**Revue de presse du 25/02/2021**

**Principe :** L’équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu’il a trouvé important, original, novateur …

La revue de presse n’a pas vocation à être exhaustive, mais à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Elle est publiée chaque mois sur le site de l’AERIO.

Bonne découverte !

**Participants : Julier Chartier (Paris), Juliette Logeart (Paris), Julien Vuibert (Paris), Adrien Procureur (Paris), Pauline Corbeaux (Lyon), Matthieu Delaye (Paris), Adrien Rousseau (Paris), Arnaud Saillant (Poitiers), Iona Campo-Lebrun (Paris)**

**Articles sélectionnés :**

**Recherche Clinique**

**Sélection d’Adrien P : Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. Motzer R et al.**

Depuis un peu plus d’un an, c’est une véritable farandole d’associations TKI/checkpoint inhibitors qui s’offre à nous pour la prise en charge du carcinome rénal à cellules claires (CRCC). Le choix de l’association se révèle être une question épineuse pour le clinicien. Les résultats de cet essai CLEAR vont-ils vraiment l’y aider ?

Déjà au cours de l’ESMO 2018 à Munich, la proximité des stands pharmaceutiques vantant les mérites de leurs associations respectives était particulièrement cocasse. Avec CLEAR, Eisai tente de se positionner en 1ère ligne face aux autres associations, par ordre chronologique : Pembrolizumab/Axitinib, Avelumab/Axitinib, Nivolumab/Cabozantinib et désormais Pembrolizumab/Lenvatinib. Le Lenvatinib est un inhibiteur multikinases bloquant notamment les 3 sous-classes de VEGFR(1,2,3) et dans une moindre mesure FGFR, PDGFRα, c-Kit et RET. Ses seules indications en France sont le traitement des carcinomes différenciés de la thyroïde réfractaires à l’iode radioactif et, plus récemment, le traitement de 1ère ligne des CHC avancés. Comme les autres antiangiogéniques, son profil de tolérance n’est pas anodin et les toxicités sont fréquentes : hypertension (63%, en tête du podium par rapport aux autres TKI), diarrhée (63%), asthénie (52%), nausées (45%), mucite (36%), syndrome main-pied (34%)…

Il s’agit ici d’un essai de phase III randomisé, en ouvert, avec 3 bras de traitements : Lenvatinib/Pembrolizumab, Lenvatinib-Everolimus et Sunitinib. Il est intéressant de noter qu’Eisai a profité de cet essai pour tenter de valider, sur une large population en 1ère ligne, les résultats de sa phase II testant l’adjonction de l’Everolimus au Lenvatinib en 2e ligne. La dose dans ce dernier bras était à 18 mg/j (contre 20 mg le bras avec l’anti-PD1).

La randomisation était stratifiée sur la région du monde (Europe de l’ouest, Amérique du Nord, reste du monde), sur le score pronostique du MSKCC. Le choix avait été porté sur une analyse hiérarchisée avec comme 1er critère de jugement principal la PFS. Pour éviter l’inflation du risque α, une différence était considérée comme significative dans le premier bras si p<0.045, contre 0.0049 pour le bras 2.

Au total, 1069 patients de 20 pays différents ont été randomisés entre 2016 et 2019. Le suivi médian était de 26.6 mois. Les caractéristiques des patients entre les trois groupes étaient comparables. La PFS était de 23.9 mois dans le groupe Lenvatinib/Pembrolizumab contre 9.2 mois dans le groupe Sunitinib (p<0.001) avec un HR 0.39. Dans le groupe Lenvatinib/Everolimus, la PFS était de 14.7 mois (p<0.001) avec un HR 0.65. Pour l’OS, la médiane n’était pas atteinte dans le bras 1 et le HR s’élevait à 0.66 (p=0.005). Cependant, il n’a été observé de gain d’OS dans le bras Lenvatinib/Everolimus avec un HR=1.15 (p=0.30), la courbe a même croisée celle du Sunitinib... Dans l’analyse en sous-groupe, le bénéfice de l’association Lenvatinib/Pembrolizumab face au Sunitinib était observé dans tous les sous-groupes pour la PFS. Cependant pour l’OS, celui-ci n’était pas significatif dans le sous-groupe risque favorable. Le taux de réponse dans le 1er groupe atteignait 71% (contre 54% dans le groupe 2 et 36% dans le groupe sunitinib). Le taux de réponse complète était de respectivement 16, 10 et 4% dans les bras 1,2 et 3. Seulement 5% des patients ont progressé d’emblée sous Lenvatinib/Pembrolizumab.

Pour les effets indésirables, 83% des patients ont présenté un effet indésirable de grade 3/4 (vs 72% dans le groupe Sunitinib), comme attendu, majoritairement de la diarrhée (61% dont 10% G3/4), des hypertensions (55% dont 28% de G3/4), des hypothyroïdies (47% dont 1% G3/4) mais aussi des dysphonies (30%) et des nausées (26%). Les autres effets indésirables étaient d’une fréquence proche de celle du groupe Sunitinib. Pour 69% des patients, une réduction de la dose de Lenvatinib a été nécessaire (contre 50% pour le groupe Sunitinib). Notons dans le groupe 1, tout de même 15 décès toxiques (dont des hypertensions malignes et des toxicités immunomédiées) ainsi que 10 dans le groupe 2 (plutôt d’origine infectieux), alors qu’ils s’élevaient à 2 dans le groupe traitement de référence.

Finalement, c’est l’association Lenvatinib/Pembrolizumab qui montre les meilleurs taux de réponse, taux de réponse complète et PFS par rapport à ses concurrents, du moins sur le papier. La PFS des autres combos oscillait entre 14 et 17 mois. Il en est de même pour le taux de réponse de 71% qui est un résultat inédit dans cette indication, les essais précédents montraient plutôt 55 à 60%. Idem pour le taux de réponse complète, quasiment doublé face aux autres combo (16% vs 4-8%). Il était mieux que l’association Nivolumab/Ipilimumab (11% avec les données actualisées cette année). Cette dernière a-t-elle du plomb dans l’aile ? Il est difficile de comparer les HR car les différents essais ont eu des durées de suivi médian différents. Celui de cet essai était particulièrement long.

La PFS et le taux de réponse du bras Lenvatinib/Everolimus apparaissent bons, cependant, l’OS plus faible que le groupe Sunitinib avec un HR à 1.15 (non significatif) interroge. En sachant qu’une fraction de ces patients bénéficieront d’un traitement ultérieur par un anti-PD1, il n’est peut-être pas judicieux de les prétraiter en 1ère ligne avec 1 an d’immunosuppresseur…

Une fois de plus, nous nous interrogeons sur le choix de la 1ère ligne. Bien évidemment, proposer une association d’emblée augmente le taux de réponse, et permet de se donner toutes les chances d’obtenir un bénéfice clinique ; tous les patients ne pourront pas bénéficier d’une seconde ligne. Il est probable que l’efficacité de ces associations ne soit pas seulement liée à l’effet indépendant des deux drogues. Il existe en effet un vrai rationnel biologique sur l’association antiangiogénique et immunothérapie, comme c’était le cas avec l’association ancestrale Interferon-α2/Bevacizumab.

Pour les bons pronostics, le choix de l’association TKI/ICI face au Sunitinib seul s’est imposé. Cependant, la toxicité non négligeable de ces traitements, notamment pour la tolérance du Lenvatinib, devra être prise en compte. Ces patients souvent en bon état général risquent de voir leur qualité de vie fortement impactée. L’existence de plusieurs décès toxiques cardiovasculaires dans la population sélectionnée de cet essai inquiète aussi.

Pour les patients à risque intermédiaires et mauvais : quelle place laisser à l’association avec l’Ipilimumab ? Et quelle association choisir ?

Il est peu rigoureux de comparer les essais entres eux. Certes le traitement de référence reste le même, mais les caractéristiques démographiques sont très variables. Il faut tout particulièrement prêter attention au taux de patients classés mauvais pronostic. Une forte proportion a tendance à réduire l’OS et la PFS, tout en améliorant le HR (le Sunitinib n’étant pas un traitement efficace pour ces maladies). De même, tous les essais ne rapportent pas le taux de patients présentant un contingent sarcomatoïde, prédictif d’une réponse à l’immunothérapie, tout particulièrement l’association Ipilimumab/Nivolumab (19% de réponse complète). Dans l’absolu, c’est cette association qui rapporte les meilleurs résultats en terme de données de survie.

Le salut viendra surement de la caractérisation moléculaire des tumeurs. Pour illustration, la diversité sous-clonale, le taux de mutation, ou l’épigénétique des CRCC varient considérablement selon que la seconde altération, après la perte de VHL, soit la perte de PBRM1 ou de BAP1… Ainsi, nous pouvons espérer mieux sélectionner les patients où l’association ipilimumab/nivolumab sera la meilleure, ou isoler ceux pour lesquels un antiangiogénique seul est suffisant. Encore faut-il que des essais testant cette méthodologie soient montés. Une approche rationnelle est plus que jamais nécessaire. Nous devons défaire des stratégies peu sophistiquées où la règle est d’associer des traitements toxiques et onéreux, sans prendre en compte ni la maladie, ni le terrain des patients. Evidemment, et pour des raisons purement mercantiles, ce sont ces approches que l’industrie pharmaceutique encourage. Dorénavant, faut-il nous contenter d’un traitement « universel » pour des maladies biologiquement singulières ?

**Sélection d’Adrien R: Ococks E et al. Longitudinal tracking of 97 esophageal adenocarcinomas using liquid biopsy sampling. Ann Oncol. 2021 Jan 7**

Il s’agit d’une étude pronostique prospective multicentrique anglaise, évaluant la détection de l’ADN tumoral circulant chez 97 patients avec des adénocarcinomes œsophagiens localement avancés subissant un traitement par chirurgie et chimiothérapie néo-adjuvante.

Si les tests sanguins de détection de maladie sont monnaie courante en hématologie, en oncologie solide c’est toujours au stade de développement. On peut noter la prédiction de la rechute avec chirurgie de cancer du côlon et la détection de mutation ciblable et leur résistance dans les cancers du poumon non à petites cellules.

Les 97 patients ont été suivis en médiane pendant 32,9 mois. Ils ont bénéficié d’un test de détection de l’ADN déjà commercialisé par Roche. Ils ont tous eu également eu une recherche d’hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP), source de faux positif.

Les patients étaient classés positifs si au moins deux variants étaient détectés sur un échantillon. La fraction d’ADN était calculée en utilisant la VAF (variant allele frequency) moyenne. Des analyses de survie en modèle de Cox uni et multivariés ont été utilisées, ainsi que des corrélations de Spearman et Pearson.

Les patients étaient tous éligibles à la chirurgie donc peu comorbides, il s’agissant à 85% d’hommes, à 96,9% de tumeur T3 et à 75% N+. En utilisant le panel de 77 gènes de cancer, 49% des patients étaient positifs en pré-opératoire. Les mutations les plus fréquentes étaient TP53, APC et KRAS. 9 patients avaient des échantillons disponibles au moment de la récidive, et ils étaient positifs dans 67% des cas. Les patients négatifs étaient négatifs en préopératoire.

Il n’y avait pas de différence de gêne entre Baseline et la récidive, bien que cela est difficile à évaluer du fait des faibles effectifs. 23% des patients avaient un CHIP, avec TP53 là aussi le plus fréquent. Ces manifestations étaient plus fréquentes avec l’âge.

21% des patients étaient positifs après la chirurgie. Parmi eux, 75% ont récidivé. Leur survie médiane était de 14,9 mois contre 29,5 mois pour les négatifs. Cette différence était aussi observée en DFS. En excluant les CHIP, 16% étaient positifs en postopératoire, amenant à 90% de récidive. La VPP était de 90% et la VPN de 68%.

Il a également été retrouvé que les positifs étaient corrélés avec un stade N+ en postopératoire.

Cette étude montre donc la valeur pronostique de la détection de l’ADN tumoral circulant dans cette population en post opératoire, à condition d’éliminer les CHIP et d’avoir un baseline positif. Cela apparaît comme un facteur de stratification utile pour les essais thérapeutiques à venir.

On peut citer comme limite l’utilisation d’un panel généraliste et non orienté dans cette tumeur. En effet seul 18% des mutations testées sont connues pour être identifiées comme driver de cancer de l’œsophage.

**Sélection de Juliette : Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. JCO. Cohen R.**

**Contexte :**

MSI/dMMR est un facteur de bon pronostic reconnu dans les stades II des cancers du colon (CC). Valeur pronostique plus controversée dans les stades III.

Des études antérieures ont suggéré l’inefficacité voire le caractère péjoratif d’une chimiothérapie par fluoropyrimidine (FP) chez les MSI. L’ajout d’oxaliplatine à une fluoropyrimidine (FP) améliore la DFS et l’OS chez les patients MSI stade IIIC.

**Méthode :**

Critères d’inclusion : patients inclus dans la database ACCENT, regroupant des études randomisées évaluant la chirurgie avec ou sans FP ou FP +/- oxaliplatine ou traitement adjuvant à base d’oxaliplatine dans les CC.

Critères d’exclusion : stade I-II, stade inconnu, statut MSI/MSS inconnu, résultats contradictoires entre la PCR et l’IHC et patients assignés dans les bras de traitement autre que FP ou FP + oxaliplatine.

**Objectifs principaux** :

1/ Evaluation de l’effet de l’addition de l’oxaliplatine au FP adjuvant chez les patients MSI/dMMR

2/ Evaluation de la valeur pronostique du caractère MSI chez les patients traités en adjuvant à base d’oxaliplatine dans les stades III

Objectif secondaire : valeur ajoutée à la chirurgie seule d’un ttt adjuvant par FP chez les patients MSI/dMMR

**Résultats :**

5457 patients inclus dans 12 études randomisées (609 MSI/dMMR, 11,8% et 4848 MSS/pMMR) : 6 études évaluant l’ajout d’une FP à la chirurgie (49 MSI/dMMR), 2 études évaluant FP +- oxaliplatine (185 MSI/dMMR) et études avec au moins un bras de traitement FP + oxaliplatine (375 MSI/dMMR)

Caractéristiques patients MSI : plus de femmes, plus de T1-T3, plus de ganglions analysés, différenciation tumorale pauvre à modérée, côlon droit, mutation BRAF V600E.

Médiane de suivi 7,2 ans.

Effet ajout d’une FP seule en adjuvant : meilleurs outcomes dans la population MSS/pMMR mais pas dans la MSI/dMMR.

Effet FP + oxaliplatine : amélioration OS plus marquée chez les MSI/dMMR (HR 0,52 chez MSI vs 0,89 chez MSS), idem DFS

Valeur pronostique du statut MSI chez les patients traités par oxaliplatine + FP : pas d’interaction avec stade T, site tumoral ou mutation BRAF V600E. Patients MSI/dMMR ont des meilleures OS et DFS que patients MSS/pMMR si N1. Non retrouvé chez N2. Interaction selon stade TN (groupes à haut ou bas risque).

Facteurs pronostiques de la population MSI/dMMR traitée par FP + oxaliplatine : en multivarié stade T, N, sexe.

**Discussion :**

Database ACCENT = données robustes issues de plusieurs études randomisées

Pas de bénéfice ni d’effet néfaste d’une FP adjuvante chez les tumeurs MSI/dMMR. Mais analyse sur effectif réduit (49 patients). Cela suggère néanmoins que les FP seules ne devraient pas être recommandées en adjuvant des CC MSI/dMMR stade III.

La combinaison FP + oxaliplatine améliore la survie globale dans les CC MSI/dMMR stade III. Cette combinaison semble avoir plus d'impact chez les patients MSI que MSS, ce qui contraste avec les études précédentes (FoxTrot) qui montraient à l'inverse une mauvaise chimiosensibilité des tumeurs MSI. --> Combinaison à privilégier

MSI/dMMR est une facteur pronostique positif chez les patients avec un CC N1 et n’est pas pronostique chez les patients avec un CC N2.

Stade T et stade N sont les principaux facteurs pronostiques des CC MSI stade III traités par FP + oxaliplatine.

**Sélection de Pauline:** **Effects of systemic therapy and local therapy on outcomes of 873 breast cancer patients with metastatic breast cancer to brain : MD Anderson Cancer Center experience. Chao Gao et al. IJC.**

**INTRODUCTION et MÉTHODES**

Le cancer du sein est la deuxième cause de métastases cérébrales dans le monde : 10 à 34% des patients diagnostiqués d’un cancer du sein développeront une maladie cérébrale, avec une survie médiane limitée à moins de 6 mois.

La radiothérapie stéréotaxique est habituellement réservée aux patients présentant 1 à 4 lésions de moins de 3.5 cm. La chirurgie des métastases est recommandée dans les cas où il existe 1 à 3 lésions accessibles de plus 3 cm de diamètre.

L’objectif de l’analyse présentée ici était d’évaluer l’efficacité des traitements locaux et systémiques chez des patients présentant un cancer du sein avec métastases cérébrales, au travers d’une analyse rétrospective des données de vie réelle de patients pris en charge entre 1999 et 2012 au MD Anderson.

**RÉSULTATS**

Un total de 873 patients a été inclus dans l’analyse, avec un suivi médian de 5.9 mois.

L’âge médian au diagnostic de la maladie cérébrale était de 51 ans dans cette cohorte.

Le temps médian entre le diagnostic de cancer du sein et la maladie métastatique cérébrale atteignait 29 mois.

Les tumeurs primitives triple négatives étaient les plus représentées (34 %), suivies des tumeurs luminales (26%), des tumeurs ER-/HER2+ (22%) puis des tumeurs triple positives (18%).

Pour 1/4 des patients, une seule lésion cérébrale était mise en évidence, pour 1/5 d’entre eux, la maladie cérébrale était asymptomatique et pour 2/5 la maladie extra-cérébrale était contrôlée.

La majorité des patients (90%) ont reçu un traitement local de leurs métastases cérébrales. Il s’agissait le plus souvent d’une radiothérapie pan-encéphalique (56.2%), puis de l’association chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique et radiothérapie pan-encéphalique (12.5%). 12% avait été traité par stéréotaxie seule et 5.5% par chirurgie seule.

Dans cette série, la survie globale médiane atteignait 9.1 mois et le temps médian jusqu’à progression cérébrale après le diagnostic de métastases cérébrales était de 7.1 mois.

Le traitement local était associé à un bénéfice en survie globale de 7.4 mois par rapport aux patients ne recevant pas de traitement local (HR 0.49, IC 95% 0.40 ‐ 0.62; P < .001) et à un bénéfice de 4.5 mois en termes de contrôle cérébral (HR 0.45, IC 95% 0.29 ‐ 0.68; P < .001).

Le bénéfice sur la survie globale apporté par la chirurgie seule, la stéréotaxie seule et les associations (chirurgie ou stéréotaxie) + radiothérapie pan-encéphalique était comparable (médianes de survie globale respectives respectivement, 10.4 mois (IC95% 7.0 ‐ 13.8), 14.9 mois (IC95% 8.3 ‐ 21.5) et 17.2 mois (13.7 ‐ 20.6), mais supérieur à celui apporté par la radiothérapie pan-encéphalique seule, dont la médiane de survie globale était de 7.1 mois (IC95% 6.0 ‐ 8.1). La radiothérapie pan-encéphalique était tout de même associée à un prolongement la survie globale des patients avec métastases multiples de 32% (HR = 0.68, IC95% 0.52 - 0.88, p= 0.004).

Le bénéfice en termes de temps jusqu’à progression cérébrale était également comparable entre la stéréotaxie seule et les associations (chirurgie ou stéréotaxie) + radiothérapie pan-encéphalique (respectivement, temps médian jusqu’à progression = 8.2 mois, IC95% 6.3 ‐ 10.0 et 8.6 mois, IC95% 4.9 ‐ 12.3 mois et supérieur à celui apporté par la chirurgie seule (temps médian = 6.1 mois, IC95% 3.2 ‐ 9.0, et par la radiothérapie pan-encéphalique seule (6.3 mois, IC95% 5.3 ‐ 7.3)

La poursuite de la chimiothérapie était également associée à un bénéfice de survie globale allongée (HR 0.35, IC95% 0.34 - 0.83, p=0.005), mais aussi sur le temps jusqu’à progression cérébrale (HR 0.41, IC95% 0.23 - 0.74, p=0.008), sans qu’une molécule ne semble plus efficace qu’une autre, notamment la capécitabine.

Pour les tumeurs surexprimant HER2, le switch du trastuzumab vers le lapatinib n’apportait pas de bénéfice de survie globale (18.4 vs 22.7 mois) ni sur le temps jusqu’à progression cérébrale (7.4 vs 8.7 mois)

**DISCUSSION**

Dans cette cohorte de vie réelle, la radiothérapie stéréotaxique et l’association radiothérapie stéréotaxique ou chirurgie + radiothérapie pan-encéphalique étaient associés à un bénéfice de survie globale et de contrôle local comparable, supérieur à celui de la radiothérapie pan-encéphalique seule. L’enthousiasme peut être porté sur la stéréotaxie, dont les techniques actuelles permettent de cibler jusqu’à 10 lésions cérébrales avec une bonne tolérance, sans oublier les thérapies systémiques (chimiothérapie et traitement anti-HER2, dont le switch en cas de maladie extra-cérébrale contrôle n’est pas nécessaire) qui apportenr un bénéfice non seulement sur la maladie systémique, mais également sur le contrôle local, en passant plus facilement la barrière hémato-encéphalique fragilisée par la maladie cérébrale et ses traitements focaux.

**Sélection de Iona : First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial**. **Luis Paz-Ares et al**

Le pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) non mutés métastatiques a nettement progressé ces dernières années grâce à l’immunothérapie. Le traitement recommandé en première ligne est une association chimiothérapie et immunothérapie, ou une immunothérapie en monothérapie si le taux de PDL1 est supérieur à 50%. Les deux immunothérapies ayant l’AMM et le remboursement en France sont le pembrolizumab, en monothérapie ou associé à une chimiothérapie à base de platine, et uniquement pour les adénocarcinomes, l’atezolizumab, associé au bevacizumab et à une chimiothérapie par carboplatine et taxol.

L’association nivolumab, anti-PD1, et ipilimumab, anti-CTLA4, a aussi été étudiée en première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules non mutés. L’étude CHEKMATE 277 (NEJM 2019) comparait l’association d’immunothérapies versus une chimiothérapie seule chez les patients ayant une expression de PDL1 sur plus de 1% des cellules tumorales. Les résultats montraient un bénéfice en survie globale de l’immunothérapie en comparaison à la chimiothérapie, mais seulement après les 6 premiers mois de traitement.

L’étude CHEKMATE 9LA est une étude randomisée de phase 3, en ouvert, multicentrique (103 centres, 19 pays).Les patients sélectionnés avaient des CBNPC de stade IV ou récidivant, naïf de traitement systémique ou ayant eu un traitement (néo)adjuvant au moins 6 mois avant l’inclusion. Les patients avec des métastases cérébrales pouvaient être inclus s’ils n’avaient pas de symptômes neurologique et < 10mg de corticoïdes /j. 719 patients ont été randomisés entre aout 2017 et octobre 2019 dans deux groupes équilibrés et stratifiés sur l’histologie, le sexe et le statut PDL1 (< ou > 1%). Le groupe expérimental recevait 2 cycles de chimiothérapie à base de platine ainsi que l’association d’immunothérapie nivolumab et ipilimumab, poursuivie au maximum 2 ans. Le groupe contrôle recevait 4 cycles de chimiothérapie par carboplatine – paclitaxel pour les épidermoïdes et carboplatine ou cisplatine – pemetrexed pour les adénocarcinomes avec un entretien par pemetrexed; la chimiothérapie seule étant le traitement standard lors du design de l’étude. Les résultats de l’analyse intermédiaire, publiés dans le JCO en mai 2020, étaient déjà significatifs sur le critère de jugement principal après un suivi médian de 9,7 mois : OS médian de 14,1 mois dans le groupe expérimental versus 10,7 mois dans le groupe contrôle (HR 0,69). Les résultats étaient aussi positifs sur les critères de jugement secondaires : PFS 6,8 mois dans le groupe expérimental versus 5 mois dans le groupe contrôle, ORR 37,7% dans le groupe expérimental vs 25% dans le groupe contrôle.

Les résultats présentés dans cet article, publié dans le Lancet Oncol de février 2021, sont ceux de l’analyse à 13,2 mois de suivi médian. On observe une un taux de survie à 1 an de 63% dans le groupe expérimental vs 27% dans le groupe contrôle et un gain en survie globale médiane de + 4,7 mois dans le groupe ayant reçu de l’immunothérapie en 1 ère ligne. Ce bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes de niveau d’expression PDL1 et pour les cancers épidermoïdes ou non épidermoïdes. Seuls 40% des patients du groupe contrôle ont pu recevoir un traitement de 2ème ligne : 30% ont reçu une immunothérapie et 20% une chimiothérapie. La moitié des patients du groupe expérimental ayant un traitement de deuxième ligne (environ 30% des patients) recevaient de nouveau une chimiothérapie à base de platine.

Les données sur la tolérance montrent une association nivolumab-ipilimumab-chimiothérapie plus toxique que la chimiothérapie seule avec 47% de toxicité de grade 3-4 vs 38% dans le bras contrôle, principalement des toxicités hématologiques, digestives, cutanées et hépatiques. On observe 16% d’arrêt pour toxicité dans le groupe expérimental (5% ont poursuivi le nivolumab seul) vs 5% dans le groupe contrôle.

Comme observé dans l’étude CHEKAMATE 277, l’association d’immunothérapie ipilumamb-nivolumab augmente la survie globale par rapport une chimiothérapie seule. Dans cette étude, l’ajout de 2 cycles de chimiothérapie permet d’obtenir une supériorité de l’immunothérapie en survie globale et en survie sans progression dès l’initiation du traitement, contrairement à l’étude CHEKMATE 277 où l’on observait une supériorité de la chimiothérapie sur la survie globale à l’initiation du traitement avec un croisement des courbes à 6 mois. Par rapport aux autres immunothérapies associées à une chimiothérapie en traitement de 1ère ligne du CBNPC, se pose la question de la tolérance. En effet, l’ipilimumab est connu pour sa toxicité et est recommandé seulement pour 4 cycles dans le mélanome et cancer rénal à cellules claires, en association avec le nivolumab. Or, il pouvait être poursuivi jusqu’à 2 ans dans cette étude. On peut se poser la question du bénéfice d’une si longue durée d’ipilimumab en comparaison aux toxicités qu’il apporte. Suite à la publication des résultats intermédiaires dans le JCO en mai 2020, l’association ipilimumab-nivolumab avec 2 cycles de chimiothérapie a eu l’autorisation de la FDA en mars 2020 et l’AMM européenne en décembre 2020 en traitement de première ligne pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules non muté, peu importe le pourcentage de PDL1. Se posera dans la pratique la question du choix d’immunothérapie à réaliser en 1ere ligne du CBNP non muté.

**L’instant Fonda**

**La sélection de Julien : Mechanism of EBV inducing anti-tumour immunity and its therapeutic use**

Choi et al, *Nature* 590, 157-162 (2021)

Dans cette étude, une équipe de chercheurs du Dana-Farber Cancer Institute de Boston montre que l'infection par le virus EBV est reponsable d'une activation de l'immunité anti-tumorale médiée par des lymphocytes T et décortique les mécanismes impliqués pour développer un système thérapeutique exploitant cette observation.

Le virus EBV infecte une grande partie de la population humaine, est responsable de la mononucléose infectieuse mais est également impliqué dans certaines maladies lymphoprolifératives. Cela est dû au tropisme de ce virus pour les lymphocytes B, dans lequel il peut se maintenir à l'état latent sur le long terme, et stimule une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T qui permet généralement de contrôler cette infection, et entraîne une lymphoprolifération dans le cas contraire.

Des études récentes ont permis de montrer le rôle essentiel de la protéine LMP1 de l'EBV dans l'induction de la réponse immunitaire T. Une hypothèse pour expliquer cela aurait été que LMP1 code pour des antigènes reconnus par les lymphocytes T, cependant des expériences réalisées par la même équipe ont démontré le contraire. L'hypothèse alternative explorée dans cet article est que LMP1 induirait une augmentation de la présentation d'antigènes tumoraux et/ou néoantigènes, ce qui va entraîner l'activation de la réponse immunitaire ciblée sur ces antigènes. D'abord, ils montrent que LMP1 stimule l'expression des protéines du MHC-1 et MHC-2 pour la présentation d'antigènes, ainsi que l'expression de co-stimulateurs de la réponse immunitaire tels que CD70 et OX40L. Ils montrent également que la réponse immunitaire contre des cellules B exprimant LMP1 disparaît avec l'inhibition du MHC-2, ce qui implique une immunité médiée par cette voie de présentation de l'antigène. Pour identifier les antigènes spécifiquement impliqués dans cette réponse immunitaire, les auteurs montrent que plusieurs antigènes tumoraux connus voient leur expression stimulée par LMP1, et démontrent la reconnaissance spécifique de certains de ces antigènes par les lymphocytes T stimulés par les lymphocytes B exprimant LMP1. Après cela, ils montrent également que la présentation de ces antigènes est dépendante de la voie du MHC-2 et passe par la voie endogène de dégradation peptidique. Au total, le mécanisme qui ressort de ces expériences est le suivant : LMP1 entraîne une surexpression d'antigènes tumoraux et néoantigènes qui sont présentés après dégradation endogène par la voie du MHC-2 à la surface du lymphocyte B, en parallèle d'une expression de co-stimulateurs comme OX40L et CD70, le tout entraînant une induction de lymphocytes T cytotoxiques ciblés spécifiquement contre ces antigènes. De façon intéressante les lymphocytes T induits sont de phénotype T CD4, ce qui n'est pas sans intérêt thérapeutique puisque beaucoup de lymphoproliférations B ont perdu le MHC-1 et ne peuvent donc stimuler les T CD8.

Après avoir décortiqué ce mécanisme, les auteurs montrent qu'il est possible en induisant l'expression de LMP1 dans des lymphocytes B, d'entraîner une prolifération de lymphocytes CD4 cytotoxiques ciblant spécifiquement ces cellules B ainsi que d'autres cellules du même phénotype tumoral mais n'exprimant pas LMP1. Ils montrent cela dans un modèle de lymphome B murin, où l'expression ectopique de LMP1 dans certains lymphocytes B tumoraux entraîne une régression tumorale médiée par une réponse lymphocytaire T dirigée contre les cellules tumorales y compris celles n'exprimant pas LMP1. Cette réponse est aussi plus importante en association avec un anti-PD1, probablement en raison d'une expression forte de PD-L1 des cellules lymphomateuses et de PD-1 par les lymphocytes T cytotoxiques.

Enfin, les auteurs montrent sur des cellules humaines, en l'occurrence de leucémie lymphoïde chronique (LLC), qu'une induction d'expression de LMP1 dans des cellules tumorales entraîne une prolifération de lymphocytes CD4 cytotoxiques contre les cellules de la LLC, dans ce cas les lymphocytes semblaient déjà préexistants mais ont dû être stimulés notamment grâce à l'induction de co-stimulateurs par LMP1.

Au final, en dehors de l'explication mécanistique d'un phénomène intrigant de stimulation de l'immunité anti-tumorale induite par un virus, ce travail montre des perspectives intéressantes d'immunothérapie médiée par la stimulation de lymphocytes T cytotoxiques contre des antigènes tumoraux à l'aide de l'expression d'une protéine virale au sein des cellules tumorales, cette voie thérapeutique est d'ailleurs en cours d'investigation dans des études cliniques préliminaires, y compris en combinaison avec des inhibiteurs de checkpoints.

**L’instant Onco-néphrologie**

**Sélection de Matthieu : Exploring the knowledge gap of immune checkpoint inhibitors in chronic renal failure: A systematic review of the literature. Critical Reviews in Oncology / Hematology. A.Mroue et al. 2021**

Cet article de revue tente de récapituler les données concernant l’immunothérapie et l’insuffisance rénale. Il aborde successivement la toxicité rénale des immunothérapies puis la gestion de l’immunothérapie chez l’insuffisant rénal chronique, le dialysé et le transplanté.

Toxicité rénale de l’immunothérapie :

La mise en évidence de cette toxicité rénale est très variable selon les essais. En association à la chimiothérapie, l’immunothérapie ne majorait pas significativement la toxicité rénale du traitement. Néanmoins, dans certaines études, le doute est permis. Dans l’étude de Gandhi sur l’association du pembrolizumab à la chimiothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules, on observait 5% d’insuffisance rénale aigue dans le bras avec immunothérapie versus 0.5% dans le bras chimiothérapie seule, résultat non significatif du fait de la rareté de l’évènement. En association aux thérapies ciblées, notamment anti-VEGF dans le cancer du rein, il n’existe pas de donnée en faveur d’une sur-toxicité rénale dans les essais d’enregistrement. Enfin, concernant les combinaisons d’immunothérapies (Anti PD1+anti-CTLA4), la majoration de la toxicité de l’association est bien connue. Elle concerne également la fonction rénale avec un OR à 3.88 concernant l’insuffisance rénale aigue.

En parallèle de cela, de plus en plus de publications attestent d’une toxicité rénale directe de l’immunothérapie, avec notamment plusieurs séries de cas. Plusieurs tableaux cliniques, biologiques sont observés, allant de l’atteinte immuno-allergique à des formes glomérulaires, des MAT ou des néphropathies à IGA.

Au total, bien qu’il s’agisse d’un évènement rare, non toujours visible dans les essais cliniques d’enregistrement des molécules, la toxicité rénale de l’immunothérapie est une réalité en pratique courante et peut prendre différentes formes clinico-pathologiques. Il faut continuer d’agréger des données pour mieux comprendre ces atteintes et essayer de les anticiper.

Immunothérapie chez l’insuffisant rénal chronique :

L’insuffisance rénale est, dans la grande majorité des cas, un critère d’exclusion des essais thérapeutiques et les AMMs obtenues par les traitements sont ensuite en accord avec cela.

Du fait du poids moléculaire important de ces molécules et de leur mode d’élimination, la dégradation de la fonction rénale ne devrait pas avoir une influence majeure sur l’élimination des molécules.

Les études de population de pharmacocinétique montrent que la pharmacocinétique de ces drogues n’est pas impactée chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée à sévère et aucun ajustement de dose n’est recommandée.

Une population particulière est à regarder, il s’agit de la population des patients avec une maladie auto-immune à risque rénal, comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. Chez ces patients, il est observé des poussées de la maladie sous immunothérapie (25 à 40% dans des petites séries). Chez ces patients, les données actuelles poussent à la prudence, et notamment à la réalisation d’un bilan complet de la maladie auto-immune et de la fonction rénale avant mise sous immunothérapie, et après avis spécialisé.

Immunothérapie chez le dialysé :

D’après les caractéristiques pharmacologiques de la molécule (poids, voie d’élimination) la dialyse ne devrait pas en théorie influer de façon majeure sur l’exposition à l’immunothérapie. Les données cliniques actuelles reposent sur des rapports de cas et des petites séries. Elles sont rassurantes mais seront à confirmer dans des études de plus grande amplitude. Il n’existe quasiment pas de données dans la dialyse péritonéale.

Immunothérapie chez le transplanté rénal :

L’immunothérapie semble associée à un sur-risque de rejet. Il faut préciser que les données décrites dans l’article portent sur 60 patients au total. L’utilisation d’anti-CTLA4 semble majorer le risque de rejet. Le traitement immunosuppresseur utilisé semble également avoir une importance sur les taux de rejets ou de progression tumorale, sans qu’une généralisation puisse être faite avec cet effectif de patients. Les rejets observés chez les patients sont souvent des rejets aigus cellulaires, avec parfois une difficulté à les différencier d’une néphrite directement secondaire à l’immunothérapie.

La décision de l’introduction d’une immunothérapie doit donc se faire en comité pluridisciplinaire.

A noter que, dans les autres transplantation d’organe, notamment hépatique, l’introduction d’une immunothérapie n’est pas recommandée. Plusieurs essais sont en cours pour mieux documenter cela.

**Intéressé par la revue de presse ? N’hésite pas à contacter l’AERIO.**

**A bientôt !**