

DÉTERMINATION DU STATUT PDL1 À L'AIDE DE L'ANTICORPS 22C3 DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES

TOUISSI Wassila^{1,2*}, LAOUAR Leila^{1,3}, TERKMANI Fella^{1,4}

1:Faculté de Médecine d'Alger, Université des sciences de la Santé Youcef El Khatib, Algérie

2:Service d'Anatomie pathologique CHU Nafissa Hamoud ex Parnet

3:Service de Pneumologie CHU Mustapha

4:Service d'Anatomopathologie CHU Mustapha

Auteur correspondant : TOUISSI Wassila, Service d'Anatomie pathologique CHU Nafissa Hamoud ex Parnet
Email: drtoisi-w.1@hotmail.fr

Reçu : 22 juillet 2025

Accepté : 29 Septembre 2025

Publié : 23 Novembre 2025

Citation : TOUISSI Wassila, LAOUAR Leila, TERKMANI Fella. DÉTERMINATION DU STATUT PDL1 À L'AIDE DE L'ANTICORPS 22C3 DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES. *JMSP Vol.1 Numero 2*

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), en particulier les anticorps monoclonaux dirigés contre PD-1 (Programmed Death-1) et PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), ont profondément transformé la prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Parmi eux, le pembrolizumab, anticorps anti-PD-1, est l'un des agents les plus couramment utilisés, que ce soit en monothérapie ou en association à une chimiothérapie. Cependant, son indication est conditionnée par l'évaluation préalable de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales, qui constitue aujourd'hui un biomarqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie.

Cette évaluation repose sur des techniques d'immunohistochimie (IHC) utilisant des anticorps validés dans le cadre de tests compagnons réglementairement approuvés. Le test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, spécifiquement développé pour le pembrolizumab, a été co-approuvé comme test compagnon par les autorités de santé. Il permet de calculer le Tumor Proportion Score (TPS), défini comme le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1. Ce score est déterminant dans la stratégie thérapeutique, notamment pour l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie de première ligne lorsque le TPS est $\geq 50\%$, ou en traitement combiné dans les formes exprimant PD-L1 $\geq 1\%$.

Mots clés : 22C3, PDL1, poumon

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs), particularly monoclonal antibodies targeting PD-1 (Programmed Death-1) and PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), have profoundly transformed the therapeutic landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC). Among these

agents, pembrolizumab, an anti-PD-1 antibody, is one of the most widely used, either as monotherapy or in combination with chemotherapy. However, its clinical use depends on the prior assessment of PD-L1 expression on tumor cells, which serves as a predictive biomarker for immunotherapy efficacy.

This evaluation is performed using immunohistochemistry (IHC) techniques involving validated companion diagnostic antibodies. The PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay, developed specifically for pembrolizumab, was co-approved as a companion diagnostic test by regulatory agencies. It enables calculation of the Tumor Proportion Score (TPS), defined as the percentage of tumor cells expressing PD-L1. This score is critical for therapeutic decision-making, especially for selecting pembrolizumab as first-line monotherapy in patients with TPS $\geq 50\%$, or as combination therapy when TPS is $\geq 1\%$.

In this article, we provide an in-depth review of the PD-L1 22C3 assay, detailing its approved clinical indications, the methodological principles of its implementation, critical technical steps, and the interpretation of the TPS score. Finally, we highlight the importance of standardizing pathology practices to ensure the reproducibility and reliability of PD-L1 testing results, thereby supporting optimal personalized treatment strategies in patients with NSCLC.

Key words : 22C3, PDL1, lung.

INTRODUCTION

Le cancer bronchique primitif demeure la principale cause de mortalité par cancer dans le monde, représentant près de 1,8 million de décès annuels à l'échelle mondiale selon les dernières données de l'OMS. Il est classiquement divisé en deux grandes entités histologiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent environ 85 % des cas, et les cancers à petites cellules (CBPC), plus agressifs mais moins fréquents.

Au cours de la dernière décennie, l'émergence de l'immunothérapie a profondément transformé la prise en charge du CBNPC avancé. En particulier, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ciblant l'axe PD-1/PD-L1 (Programmed Death-1 / Programmed Death Ligand-1) ont démontré un bénéfice significatif en termes de survie globale chez des patients sélectionnés. L'expression de PD-L1, évaluée par immunohistochimie sur les cellules tumorales ou immunitaires, est aujourd'hui un biomarqueur clé guidant l'indication de traitements par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie.

Cependant, malgré les avancées majeures, des controverses persistent quant à la standardisation des techniques d'évaluation de PD-L1, à l'interprétation des seuils d'expression, ainsi qu'à la variabilité intra-tumorale et inter-patient. De plus, l'expression de PD-L1 ne prédit pas toujours la réponse au traitement, ce qui soulève des enjeux cruciaux en termes de stratification thérapeutique.

PD-1 et PDL1

PD-1 est une molécule de co-stimulation exprimée par les lymphocytes T activés, PD-L1 est son ligand. La liaison PD1/ PD-L1 déclenche un signal inhibiteur transitoirement ou définitivement les capacités cytotoxiques des lymphocytes T CD8+ (activité anti-tumorale). (Fig. 1) Cette interaction PD1/PD-L1 est d'abord un mécanisme physiologique visant à réduire l'auto-immunité. Mais lorsque PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales, cette interaction leur permet d'échapper à la surveillance immunitaire en inhibant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. C'est dans ce contexte que se sont actuellement développés les inhibiteurs de checkpoint (ICI) de l'immunité dans de nombreux cancers, notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Ils reposent sur l'utilisation de molécules inhibant l'interaction entre PD1/PDL1, ces molécules sont dirigées contre PD1 ou contre PDL1.

La prescription de la plupart de ces ICI est conditionnée par l'expression de PD1 ou PDL1, chaque industrie pharmaceutique a développé son AC diagnostic avec un type d'automate donné pour une molécule thérapeutique donnée (anti-PD1 et anti-PDL1) et avec un seuil de positivité différent pour chaque anticorps.

Le Pembrolizumab (inhibiteur PDL1) a obtenu l'AMM pour la première ligne de traitement en 2017, en même temps que son test compagnon. C'est le test diagnostic compagnon pharmDx test pd-11 IHC 22c3Le pharmDx test PD-L1 IHC 22C3, c'est un test immuno histochimique utilisant l'anticorps 22C3 qui est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-L1. Ce test est réalisé avec l'autostainer LINK 48 Sur des prélèvements tumoraux inclus en paraffine. L'expression PD-L1 est déterminée par the tumor proportion score : TPS^[1,2].

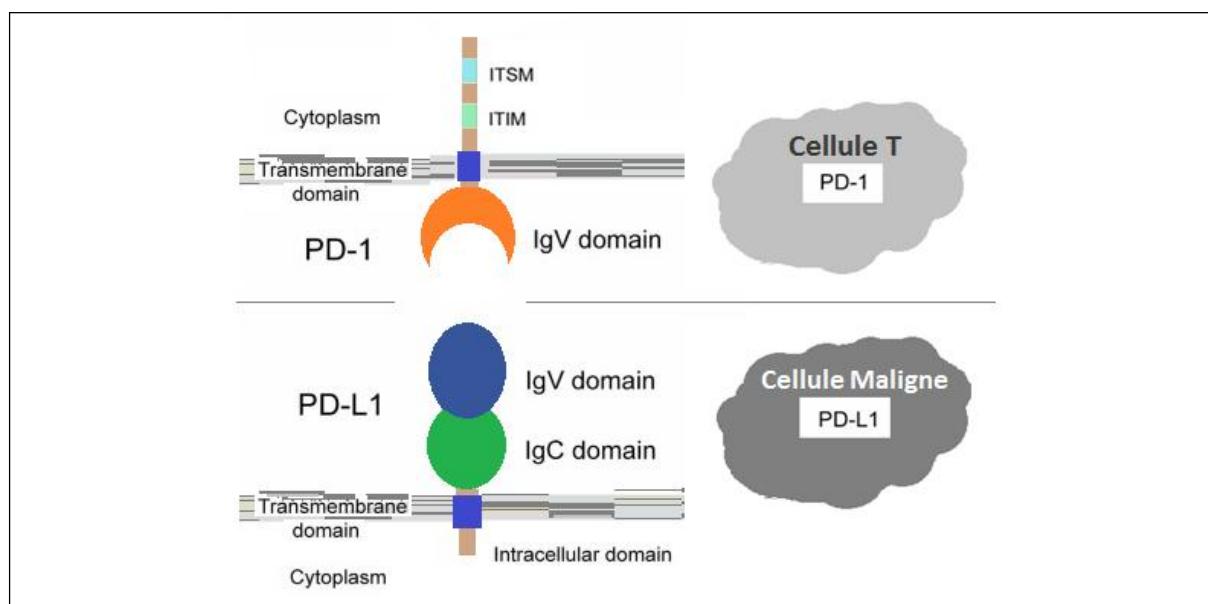


Figure 1. PD-1 et PDL1

I. Indication du test PDL1 :

Il est indiqué selon les dernières recommandations de la NCCN chez tous les patients porteurs d'un carcinome bronchique non à petites cellules métastatique ou à un stade avancé, en même temps que la recherche des mutations génétiques pour les thérapies ciblées (Fig. 2).

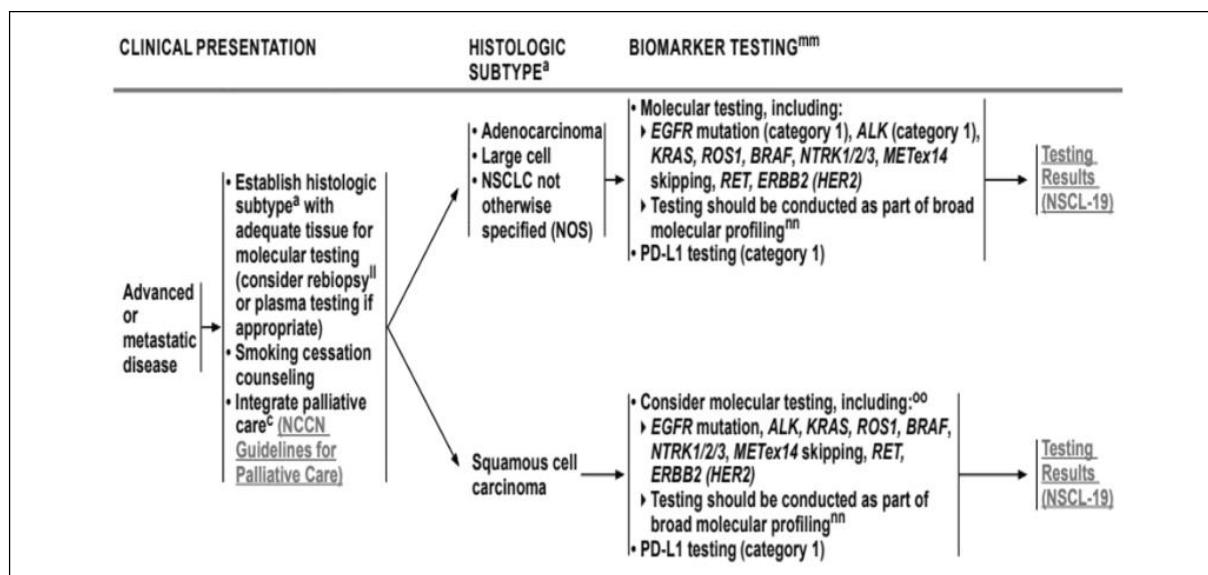


Figure 2. Indications du test PDL1 dans le cancer bronchique.

II. Quel prélèvement tester ?

Dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules, ce test est le plus souvent réalisé sur biopsies. Ces dernières représentent plus de 80% du recrutement, le cancer du poumon étant le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé non opérable^[1].

Cependant si on dispose des deux types de prélèvement on privilégiera celui avec le plus de matériel tumoral. Ce test peut être réalisé sur cyto-bloc.

III. PDL1 IHC à l'anticorps 22C3 :

a. Phase pré analytique :

Ce test est réalisé sur des prélèvements fixés en paraffine (FFPE). L'ischémie froide est définie comme le temps écoulé entre le moment où le prélèvement tissulaire est extrait du corps humain et sa mise au contact du fixateur. Un retard de fixation supérieur à 1 heure diminue de manière significative la détection de marqueurs immunohistochimique. Pour les biopsies, il est recommandé de fixer le prélèvement dans le fixateur immédiatement (délai de quelques minutes). Pour les pièces opératoires, le délai de fixation doit être inférieur à 1 heure^[1].

La fixation doit se faire au formol tamponné à 10 % durant 6 à 48 h dans un volume suffisant. L'inclusion doit se faire dans une paraffine à point de fusion bas, la décalcification des échantillons tissulaires doit être proscrite, si cette elle s'avère nécessaire il est préférable d'utiliser l'EDTA à 10%^[1,2].

L'utilisation rationnelle des prélèvements de petite taille est souhaitable en favorisant l'inclusion des fragments dans plusieurs cassettes et en réalisant d'emblée plusieurs lames blanches pour ne pas avoir à dégrossir à nouveau le bloc^[1,2].

Il faut notamment prévoir un nombre suffisant de lames pour l'IHC diagnostique et théranostique (ALK, ROS1 et PD-L1) et la technique d'hybridation in situ FISH, et ménager assez de matériel pour la biologie moléculaire. L'utilisation des échantillons cytologiques n'a pas été validée dans les essais cliniques et n'est pas recommandée actuellement.

Si des lames blanches doivent être conservées pour des études ultérieures, ou comme témoins externes, il faut privilégier soit une conservation des lames à 4 °C soit à température ambiante, à l'abri de la lumière^[1,2].

Les témoins externes permettent de contrôler l'intensité du marquage et de détecter des variations éventuelles de la sensibilité du test. Des blocs témoins peuvent être faits avec de l'amygdale normale : expression marquée de l'épithélium des cryptes, et faible à modérée des macrophages des centres germinatifs, ou avec des tumeurs du laboratoire montrant une expression variable de PD-L1 et traitées dans les mêmes conditions que les échantillons à tester. Idéalement, les témoins doivent être coupés en même temps que le prélèvement à tester. Des lames blanches du bloc témoin peuvent toutefois être faites à l'avance en respectant le délai et les conditions de conservation^[3, 4].

b. Phase analytique :interprétation du marquage PDL1

L'interprétation du marquage PDL1 doit se faire par un pathologiste qualifié, elle se fait au microscope optique.

L'évaluation de la qualité de la préservation du tissu et de sa fixation, de la représentativité du matériel et de la quantité de cellules tumorales sur la coloration standard HES est une étape préalable indispensable à toute interprétation.

Ainsi, une quantité de cellules tumorales inférieure à 100 doit être mentionnée et doit faire émettre des réserves sur la représentativité du prélèvement. De la même manière, une nécrose abondante qui peut générer un bruit de fond, des artefacts d'écrasement ou des effets de bordures liés au séchage ou une fixation défectueux ou une décalcification doivent être mentionnés et pris en compte pour l'interprétation.

L'interprétation du marquage PD-L1 des témoins internes et externes est requise avant toute analyse. Si le témoin externe positif n'est pas ou insuffisamment marqué, la lame ne doit pas être interprétée. L'intérêt d'avoir un témoin négatif est de s'assurer qu'il n'a pas de marquage non spécifique de type bruit de fond ou marquage cytoplasmique. Les témoins internes exprimant PD-L1 sont les cellules dendritiques et macrophages Si ces cellules ne sont pas présentes sur le prélèvement, il est nécessaire de se référer au témoin externe^[1, 4].

→ Le Tumor Proportion Score « TPS »

Un marquage positif est défini par un marquage membranaire linéaire partiel ou complet quelque soit son intensité, Un minimum de 100 cellules viables est nécessaire pour

l'évaluation. Seules les cellules tumorales viables sont comptabilisées, Les cellules nécrosées et les cellules inflammatoires sont exclues.

Le TPS est le pourcentage de cellules tumorales viables montrant un marquage membranaire linéaire complet ou incomplet quel que soit son intensité par rapport à la totalité des cellules tumorales viables de l'échantillon^[1,5-7]. Le TPS détermine l'expression PD-L1 de l'échantillon. (Fig. 3,4,5).

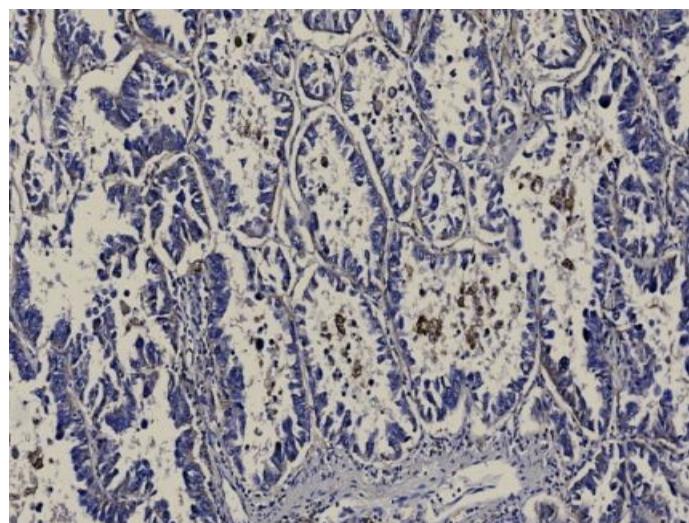


Figure 3. TPS < 1% : absence d'expression PD-L1.

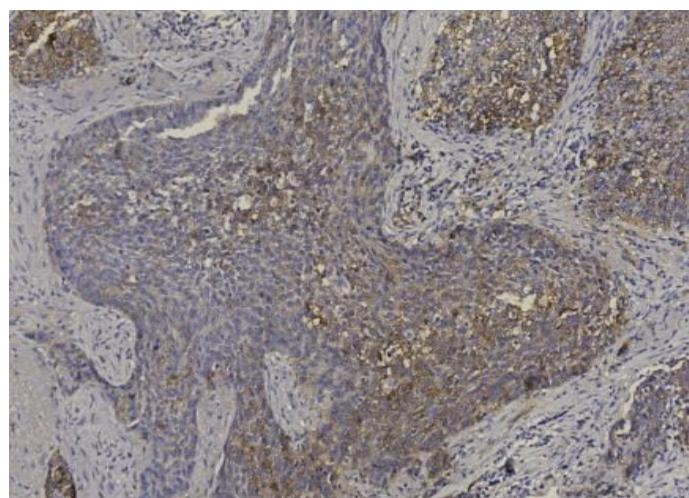


Figure 4. TPS 1-49% : expression faible de PD-L1.

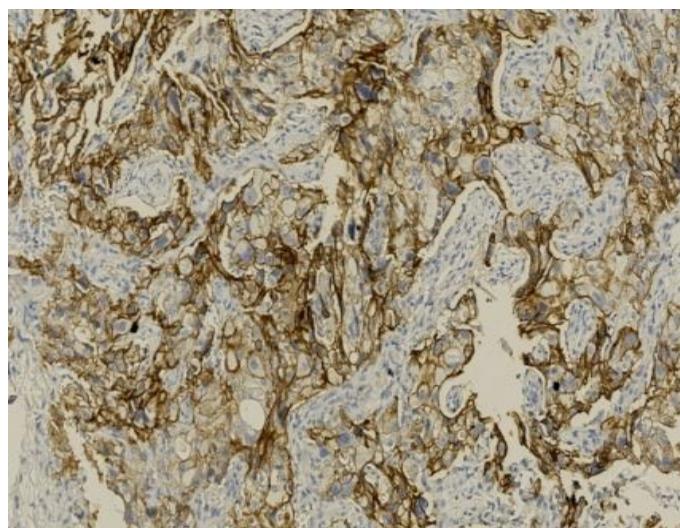


Figure 5. $TPS \geq 50\%$: expression forte de PD-L1.

L’expérience du pathologiste est importante pour l’interprétation de l’immunohistochimie et l’évaluation du TPS. Certains points sont importants à considérer, à savoir :

- Un marquage membranaire à toute intensité de +1 à +3 doit être comptabilisé.
- Un marquage membranaire linéaire partiel doit être comptabilisé.
- N’importe quel marquage membranaire perceptible doit être comptabilisé.
- Un marquage cytoplasmique ne doit pas être comptabilisé.
- Un marquage granulaire si il est linéaire est membranaire doit être comptabilisé.

c. Phase post analytique : rendu du résultat

Le compte-rendu de l’évaluation de l’expression de PD-L1 doit mentionner :

-Pour la phase pré analytique : la date, le siège, le type de prélèvement (cytologie, biopsie, pièce opératoire), la fixation, une éventuelle étape de décalcification, ainsi que le stade de la maladie. Il est nécessaire d’indiquer l’anticorps (clone) et l’automate utilisé ainsi que de préciser s’il s’agit d’un test prêt à l’emploi ou d’un LDT[8-10].

-Pour la phase analytique : seul le pourcentage de cellules tumorales marquées, quel que soit le niveau d’intensité, est à rapporter ; par contre, il n’est pas recommandé de conclure par un résultat positif ou négatif pour l’expression de PD-L1. Puisque le seuil de positivité varie en fonction des drogues et du temps[2,7-13].

CONCLUSION

L’évaluation immunohistochimique de l’expression de PD-L1 par les cellules tumorales est maintenant requise pour la prescription du pembrolizumab en première et en deuxième ligne dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique. Ce test doit donc être mis en place dans tous les laboratoires ayant un recrutement en pathologie pulmonaire et réalisé dans le même temps que les autres marqueurs théranostiques.

RÉFÉRENCES

1. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC); 2017.
2. Gosney, J. R., Peake, M. D. & Kerr, K. M. Improving practice in PD-L1 testing of non-small cell lung cancer in the UK: current problems and potential solutions. *J. Clin. Pathol.* 2023
3. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3867–3876. doi:10.1200/JCO.2017.74.6402
4. Pirker, R. Immune checkpoint inhibitors as adjuvant therapy in patients with completely resected nonsmall cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 36 (1), 24–28. (2024).
5. Thunnissen E, de Langen AJ, Smit EF. PD-L1 IHC in NSCLC with a global and methodological perspective. *Lung Cancer.* 2017;113:102–105. doi:10.1016/j.lungcan.2017.09.004
6. Yu, S. L. et al. The Ring Study: an international comparison of PD-L1 diagnostic assays and their interpretation in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell cancer and urothelial cancer. *Pathol. (Phila).* 55, 19–30 (2023).
7. Heymann JJ, Bulman WA, Swinarski D, Pagan C, Lee RS, Gurevich I, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: Comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(12):896–907. doi:10.1002/cncy.21930
8. Ilie M, Long-Mira E, Hofman V, Carré T, Pineau P, Mouroux J, et al. Use of the 22C3 anti-PD-L1 antibody to determine PD-L1 expression in multiple automated immunohistochemistry platforms. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183023. doi:10.1371/journal.pone.0183023
9. Skov BG, Skov T. Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8 pharmDx and PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;25(7):453–459. doi:10.1097/PAI.0000000000000460
10. Ilie M, Hofman P. Reproducibility of PD-L1 assessment in non-small cell lung cancer—Know your limits but never stop trying to exceed them. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(Suppl 1):S51–S54. doi:10.21037/tlcr.2017.04.01
11. Song, L. et al. Validation of E1L3N antibody for PD-L1 detection and prediction of pembrolizumab response in non-small-cell lung cancer. *Commun. Med.* 2, 137 (2022).
12. Passiglia F, Pilotto S, Facchinetto F, Bertolini F, Bria E, Del Re M, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;146:102858. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102858
13. Reiniger L, Téglási V, Pipek O, et al. Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2019;58(6):769–776. doi:10.1080/0284186X.2019.1598575