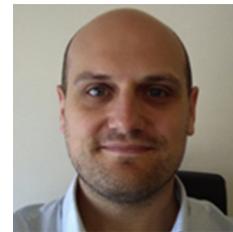


## \* Pourquoi l'urologue doit s'intéresser à l'immunothérapie, quelles sont les indications établies en 2018 et celles en perspectives ?<sup>☆</sup>



R. Boissier

*Why the urologist should be interested in immunotherapy, what are the indications established in 2018 and those in perspective?*

R. Boissier<sup>a,b</sup>  
S. Ladoire<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Centre de recherche vasculaire, Aix-Marseille université, 13000 Marseille, France

<sup>b</sup>Service d'urologie et de transplantation rénale, hôpital de la Conception, AP-HM, CHU de Marseille, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

<sup>c</sup>Département d'oncologie médicale, centre Georges-François-Leclerc, 21000 Dijon, France

<sup>d</sup>Centre de recherche Inserm U1231, équipe « Chimiothérapie & réponse immunitaire », faculté de médecine-université de Bourgogne, 21000 Dijon, France

### MOTS CLÉS

Cancer de prostate  
Cancer du rein  
Cancer de vessie  
Carcinome urothélial  
Immunothérapie

### KEYWORDS

Prostate cancer  
Kidney cancer  
Bladder cancer  
Urothelial carcinoma  
Immunotherapy

### RÉSUMÉ

L'immunothérapie est un concept ancien en oncologie, qui consiste à exploiter l'immunité innée antitumorale comme traitement anti-cancéreux. Tandis que les premières immunothérapies consistaient à stimuler globalement le système immunitaire (interleukine, interféron), l'immunothérapie « moderne » consiste à bloquer les mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses parviennent à échapper à l'immunité antitumorale, pour que les cellules du système immunitaire puissent les détecter et les éliminer. Deux voies permettant à la cellule tumorale d'échapper au système immunitaire ont été identifiées : la voie de PD1 et CTLA4 qui sont les cibles des principales molécules faisant l'actualité en immuno-oncologie. En général, ces spécialités sont administrées par voie IV toutes les 2 à 3 semaines. Les toxicités sont globalement inférieures aux chimiothérapies « standards ». En France, une seule AMM a été accordée, pour le nivolumab en deuxième ligne après TKI dans le traitement du cancer du rein métastatique. Les associations de traitement (anti-CTLA4 + Anti-PD1 ou immunothérapie et traitement anti-VEGF pour le rein du rein) sont certainement l'avenir avec de nombreux essais en cours en uro-oncologie, en situations métastatiques, adjuvante, voire néo-adjuvante.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### SUMMARY

*Immunotherapy is an ancient concept in oncology, using the innate antitumoral immunity as an anti-cancer treatment. While the first immunotherapies stimulated globally the immune system with Interleukin or Interferon, "modern" immunotherapy consists in "lifting the brake" carried out by cancer cells on the antitumoral immunity. Two pathways allowing the tumor cell to escape antitumoral immunity have been identified: the PD1 and CTLA4 pathways. These are the targets*

<sup>☆</sup> Article issu des 2<sup>es</sup> journées AZ/AFU de formation à l'immunothérapie qui se sont tenues à la maison de l'urologie (Paris). D'après la communication du Dr Ladoire.

### Auteur correspondant :

**R. Boissier**,  
service d'urologie et de transplantation rénale, hôpital de la Conception, AP-HM, CHU de Marseille, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France.  
Adresse e-mail :  
Romain.BOISSIER@ap-hm.fr

<https://doi.org/10.1016/j.fpurol.2018.05.005>

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



of the main molecules recently tested in oncology. These specialties are administered IV every 2 to 3 weeks. Toxicities are generally inferior to "standard" chemotherapy. In France, only one immunotherapy received an agreement: Nivolumab (Anti-PD1) in second line after TKI in the treatment of metastatic renal cancer. Combinations of treatment (anti-CTLA4 + Anti-PD1 or immunotherapy and anti-VEGF treatment for kidney kidney) are definitely the future with many ongoing trials in uro-oncology, mainly for metastatic disease but also in adjuvant or neo-adjuvant situations.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## HISTORIQUE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE

L'immunothérapie n'est pas un concept nouveau en oncologie [1]. Dès le milieu des années 1980, l'interleukine 2, une cytokine stimulant la prolifération des lymphocytes T, était utilisée à forte dose en oncologie. Il s'agissait de stimuler le système immunitaire en particulier l'immunité antitumorale. Bien que le pourcentage de réponse soit faible, on observait déjà que certains patients présentaient des réponses durables. Cette première immunothérapie a trouvé une application clinique entre autres dans le mélanome métastatique puis le cancer du rein. D'autres approches d'immunothérapie existent par ailleurs tels que la vaccination antitumorale ou les traitements endovésicaux par BCG [2].

Ces molécules ont ouvert la voie à l'immuno-oncologie, dont le principe est de détruire les cellules cancéreuses en stimulant le système immunitaire et ses capacités antitumorales.

### L'immunologie du cancer en 500 mots

L'objectif est de connaître les intervenants et les étapes de la réaction immunitaire antitumorale, pour comprendre les cibles et modes d'actions des immunothérapies.

Trois éléments sont impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale : la cellule tumorale qui est la cible, la cellule dendritique qui initie le signal, le lymphocyte T qui détruit la cellule tumorale.

Comme toute cellule, la cellule tumorale libère des antigènes dans son environnement. Ces antigènes tumoraux sont captés par les cellules présentatrices d'antigène : les cellules dendritiques (Fig. 1). Après avoir capté ces antigènes tumoraux, la cellule dendritique les affiche sur sa membrane cellulaire et migre vers les relais ganglionnaires péri-tumoraux. Dans les relais ganglionnaires riches en lymphocytes, les cellules présentatrices d'antigène activent la population lymphocytaire T. Le signal d'activation entre la cellule dendritique et le lymphocyte T spécifique de l'antigène reconnu est médié par 2 molécules de surface : le B7 et le CD28. L'activation lymphocytaire se traduit par une migration des lymphocytes vers la tumeur et la libération d'anticorps qui vont lyser les cellules tumorales (Fig. 1). Chaque jour, des cellules de notre organisme échappent aux mécanismes de l'apoptose et s'engagent dans la voie de la cancérisation. Ce mécanisme bien spécifique de l'immunité antitumorale permet de détruire les cellules en voie de cancérisation avant qu'elles se multiplient et évoluent en tumeur.

De la même façon que la cellule tumorale peut contrarier les mécanismes physiologiques d'apoptose, elle peut aussi développer des moyens lui permettant d'échapper à la réaction immunitaire antitumorale du soi. Deux voies capables de « freiner » la réaction antitumorale ont été identifiées :

- le CTLA4 qui lie B7 et bloque la phase d'accélération de la réaction immunitaire dans le ganglion de drainage ;
- le PD1 qui est exprimé par les lymphocytes T activés. La liaison du récepteur PD1 localisé sur le lymphocyte T à son ligand le PDL1, envoie un signal d'inactivation aux lymphocytes, freine la réaction antitumorale immunitaire.

Ces paradigmes, qui sont développés par la cellule tumorale pour échapper à la destruction, sont la cible des principales immunothérapies antitumorales qui font l'actualité en oncologie. Le principe de l'immunothérapie « moderne » n'est plus de stimuler en globalité le système immunitaire comme c'était le cas avec les interleukines et interféron alpha, mais de lever le frein sur l'immunité antitumorale, en :

- bloquant le CTLA4 lors de la phase de reconnaissance antigénique dans le ganglion péri-tumoral ;
- bloquant la voie de PD1 pour que la phase effectrice de destruction de la cellule tumorale par le lymphocyte activé puisse se produire in situ.

L'immunothérapie « moderne » cumule plusieurs avantages. Les voies du CTLA4 et du PD1 sont ubiquitaires et communes à toutes les tumeurs, de sorte que l'immunothérapie basée sur l'une ou l'autre de ses voies, est potentiellement efficace sur tous les types de cancer. Cette propriété est d'autant plus intéressante que certaines tumeurs sont dites chimioréfractaires, comme le cancer du rein, du poumon, de la vessie ou le mélanome. L'immunothérapie peut être prescrite en monothérapie, ce qui limite le risque et les types de toxicité, quand plusieurs molécules additionnant leurs toxicités propres sont combinées dans les chimiothérapies « standards ». L'administration de l'immunothérapie consiste le plus souvent en une perfusion IV de 60 min toutes les 2 à 3 semaines. Les études rapportées jusqu'à présent montrent que les effets secondaires de l'immunothérapie sont moins graves que les chimiothérapies classiques, et surtout, que des réponses complètes et durables sont possibles.

## QUELS SONT LES NOUVEAUX DÉFIS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EN 2018

L'immunothérapie est souvent comparée à une nouvelle planète à explorer. C'est un traitement très différent des traitements antitumoraux « classiques » : par son mode d'action, par ses profils de réponse et de toxicités, par ses outils d'évaluation (critères radiologiques I-RECIST). Il existe très certainement d'autres voies de signalisation (*checkpoint*) tumorales susceptibles de bloquer le système immunitaire. Il s'agit de maîtriser ce nouvel outil antitumoral en gérant les nouvelles cibles, les nouvelles toxicités et en comprenant les mécanismes de résistance qu'ils soient primaires et secondaires. Il faut encore définir la durée optimale de traitement : combien de temps poursuivre le traitement en cas de réponse complète ?

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8828996>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8828996>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)