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

Annexe 4 : Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (irRECIST)

Tableau 3 Évaluation de la réponse globale en fonction de la réponse des lésions cibles et non cibles selon les critères irRECIST.

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions mesurables	Nouvelles lésions non mesurables	Réponse globale	Confirmation à 4 semaines
Réponse complète	Réponse complète	Non	Non	Réponse complète (irCR)	Non
Réponse partielle	Absence de réponse complète et de progression	Non ou réponse partielle après intégration à somme globale	Non ou Absence de progression	Réponse partielle (irPR)	Non
Stabilité	Absence de réponse complète et de progression	Non ou stabilité après intégration à somme globale	Non ou Absence de progression	Stabilité (irSD)	Non
Pas de lésion cible identifiée	Absence de réponse complète et de progression	Non ou absence de progression	Non ou Absence de progression	Absence de réponse complète et de progression (irNN)	Non
Progression	Toute réponse	Non ou toute réponse après intégration à somme globale	Toute réponse	Progression (irPD)	Oui
Toute réponse	Progression	Non ou toute réponse après intégration à somme globale	Toute réponse	Progression (irPD)	Oui
Toute réponse	Toute réponse	Non ou toute réponse après intégration à somme globale	Progression	Progression (irPD)	Oui
Données insuffisantes pour évaluation				Non évaluable (irNE)	Non
Aucune	Aucune	Non	Non	Absence de maladie (irND)	Non

Annexe 5 : Immunotherapeutics Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (iRECIST)



Annexe 6 : Liens vers les sites institutionnels

- **Institut national du cancer (INCa)**

<https://www.e-cancer.fr>

- **Food and drug administration (FDA)**

<https://www.fda.gov>

- **European medicines agency (EMA)**

<https://www.ema.europa.eu/en>

- **Clinical trial (essais cliniques enregistrés aux Etats-Unis)**

<https://clinicaltrials.gov/>

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge

Docteur Anne-Laure EJEIL

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Place de l'immunothérapie dans les cancers des voies-aéro-digestives supérieures

Résumé :

Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures ont un faible taux de survie à cinq ans, malgré les thérapeutiques actuelles. Cette revue narrative de littérature aborde les relations entre le système immunitaire et les cancers des voies aéro-digestives supérieures ainsi que la nouvelle classe thérapeutique qui en découle : l'immunothérapie. Elle comprend principalement le transfert adoptif de cellules, les vaccins thérapeutiques et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires. Ces derniers ont apporté une nouvelle option thérapeutique à des patients ayant un cancer à un stade avancé, dont la seule alternative de traitement est palliative. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires prennent de plus en plus de place dans la stratégie thérapeutique des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Cependant, l'immunothérapie présente des limites telles que le taux de réponse faible qui conduit au développement d'essais cliniques utilisant des combinaisons entre elles ou avec des thérapeutiques standards.

Discipline :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Prise en charge des voies aériennes -- effets indésirables -- Dissertation universitaire ; Vaccins contre les papillomavirus -- Dissertation universitaire ; Voies aériennes supérieures -- Cancer -- Thèses et écrits académiques ; Immunothérapie anticancéreuse -- Thèses et écrits académiques

English keywords (MeSH) :

Airway Management -- adverse effects -- Academic Dissertation ; Papillomavirus Vaccines -- Academic Dissertation

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge