



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
DE RABAT  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 185

# IMMUNOTHERAPIE EN UROLOGIE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Monsieur Anass RHAYOUR**

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Immunothérapie; Cancer, Rein; Vessie; Prostate

### **Membres du Jury :**

**Monsieur Ahmed IBEN ATTYA ANDALOUSSI**

Professeur d'Urologie

**Monsieur Abdellatif KOUTANI**

Professeur d'Urologie

**Monsieur Khalid EL KHADER**

Professeur d'Urologie

**Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Monsieur Amine SALOUI**

Professeur d'Urologie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Co-Directeur de thèse**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَلَّى اللَّهُ عَلَى الْعَظِيمِ

### **DOYENS HONORAIRES :**

1962 \_ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 \_ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 \_ 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 \_ 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 \_ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 \_ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 \_ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI  
2013 \_ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

### **ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
*Professeur Younes RAHALI*
- *Secrétaire Général*  
*Mr. Mohamed KARRA*

### **SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOUL*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

#### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
**Janvier et Novembre 1990**  
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne  
  
Gynécologie -Obstétrique

#### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)  
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)  
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

#### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUADA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMFA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAoui CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 Pr. EL FTOUH Mustapha  
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 Pr. TACHINANTE Rajae  
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
 Pr. AJANA Fatima Zohra  
 Pr. BENAMR Said  
 Pr. CHERTI Mohammed  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 Pr. EL HASSANI Amine  
 Pr. EL KHADER Khalid  
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Urologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie -  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine

Biophysique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Hématologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice



Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp. des Spécialités Rabat  
 Anesthésie Réanimation Directeur de la Clinique Royale  
 Anatomie Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*

# CV

Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham

Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M.*

Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali\*

Traumatologie orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

### **JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale\*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass\*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Généologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

**SEPTEMBRE 2021**

|                                    |                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. ABABOU Karim*                  | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*        | Oncologie Médicale                        |
| Pr. ATOUF OUAFA                    | Immunologie                               |
| Pr. BAKALI Youness                 | Chirurgie Générale                        |
| Pr. BAMOUS Mehdi*                  | CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE               |
| Pr. BELBACHIR Siham                | Psychiatrie                               |
| Pr. BELKOUCH Ahmed*                | Médecine des Urgences et des Catastrophes |
| Pr. BENNIS Azzelarab*              | Traumatologie-Orthopédie                  |
| Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham          | Génétique                                 |
| Pr. DOUMIRI Mouhssine              | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. EDDERAI Meryem*                | Radiologie                                |
| Pr. EL KTAIBI Abderrahim*          | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. EL MAAROUFI Hicham*            | Hématologie Clinique                      |
| Pr. EL OMRI Naoual*                | Médecine Interne                          |
| Pr. EL QATNI Mohamed*              | Médecine Interne                          |
| Pr. FAHRY Aicha*                   | Pharmacie Galénique                       |
| Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina* | Néphrologie                               |
| Pr. IKEN Maryem*                   | Parasitologie                             |
| Pr. JAAFARI Abdelhamid*            | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. KHALFI Lahcen*                 | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. KHEYI Jamal*                   | Cardiologie                               |
| Pr. KHIBRI Hajar                   | Médecine Interne                          |
| Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae         | Radiologie                                |
| Pr. LABOUDI Fouad                  | Psychiatrie                               |
| Pr. LAHKIM Mohamed*                | Radiologie                                |
| Pr. MEKAOUI Nour                   | Pédiatrie                                 |
| Pr. MOJEMMI Brahim                 | Chimie Analytique                         |
| Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad      | Neurochirurgie                            |
| Pr. SATTE AMAL*                    | Neurologie                                |
| Pr. SOUHI Hicham*                  | Pneumo-phtisiologie                       |
| Pr. TADLAOUI Yasmina*              | Pharmacie Clinique                        |
| Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*         | Virologie                                 |
| Pr. ZAHID Hafid*                   | Hématologie                               |
| Pr. ZAJJARI Yassir*                | Néphrologie                               |
| Pr. ZAKARYA Imane*                 | Pharmacognosie                            |

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

|                                |                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                                                     |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-Chimie                                                |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                                                   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                                               |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                   |

### PROFESSEURS HABILITES :

|                                  |                                              |
|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik                 | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane               | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak             | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha          | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila            | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima                | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber                | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef                | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira              | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                  | Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )    |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Eau, Environnement                           |

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Le Doyen**





---

# ***Dédicaces***

---



**À ma mère, ACHCHAB Rachida,**

*Merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel tout au long de ma vie et de mes études. Tu as été un modèle de dévouement et de persévérance, et tu m'as encouragé poursuivre mes rêves avec passion et détermination. Ton amour m'a soutenu à travers les hauts et les bas de ma vie universitaire, et cette thèse est dédiée à toi pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime et te remercie infiniment.*

**À mon père, RHAYOUR Bouchaib,**

*Tu nous as quitté trop tôt, mais tu m'as inspiré à poursuivre mes rêves avec force et détermination. Tu m'as appris l'importance du travail acharné, de l'honnêteté et de la compassion, et tu as été un exemple de persévérance et de courage dans les moments difficiles. Cette thèse est dédiée à ta mémoire, pour que tu saches que ton influence sur ma vie et ma carrière sera toujours présente. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, je t'aime et te garde dans mon cœur pour toujours.*

***À mes chers frère et sœurs, RHAYOUR Zakaria, Ibtissam et Sara,***

*Pour votre amour, votre soutien et votre encouragement constants tout au long de mes études supérieures. Votre présence dans ma vie m'a aidé à garder la tête haute lorsque les choses devenaient difficiles et à apprécier les moments de joie qui ont égayé mon parcours universitaire.*

***À mes collègues et confrères,***

*Merci pour votre collaboration, votre esprit d'équipe et votre soutien tout au long de mon parcours. Les longues heures passées dans l'hôpital ont été rendues agréables grâce à votre humour, votre camaraderie et votre travail acharné. Vos idées et vos commentaires ont été inestimables pour la réussite de cette thèse.*

***À mes amis les plus chers,***

*Grâce à vous je pourrai sourire lorsque je repenserai aux années passées ensemble à la faculté, votre présence et votre bienveillance ont été marquants pour moi. Même si les lieux et le temps nous séparent, vous serez toujours dans mes pensées.*



---

# ***Remerciements***

---



***À notre maître et président de thèse***

***Monsieur Iben Attya Ahmed Andaloussi***

***Professeur et chef de service d'Urologie B***

***CHU Ibn Sina- Rabat***

*Qui m'a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. J'ai eu le privilège de profiter de votre expertise, et j'espère être digne de votre confiance. Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute considération et ma profonde reconnaissance.*

***À notre maître et rapporteur de thèse***

***Monsieur Koutani Abdellatif***

***Professeur au service d'urologie B***

***CHU Ibn Sina- Rabat***

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, et bienveillance. Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

***À notre maître et juge de thèse***

***Monsieur El Khader Khalid***

***Professeur au service d'Urologie B***

***CHU Ibn Sina-Rabat***

*Permettez-nous, Professeur, de vous exprimer notre plus sincère reconnaissance pour la promptitude de votre accueil, et pour l'honneur que vous nous octroyez en acceptant de siéger au jury de ce modeste travail. Il nous est particulièrement agréable de vous exprimer notre profonde gratitude et nos respects les plus sincères.*

***À notre maître et juge de thèse***

***Monsieur El Ghissassi Ibrahim***

***Professeur d'oncologie médical***

***CHU INO-Rabat***

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse. Nous n'oublierons jamais votre disponibilité à nos aider pour notre sujet de thèse. Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre reconnaissance et notre gratitude.*

***A mon maître et co-directeur de thèse***

***Monsieur Slaoui Amine***

***Professeur Assistant au service d'Urologie B***

***CHU Ibn Sina-Rabat***

*Merci pour votre incroyable guidance, votre expertise et votre soutien tout au long de ce parcours de recherche. Votre mentorat nous a aidé à me développer et nous a permis de découvrir une passion pour la recherche. Nous sommes vraiment reconnaissant pour votre patience et votre dévouement.*



---

## ***Liste des abréviations***

---



# Abréviations

|                                |                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>AFU</b>                     | : Association française d'urologie.                             |
| <b>BCG</b>                     | : Bacille de Calmette-Guérin.                                   |
| <b>CCR</b>                     | : Carcinome à cellules rénales.                                 |
| <b>CIS</b>                     | : Carcinome In Situ.                                            |
| <b>CP</b>                      | : Cancer du pénis                                               |
| <b>CPNPC</b>                   | : Cancer du poumon non à petites cellules                       |
| <b>CPRCm</b>                   | : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. |
| <b>CPS</b>                     | : Score Combiné Positif.                                        |
| <b>CSF1R</b>                   | : Colony Stimulating Factor 1.                                  |
| <b>CTLA-4</b>                  | : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4.                             |
| <b>CU</b>                      | : Carcinome urothélial.                                         |
| <b>CUa</b>                     | : Carcinome urothélial avancé.                                  |
| <b>EAU</b>                     | : European association of urology.                              |
| <b>FDA</b>                     | : Food and Drug Administration                                  |
| <b>FGFR3</b>                   | : Fibroblast Growth Factor Receptor 3                           |
| <b>GITR</b>                    | : Glucocorticoid Induced TNFR Related.                          |
| <b>GM-CSF</b>                  | : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.             |
| <b>ICI</b>                     | : Inhibiteur de point de contrôle immunitaire.                  |
| <b>IgG1</b>                    | : Immunoglobuline G1.                                           |
| <b>INF-<math>\gamma</math></b> | : Interféron gamma.                                             |
| <b>ISUP</b>                    | : International Society of Urological Pathology.                |
| <b>KIR</b>                     | : Killer Ig-Like Receptors.                                     |
| <b>LAG-3</b>                   | : Lymphocyte Activation Gene 3                                  |
| <b>M1</b>                      | : présence de métastases.                                       |



|              |                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------|
| <b>MDSC</b>  | : Myeloid Derived Suppressor Cells.               |
| <b>MSI</b>   | : Instabilité des microsatellites.                |
| <b>NCCN</b>  | : National Comprehensive Cancer Network           |
| <b>NK</b>    | : Natural Killer.                                 |
| <b>NKG2A</b> | : Natural Killer Cell Receptor.                   |
| <b>PAP</b>   | : Phosphatase acide prostatique.                  |
| <b>PD-1</b>  | : Programmed Death 1.                             |
| <b>PD-L1</b> | : Programmed Death Ligand 1.                      |
| <b>PSA</b>   | : Antigène spécifique de la prostate.             |
| <b>PSMA</b>  | : Antigène membranaire spécifique de la prostate. |
| <b>RC</b>    | : Réponse complète.                               |
| <b>RTUV</b>  | : Résection trans-urétral de la vessie.           |
| <b>SG</b>    | : Survie globale.                                 |
| <b>SSP</b>   | : Survie sans progression.                        |
| <b>TCGA</b>  | : The Cancer Genome Atlas.                        |
| <b>TCR</b>   | : T Cell Receptor.                                |
| <b>TCT</b>   | : Test cutané à la tuberculine.                   |
| <b>TGF</b>   | : Transforming Growth Factor.                     |
| <b>TNF</b>   | : Tumor Necrosis Factors.                         |
| <b>TVES</b>  | : Tumeurs des voies excrétrices supérieures.      |
| <b>TVIM</b>  | : Tumeur de la vessie infiltrant le muscle.       |
| <b>TVNIM</b> | : Tumeur de la vessie non infiltrant le muscle.   |
| <b>VEGF</b>  | : Vascular Endothelial Growth Factor.             |



---

## ***Liste des illustrations***

---



## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> Diagramme Prisma. ....                                                                                                                                                                                                                                                          | 6  |
| <b>Figure 2:</b> L’histoire de l’immunothérapie schématisée .....                                                                                                                                                                                                                                | 8  |
| <b>Figure 3:</b> Alignement des séquences de la famille CTLA-4 et CD28.....                                                                                                                                                                                                                      | 12 |
| <b>Figure 4:</b> Structure de la CTLA-4 .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 13 |
| <b>Figure 5:</b> Structures des apoprotéines du système de contrôle PD-1/PD-L1.....                                                                                                                                                                                                              | 15 |
| <b>Figure 6:</b> Fonctionnement du système immunitaire .....                                                                                                                                                                                                                                     | 20 |
| <b>Figure 7:</b> Mécanismes d’échappement tumoral à l’immuno-surveillance.....                                                                                                                                                                                                                   | 22 |
| <b>Figure 8:</b> Mécanisme d’action de la BCG thérapie .....                                                                                                                                                                                                                                     | 26 |
| <b>Figure 9:</b> Comparaison des taux de survie sans récurrence des patients ayant un niveau d’interleukine 2 urinaire après instillation de BCG $\geq 27$ pg/ $\mu$ mol. créatinine. versus $< 27$ pg/ $\mu$ mol. créatinine .....                                                              | 28 |
| <b>Figure 10:</b> Mécanisme d’action d’immunothérapie .....                                                                                                                                                                                                                                      | 29 |
| <b>Figure 11:</b> Les points de contrôle de l’immunité permettent un équilibre de la réponse immunitaire .....                                                                                                                                                                                   | 31 |
| <b>Figure 12:</b> Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires. Reconnaissance antigénique du lymphocyte T par son récepteur spécifique le TCR. Les checkpoints tels que PD1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 ou CTLA 4 modulent l’activation du lymphocyte T.....            | 32 |
| <b>Figure 13:</b> Mécanismes de résistances au système immunitaire des cellules tumorales. ....                                                                                                                                                                                                  | 34 |
| <b>Figure 14:</b> Mode d’action des anti-PD-1/PD-L1 .....                                                                                                                                                                                                                                        | 37 |
| <b>Figure 15:</b> Développements de la recherche clinique en immunothérapie: cibler les autres récepteurs de l’activation lymphocytaire.....                                                                                                                                                     | 38 |
| <b>Figure 16:</b> Développements de la recherche clinique en immunothérapie: cibler les autres récepteurs de l’activation lymphocytaire.....                                                                                                                                                     | 39 |
| <b>Figure 17:</b> Recommandations du Comité de cancérologie de l’Association Française d’Urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations intravésicales de mitomycine C, d’épirubicine et de BCG pour le traitement des tumeurs de la vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM) ..... | 43 |
| <b>Figure 18:</b> Recommandation AFU pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG .....                                                                                                                                                                                         | 45 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 19:</b> Étude CheckMate 214, comparant le nivolumab avec l'ipilimumab en association contre le sunitinib .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 70  |
| <b>Figure 20:</b> Survie globale, chez les patients avec un risque intermédiaire/faible. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 70  |
| <b>Figure 21:</b> Étude JAVELIN Renal 101, comparant l'association avelumab et axitinib contre le sunitinib .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 73  |
| <b>Figure 22:</b> Survie globale de l'étude JAVELIN Renal 101 .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 74  |
| <b>Figure 23:</b> Définition de l'échec de la BCG thérapie selon EAU .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 82  |
| <b>Figure 24:</b> Étude Keynote 052 étudiant le bénéfice du pembrolizumab chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.....                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 94  |
| <b>Figure 25:</b> Réponse objective de l'étude Keynote 052.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 95  |
| <b>Figure 26:</b> Survie globale et survie sans progression sous pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 96  |
| <b>Figure 27:</b> Étude Imvigor 211, comparant l'atezoluzimab à la chimiothérapie chez les patients progressant sous chimiothérapie à base de cisplatine.....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 97  |
| <b>Figure 28:</b> Survie globale , résultat de l'étude Imvigor 211. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 98  |
| <b>Figure 29:</b> Étude JAVELIN Bladder 100 montrant l'efficacité de l'avelumab dans le traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine.....                                                                                                                                                                                                                                                                             | 99  |
| <b>Figure 30:</b> Survie globale de l'étude JAVELIN Bladder 100 .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 99  |
| <b>Figure 31:</b> Résultat courbe .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 110 |
| <b>Figure 32:</b> Associations avec la TMB.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 110 |
| <b>Figure 33:</b> Recommandation EAU concernant la prise en charge du cancer de la prostate métastatique .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 111 |
| <b>Figure 34:</b> Recommandation NCCN concernant la prise en charge du cancer de la prostate métastatique .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 112 |
| <b>Figure 35:</b> Recommandation NCCN de la prise en charge du cancer du pénis métastatique.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 116 |
| <b>Figure 36:</b> (A) Durée de la réponse selon RECIST version 1.1 par examen radiologique central indépendant. Les patients ayant une réponse continue sont ceux dont la maladie n'a pas progressé, qui n'ont pas commencé un nouveau traitement anticancéreux (B) Meilleur pourcentage de changement par rapport à la ligne de base de la taille de la tumeur selon RECIST version 1.1 par examen radiologique central indépendant ..... | 118 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 1:</b> AJCC/UICC pTNM classification 2017 des tumeurs malignes, 8e édition.....                                                                                        | 64  |
| <b>Tableau 2:</b> Recommandations AFU pour le traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer du rein localisé ou en rémission après excision des métastases.....                 | 67  |
| <b>Tableau 3:</b> Recommandations de l'EAU du traitement néoadjuvant et adjuvant .....                                                                                            | 67  |
| <b>Tableau 4:</b> Comparaison des différents résultats des essais des inhibiteurs de points de contrôle dans le carcinome à cellules rénales métastatique.....                    | 68  |
| <b>Tableau 5:</b> Association d'immunothérapie de première ligne dans le CCR métastatique .....                                                                                   | 72  |
| <b>Tableau 6:</b> Recommandation EAU des traitements systémiques dans le cancer à cellules claires métastatiques.....                                                             | 74  |
| <b>Tableau 7:</b> Traitement de première intention pour les carcinomes à cellules claires rénales..                                                                               | 75  |
| <b>Tableau 8:</b> Traitement ultérieur pour les carcinomes à cellules claires.....                                                                                                | 75  |
| <b>Tableau 9:</b> Essais cliniques évaluant la survie sans récurrence après un traitement au BCG. ....                                                                            | 76  |
| <b>Tableau 10:</b> Gestion des effets secondaires locaux dus au BCG .....                                                                                                         | 81  |
| <b>Tableau 11:</b> Gestion des effets secondaires systémiques dus au BCG.....                                                                                                     | 82  |
| <b>Tableau 12:</b> Comparaison des différents résultats des essais des inhibiteurs de points de contrôle dans le carcinome urothélial après un traitement à base de platine ..... | 84  |
| <b>Tableau 13 et 14:</b> Recommandations EAU concernant la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle non métastatique. ....                                      | 85  |
| <b>Tableau 15:</b> Recommandations NCCN concernant la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle non métastatique.....                                            | 85  |
| <b>Tableau 16:</b> Données des résultats cliniques du pembrolizumab dans le CU avancé.....                                                                                        | 86  |
| <b>Tableau 17:</b> Recommandation EAU dans les tumeurs de vessie infiltrant le muscle métastatique .....                                                                          | 91  |
| <b>Tableau 18 et 19:</b> Recommandation NCCN de la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle métastatique .....                                                  | 92  |
| <b>Tableau 20 et 21:</b> Recommandation EAU concernant la prise en charge des TVES non métastatique (tableau 20) et métastatique (tableau 21) .....                               | 100 |

|                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 22 et 23:</b> Recommandation NCCN concernant la prise en charge des TVES au niveau pyélique (tableau 22) et urétérale (tableau 23) .....        | 101 |
| <b>Tableau 24:</b> Comparaisons des différents résultats des essais des inhibiteurs des points de contrôle dans le cancer de la prostate métastatique..... | 103 |
| <b>Tableau 25:</b> L'immunothérapie dans le cancer de la prostate .....                                                                                    | 104 |
| <b>Tableau 26:</b> Description des résultats des essais cliniques disponibles sur l'ipilimumab dans le cancer de la prostate.....                          | 108 |
| <b>Tableau 27:</b> Recommandation EAU concernant la prise en charge du cancer du pénis métastatique .....                                                  | 116 |



---

# ***Sommaire***

---



|                                                                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I/ Généralités.....</b>                                                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>II/ Matériels et méthodes.....</b>                                                                                                   | <b>3</b>  |
| 1/ Stratégie de recherche .....                                                                                                         | 4         |
| 2/ Sélection des articles (méthode PICO/PRISMA) .....                                                                                   | 4         |
| 3/ Extraction des données .....                                                                                                         | 5         |
| <b>III/ Historique.....</b>                                                                                                             | <b>7</b>  |
| 1/ Virchow décrit l'infiltrat immunitaire de la tumeur .....                                                                            | 8         |
| 2/ L'observation de Coley à propos des injections de produits de bactéries sont bénéfique pour les patients cancéreux inopérables ..... | 9         |
| 3/ La découverte de la composante immunitaire à la régression spontanée dans le mélanome .....                                          | 9         |
| 4/ Morales à l'origine du BCG intravésical .....                                                                                        | 10        |
| 5/ Clonage du CTLA-4 .....                                                                                                              | 11        |
| 6/ Description de PD1 .....                                                                                                             | 14        |
| 7/ L'anticorps anti-ctla4 ipilimumab approuvé pour le mélanome avancé (usa) .....                                                       | 16        |
| 8/ L'anticorps anti-pd-l1 approuvé pour la CU atezolizumab (usa).....                                                                   | 16        |
| 9/ La caractérisation moléculaire TCGA du carcinome urothélial .....                                                                    | 16        |
| 10/ Les Inhibiteurs de point de contrôle approuvés dans les cancers urologiques .....                                                   | 17        |
| <b>IV/ Mécanisme d'action.....</b>                                                                                                      | <b>18</b> |
| 1/ Le système immunitaire .....                                                                                                         | 19        |
| 2/ Mécanisme d'échappement tumoral au système immunitaire .....                                                                         | 21        |
| 2-1/ Progression de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules néoplasiques .....                                       | 21        |
| 2-2/ Réduction de l'immunogénicité tumorale .....                                                                                       | 22        |
| 2-3/ Non reconnaissance des antigènes tumoraux .....                                                                                    | 23        |
| 2-4/ Épuisement lymphocytaire .....                                                                                                     | 23        |
| 2-5/ Microenvironnement immunosuppressif .....                                                                                          | 23        |
| 3/ Approches de l'immunothérapie .....                                                                                                  | 24        |
| 4/ Mécanisme d'action BCG thérapie .....                                                                                                | 25        |
| 5/ Les immunothérapies anti-checkpoints .....                                                                                           | 29        |
| 5-1/Les checkpoints sont essentiels dans le processus d'activation des cellules immunitaires .....                                      | 30        |
| 5-2/ Le système des checkpoints peut être manipuler par les cellules cancéreuses .....                                                  | 33        |
| 5-3/ Les récepteurs inhibiteurs sont les cibles des anti-checkpoints .....                                                              | 35        |
| 5-4/ La modulation de l'activation lymphocytaire nécessite plusieurs checkpoints .....                                                  | 38        |
| 6/ Réponse à l'immunothérapie .....                                                                                                     | 40        |
| <b>V/ Classification des produits disponibles .....</b>                                                                                 | <b>41</b> |
| 1/ BCG thérapie .....                                                                                                                   | 42        |
| 1-1/ Cible : Paroi de l'urothélium.....                                                                                                 | 42        |
| 1-2/ Indication .....                                                                                                                   | 42        |
| 1-3/ Modalité d'administration .....                                                                                                    | 44        |



|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1-4/ Effets secondaires .....                                                                              | 46        |
| 1-5/ Contre-indication.....                                                                                | 47        |
| 2/ Inhibiteur de points de contrôle immunitaires .....                                                     | 48        |
| 2-1/ Ipilimumab (Yervoy*) .....                                                                            | 48        |
| 2-1-1/ Cible : Anti-CTLA4.....                                                                             | 48        |
| 2-1-2/ Indication .....                                                                                    | 48        |
| 2-1-3/ Modalités d'administration .....                                                                    | 48        |
| 2-1-4/ Effets secondaires.....                                                                             | 49        |
| 2-1-5/ Contre-indications .....                                                                            | 49        |
| 2-2/ Nivolumab (Opdivo*).....                                                                              | 50        |
| 2-2-1/ Cible: Anti PD-1.....                                                                               | 50        |
| 2-2-2/ Indication .....                                                                                    | 50        |
| 2-2-3/ Modalités d'administration .....                                                                    | 51        |
| 2-2-4/ Effets secondaires .....                                                                            | 52        |
| 2-2-5/ Contre-Indication .....                                                                             | 52        |
| 2-3/ Pembrolizumab (Keytruda*).....                                                                        | 54        |
| 2-3-1/ Cible: Anti PD-1.....                                                                               | 54        |
| 2-3-2/ Indication .....                                                                                    | 54        |
| 2-3-3/ Modalités d'administration .....                                                                    | 54        |
| 2-3-4/ Effets secondaires.....                                                                             | 55        |
| 2-3-5/ Contre-Indication.....                                                                              | 56        |
| 2-4/ Atezolizumab (Tecentriq*) .....                                                                       | 56        |
| 2-4-1/ Cible : Anti PDL-1 .....                                                                            | 56        |
| 2-4-2/ Indication .....                                                                                    | 56        |
| 2-4-3/ Modalités d'administration .....                                                                    | 56        |
| 2-4-4/ Effets secondaires.....                                                                             | 56        |
| 2-4-5/ Contre-Indication.....                                                                              | 58        |
| 2-5/ Avelumab (Bavencio*) .....                                                                            | 58        |
| 2-5-1/ Cible : Anti PDL-1 .....                                                                            | 58        |
| 2-5-2/ Indication .....                                                                                    | 58        |
| 2-5-3/ Modalités d'administration .....                                                                    | 59        |
| 2-5-4/ Effets secondaires.....                                                                             | 59        |
| 2-5-5/ Contre-Indication.....                                                                              | 60        |
| <b>VI/ Résultats .....</b>                                                                                 | <b>61</b> |
| 1/ Place de l'immunothérapie dans le cancer du rein .....                                                  | 63        |
| 1-1/ Tumeurs rénales localement avancées.....                                                              | 63        |
| 1-1-1/ Études en cours ou validées .....                                                                   | 65        |
| 1-1-1-1/ Intérêt du pembrolizumab dans le traitement adjuvant des cancers du rein localement avancés ..... | 65        |
| 1-1-2 / Recommandation .....                                                                               | 67        |
| 1-1-3/ Molécules disponibles au Maroc .....                                                                | 68        |
| 1-2/ Tumeurs rénales métastatiques .....                                                                   | 68        |

|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1-2-1/ Études en cours ou validées .....                                                                                                                                                               | 68 |
| 1-2-1-1/ Place du nivolumab et l'ipilimumab dans le carcinome a cellules rénales (CCR) avancé.....                                                                                                     | 69 |
| 1-2-1-2/ Place du pembrolizumab dans le carcinome a cellules rénales (CCR) avancé .....                                                                                                                | 71 |
| 1-2-1-3/ Place de l'avelumab dans le cancer du rein métastatique .....                                                                                                                                 | 73 |
| 1-2-2/ Recommandations .....                                                                                                                                                                           | 74 |
| 1-2-2-1/ EAU .....                                                                                                                                                                                     | 74 |
| 1-2-2-2/ NCCN .....                                                                                                                                                                                    | 75 |
| 1-2-3/ Molécules disponibles au Maroc .....                                                                                                                                                            | 75 |
| 2/ Place de l'immunothérapie dans le cancer de la vessie .....                                                                                                                                         | 76 |
| 2-1/ Tumeurs vésicales non infiltrant le muscle .....                                                                                                                                                  | 76 |
| 2-1-1/ Études en cours et validées .....                                                                                                                                                               | 76 |
| 2-1-1-1/ Études et résultats des différentes souches de BCG et leur comparaison ..                                                                                                                     | 76 |
| 2-1-1-2/ Place du BCG .....                                                                                                                                                                            | 76 |
| 2-1-1-2-1/ Survie sans récurrence .....                                                                                                                                                                | 76 |
| 2-1-1-2-2/ Rôle du traitement d'entretien par le BCG.....                                                                                                                                              | 78 |
| 2-1-1-2-3/ Carcinome in situ: CIS .....                                                                                                                                                                | 80 |
| 2-1-1-3/ Gestion des effets indésirables .....                                                                                                                                                         | 81 |
| 2-1-1-4/ Définition échec du BCG .....                                                                                                                                                                 | 82 |
| 2-1-1-5/ TVNIM et immunothérapie systémique .....                                                                                                                                                      | 83 |
| 2-2/ Tumeur de vessie infiltrant le muscle .....                                                                                                                                                       | 83 |
| 2-2-1/ Études en cours ou validées .....                                                                                                                                                               | 84 |
| 2-2-2/ Tumeurs de vessie infiltrant le muscle non métastatique .....                                                                                                                                   | 85 |
| 2-2-2-1/ Études en cours ou validées .....                                                                                                                                                             | 85 |
| 2-2-2-2/ Recommandations .....                                                                                                                                                                         | 85 |
| 2-2-2-2-1/ EAU .....                                                                                                                                                                                   | 85 |
| 2-2-2-2-2/ NCCN .....                                                                                                                                                                                  | 85 |
| 2-2-2-3/ Molécules disponibles au Maroc .....                                                                                                                                                          | 86 |
| 2-2-3/ Tumeurs de vessie infiltrant le muscle métastatique .....                                                                                                                                       | 86 |
| 2-2-3-1/ Études en cours ou validées .....                                                                                                                                                             | 86 |
| 2-2-3-1-1/ L'efficacité du pembrolizumab en tant que traitement de deuxième intention du carcinome urothélial avancé chez les patients précédemment traités par chimiothérapie à base de platine ..... | 86 |
| 2-2-3-1-2/ Traitement de première ligne pour les patients non éligibles au cisplatine.....                                                                                                             | 89 |
| 2-2-3-1-3/ Nivolumab dans le cancer urothélial avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu une chimiothérapie a base platine .....                                                             | 89 |
| 2-2-3-1-4/ Atezolizumab dans le cancer urothélial avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de platine ou patients non éligibles a une chimiothérapie .....        | 90 |
| 2-2-3-2/ Recommandation.....                                                                                                                                                                           | 91 |

|                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2-2-3-2-1/ EAU .....                                                                      | 91         |
| 2-2-3-2-2/ NCCN .....                                                                     | 92         |
| 2-2-3-3/ Molécules disponibles au Maroc .....                                             | 92         |
| 3/ Place de l'immunothérapie dans les tumeurs des voies excrétrices supérieures .....     | 93         |
| 3-1/ Etudes en cours ou validées .....                                                    | 94         |
| 3-1-1/ Place de Pembrolizumab et l'atezolizumab dans les tumeurs des VES .....            | 94         |
| 3-1-2/ Place de l'Avelumab dans les tumeurs des VES .....                                 | 98         |
| 3-2/ Recommandations .....                                                                | 100        |
| 3-2-1/ EAU .....                                                                          | 100        |
| 3-2-2/ NCCN .....                                                                         | 101        |
| 3-3/ Molécules disponibles au Maroc .....                                                 | 101        |
| 4/ Place de l'immunothérapie dans le cancer de la prostate métastatique .....             | 102        |
| 4-1/ Études en cours et validées .....                                                    | 102        |
| 4-1-1/ Vaccins : Sipuleucel-T.....                                                        | 103        |
| 4-1-2/ Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires .....                            | 105        |
| 4-1-2-1/ Anticorps anti-CTLA4: Ipilimumab (Ipi).....                                      | 105        |
| 4-1-2-2/ Anti PD-1/PDL-1: Nivolumab .....                                                 | 109        |
| 4-1-2-3/ Anti PD-1/PDL-1 : Pembrolizumab .....                                            | 111        |
| 4-2/ Recommandation actuelle .....                                                        | 111        |
| 4-2-1/ EAU .....                                                                          | 111        |
| 4-2-2/ NCCN .....                                                                         | 112        |
| 4-3 / Molécules disponibles au Maroc .....                                                | 112        |
| 5/ Place de l'immunothérapie dans le cancer du pénis .....                                | 113        |
| 5-1/ Études en cours et validées .....                                                    | 113        |
| 5-1-1/ Études positives .....                                                             | 113        |
| 5-1-2/ Études négatives .....                                                             | 115        |
| 5-2/ Recommandations actuelles .....                                                      | 116        |
| 5-3/ Molécules disponibles au Maroc .....                                                 | 116        |
| 6/ Place de l'immunothérapie dans le cancer du testicule .....                            | 117        |
| 6-1/ Place du pembrolizumab dans le traitement de 3ème ligne du cancer du testicule ..... | 117        |
| <b>VII/ Conclusion.....</b>                                                               | <b>119</b> |
| <b>Résumés .....</b>                                                                      | <b>121</b> |
| <b>Références .....</b>                                                                   | <b>125</b> |



---

# ***I/ Généralités***

---



L'immunothérapie contre le cancer est une approche novatrice dans le traitement du cancer qui vise à stimuler le système immunitaire du patient pour combattre la tumeur. Cette approche a commencé à être explorée au début du XXème siècle, mais ce n'est qu'au début des années 2010 qu'elle a commencé à montrer des résultats prometteurs en clinique. Les premiers médicaments approuvés pour l'immunothérapie anti-cancer étaient des anticorps monoclonaux ciblant les checkpoints immunitaires, suivis par des traitements à base de cellules T modifiées génétiquement. Aujourd'hui, l'immunothérapie est considérée comme un traitement important pour de nombreux types de cancer et de nouvelles molécules continuent d'être développées.

L'immunothérapie révolutionne donc la prise en charge des cancers de la sphère urologie : Rein, vessie, prostate etc...

Il est important de noter que l'immunothérapie tend à s'imposer dans la stratégie thérapeutique à des niveaux différents: non invasif, adjuvant, métastatique première ligne ou autre.

Ainsi le but de notre étude est d'éclaircir le mécanisme d'action, et d'étayer les indications thérapeutiques de l'immunothérapie à la lumière des nouvelles études et des recommandations qui ne cessent d'évoluer.



---

## ***II/ Matériels et méthodes***

---



## **1/ Stratégie de recherche :**

Une recherche a été menée, en 2022, sur la base de données Pubmed, Embase et la librairie Cochrane. L'utilisation de filtres a permis de limiter la recherche aux études cliniques rédigées en langue anglaise et française. Les mots clés utilisés (langage MesH) étaient les suivants :

[immunotherapy] et [(bladder cancer) OR BCa OR NMIBC OR MIBC] ou [urothelial carcinoma of the upper urinary tract OR (UTUCs)] ou [primary urethral carcinoma] ou [renal cell carcinoma] ou [testicular cancer] ou [penile Cancer].

## **2/ Sélection des articles (méthode PICO/PRISMA) :**

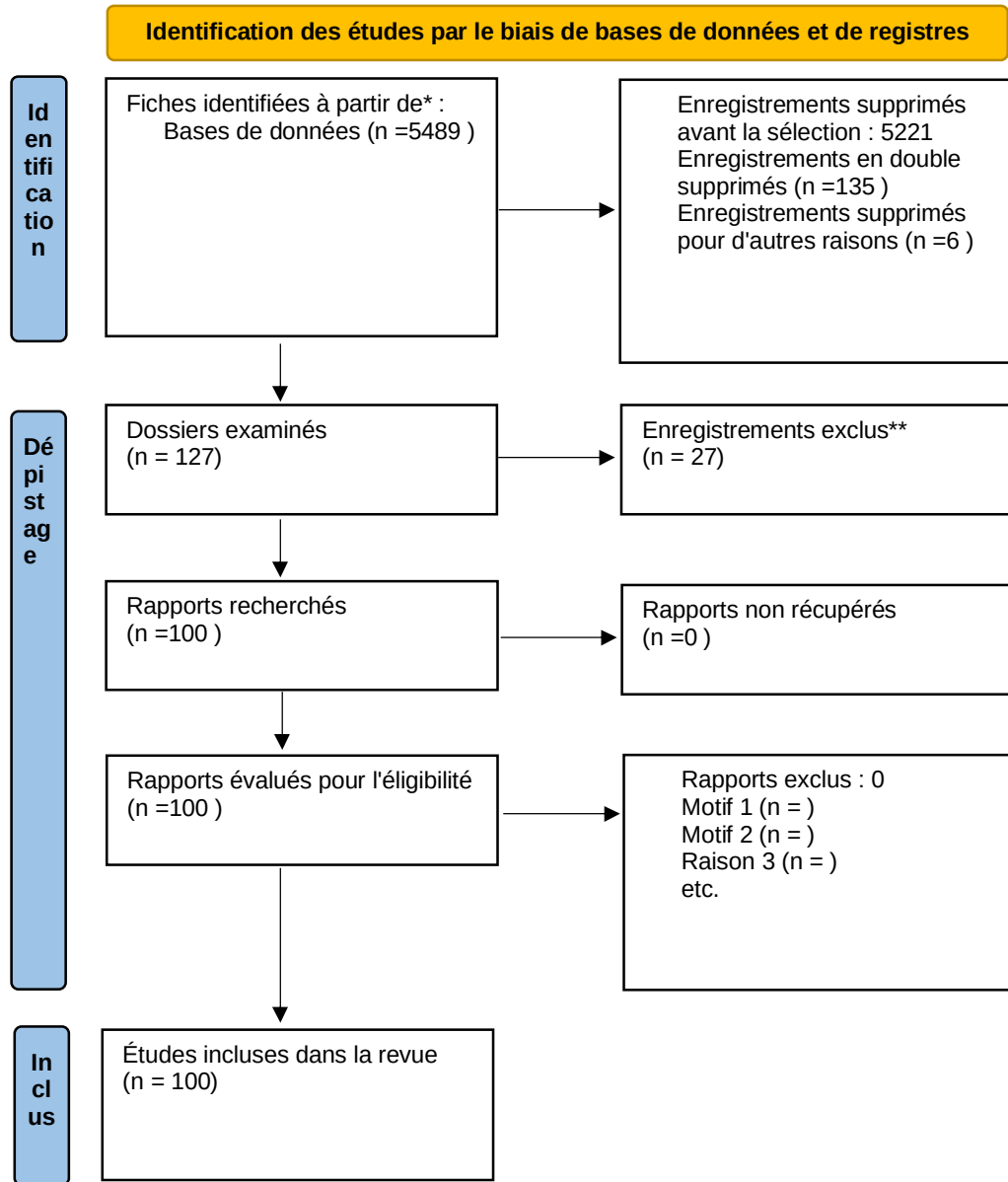
L'éligibilité était définie en utilisant la méthode PICOS, en accord avec les recommandations PRISMA (7): Patient (P), Intervention (I), Comparator (C), Outcome (O) et Study Design (S). Un article était jugé pertinent dans le cadre de cette revue de la littérature s'il évaluait : une population ayant un cancer urologique (P); traitée par immunothérapie (I); avec comparaison au thérapie standards (C) ; en termes de pronostic survie sans récurrence, survie spécifique au cancer et survie générale (O).

Seuls les articles originaux, les articles de recherche clinique et les études cliniques étaient inclus (S). Les posters ainsi que les communications publiées ont été exclus. Les articles décrivant la technique chirurgicale ou rapportant seulement les résultats oncologiques ont été éliminés.

### **3/ Extraction des données :**

Les données recueillies ont été réparties selon le type de l'étude, le pays d'origine, l'intervalle de temps et la date de sa publication. La quantité des études, le nombre de patients et la présence d'un bras de comparaison ont été signalés. Lorsque plus d'une publication sur le même sujet était identifiée, la plus récente ou la plus complète était utilisée.





**Figure 1:** Diagramme Prisma. [1]

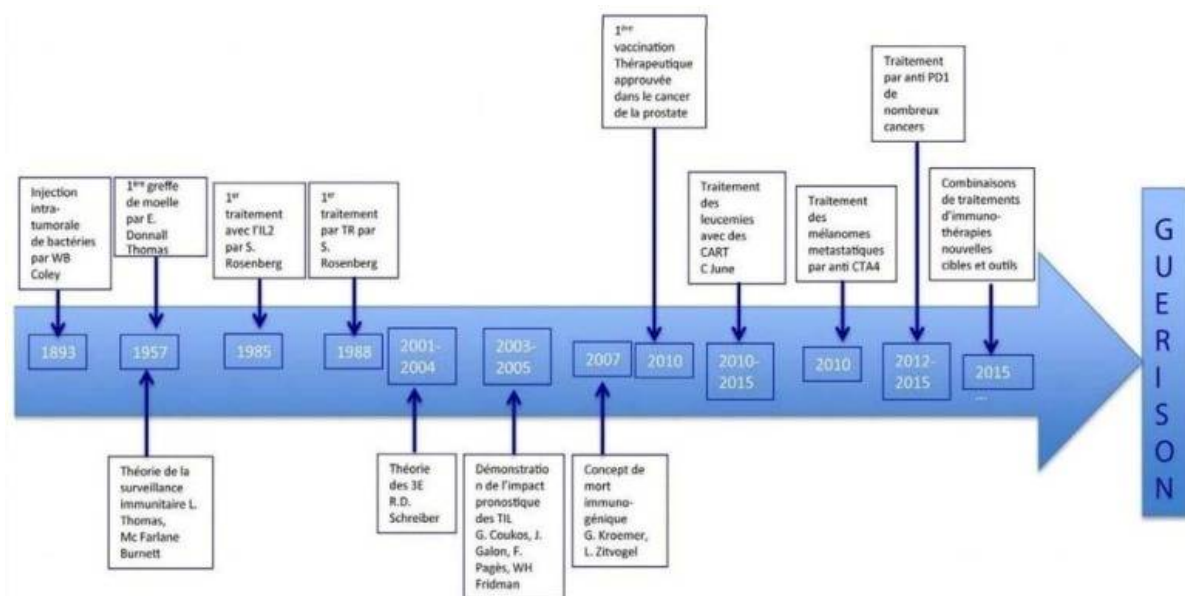


---

## ***III/ Historique***

---





**Figure 2:** L'histoire de l'immunothérapie schématisée. [2]

## 1/ Virchow décrit l'infiltrat immunitaire de la tumeur :

En 1863, Rudolf Virchow a émis une hypothèse selon laquelle les cellules immunitaires infiltrées reflètent l'endroit où les lésions cancéreuses apparaissent dans les tissus enflammés. Pas moins d'un siècle plus tard, Dvorak a montré que la carcinogenèse et les conditions inflammatoires ont des voies de développement communes, telles que la prolifération, l'augmentation de la survie et de la migration des cellules, et l'angiogenèse accrue qui sont contrôlées par des facteurs de croissance, des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs pro-angiogéniques. En outre, l'auteur a observé que les cellules impliquées dans l'inflammation s'infiltraient également dans les tissus cancéreux et a défini le cancer comme une "blessure qui ne guérit pas". [3]

## **2/ L'observation de Coley à propos des injections de produits de bactéries sont bénéfique pour les patients cancéreux inopérables :**

En 1891, William B. Coley a injecté des organismes streptococciques à un patient atteint d'un cancer inopérable. Il pensait que l'infection qu'il produisait aurait pour effet secondaire de réduire la tumeur maligne. Il a réussi, et ce fut l'un des premiers exemples d'immunothérapie. Au cours des quarante années suivantes, en tant que chef du service des tumeurs osseuses du Memorial Hospital de New York, Coley a injecté des bactéries ou des produits bactériens à plus de 1000 patients atteints de cancer. Ces produits sont connus sous le nom de toxines de Coley. Lui et les autres médecins qui les utilisaient ont rapporté d'excellents résultats, en particulier pour les sarcomes des os et des tissus mous.

Malgré ces bons résultats, les toxines de Coley ont fait l'objet de nombreuses critiques car de nombreux médecins ne croyaient pas à ses résultats. Ces critiques, ainsi que le développement de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ont entraîné la disparition progressive des Toxines de Coley. Néanmoins, la science moderne de l'immunologie a montré que les principes de Coley étaient corrects et que certains cancers sont sensibles à un système immunitaire renforcé. La recherche étant très active dans ce domaine, William B. Coley, chirurgien spécialiste des sarcomes osseux, mérite le titre de "Père de l'immunothérapie". [4]

## **3/ La découverte de la composante immunitaire à la régression spontanée dans le mélanome**

Le mélanome entièrement régressif est un phénomène dans lequel le mélanome cutané primaire est complètement remplacé par des composants fibrotiques en raison de la réponse immunitaire de l'hôte. Bien que 10 à 35 %

des cas de mélanomes cutanés puissent régresser partiellement, le mélanome totalement régressif est très rare ; seuls 47 cas ont été rapportés dans la littérature à ce jour.

Tous les cas de mélanome totalement régressif rapportés dans la littérature ont été diagnostiqués en conjonction avec des métastases sur un patient. Les auteurs décrivent un seul cas de mélanome totalement régressif sans aucune métastase au moment de son diagnostic. Les résultats caractéristiques de la dermoscopie, ainsi que l'absence de mélanome sur la biopsie finale, ont confirmé le diagnostic. [5]

#### **4/ Morales à l'origine du BCG intravésical**

En 1976, Morales a décrit l'utilisation du bacille de Calmette-Guérin (BCG) par voie intra-vésicale pour le traitement du cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (TVNIM). Depuis, il s'est imposé comme la pierre angulaire des TVNIM et des millions de patients ont été traités. La littérature regorge d'études pour définir la dose et le calendrier optimum. A l'heure d'aujourd'hui le protocole de flam. Cependant, de nombreuses questions concernant son utilisation restent sans réponse. [28]

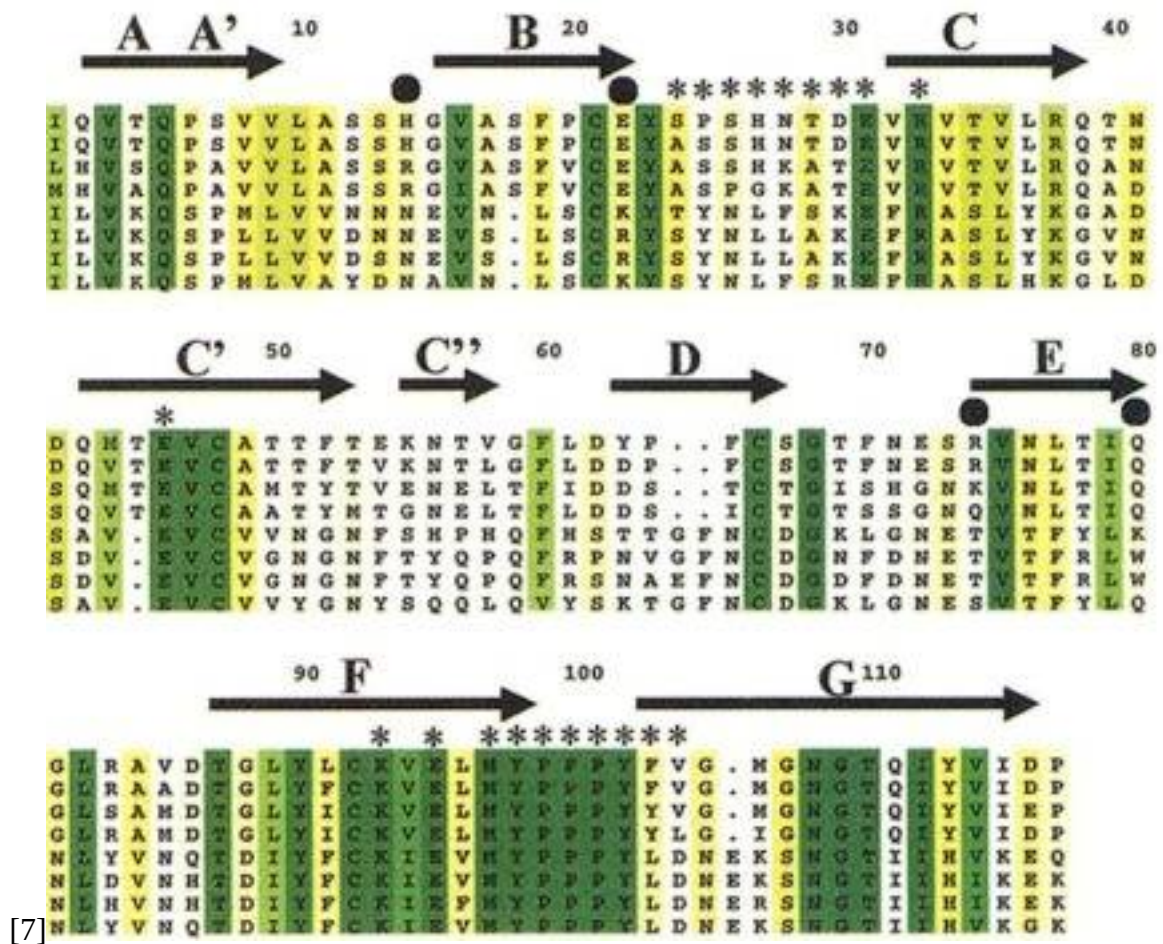
Le BCG reste le traitement intra-vésical le plus efficace pour le TVNIM. Il a été démontré que le BCG, réduit le risque global de progression vers une maladie invasive musculaire. [6]

Près d'un quart de siècle plutard, l'immunothérapie par le BCG reste le gold standard. Néanmoins, il s'agit maintenant de répondre au défi des pénuries et des patients résistants ou non répondeurs. Une connaissance approfondie des mécanismes d'action du BCG afin d'en maximiser les bénéfices avec le moins

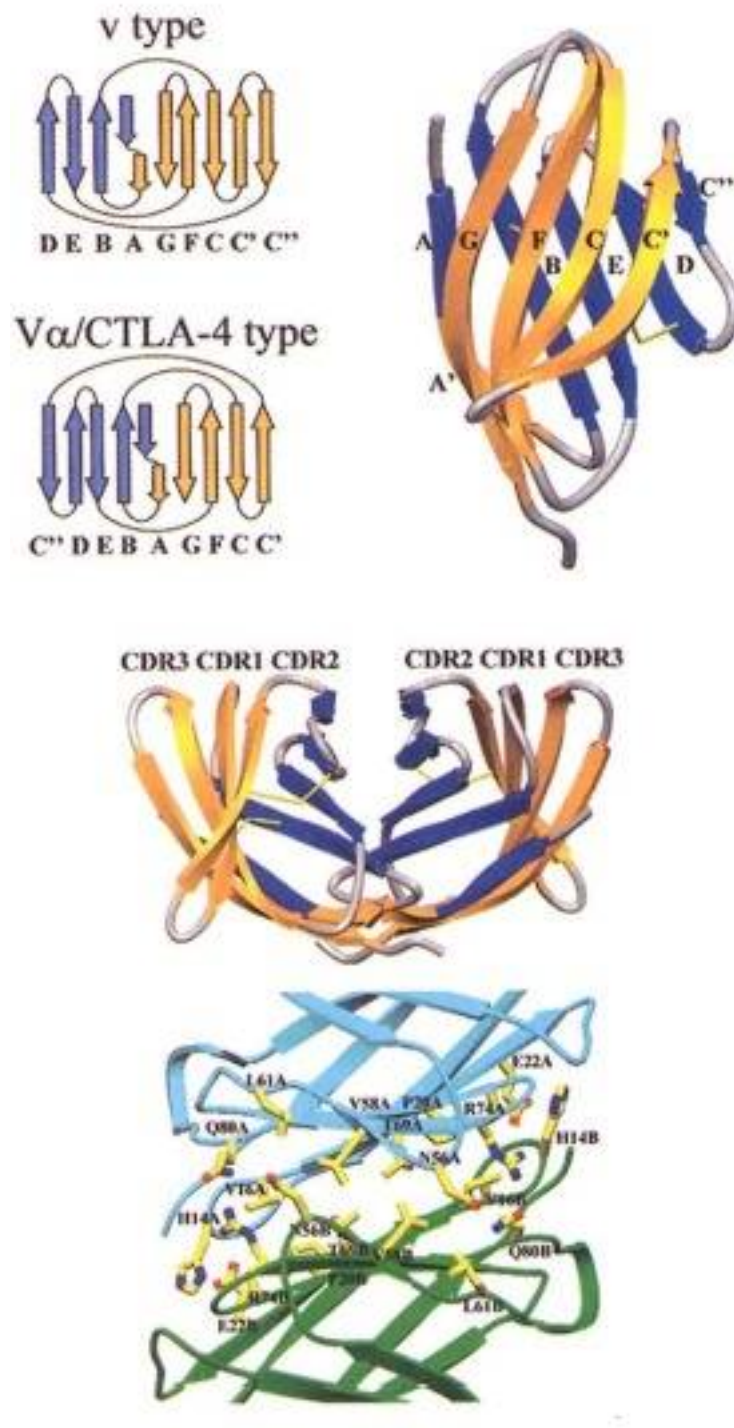
d'effets indésirables possible et une recherche approfondie de marqueurs moléculaires et immunologiques permettant de prédire les patients susceptibles d'échouer au BCG ou ayant une propension à la progression de leur cancer de la vessie sont deux aspects importants de la recherche qui permettront d'améliorer encore nos connaissances sur le BCG. [6]

## **5/ Clonage du CTLA-4 :**

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) est une protéine à la surface des cellules T qui fonctionne comme un point de contrôle immunitaire. Sa découverte a eu un impact majeur dans le domaine de l'immunothérapie car on a découvert qu'elle jouait un rôle clé dans la régulation du système immunitaire et de sa suractivité. Cette découverte a conduit au développement d'anticorps anti-CTLA-4, qui bloquent la fonction de CTLA-4 et relâchent les freins du système immunitaire, lui permettant d'attaquer plus efficacement les cellules cancéreuses. Cette approche est devenue un outil important dans le traitement de plusieurs types de cancers, comme le mélanome, et a donné des résultats prometteurs lors des essais cliniques.



**Figure 3:** Alignement des séquences de la famille CTLA-4 et CD28. [8]

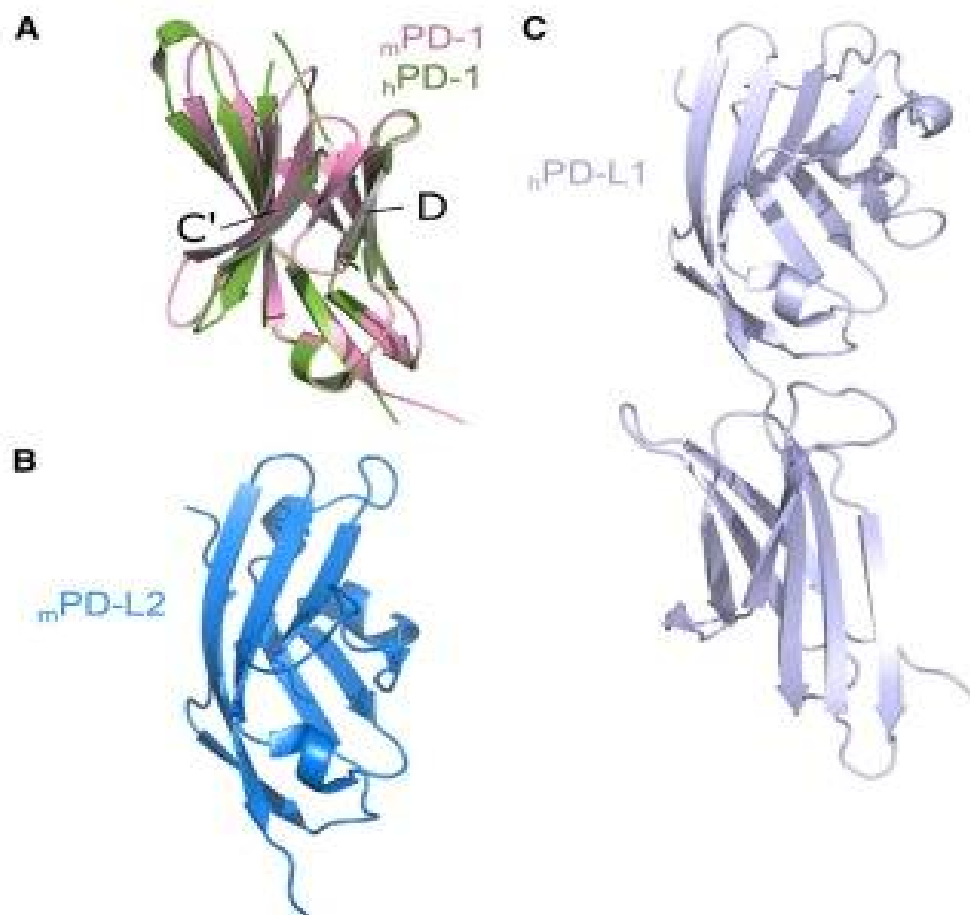


**Figure 4:** Structure de la CTLA-4. [8]



## **6/ Description de PD1 :**

James P. Allison et Tasuku Honjo ont remporté le prix Nobel de physiologie ou de médecine 2018 pour avoir découvert la protéine PD-1 (Programmed Death 1) est une protéine exprimée à la surface des cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T, et est impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire. Au début des années 2000, la découverte de PD-1 comme cible de l'immunothérapie du cancer a révolutionné le domaine de l'oncologie. Les chercheurs ont découvert que certains cancers étaient capables d'échapper au système immunitaire en régulant à la hausse PD-1, qui interagissait alors avec PD-L1 sur les cellules cancéreuses, ce qui entraînait l'inhibition de l'activation des lymphocytes T et la suppression de la réponse immunitaire contre le cancer. La découverte de PD-1 en tant que cible potentielle pour l'immunothérapie a conduit au développement d'anticorps monoclonaux anti-PD-1 et anti-PD-L1 comme nouvelle classe de traitements anticancéreux, qui ont montré une efficacité remarquable dans le traitement de divers types de cancers, tels que le mélanome, le cancer du poumon et le cancer de la vessie. [9]



**Figure 5:** Structures des apoprotéines du système de contrôle PD-1/PD-L1. [10]

A : superposition de PD-1 humain et murin.

B : PD-L2

C : PD-L1

## **7/ L'anticorps anti-ctla4 ipilimumab approuvé pour le mélanome avancé (usa)**

En 2011, l'ipilimumab , un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'antigène CTL 4 (CTLA-4), a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement du mélanome métastatique. Dans les essais de phase initiale et de phase finale, l'ipilimumab a montré une activité constante contre le mélanome. Par exemple, dans un essai randomisé de phase III ayant recruté des patients atteints d'une maladie métastatique préalablement traitée, l'ipilimumab, avec ou sans vaccin peptidique, a amélioré la survie globale. [11]

## **8/ L'anticorps anti-pd-l1 approuvé pour la CU atezolizumab (usa)**

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui cible le PD-L1. L'atezolizumab a été approuvé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé et du cancer de la vessie et a montré une activité prometteuse dans plusieurs autres types de cancer. [12]

## **9/ La caractérisation moléculaire TCGA du carcinome urothélial :**

Le Carcinome urothélial (CU) est un type de cancer de la vessie qui peut être caractérisé à l'aide de données moléculaires obtenues dans le cadre du projet TCGA (The Cancer Genome Atlas). TCGA a collecté des données sur les génomes, les transcriptomes et les protéomes de plusieurs centaines de tumeurs pour mieux comprendre la biologie des cancers.

Dans le cas du CU, les analyses de TCGA ont révélé des anomalies chromosomiques fréquentes telles que des délétions et des amplifications de gènes impliqués dans la signalisation cellulaire et la régulation de la croissance

cellulaire. Des mutations dans les gènes TP53 et FGFR3 ont également été largement observées dans les tumeurs urothéliales.

Ces découvertes /ont contribué à une meilleure compréhension de la biologie du CU et ont ouvert la voie à de nouveaux traitements ciblant ces anomalies moléculaires. Par exemple, des mutations dans le gène PD-L1 peuvent entraîner une augmentation de l'expression de PD-L1 sur la surface des cellules tumorales, ce qui peut être ciblé par des médicaments tels que les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1.

De plus, des études cliniques ont montré que l'immunothérapie peut être efficace pour le traitement du carcinome urothélial métastatique chez certains patients, en particulier ceux avec un taux élevé d'expression de PD-L1. [13]

## **10/ Les Inhibiteurs de point de contrôle approuvés dans les cancers urologiques :**

L'avelumab et le darvalumab, sont approuvés par la FDA. L'approbation de l'avelumab a été basée sur la cohorte de carcinome urothélial de l'essai ouvert à un seul bras JAVELIN Solid Tumor. De la même manière, le darvalumab a été approuvé sur la base de l'étude de phase I/II à un seul bras 1108. [14]

Le nivolumab, a été approuvé à la suite des essais CheckMate 032 et 275. [14]

Le pembrolizumab, a été approuvé par la FDA à la suite des études KEYNOTE-012 et KEYNOTE-045. [14]



---

## ***IV/ Mécanisme d'action***

---



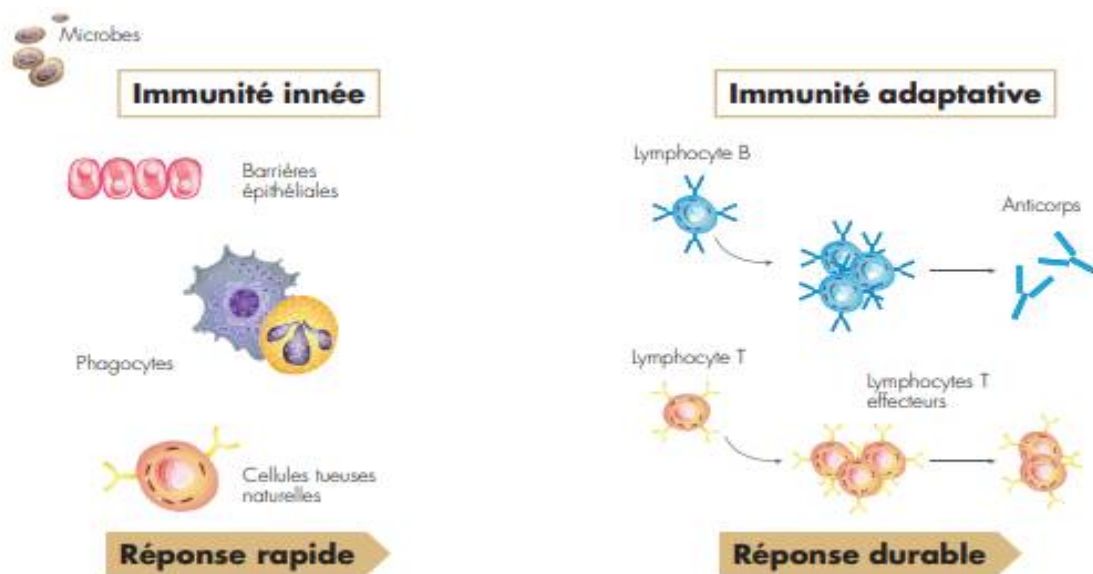
## **1/ Le système immunitaire :**

Le système immunitaire est le mécanisme de défense naturelle de l'organisme. Il est basé sur la reconnaissance du 'soi'. Il est à la capacité de léser les corps étrangers pénétrant dans l'organisme après leur identification les empêchant ainsi de créer des lésions. Il agit de la même manière vis-à-vis des cellules de l'organisme qui sont endommagées ou mortes.

Le mécanisme de la réponse immunitaire est sophistiqué faisant appel à :

-La première réponse est qualifiée d'innée : Elle fait appel à différents types de cellules circulant dans le sang, les phagocytes qui sont considérés à des patrouilleurs en période de guerres, chargés de supprimer toutes intrusions non-identifiées. Ces cellules sont appelées cellules 'tueuses naturelles' car elles éliminent le corps étranger sans distinction.

-La seconde réponse est qualifiée de réponse immunitaire adaptative : durant cette réponse, l'élimination des corps étrangers se fera selon un processus de reconnaissance. Le système immunitaire a l'habilité de créer une mémoire sur les différents agents pathogènes qu'il a rencontré auparavant lui permettant ainsi de réagir de manière plus rapide et plus efficace en cas de récurrence. La réponse immunitaire adaptative fait appel aux lymphocytes T et B pour lutter contre les agents pathogènes. Plus précisément, les lymphocytes T ont pour rôle de détecter les cellules infectées et de les éliminer de l'organisme. D'autre part, les lymphocytes B sont les cellules produisant des anticorps, dont le rôle est de détecter un organisme étranger puis de le neutraliser en se liant à lui. L'anticorps sécrété est spécifique d'un type d'organisme étranger, appelé antigène. [15]



**Figure 6:** Fonctionnement du système immunitaire. [15]

Lorsque le système immunitaire est hyperactif, il peut attaquer les cellules saines de l'organisme, ce qui peut avoir des conséquences néfastes. Afin d'éviter cela, les cellules immunitaires disposent de points de contrôle, tels que CTLA-4, PD1 et LAG-3, qui régulent l'intensité et la durée de leur réponse. Ces récepteurs sont particulièrement important dans le contexte de la défense contre le cancer. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent exploiter ces points de contrôle pour échapper à la surveillance immunitaire. Cette découverte a conduit au développement de nouvelles thérapies d'immunothérapie anticancéreuse qui exploitent ces mécanismes. [15]

## **2/ Mécanisme d'échappement tumoral au système immunitaire :**

La fonction de surveillance immunitaire antitumorale jouée par le système immunitaire est essentielle pour la défense contre les tumeurs. Cependant, au fur et à mesure que la tumeur se développe, le phénotype des cellules immunitaires change en réponse à un dialogue complexe entre le système immunitaire, le stroma et l'épithélium néoplasique. En conséquence, le système immunitaire exerce une pression de sélection, appelée « immuno-édition », sur la tumeur [17]

### **2-1/ Progression de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules néoplasiques :**

Trois phases ont été décrites :

#### **-Phase d'élimination :**

La reconstruction du stroma et la production de chimiokines par les cellules tumorales entraînent l'arrivée de macrophages, de cellules Natural Killer (NK) T, qui ont pour rôle d'éliminer les cellules tumorales. Les cellules dendritiques vont capter les antigènes tumoraux sécrétés par les cellules tumorales activant ainsi les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> , qui vont stimuler à leur tour les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> spécifiques produisant l'INF- $\gamma$  cytostatique et anéantir les cellules tumorales.

#### **-Phase d'équilibre :**

Durant cette étape, des clones tumoraux moins immunogènes vont se développer. Cette phase peut être de durée variable, parfois de plusieurs années

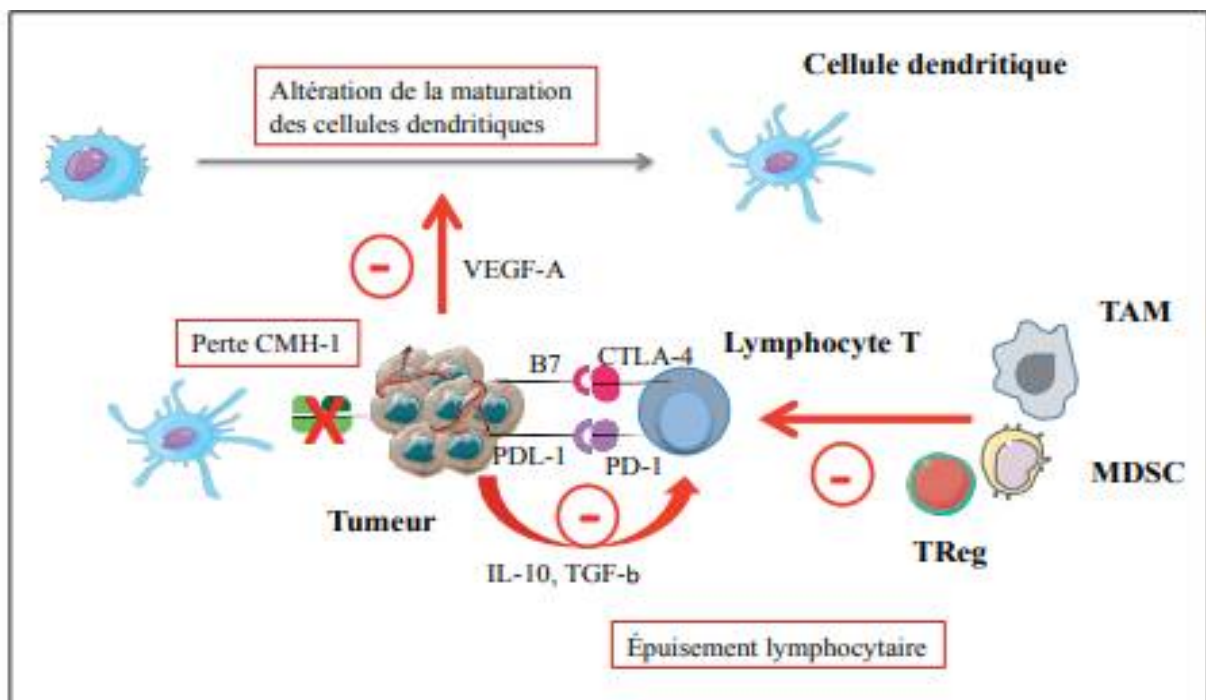


### -Phase d'échappement :

Les variantes tumorales sélectionnées vont résister au système immunitaire par différents mécanismes : perte de l'expression d'antigènes tumoraux, production de molécules immunosuppressives, recrutement dans le microenvironnement tumoral de cellules immunosuppressives, expression de molécules (Fas-L, PD-1...) favorisant l'apoptose des lymphocytes. [18]

### 2-2/ Réduction de l'immunogénicité tumorale :

Une défaillance de la réponse effectrice, une altération de la reconnaissance des antigènes tumoraux ou l'absence de leur expression peuvent être responsable d'une déficience de la réponse immunitaire.



**Figure 7:** Mécanismes d'échappement tumoral à l'immuno-surveillance. [17]

### **2-3/ Non reconnaissance des antigènes tumoraux :**

L'altération génétique de la B2-microglobuline qui code pour une sous-unité du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I induit sa perte d'expression par les cellules tumorales devenant incapable de présenter d'antigène aux lymphocytes T effecteurs (LT CD8+). [13-14].

Les cellules tumorales sécrètent dans le microenvironnement tumoral le VEGF-A altérant la maturation des cellules dendritiques présentatrices de l'antigène. D'autre part, les cellules tumorales produisent des clones n'exprimant que des antigènes faiblement immunogènes sous la pression de sélection.[18]

### **2-4/ Épuisement lymphocytaire :**

De manière physiologique, les lymphocytes T expriment des récepteurs induisant un signal d'inhibition afin d'éviter des réactions auto-immunes inappropriées. Par ce mécanisme, les cellules tumorales expriment à leur surface les molécules PD-L1 ou B7 respectivement ligands de PD-1 (program death 1) et CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) molécules de co-inhibition exprimées à la surface des lymphocytes T. Ainsi l'activation de ces «points de contrôle immunitaires» par la cellule tumorale va induire une inactivation lymphocytaire. Par ailleurs, les cellules tumorales peuvent produire des cytokines spécifiques qui ont pour effet d'inhiber l'action des lymphocytes T tel que l'IL-10 ou le TGF- $\beta$ . [21]

### **2-5/ Microenvironnement immunosuppresseur**

Il est possible que les lymphocytes T développent des fonctions de régulation (Treg) en réponse à certains stimuli tels que le TGF- $\beta$  ou le VEGF-A. Ces Treg peuvent produire des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10,

qui inhibe la sécrétion de cytokines anti-tumorales ainsi que l'expression de molécules de co-stimulation sur les cellules présentatrices d'antigène. Les macrophages ont deux actions, une anti-tumorale (M1) et l'autre pro-tumorale (M2). Les macrophages M2 (appelés macrophages associés à la tumeur) modifient la matrice extracellulaire, promeuvent la néo-angiogenèse et interagissent avec les Treg pour inhiber l'immunité anti-tumorale. Au cours de la progression de l'adénome au cancer, il y a une évolution graduelle du phénotype des macrophages de M1 vers M2 [16]. Les polynucléaires neutrophiles peuvent également acquérir un phénotype M2 pro-tumoral et sécréter des enzymes et des chimiokines qui favorisent l'invasion tumorale [17]. Enfin, les cellules de la lignée myéloïde, appelées myeloid-derived suppressor cells (MDSC), ont également une action immunosuppressive en empêchant la prolifération des lymphocytes T.[22-23-24]

### **3/ Approches de l'immunothérapie :**

Le concept de stimulation du système immunitaire pour traiter le cancer est une idée ancienne. Plusieurs approches existent dans ce domaine. L'immunothérapie active spécifique peut reposer sur la vaccination anti-tumorale qui vise les antigènes tumoraux ou sur une thérapie cellulaire adoptive consistant à stimuler les cellules immunitaires effectrices du patient avec des fragments de sa propre tumeur, puis à les réinjecter au patient. Toutefois, les stratégies vaccinales n'ont pas été très efficaces jusqu'à présent pour les cancers digestifs. Quant à l'immunothérapie adoptive, elle consiste à maturer les cellules immunitaires autologues (cellules dendritiques ou lymphocytes T) avec des antigènes tumoraux. Bien que cette approche ait donné des résultats prometteurs, elle reste difficile à mettre en œuvre.[25-26]

Une autre méthode d'immunothérapie consiste à utiliser des virus oncolytiques qui ont été modifiés pour ne pas se répliquer dans les cellules saines. Ces virus induisent la lyse des cellules tumorales, libérant des antigènes tumoraux qui sont captés par les cellules dendritiques. Les antigènes sont ensuite présentés aux cellules T pour déclencher une réponse immunitaire anti-tumorale. Cette méthode a déjà montré son efficacité dans le traitement des mélanomes [27].

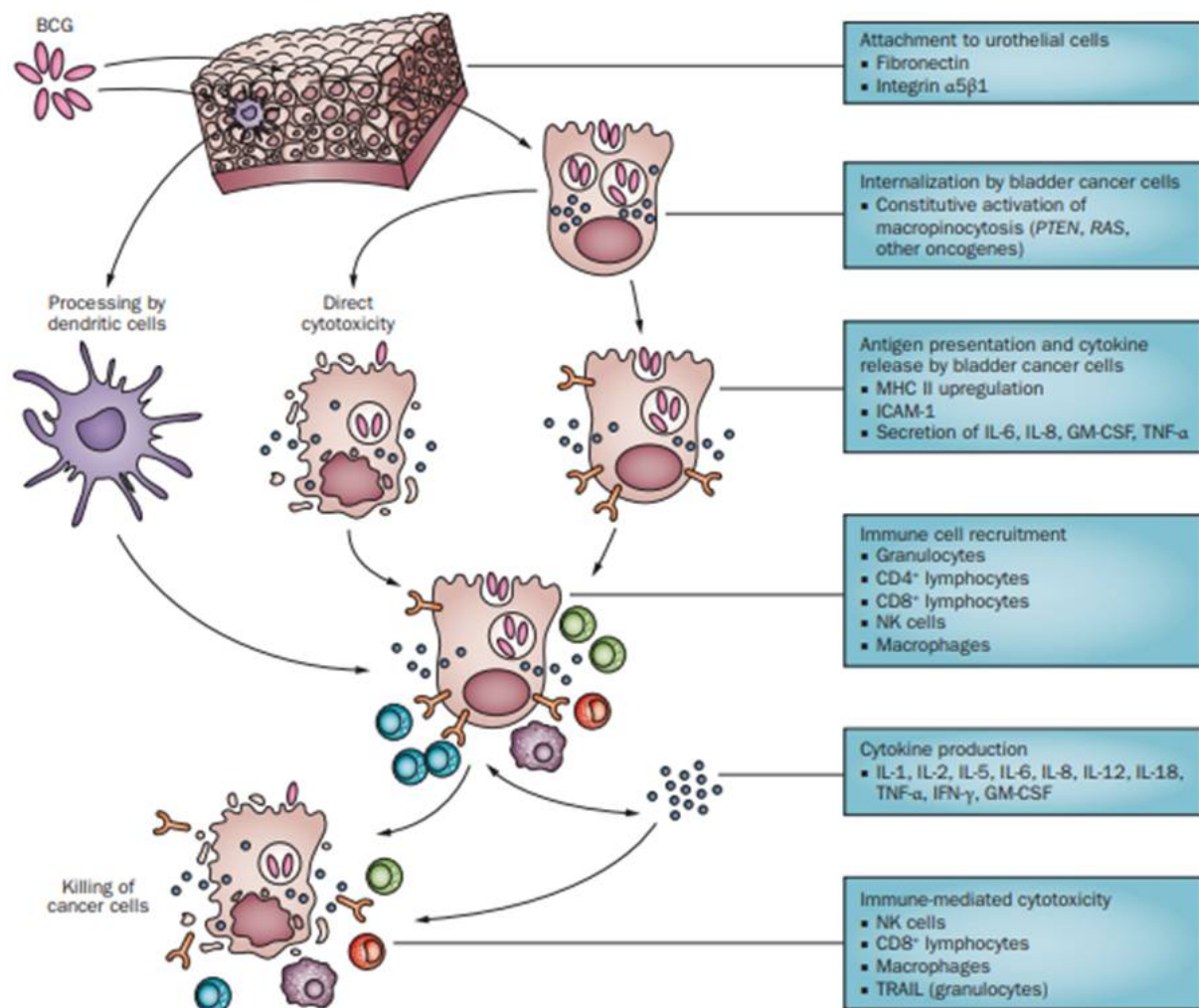
La tolérance immunitaire peut être levée en inhibant les voies de la régulation négative du système immunitaire. Cette approche thérapeutique. Les molécules de co-stimulation inhibitrices, telles que PD-1 et son ligand (PD-L1) ainsi que le récepteur CTLA-4, exercent des points de contrôle immunologiques induisant la tolérance immunitaire. Cette nouvelle approche thérapeutique a déjà enregistré des succès notables dans le traitement des mélanomes, des cancers du rein et de certains cancers du poumon.

#### **4/ Mécanisme d'action BCG thérapie :**

Le BCG est l'une des premières thérapies immunologiques utilisées en oncologie. Son interaction avec les cellules de la paroi de la vessie déclenche une réponse immunitaire et antitumorale, qui empêche les cellules cancéreuses de proliférer ou de réapparaître.

Le BCG se lie à la paroi de l'urothélium grâce à la fibronectine. Il est ensuite capté par les cellules de l'épithélium urinaire et active les cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent des cytokines. Ces cytokines permettent le recrutement de cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes, marquant le début de la réponse immunitaire innée. Les cellules immunitaires sécrètent les cytokines qui vont recruter les

cellules effectrices : les lymphocytes T, B, natural killer (LT NK) et les macrophages. Le BCG permet également l'induction de l'immunité adaptative. Des antigènes du BCG ont été décrits sur les complexes majeurs d'histocompatibilité de types 1 et 2 qui activent des lymphocytes T CD4 et CD8. [28]



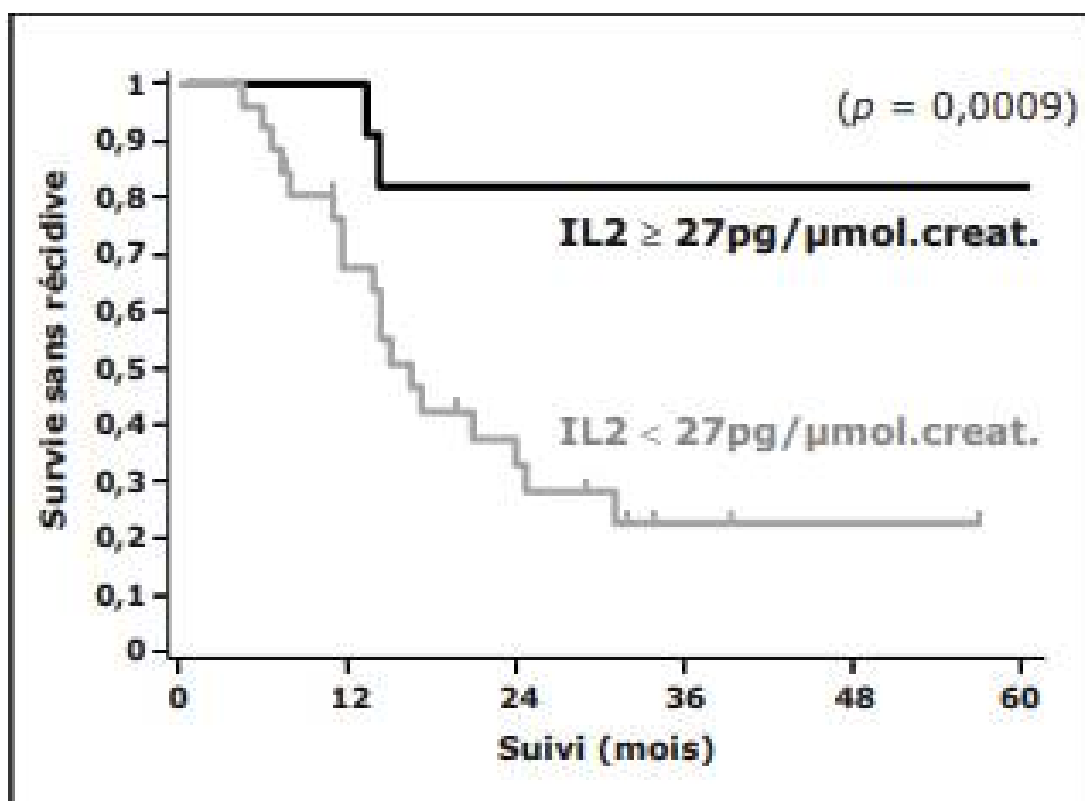
**Figure 8:** Mécanisme d'action de la BCG thérapie. [30]

Ces cytokines peuvent être liées à l'inflammation, c'est le cas des interleukines 1, 8 et 6, du  $\text{TNF}\alpha$  et du GM-CSF ou à la réponse immunitaire des lymphocytes Th1 comme pour l'interféron gamma et de l'interleukine 2 (IL2). Enfin, les cytokines produites en réponse à l'injection de BCG peuvent également être associées à la réponse des lymphocytes Th2, telles que les interleukines 10 et 4.. Lors de la phase effectrice du BCG, quatre étapes ont été identifiées. L'induction repose sur des molécules d'adhésion et de co-stimulation telles que CD40, ICAM-1 et B7, ainsi que sur les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et III. Ces molécules activent ensuite des lymphocytes NK et T, gamma et delta.. Le recrutement de lymphocytes T CD8+ et CD4+ précède la maturation des cellules dendritiques.

Pendant cette phase effectrice, les lymphocytes Th1 ont une activité cytotoxique alors que les lymphocytes Th2 ont une activité de régulation de la réponse immunitaire.

Le BCG a donc une activité cytotoxique immunoallergique locale directe sur les cellules urothéliales et indirecte par l'activation de cellules effectrices.

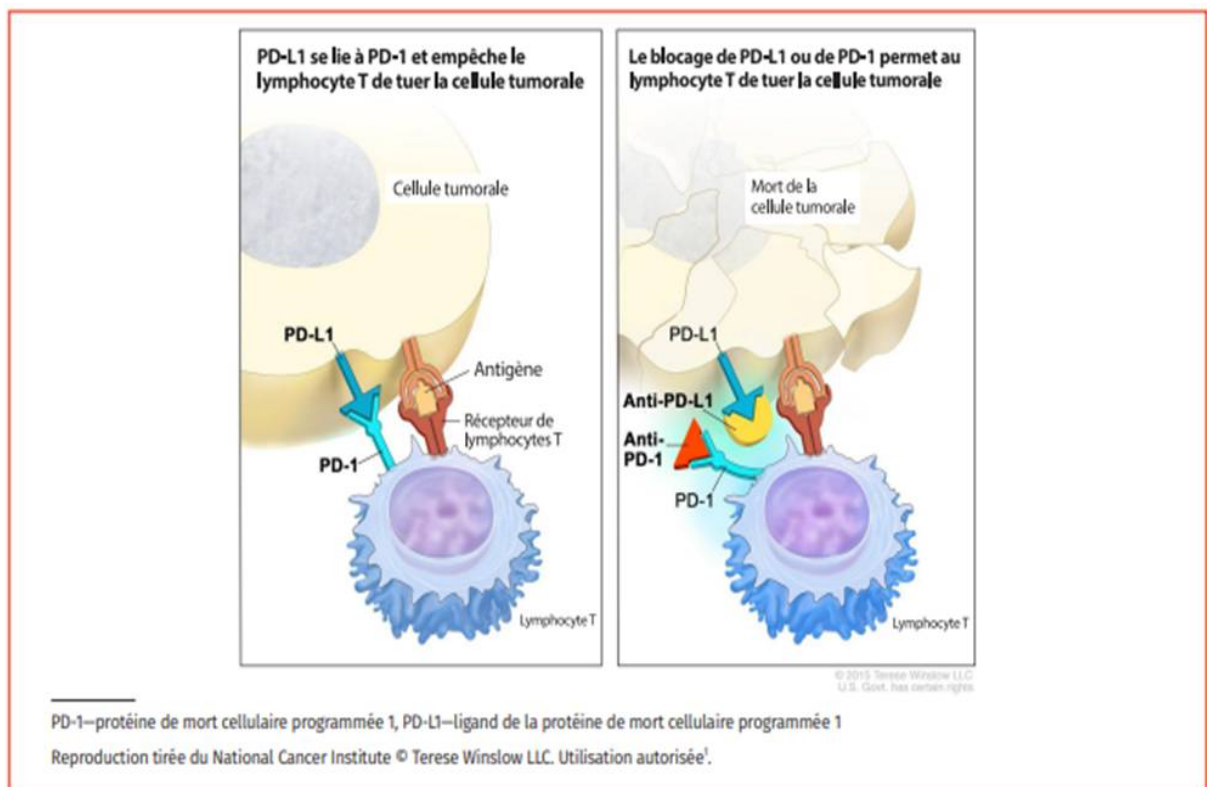
[29]



**Figure 9:** Comparaison des taux de survie sans récurrence des patients ayant un niveau d'interleukine 2 urinaire après instillation de BCG  $\geq 27$  pg/ $\mu$ mol. créatinine. versus  $< 27$  pg/ $\mu$ mol. créatinine [29]

## 5/ Les immunothérapies anti-checkpoints :

Les tissus normalement expriment des protéines de point de contrôle immunitaire, tels que le PD-L1 et les CTLA-4, pour prévenir une réaction auto-immunitaire par les lymphocytes T. Cependant, certains cancers avec de multiples mutations sont capables de contourner ces protéines de point de contrôle pour échapper à une attaque immunitaire. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire bloquent ces protéines en utilisant des anticorps monoclonaux, activant ainsi les lymphocytes T pour identifier et éliminer les cellules cancéreuses. Bien que l'expression de PD-L1 puisse être mesurée lors de l'analyse pathologique des tumeurs, la réponse immunothérapeutique ne peut pas toujours être corrélée aux niveaux d'expression de ce biomarqueur. [31]

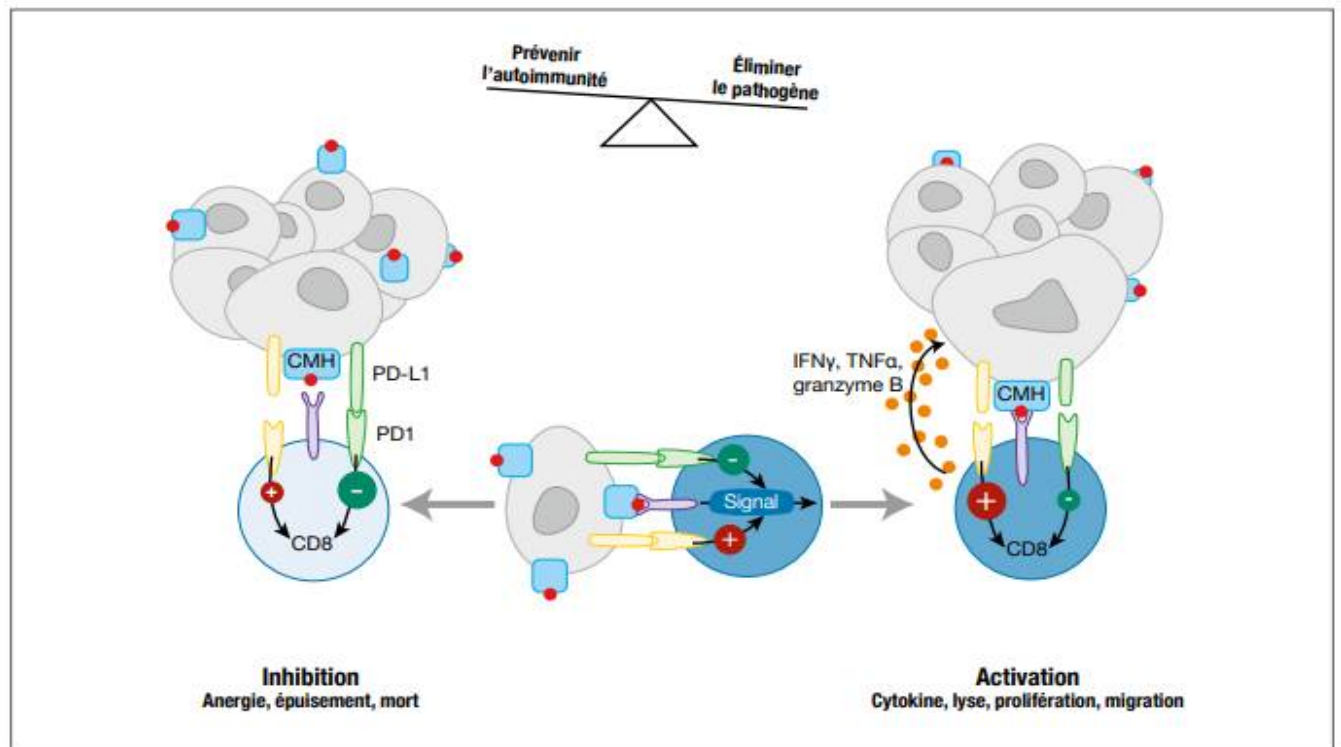


**Figure 10:** Mécanisme d'action d'immunothérapie. [31]

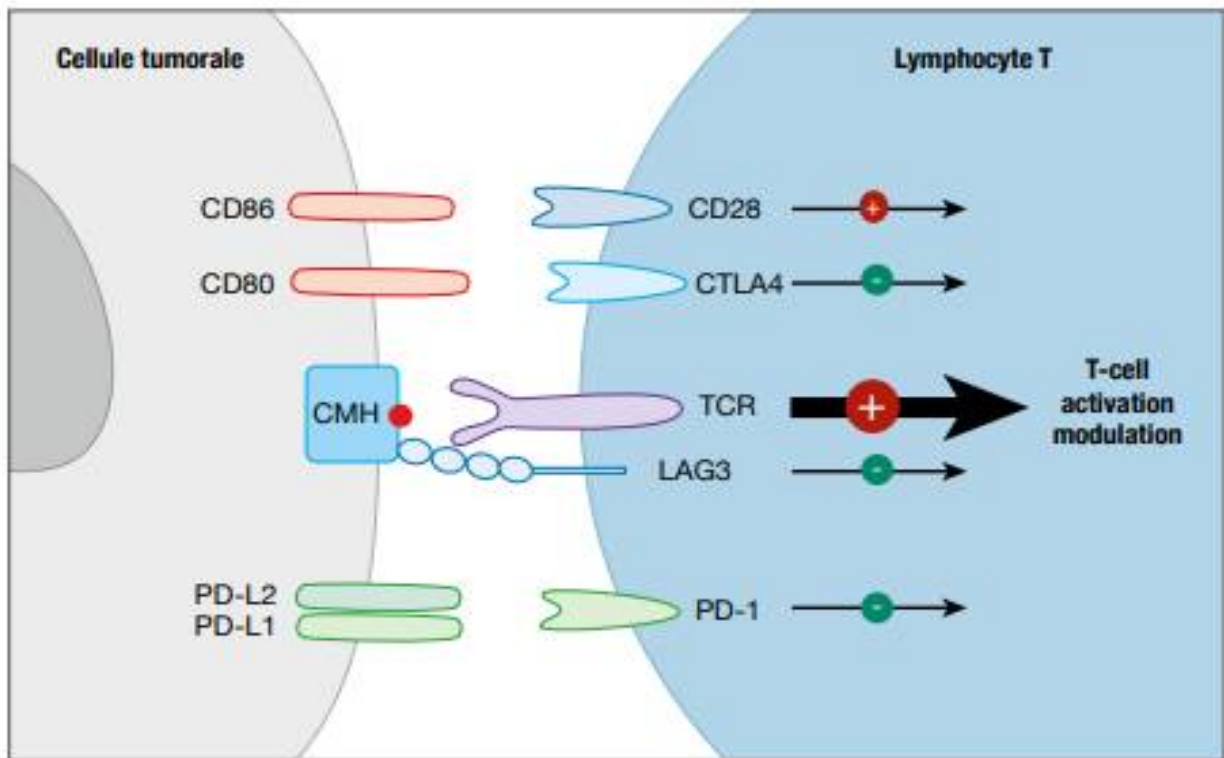


### **5-1/Les checkpoints sont essentiels dans le processus d'activation des cellules immunitaires :**

Les points de contrôle immunitaires sont des récepteurs qui jouent un rôle dans la régulation de l'activation des cellules immunitaires, limitant ainsi la durée et l'intensité de la réponse immunitaire. Les cellules possèdent des récepteurs co-activateurs qui stimulent l'activation des cellules immunitaires et des récepteurs co-inhibiteurs qui la réduisent. L'activation d'une cellule immunitaire est déterminée par un équilibre d'un complexe entre les signaux activateurs et inhibiteurs. Ainsi, lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), il ne pourra être activé que si les différents signaux envoyés par ses points de contrôle sont en faveur d'une activation. Ce phénomène est physiologiquement très important au quotidien. En plus de son rôle dans la régulation de l'activation des cellules immunitaires, le système de points de contrôle est également important pour prévenir une réponse immunitaire excessive. En effet, les signaux inflammatoires qui sont produits pendant une réponse immunitaire peuvent induire l'expression de ligands des récepteurs inhibiteurs sur les cellules voisines, ce qui limite l'amplification de la réponse immunitaire [32]



**Figure 11:** Les points de contrôle de l'immunité permettent un équilibre de la réponse immunitaire. [32]



**Figure 12:** Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires.

Reconnaissance antigénique du lymphocyte T par son récepteur spécifique le TCR. Les checkpoints tels que PD1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 ou CTLA 4 modulent l'activation du lymphocyte T. [32]

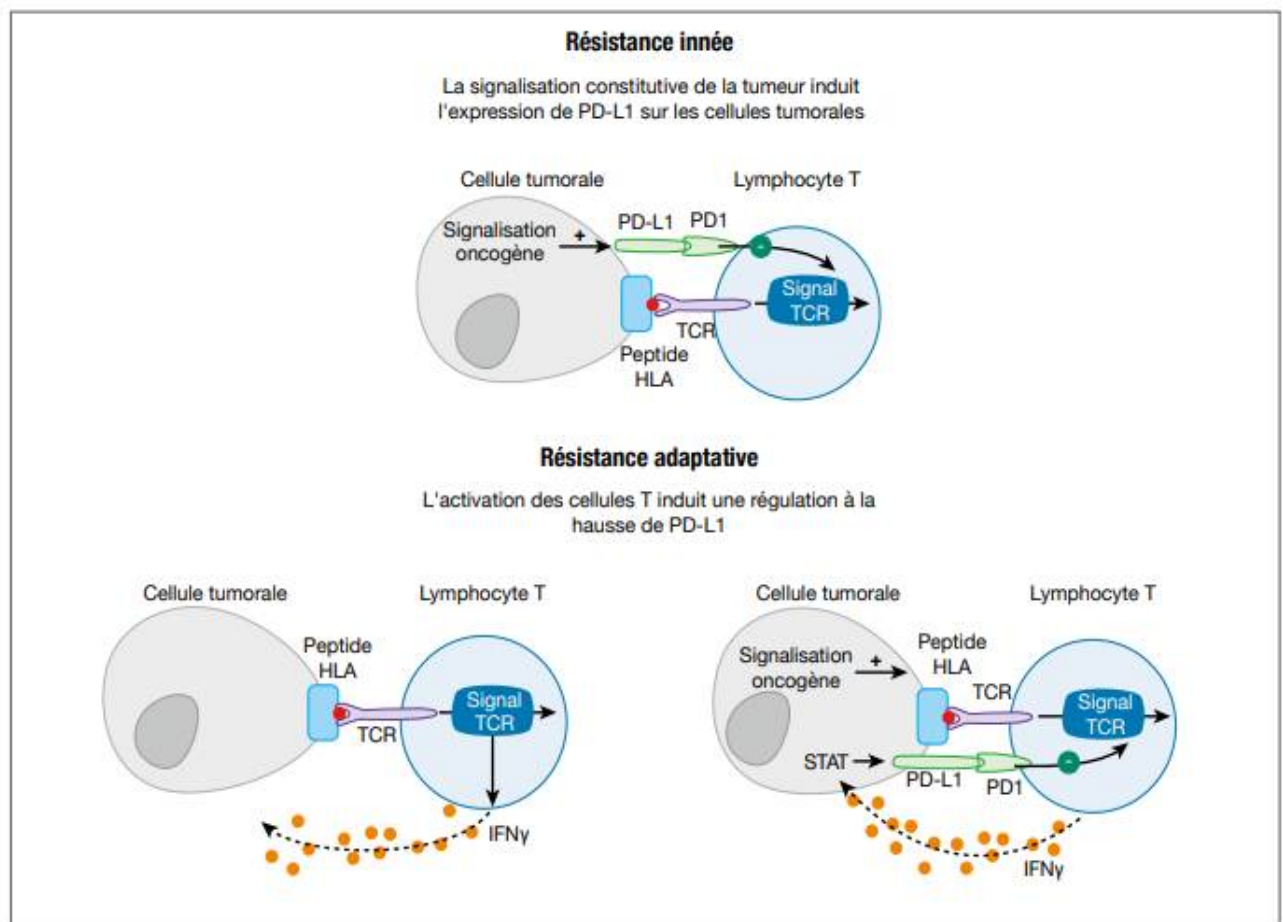
## **5-2/ Le système des checkpoints peut être manipuler par les cellules cancéreuses:**

Deux mécanismes régulateurs permettent les cellules tumorales d'échapper au système immunitaire :

- Résistance primaire : les ligands inhibiteurs commencent à s'exprimer naturellement au niveau de la cellule tumoral par le biais des mutations.

- Résistance secondaire : réactionnelle à un dommage causé par le système immunitaire : les ligands inhibiteurs s'expriment au niveau de la surface des cellules tumorales dans le microenvironnement du fait de la libération des cellules immunes de cytokines inflammatoires (IFN  $\gamma$ ).

Les anti-checkpoints permettent de renverser l'immunosuppression induite par la tumeur [32]



**Figure 13:** Mécanismes de résistances au système immunitaire des cellules tumorales. [32]

### 5-3/ Les récepteurs inhibiteurs sont les cibles des anti-checkpoints :

- Le CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte Associated antigen 4)
- Le PD1 et son ligand PD-L1

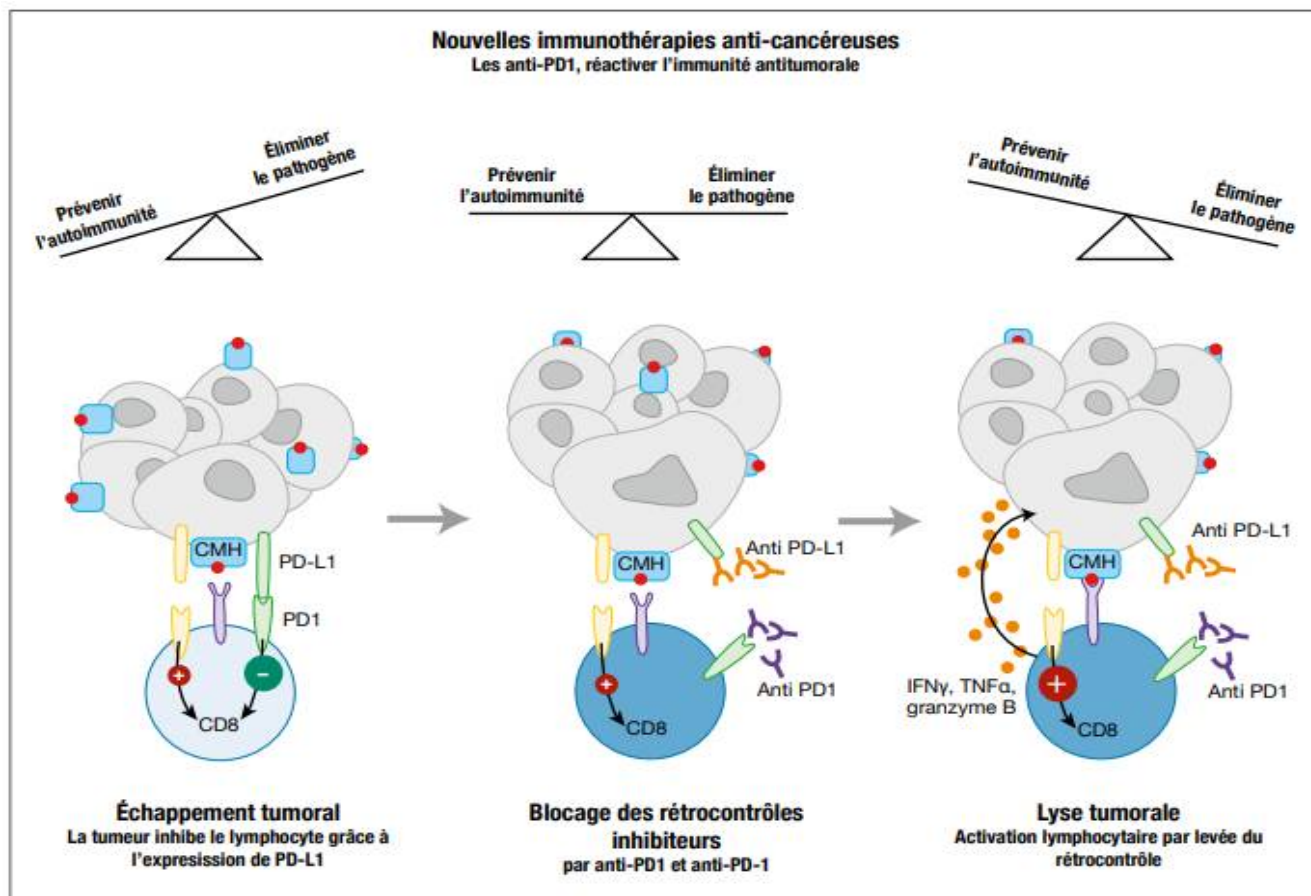
#### **-CTLA-4 :**

La première génération des anti-checkpoints cible le CTLA4. Le CTLA4 est exprimé au niveau des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ mais également au niveau des T auxiliaires CD4+ et des T régulateurs (Treg). Il intervient dès le début de l'activation des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires en empêchant l'activation du lymphocyte T effecteur lors de la présentation de l'antigène tumoral par la cellule dendritique au lymphocyte T naïf. Au niveau des vésicules intracellulaires se trouve les molécules de CTLA4 et sont transportés dès la reconnaissance de l'antigène spécifique du TCR à la surface du lymphocyte. Il agit comme un régulateur précoce de l'activation des lymphocytes en produisant une quantité importante de CTLA4 lorsque la stimulation via le TCR est plus forte. Comme le CTLA4 a une affinité plus forte pour ces ligands que le CD28, il contrarie l'effet activateur du D28 et entraîne une inhibition du lymphocyte. [32]

#### **-PD-1/PD-L1 :**

Les anti-checkpoints de deuxième génération ont comme cible le récepteur co-inhibiteur PD1 ou l'un de ses récepteurs PD-L1. Le PD1 est une autre voie de rétrocontrôle négatif qui intervient plus tard dans le processus d'activation des lymphocytes, notamment dans les tissus périphériques et le microenvironnement tumoral. Alors que le CTLA4 régule l'activation précoce du lymphocyte T naïf dans le ganglion, le récepteur PD1 agit au niveau de l'activation du lymphocyte

T lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur. Tout comme le CTLA4, le PD1 est également exprimé sur les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> et des TReg. Le récepteur PD1 a deux ligands, à savoir le PD-L1 (également connu sous le nom de B7-H1) et le PD-L2 (également appelé B7-DC). En outre, l'analyse des tumeurs a montré que la voie PD1/PD-L1 est souvent exploitée par les cellules cancéreuses pour éviter la reconnaissance par le système immunitaire. Les cellules tumorales ont tendance à exprimer le ligand PD-L1 à leur surface. Les co-récepteurs inhibiteurs (anti- CTLA4, anti-PD1) ou leurs récepteurs (anti-PD-L1) vont être bloquer en administrant des anticorps spécifiques empêchant ainsi d'inhiber la réponse immunitaire. En levant l'inhibition du système immunitaire, on relance une réponse immunitaire antitumorale qui était jusque-là freinée. [32]

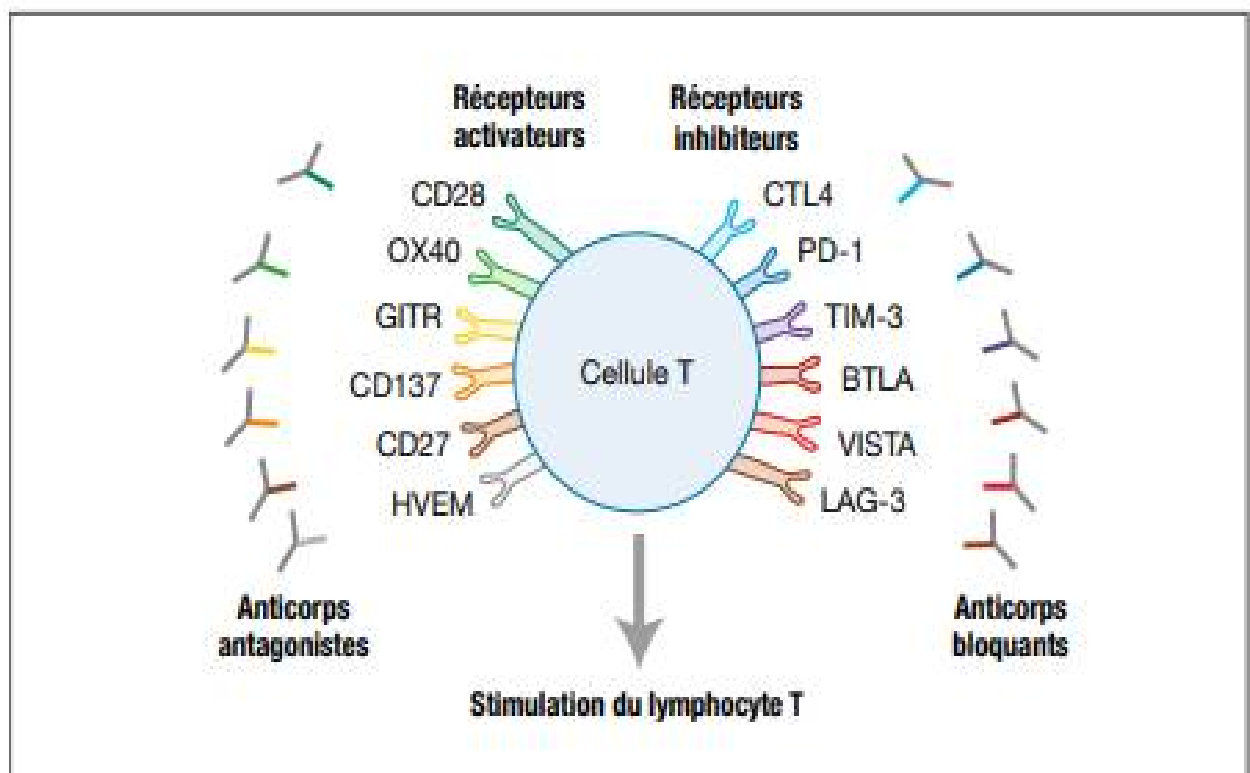


**Figure 14:** Mode d'action des anti-PD-1/PD-L1. [32]



#### 5-4/ La modulation de l'activation lymphocytaire nécessite plusieurs checkpoints :

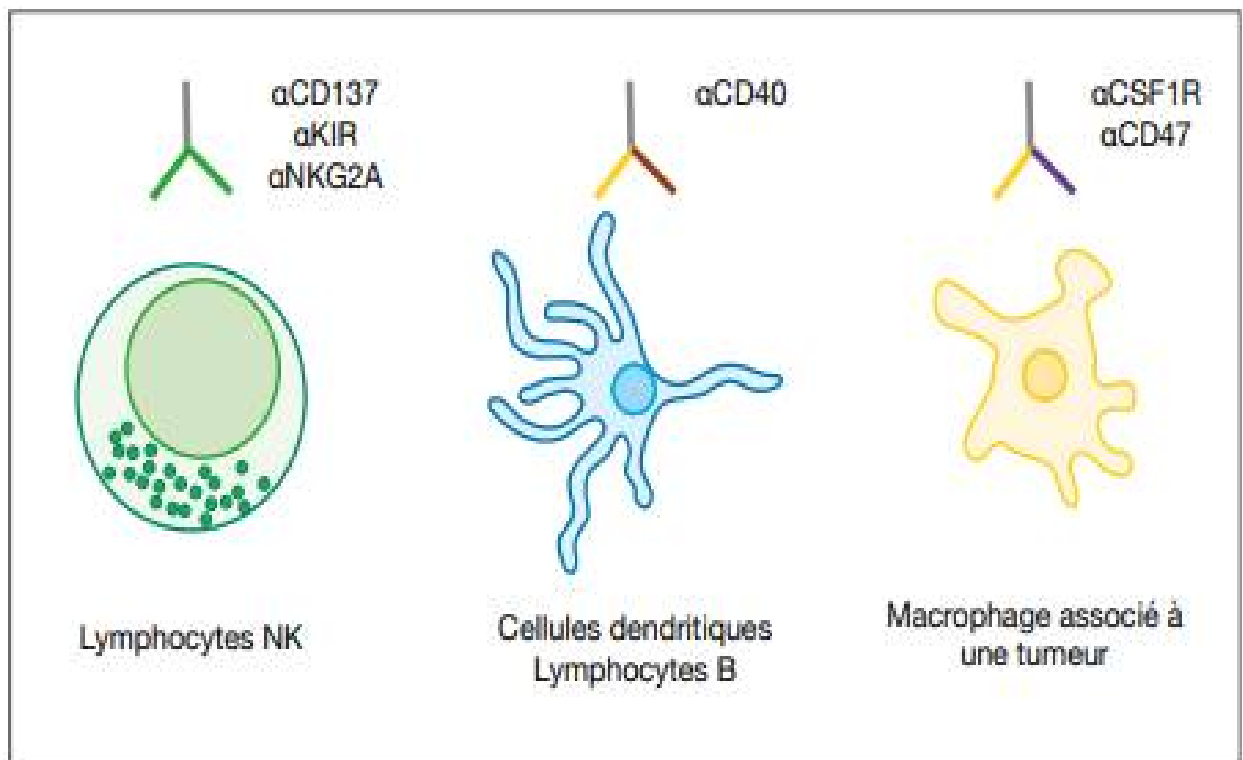
Les anti-checkpoints qui sont utilisés aujourd'hui en cancérologie ciblent les points de contrôle inhibiteurs CTLA-4 et PD-1. La recherche clinique étudie actuellement des traitements visant à bloquer d'autres points de contrôle immunitaires inhibiteurs tels que LAG-3, ou à stimuler les récepteurs activateurs tels que OX40 et GITR.



**Figure 15:** Développements de la recherche clinique en immunothérapie: cibler les autres récepteurs de l'activation lymphocytaire. [32]

Les nouveaux traitements en cours d'évaluation ont comme cible les checkpoints existant à la surface des cellules clefs de l'environnement immunitaire :

- Pour ré-activer les cellules NK: anti-KIR, anti-NKG2A;
- Pour supprimer les macrophages immunosuppresseurs: anti-CSF1R



**Figure 16:** Développements de la recherche clinique en immunothérapie: cibler les autres récepteurs de l'activation lymphocytaire. [26]

## **6/ Réponse à l'immunothérapie :**

De nombreuses études sur l'immunothérapie ont montré une prolongation significative de la survie, ainsi qu'un potentiel attrayant de survie à long terme sans la maladie. Les résultats d'une analyse combinée de quatre essais cliniques menés sur des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPMNPC) qui ont subi une première ligne de chimiothérapie sans succès, ont montré que ceux qui ont reçu une immunothérapie de deuxième intention (nivolumab) ont eu un taux de survie à 4 ans de 16%, comparativement à 4% chez ceux ayant reçu une chimiothérapie standard (docétaxel). La survie globale était plus élevée (19%) chez les patients dont l'expression de PD-L1 était supérieure à 1%, par rapport à ceux dont l'expression de PD-L1 était inférieure à 1% (11%). Les résultats obtenus pour les mélanomes étaient encore plus remarquables, avec notamment une survie de 52% à 5 ans chez les patients atteints d'un mélanome de stade 4 dans l'étude CheckMate 067.

L'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement des cancers métastatiques ayant été démontrée, elle a également été évaluée dans le contexte adjuvant lors de l'étude PACIFIC. Les patients atteints d'un CPMNPC non résécable de stade 3 et présentant un risque élevé de récurrence ont été traités par immunothérapie (durvalumab) après avoir suivi une radiothérapie et une chimiothérapie standard. On a constaté chez ces patients, une amélioration significative sur le plan statistique dans le temps jusqu'à la progression ou le décès avec un rapport de risque qui est de 0,52. Chez des patients ayant un mélanome résécable de stade 3, une immunothérapie adjuvante (Pembrolizumab) de 1 an a augmenté la survie sans récurrence (rapport de risque de 0,57). [16]



---

## ***V/ Classification des produits disponibles***

---



## **1/ BCG thérapie :**

### **1-1/ Cible : Paroi de l'urothélium**

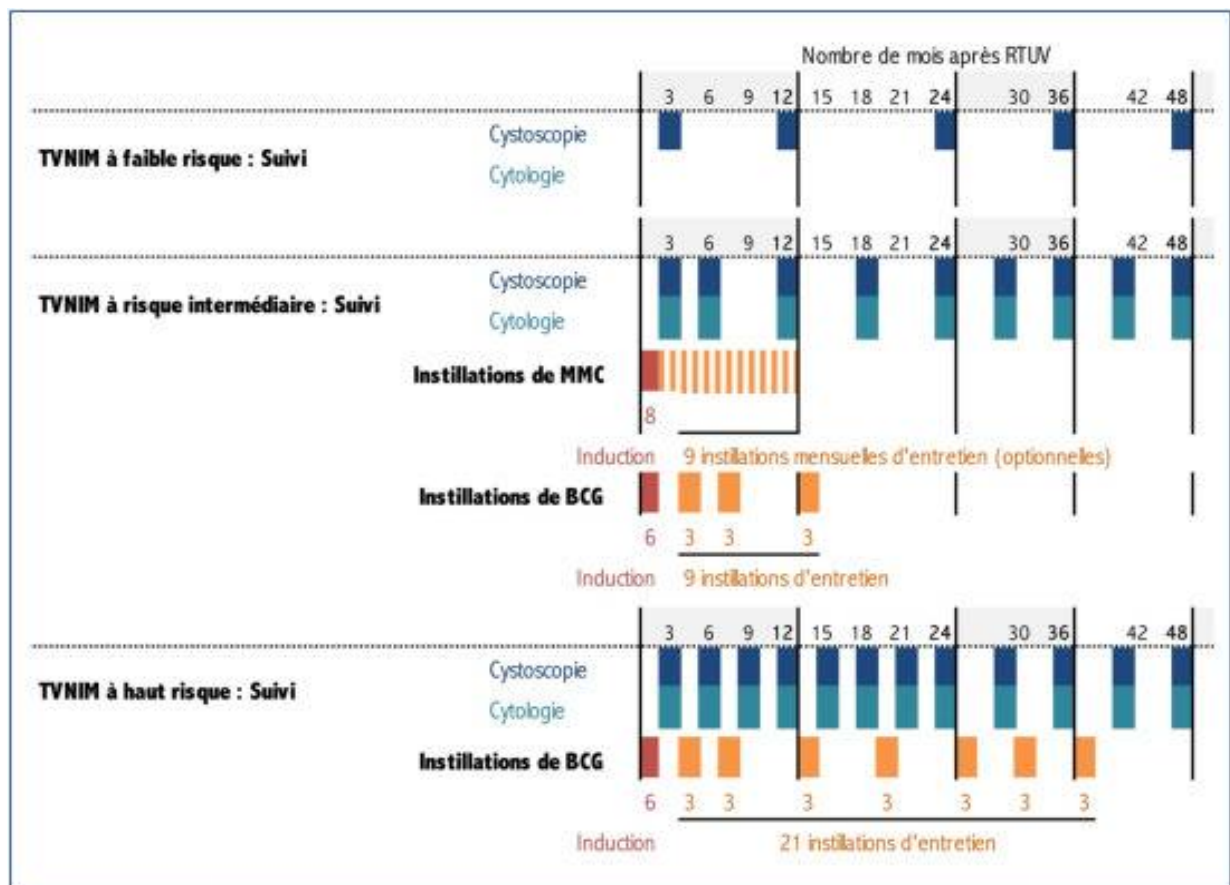
Les souches Tice et RIVM sont les souches les plus utilisées dans le monde

Ces souches ont été comparées dans un essai randomisé qui n'a pas trouvé de différence sur la survie sans récurrence à cinq ans

### **1-2/ Indication :**

**Le traitement adjuvant de référence après résection endoscopique des TVNIM : [30]**

- Schéma de 12 mois pour les TVNIM de risque intermédiaire
- Schéma de 3 ans pour les TVNIM de haut risque



**Figure 17:** Recommandations du Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations intravésicales de mitomycine C, d'épirubicine et de BCG pour le traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) [30].

### **1-3/ Modalité d'administration :**

BCG ne sera débuté qu'après cicatrisation vésicale, dans les 2 à 4 semaines après la résection et au plus tard au bout de 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle.

Le traitement d'induction comporte six instillations endovésicales hebdomadaires durant au moins 1 à 2 heures.

Le traitement d'entretien est recommandé dans tous les cas. Il comporte une instillation à 3, 6 et 12 mois de la résection pour les tumeurs de risque intermédiaire (entretien d'un an) poursuivies tous les 6 mois jusqu'au 36ème mois pour les tumeurs à risque élevé (entretien de 3 ans)

La diminution de la dose de BCG (1/3 de dose) ou du nombre d'instillations ne diminue pas la toxicité vésicale mais diminue l'efficacité thérapeutique et ne doit pas être proposée en pratique. [27]



**Figure 18:** Recommandation AFU pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG [30].



#### 1-4/ Effets secondaires :

Les effets secondaires du traitement par BCG sont classés en effets secondaires mineurs, qui autorisent la poursuite du traitement après mise en place de mesures symptomatiques, et effets secondaires majeurs qui imposent l'arrêt définitif du traitement dans la majorité des cas .

##### Les **effets secondaires mineurs peuvent être :**

- Locaux (cystite inflammatoire, hématurie, hyperactivité vésicale, douleur sus-pubienne)
- Généraux (asthénie, myalgies, température  $< 38^{\circ}5 < 48$  h).
- Leur traitement associe des anti-inflammatoires et une antibiothérapie si la durée des symptômes dépasse 48 h.

##### Les **effets secondaires majeurs :**

- Déresse respiratoire, septicémie, insuffisance hépatique ou réaction allergique, correspondent le plus souvent à un passage systémique du BCG.
- Le traitement est axé sur une hospitalisation dans un milieu spécialisé puis une corticothérapie à forte dose, associée à une antibiothérapie antituberculeuse.
- Les mécanismes physiopathologiques de ces effets secondaires sont multiples : mécanisme infectieux lié au passage systémique du BCG, mécanisme auto-immun et immuno-allergique. [22]

## **1-5/ Contre-indication:**

BCG ne doit pas être administré dans les cas suivants :

### **-Absolues :**

- \*Antécédent de réaction systémique au BCG ( infection d'organe ou septicémie à BCG)
- \*Déficit immunitaire sévère
- \*Cystite radique
- \*Tuberculose active
- \*Grossesse et allaitement

### **-Relative :**

- \*Persistance d'effets secondaires liés à la précédente instillation au moment de la nouvelle instillation
- \*Infection des voies urinaires symptomatique
- \*Absence ou incertitude de l'intégrité de l'urothélium (hématurie macroscopique, sondage traumatique, les 2 à 4 semaines qui suivent un geste sur le bas appareil urinaire)
- \*La leucocyturie, l'hématurie microscopique et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications au BCG et ne nécessitent pas de traitement. [28] [29]

## **2/ Inhibiteur de points de contrôle immunitaires :**

### **2-1/ Ipilimumab (Yervoy\*) :**

#### **2-1-1/ Cible : Anti-CTLA4**

#### **2-1-2/ Indication :**

\*Carcinome a cellules rénales CCR: [42]

-En combinaison avec le Nivolumab, en première ligne, il est administré chez les patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé à pronostic intermédiaire/défavorable.

\*Cancer de la prostate : [65]

- Cancer de la prostate métastatique ne répondant pas à la castration
- L'étude CheckMate 650 a montré que la combinaison des inhibiteurs de PD-1 et de CTLA-4 engendrent des résultats prometteurs dans le traitement du cancer, même si la toxicité est dose dépendante.

#### **2-1-3/ Modalités d'administration : [37]**

-Peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) à des concentrations de 1 mg/ml à 4 mg/ml.

-Selon les recommandations, la perfusion se fait en 30min.

-La posologie recommandée pour l'association de nivolumab et d'ipilimumab est de 3 mg/kg pour nivolumab et 1 mg/kg pour ipilimumab, administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses.

Une deuxième phase est ensuite démarré à base de nivolumab en monothérapie administré par voie intraveineuse à 240 mg toutes les 2 semaines ou 480mg toutes les 4 semaines.

#### **2-1-4/ Effets secondaires : [37]**

- 10-27% : grades 3 et 4
- La toxicité est dose dépendante :
  - \*Symptômes cutanés: rash , prurit pouvant aller jusqu'à la nécrolyse épidermique toxique et le DRESS syndrome.
  - \*Diarrhées et douleurs abdominales, très rarement la perforation colique.
  - \*Hépatite auto-immune.
  - \*Hypophysite : dont le traitement repose sur la substitution hormonale.
- D'autres toxicités :
  - \*Endocriniennes : Hypopituitarisme.
  - \*Hématologiques : anémie hémolytique, éosinophilie.
  - \*Cardiovasculaires : Angiopathie, myocardite.
  - \*Rénaux : Néphrites.
  - \*Respiratoires : Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique.
  - \*Neurologiques : Syndrome de Guillain Barré, myasthénie grave

#### **2-1-5/ Contre-indications :**

- Allergie a l'un des composants du médicaments.
- Quand suspendre une dose d'Ipilimumab ?
  - Atteinte digestive de grade 2 non réfractaire au traitement médical

- Perturbation du bilan hépatique de grade 2
- Lésions cutanées de grade 3 ou prurit étendu ou intense de grade 2
- Endocrinopathies de grade 3 ou 4 non suffisamment contrôlées par un traitement hormonal substitutif ou un traitement immunosuppresseur
- Atteinte neurologique de grade 2 idiopathique.
- Autres effets indésirables de grade 2, excepté les réactions modérées liées à la perfusion sous surveillance étroite

-Quand arrêter définitivement l'ipilimumab ?

- Manifestations digestives de grade 3 et 4
- Perturbation du bilan hépatique de grade 3 ou 4
- Manifestations cutanées grave.
- Symptômes neurologiques de grade 3 ou 4
- Réactions de nature immunologique de grade 3 ou 4
- Affection oculaire d'origine immunologique de grade  $\geq 2$  ne répondant pas à un traitement immunosuppresseur topique
- Réactions sévères liées à la perfusion

**2-2/ Nivolumab (Opdivo\*):**

**2-2-1/ Cible: Anti PD-1**

**2-2-2/ Indication :**

\*Carcinome urothélial : [52]

- Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique en deuxième ligne après un traitement à base de platine.

- Carcinome urothélial infiltrant le muscle (TVIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète chez les patients avec une expression de PD-L1 à un seuil supérieur ou égal à 1%

\*Carcinome à cellules rénales CCR : [42]

- En combinaison avec l'ipilimumab, en première ligne, il est utilisé pour traiter les patients adultes d'un carcinome rénal avancé à pronostic intermédiaire/défavorable.
- En bithérapie avec l'ipilimumab, il est utilisé pour traiter le carcinome à cellules rénales avancé chez les patients ayant déjà suivi un traitement antérieur.

**2-2-3/ Modalités d'administration : [38]**

- Doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie.
- La totalité de la dose d'OPDIVO peut être instaurée selon 2 schémas, soit par perfusion directe sans dilution, à une concentration de 10 mg/ml ou être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium 0,9% ou de glucose 5%.
- En monothérapie : La dose recommandée est soit de 240 mg toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines
- La posologie recommandée pour l'association de nivolumab et d'ipilimumab est de 3 mg/kg pour nivolumab et 1 mg/kg pour ipilimumab, administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses.

Une deuxième phase est ensuite démarré à base de nivolumab en monothérapie administré par voie intraveineuse à 240 mg toutes les 2 semaines ou 480mg toutes les 4 semaines.

#### **2-2-4/ Effets secondaires : [38]**

-Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) ont été :

- \*Fatigue (45%), fièvre (14%),
- \*Douleur musculo-squelettique (31%)
- \*Gastro-intestinales : Diarrhée (26%), nausée (23%), constipation  
douleurs abdominales, vomissements
- \*Pulmonaires : Toux, dyspnée, infection des voies aériennes supérieures  
pneumonie
- \*Hématologiques : Lymphopénie, anémie, leucopénie, neutropénie
- \*Cutanées : Éruption cutanée (24%), prurit (19%)
- \*Endocriniennes : Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
- \*Neurologiques : Céphalées, neuropathies périphériques
- \*Cardio-vasculaires : Hypertension, tachycardie , fibrillation auriculaire
- \*Insuffisance rénale
- \*Augmentation du taux ASAT ,ALAT , Bilirubine totale , créatinine

#### **2-2-5/ Contre-Indication : [38]**

-Allergie a la substance active.

-Quand suspendre une dose de Nivolumab ?

-Pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de grade 2

- En cas de colite ou de diarrhée grade 3 ou 2
- En cas de perturbation du bilan hépatique de grade 2
- En cas de perturbation de la fonction rénale de grade 2 ou 3
- En cas d'hypothyroïdie symptomatique : Instauration d'un traitement hormonal substitutif pour y remédier.
- En cas d'hyperthyroïdie symptomatique : Instauration d'un traitement hormonal associé à une corticothérapie.
- En cas d'insuffisance surrénalienne ou d'hypophysite grade 2
- En cas d'éruption cutanée grade 3

-Quand arrêter définitivement Nivolumab?

- Pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4
- En cas de diarrhée ou colite de grade 4 : démarrer une corticothérapie.
- En cas de perturbation du bilan hépatique grade 3 ou 4.
- En cas de perturbation de la fonction rénale de grade 4.
- En cas d'endocrinopathies potentiellement pouvant engager le pronostic vital
- Nécrolyse épidermique toxique ou un Dress syndrome



## **2-3/ Pembrolizumab (Keytruda\*):**

### **2-3-1/ Cible: Anti PD-1**

### **2-3-2/ Indication :**

#### **\*Carcinome urothélial : [52]**

- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients qui sont soit inéligible ou après échec d'une chimiothérapie à base de platine, exprimant des PD-L1 avec un score positif combiné supérieur ou égal à 10.

#### **\*Carcinome a cellules rénales CCR : [42]**

- En bithérapie avec l'axitinib/ lenvatinib en première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.
- Carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

#### **\*Cancer de la prostate : [65]**

- Cancer prostate métastatique réfractaire à la castration.

#### **\*Tumeur des voies excrétrices supérieures : [61]**

- En cas des TVES localement avancés ou métastatique en cas progression après chimiothérapie par sels de platine .

### **2-3-3/ Modalités d'administration : [39]**

- La dose recommandée est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

- Il est recommandé de traiter les patients par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité justifiant l'arrêt du traitement.

- Toute injection rapide ou en bolus est proscrite.

#### **2-3-4/ Effets secondaires: [39]**

-Toxicité cutanée : La plus fréquente, rarement justifiant l'arrêt du traitement.

-Toxicité gastro intestinale :

\*Symptômes: diarrhée, nausées , vomissements , douleur abdominale, colite

-Pneumonie

Autres Toxicités rares :

\* Neurologique : céphalée, étourdissements, dysgueusie

\* Endocrinienne : hypo/hyperthyroïdie, rarement une hypophysite

\* Cardiaque : myocardite, péricardite

\* Rhumatologique : douleur musculo squelettique, arthrite, myosite, arthralgie

\* Rénale : néphrite

\* Oculaire : uvéite, sécheresse oculaire

\* Hématologique : Anémie+++ , neutropénie +, thrombopénie +

### **2-3-5/ Contre-Indication: [39]**

- Allergie a la substance active.
- En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, pembrolizumab doit être suspendu et des corticostéroïdes doivent être administrés.
- Il ne requiert aucune adaptation posologique chez les insuffisants rénaux .

### **2-4/ Atezolizumab (Tecentriq\*):**

#### **2-4-1/ Cible : Anti PDL-1**

#### **2-4-2/ Indication :**

\*Carcinome urothélial : [52]

- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients qui ont reçu un traitement à base de platine ou sont jugés inéligibles au cisplatine avec une expression de PD-L1 à un seuil supérieur ou égal a 5%

#### **2-4-3/ Modalités d'administration: [40]**

- La posologie recommandé consiste à administrer soit 840 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, soit 1200 mg toutes les 3 semaines.
- Doit être administré par voie intraveineuse.
- Toute injection ou bolus sont à proscrire.
- La première perfusion doit être administrée en 60 minutes.

#### **2-4-4/ Effets secondaires: [40]**

- Toxicité cutanée :
- La plus fréquente

- Éruption cutanée , prurit, et sécheresse cutanée
- Toxicité gastro intestinale :
  - Très fréquente
  - Début moyen des symptômes: 3 mois
  - Symptômes: diarrhée, nausées , vomissements , douleur abdominale, colite
- Toxicité pulmonaire : Dyspnée , toux , pneumopathie inflammatoire
- Toxicité hépatobiliaire : Augmentation du taux d'ASAT, du taux d'ALAT, hépatite
- Fièvre, Fatigue, Asthénie, Syndrome pseudo grippal +++

Autres Toxicités rares :

- \* Neurologique : céphalée +++, rarement syndrome de Guillain-Barré , méningo-encéphalite
- \* Rhumatologique (très fréquente) : douleur musculo squelettique, arthralgie, dorsalgie
- \* Endocrinienne : hypo/hyperthyroïdie, rarement une insuffisance surrénalienne
- \* Cardiaque : myocardite (rare)
- \* Rénale : augmentation de la créatininémie, néphrite ( rare)
- \* Oculaire : uvéite (rare)

#### **2-4-5/ Contre-Indication: [40]**

- Allergie a la substance active
- Effets indésirables sévères réfractaires au traitement symptomatiques.
- Il ne requiert aucune adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée / une insuffisance hépatique .

#### **2-5/ Avelumab (Bavencio\*):**

##### **2-5-1/ Cible : Anti PDL-1**

##### **2-5-2/ Indication :**

###### **\*Carcinome urothélial : [52]**

- En monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints du carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique ne progressant pas dans les suites d'une chimiothérapie à base de platine.

###### **\*Carcinome à cellules rénales CCR : [42]**

- En bithérapie avec axitinib en première ligne chez des patients adultes atteints de carcinome à cellule rénale a un stade avancé

###### **\*Tumeur des voies excrétrices supérieures : [61]**

- Traitement d'entretien des tumeurs urothéliales métastatiques répondant à une chimiothérapie de première ligne utilisant du sel de platine

### **2-5-3/ Modalités d'administration : [41]**

-La posologie recommandée en monothérapie est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines.

-Il est recommandé de continuer l'administration selon le schéma recommandé jusqu'à ce que la maladie progresse ou l'apparition d'une toxicité justifiant l'arrêt du traitement.

- Avant les 4 premières perfusions, il est recommandé que les patients reçoivent une prémédication composée d'un antihistaminique et de paracétamol.

- Perfusion intraveineuse exclusive.

- Toute injection ou bolus est à proscrire.

- Il doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %). Le médicament sera administré par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes à l'aide d'un filtre intégré ou stérile additionnel, apyrogène, à faible capacité de liaison aux protéines et d'une taille de 0,2 micromètre.

### **2-5-4/ Effets secondaires: [41]**

-Toxicité cutanée : Très fréquente

-Toxicité gastro intestinale : Très fréquente

Toxicité pulmonaire : Très fréquente (pneumopathie inflammatoire)

-Fatigue, fièvre, œdème périphérique

-Hématologique : Anémie , lymphopénie, thrombocytopénie

-Autres Toxicités rares :

- \* Neurologique : céphalée +++, rarement syndrome de Guillain-Barré + , myasthénie grave +
- \* Rhumatologique :arthralgie ++ ,dorsalgie ++
- \* Endocrinienne : hypo/hyperthyroïdie, rarement une insuffisance surrénalienne
- \* Cardiaque : myocardite
- \* Hépatobiliaire : hépatite auto immune
- \* Rénale : insuffisance rénale , néphrite
- \* Oculaire : uvéite

#### **2-5-5/ Contre-Indication: [41]**

- Allergie a la substance active.
- En cas d'effets indésirables réfractaires aux traitements symptomatiques.



---

## ***VII/ Résultats***

---





La prise en charge du cancer a récemment été transformée grâce à l'immunothérapie. La génération d'une réponse immunitaire efficace contre le cancer dépend de la reconnaissance des antigènes tumoraux d'une cellule cancéreuse par une cellule T cytotoxique. Les points de contrôle immunitaires qui servent normalement à réguler négativement une réponse immunitaire efficace peuvent avoir une activité exacerbée dans des conditions pathogènes telles que le cancer.

Le micro-environnement tumoral a un rôle majeur dans cette réponse et devient la cible privilégiée des nouveaux traitements. Les immunothérapies basées sur le blocage de ces points de contrôle immunitaires ont déjà donné des résultats prometteurs dans le traitement de plusieurs cancers, s'intégrant ainsi rapidement à la pratique clinique. Le profil de toxicité est également intéressant avec une bonne tolérance de cette nouvelle gamme thérapeutique.

Dans les tumeurs malignes génito-urinaires, l'immunothérapie a révolutionné l'approche du carcinome rénal métastatique et du carcinome urothélial avancé en première et seconde ligne.

Différentes stratégies d'association d'immunothérapies sont en cours d'évaluation clinique afin d'améliorer encore les résultats des traitements. Un autre domaine d'intérêt récent est l'utilisation de l'immunothérapie dans le contexte néo-adjuvant (c'est-à-dire avant un traitement curatif pour une maladie localisée) ou adjuvant (pour réduire le risque de récurrence après un traitement local curatif).

## **1/ Place de l'immunothérapie dans le cancer du rein :**

### **1-1/ Tumeurs rénales localement avancées**

Les cancers du rein qui sont jugés comme localement avancés ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1). Cette définition n'inclue pas formellement de critère de taille tumorale. Une revue récente de la littérature a mis en évidence que 6% des tumeurs localisées de stade  $\leq$  T2c étaient restadiifiées en tumeur localement avancée (pT3) par l'histologie définitive.

Cette restadification  $\geq$  pT3a était associée à des résultats oncologiques défavorables en termes de récurrence et survie globale par rapport aux tumeurs  $\leq$  pT2. [42]

**Tableau 1:** AJCC/UICC pTNM classification 2017 des tumeurs malignes, 8e édition. [42]

| AJCC/UICC (2017)            |     | Statut                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumeur (T)                  | Tx  | Le statut tumoral ne peut être défini                                                                                                                                                                                                 |
|                             | T1a | Tumeur ≤ à 4 cm localisée au rein                                                                                                                                                                                                     |
|                             | T1b | Tumeur > à 4 cm et ≤ 7 cm localisée au rein                                                                                                                                                                                           |
|                             | T2a | Tumeur localisée au rein de > 7 à ≤ 10 cm                                                                                                                                                                                             |
|                             | T2b | Tumeur localisée au rein > 10 cm                                                                                                                                                                                                      |
|                             | T3a | Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou du tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches et/ou infiltration des cavités pyélocalicielles |
|                             | T3b | Thrombus dans la veine cave sous le diaphragme                                                                                                                                                                                        |
|                             | T3c | Tumeur s'étendant dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi musculaire de la veine cave                                                                                                                      |
|                             | T4  | Tumeur infiltrant au-delà du fascia de Gerota et/ou envahissement par contiguïté de la surrénale                                                                                                                                      |
| Métastase ganglionnaire (N) | Nx  | Pas d'évaluation du statut GG                                                                                                                                                                                                         |
|                             | N0  | Pas de métastases GG                                                                                                                                                                                                                  |
|                             | N1  | Métastase régionale GG dans 1 seul GG                                                                                                                                                                                                 |
|                             | N2  | Métastase régionale GG dans plus d'1 GG                                                                                                                                                                                               |
| Métastase à distance (M)    | Mx  | Pas d'évaluation du statut métastatique                                                                                                                                                                                               |
|                             | M0  | Pas de métastase                                                                                                                                                                                                                      |
|                             | M1  | Métastase à distance                                                                                                                                                                                                                  |

GG : Ganglionnaire

### **1-1-1/ Études en cours ou validées :**

#### **1-1-1-1/ Intérêt du pembrolizumab dans le traitement adjuvant des cancers du rein localement avancés :**

L'étude de phase 3 KEYNOTE-564 a évalué l'efficacité du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) en tant que traitement adjuvant initié dans les 12 semaines suivant la chirurgie pendant 1 an chez 994 patients atteints de carcinome rénal à cellules claires. Trois populations de patients ont été sélectionnées : les patients présentant un risque intermédiaire à élevé de récurrence (pT2 grade 4 ou sarcomatoïde, pT3 tous grades N0, M0), les patients présentant un risque élevé de récurrence (pT4 tous grades N0, M0 ou pT tous stades, N+, M0) et les patients métastatiques (tissus mous à l'exclusion des métastases osseuses ou cérébrales) sans lésion résiduelle après résection de toutes les métastases dans un délai de moins d'un an après la néphrectomie. Les taux de survie sans maladie à 2 ans a été estimé à 77% en faveur du pembrolizumab par rapport à 68% en faveur d'un placebo.

Pour les groupe « métastatique traité avec la chirurgie » ont montré un bénéfice plus important pour les 3 sous-groupes de patients.

Les données sur la survie globale (SG) n'étaient pas définitives, mais il y avait une tendance non significative vers une augmentation de la survie globale dans le groupe pembrolizumab (97% vs 94%)

Par conséquent, le pembrolizumab est une option à considérer après une néphrectomie pour le cancer du rein à cellules claires localisé à risque intermédiaire et haut tel que défini par l'étude. Les données positives de la survie sans progression, la démonstration de la survie globale et le profil de sécurité

acceptable sont des arguments pour proposer ce traitement. Cependant, des données SG supplémentaires seront nécessaires pour confirmer sa valeur, étant donné le manque de corrélation systématique entre SSP et SG dans les cancers du rein localisés. Il faut informer le patient à propos des résultats non définitifs du traitement.

Pour la population de patients en rémission après résection complète des métastases, un traitement adjuvant par pembrolizumab est recommandé en raison du plus grand bénéfice dans ce sous-groupe. Cependant, il faut noter que le traitement de première ligne de référence pour le cancer du rein métastatique repose sur les combinaisons anti-PD1 et que ces métastases traitées chirurgicalement dans la première année du diagnostic sont exceptionnelles.

La cohorte de patients M1 traités chirurgicalement dans l'étude KEYNOTE 564 était de petite taille avec principalement mais non exclusivement des résections surrenaliennes, ganglionnaires proximales et de la fosse rénale. [43]

## 1-1-2 / Recommandation :

**Tableau 2:** Recommandations AFU pour le traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer du rein localisé ou en rémission après excision des métastases. [43]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                             | Grade |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Un traitement adjuvant par anti-angiogénique n'est pas recommandé après chirurgie d'un cancer du rein localisé.                                                                                                                                                             | Fort  |
| Un traitement adjuvant par pembrolizumab est à considérer chez les patients à risque intermédiaire et haut de récurrence après néphrectomie. Le bénéfice du traitement et ses effets secondaires potentiels doivent être discutés en RCP au cas par cas et avec le patient. | Fort  |
| Un traitement par pembrolizumab est recommandé après rémission complète obtenue par chirurgie des métastases survenant dans l'année qui suit une néphrectomie pour cancer du rein à cellules claires.                                                                       | Fort  |

**Tableau 3:** Recommandations de l'EAU du traitement néoadjuvant et adjuvant . [44]

| Recommandation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Indice de force |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Discuter des résultats contradictoires des essais ICI adjuvants disponibles avec les patients afin de faciliter la prise de décision partagée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fort            |
| Informers les patients du risque potentiel de surtraitement et d'effets secondaires liés au système immunitaire si un traitement adjuvant est envisagé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fort            |
| Proposer du pembrolizumab adjuvant aux patients atteints d'un CCRC, de préférence dans les 12 à 16 semaines suivant la néphrectomie, avec un risque de récurrence tel que défini dans l'essai Keynote-564 :<br>Risque moyen-élevé :<br>✓ pT2, grade 4 ou sarcomatoïde, N0, M0<br>✓ pT3, tout grade, N0, M0<br>Risque élevé :<br>✓ pT4, tout grade, N0, M0<br>✓ tout pT, n'importe quel grade, N+, M0<br>M1 aucun signe de maladie :<br>✓ Aucun signe de maladie après résection de sites oligométastatiques < 1 an de néphrectomie | Faible          |

### 1-1-3/ Molécules disponibles au Maroc :

-Le pembrolizumab

### 1-2/ Tumeurs rénales métastatiques :

Le cancer du rein métastatique, également connu sous le nom de carcinome avancé des cellules rénales (CCR), est une maladie grave et potentiellement mortelle qui touche des milliers de personnes dans le monde. Malgré des avancées significatives dans la prise en charge du CCR, les patients atteints d'une maladie avancée ou métastatique sont toujours confrontés à un mauvais pronostic et à des options de traitement limitées. Cependant, l'émergence récente de l'immunothérapie a offert un nouvel espoir aux patients atteints de CCR métastatique.

#### 1-2-1/ Études en cours ou validées :

**Tableau 4:** Comparaison des différents résultats des essais des inhibiteurs de points de contrôle dans le carcinome à cellules rénales métastatique. [14]

| <b>Trial</b>      | <b>Immunotherapy</b>     | <b>ORR</b> |
|-------------------|--------------------------|------------|
| CheckMate 025     | nivolumab                | 25%        |
| CheckMate 214     | nivolumab + ipilimumab   | 42%        |
| KEYNOTE-426       | Pembrolizumab + axitinib | 55.2%      |
| JAVELIN Renal 101 | Avelumab + axitinib      | 30 – 68%*  |

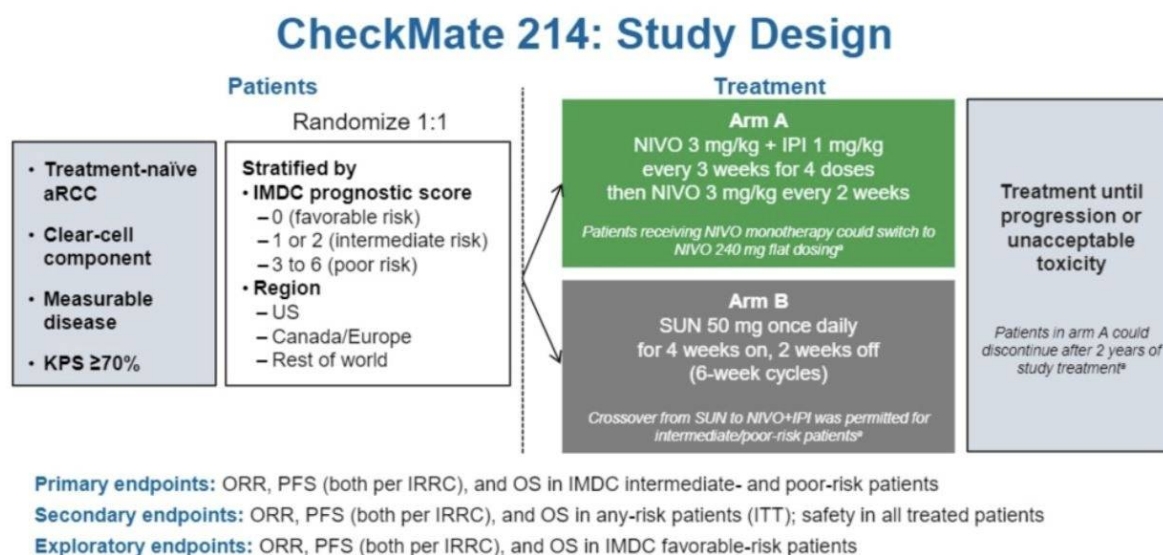
### **1-2-1-1/ Place du nivolumab et l'ipilimumab dans le carcinome a cellules rénales (CCR) avancé**

Un certain nombre d'essais cliniques ont été menés pour évaluer l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de points de contrôle dans le traitement du CCR métastatique. Les résultats de ces essais ont été prometteurs, montrant que les inhibiteurs de points de contrôle peuvent obtenir des réponses significatives et durables chez une proportion significative de patients.

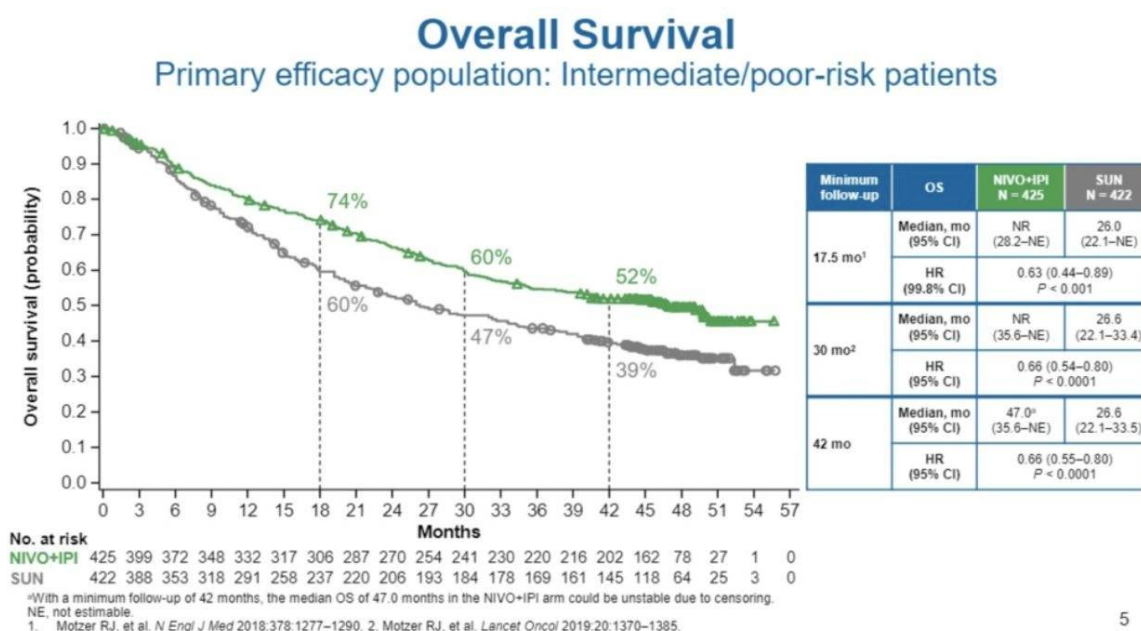
Par exemple, l'essai de phase III CheckMate 214 a révélé que l'association du nivolumab et de l'ipilimumab a conduit à une survie globale significativement plus élevée par rapport au sunitinib en tant que traitement de première ligne du CCR avancé.

Au total, 1096 patients ont été affectés au traitement par nivolumab plus ipilimumab (550 patients) ou par sunitinib (546 patients) ; 425 et 422, respectivement, présentaient un risque intermédiaire ou faible. Après un suivi médian de 25,2 mois chez les patients à risque intermédiaire et faible, le taux de survie globale à 18 mois était de 75 % avec le nivolumab plus ipilimumab et de 60 % avec le sunitinib ; la survie globale médiane n'a pas été atteinte avec le nivolumab plus ipilimumab contre 26,0 mois avec le sunitinib (rapport des risques de décès). Le taux de réponse objective était de 42% contre 27% et le taux de réponse complète était de 9% contre 1%. La survie médiane sans progression était de 11,6 mois et de 8,4 mois, respectivement. [46]





**Figure 19:** Étude CheckMate 214, comparant le nivolumab avec l’ipilimumab en association contre le sunitinib. [46]



**Figure 20:** Survie globale, chez les patients avec un risque intermédiaire/faible. [46]

### **1-2-1-2/ Place du pembrolizumab dans le carcinome a cellules rénales (CCR) avancé :**

Un essai de phase III CLEAR a comparé l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab à celles de l'everolimus chez des patients atteints de CCR avancé qui avaient progressé après avoir été traité par le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). L'étude a révélé que le pembrolizumab était associé à une survie sans progression et à un taux de réponse objective significativement plus élevés que l'évérolimus. Les résultats suggèrent que le pembrolizumab pourrait être une option thérapeutique de choix pour les patients atteints de CCR avancé qui ont progressé après un traitement antérieur.

Au total, 1069 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le lenvatinib plus pembrolizumab (355 patients), le lenvatinib plus everolimus (357) ou le sunitinib (357). La survie sans progression était plus longue avec le lenvatinib plus pembrolizumab qu'avec le sunitinib (médiane, 23,9 vs. 9,2 mois et était plus longue avec le lenvatinib plus évérolimus qu'avec le sunitinib (médiane, 14,7 vs. 9,2 mois). La survie globale était plus longue avec le lenvatinib plus pembrolizumab qu'avec le sunitinib n'était pas plus longue avec le lenvatinib plus everolimus qu'avec le sunitinib). [39]

L'essai Keynote-426 est un essai randomisé de phase 3 qui a évalué l'efficacité de l'association pembrolizumab-axitinib par rapport au sunitinib en tant que traitement de première ligne des CCR. Les résultats de cette étude ont été publiés en mars 2019 et ont été mis à jour en 2020. Initialement, avec un suivi médian de 12,8mois, un bénéfice de la combinaison sur la survie sans progression (15,1 vs 11,1mois) et le taux de réponse objective (59,3% vs 35,7%) a été rapporté. Une mise à jour de l'étude a été présentée à l'ASCO 2021 avec un suivi médian de 42,8 mois. La survie sans progression est restée inchangée (15,7

vs 11,1 mois.). La survie globale est toujours en faveur de l'association (45,7 vs. 40,1 mois). Le taux de réponse objective rapporté était de 60,4% pour l'association, dont 10% de réponses complètes (vs. 3,5% pour le sunitinib). [42]

**Tableau 5:** Association d'immunothérapie de première ligne dans le CCR métastatique [47] [46]

**TABLE 1:** Summary of Contemporary First-Line Immunotherapy Combination Therapies for Metastatic Clear Cell RCC

|                                        | CheckMate 214 <sup>28</sup>                 |                  | KEYNOTE-426 <sup>10</sup> |                  | JAVELIN Renal 101 <sup>11</sup>     |                  | CheckMate 9ER <sup>2</sup> |                  | CLEAR <sup>1</sup>      |                      |                  |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|---------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|-------------------------|----------------------|------------------|
|                                        | Nivo/Ipi<br>(n = 550)                       | Sun<br>(n = 546) | Pembro/Axi<br>(n = 432)   | Sun<br>(n = 429) | Ave/Axi<br>(n = 442)                | Sun<br>(n = 444) | Nivo/Cabo<br>(n = 323)     | Sun<br>(n = 328) | Len/Pembro<br>(n = 355) | Len/Eve<br>(n = 357) | Sun<br>(n = 357) |
| Primary endpoint                       | OS, PFS Int/poor <sup>a</sup>               |                  | OS, PFS ITT               |                  | PFS, OS PD-L1-positive <sup>†</sup> |                  | PFS ITT                    |                  | PFS ITT                 |                      |                  |
| Median follow-up                       | 55 mo                                       |                  | 30.6 mo                   |                  | 19.3 mo                             |                  | 18.1 mo                    |                  | 26.6 mo                 |                      |                  |
| mOS                                    | NR                                          | 38.4 mo          | NR                        | 35.7 mo          | NR                                  | NR               | NR                         | NR               | NR                      | NR                   | NR               |
| OS HR                                  | 0.69                                        |                  | 0.68                      |                  | 0.80                                |                  | 0.60                       |                  | 0.66                    |                      | 1.15             |
| 95% CI                                 | 0.59-0.81                                   |                  | 0.55-0.85                 |                  | 0.62-1.03                           |                  | 0.40-0.89                  |                  | 0.49-0.88               |                      | 0.88-1.50        |
| mPFS                                   | 12.2 mo                                     | 12.3 mo          | 15.4 mo                   | 11.1 mo          | 13.3 mo                             | 8.0 mo           | 16.6 mo                    | 8.3 mo           | 23.9 mo                 | 14.7 mo              | 9.2 mo           |
| PFS HR                                 | 0.89                                        |                  | 0.71                      |                  | 0.69                                |                  | 0.51                       |                  | 0.39                    |                      | 0.65             |
| 95% CI                                 | 0.76-1.05                                   |                  | 0.60-0.84                 |                  | 0.58-0.83                           |                  | 0.41-0.64                  |                  | 0.32-0.49               |                      | 0.53-0.80        |
| ORR                                    | 39.1%                                       | 32.4%            | 60%                       | 40%              | 52.5%                               | 27.3%            | 55.7%                      | 27.1%            | 71.0%                   | 53.5%                | 36.1%            |
| CR                                     | 10.7%                                       | 2.6%             | 9%                        | 3%               | 3.8%                                | 2.0%             | 8.0%                       | 4.6%             | 16.1%                   | 9.8%                 | 4.2%             |
| PR                                     | 28.4%                                       | 29.9%            | 51%                       | 37%              | 48.6%                               | 25.2%            | 47.7%                      | 22.6%            | 54.9%                   | 43.7%                | 31.9%            |
| PD                                     | 17.6%                                       | 14.1%            | 11%                       | 17%              | 12.4%                               | 19.4%            | 5.6%                       | 13.7%            | 5.4%                    | 7.3%                 | 14.0%            |
| Prognostic groups (fav/Int/poor)       | 23%/61%/17%                                 | 23%/61%/16%      | 32%/55%/13%               | 31%/57%/12%      | 21%/61%/16%                         | 22%/62%/16%      | 23%/58%/19%                | 22%/57%/21%      | 27%/64%/9%              | 28%/64%/9%           | 27%/64%/9%       |
| Dose reduction                         | NA                                          | NA               | NA                        | NA               | 42.2%                               | 42.6%            | 56.3%                      | 51.6%            | 69%                     | 73%                  | 50%              |
| Discontinue Rx, 1st drug/2nd drug/both | 22.7% (ie, for 1st drug, 2nd drug, or both) | 13.1%            | 21%/20%/7%                | 12%              | NA/NA/8%                            | 13%              | 6.6%/7.5%/5.6%             | 16.9%            | 26%/29%/13%             | 22%/25%/19%          | 14%              |
| % ≥ G3 TRAE                            | 48%                                         | 64%              | 67%                       | 62%              | 57%                                 | 56%              | 61%                        | 51%              | 72%                     | 73%                  | 59%              |

<sup>a</sup>The primary endpoint was OS and PFS in the intermediate- and poor-risk cohorts, but we used the ITT population and outcomes for comparison's sake.

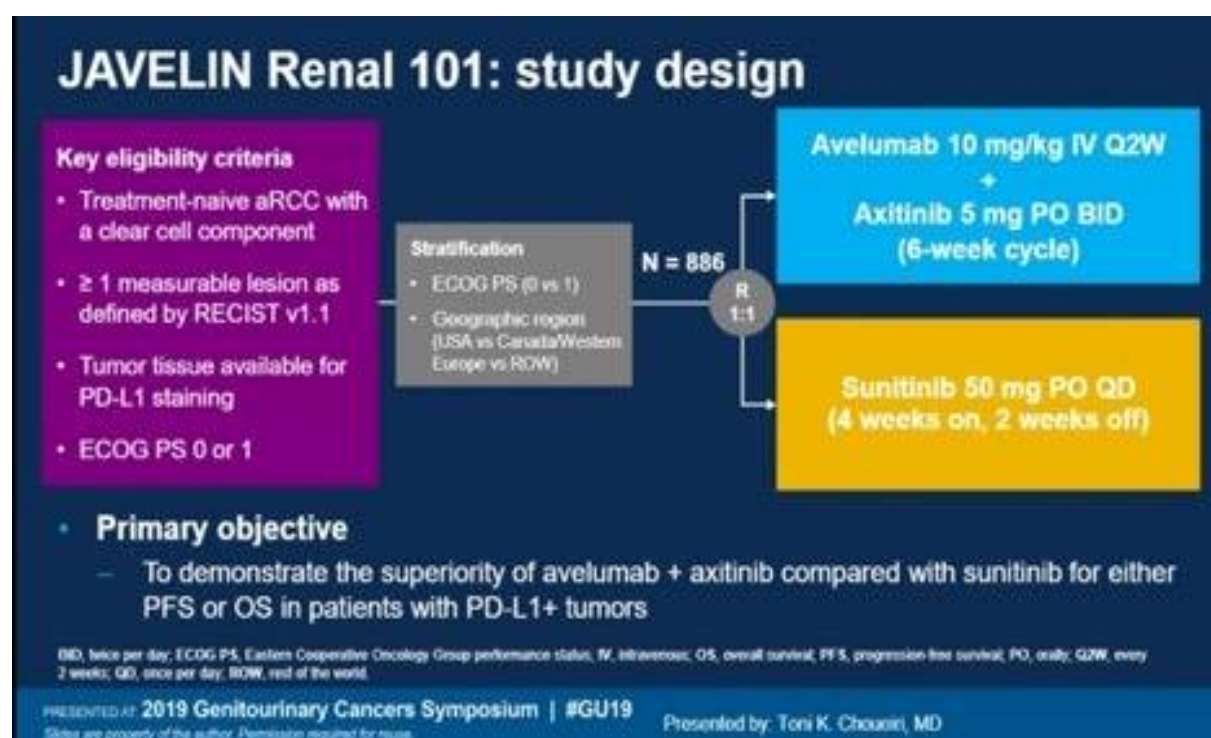
<sup>†</sup>The primary endpoint was OS and PFS in the PD-L1-positive cohort, but we used the ITT population and outcomes comparison's for sake.

Ave = avelumab; axi = axitinib; cabo = cabozantinib; CI = confidence interval; CR = complete response; fav = favorable; G3 = grade 3; HR = hazard ratio; int = intermediate; ipi = ipilimumab; ITT = intention-to-treat; len = lenvatinib; mo = months; mOS = median overall survival; n = total number; NA = not available; nivo = nivolumab; NR = not reached; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed death ligand 1; pembro = pembrolizumab; PFS = progression-free survival; PR = partial response; Rx = treatment; sun = sunitinib; TRAE = treatment-related adverse event.

### 1-2-1-3/ Place de l'avelumab dans le cancer du rein métastatique :

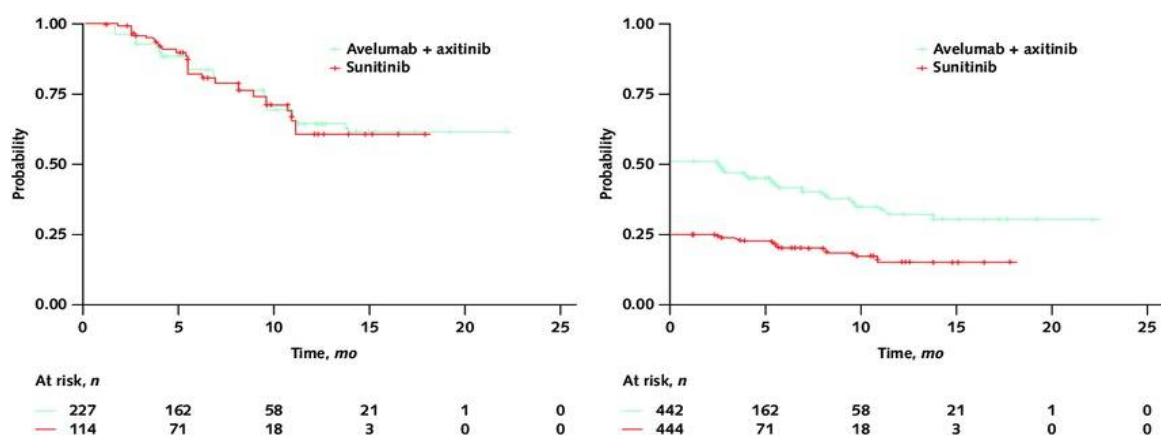
L'essai JAVELIN-Renal 101 est un essai randomisé de phase III qui a évalué l'efficacité de l'association avelumab-axitinib par rapport au sunitinib en tant que traitement de première ligne dans la prise en charge des CCR. La survie sans progression était plus significative pour l'association avelumab-axitinib dans la population PD-L1 positive et dans la population globale (13,3 contre 8,0 mois) . Dans la population globale, les taux de réponse objective et de réponse complète étaient respectivement de 52,5 % et de 3,8 % dans le groupe traité par l'association, contre 25,2 % et 2 % dans le groupe traité par le sunitinib.

L'association avelumab-axitinib ne dispose que de données préliminaires sur la survie globale. [42]



**Figure 21:** Étude JAVELIN Renal 101, comparant l'association avelumab et axitinib contre le sunitinib [42]





**Figure 22:** Survie globale de l'étude JAVELIN Renal 101 [42]

## 1-2-2/ Recommandations :

### 1-2-2-1/ EAU :

**Tableau 6:** Recommandation EAU des traitements systémiques dans le cancer à cellules claires métastatiques . [44]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                            | Indice de force |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b><i>Patients naïfs de traitement</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
| Offrir un traitement avec des combinaisons PD1 dans des centres expérimentés.                                                                                                                                                                                                              | Faible          |
| Proposer nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib ou lenvatinib plus pembrolizumab, ou nivolumab plus cabozantinib aux patients naïfs de traitement avec une maladie à risque IMDC à risque moyen ou faible.                                                                 | Fort            |
| Proposer pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab ou nivolumab plus cabozantinib aux patients naïfs de traitement présentant un risque favorable de DCIM.                                                                                                                | Faible          |
| Proposer le sunitinib ou le pazopanib aux patients naïfs de traitement présentant un risque favorable de DIM.                                                                                                                                                                              | Faible          |
| Proposer le sunitinib ou le pazopanib aux patients atteints de cc-mRCC naïfs de traitement présentant un risque de IMDC qui ne peuvent pas recevoir ou tolérer l'inhibition du point de contrôle immunitaire.                                                                              | Fort            |
| Les patients qui ne reçoivent pas les quatre doses complètes d'ipilimumab en raison de leur toxicité doivent continuer à prendre nivolumab en monothérapie, lorsque cela est sûr et faisable. Une nouvelle remise en question avec une thérapie combinée nécessite le soutien d'un expert. | Faible          |
| <b><i>Séquençage de la thérapie systémique</i></b>                                                                                                                                                                                                                                         |                 |
| Thérapie systémique séquentielle dans le traitement du CCRm.                                                                                                                                                                                                                               | Fort            |
| Proposer des inhibiteurs de la kinase VEGF-tyrosine comme traitement de deuxième intention aux patients réfractaires au nivolumab plus ipilimumab ou axitinib plus pembrolizumab ou cabozantinib plus nivolumab ou lenvatinib plus pembrolizumab.                                          | Faible          |
| Le séquençage de l'agent non utilisé comme traitement de deuxième intention (nivolumab ou cabozantinib) pour le traitement de troisième intention est recommandé.                                                                                                                          | Faible          |
| Proposer nivolumab ou cabozantinib aux patients ayant reçu seul un traitement ciblé de première intention par le VEGF.                                                                                                                                                                     | Fort            |

## 1-2-2-2/ NCCN :

**Tableau 7:** Traitement de première intention pour les carcinomes à cellules claires rénales. [45]

| TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION POUR L'HISTOLOGIE À CELLULES CLAIRES |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risque                                                                | Régimes préférés                                                                                                                                                                                                                                                         | Autres schémas recommandés                                                                                                                                                                 | Utile dans certaines circonstances                                                                                                                        |
| Favorable                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + pembrolizumab (catégorie 1)</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab (catégorie 1)</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab (catégorie 1)</li> </ul>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + avelumab</li> <li>• Cabozantinib (catégorie 2B)</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Active surveillance</li> <li>• Axitinib (catégorie 2B)</li> <li>• High-dose IL-2 (catégorie 2B)</li> </ul>       |
| Médiocre/intermédiaire                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + pembrolizumab (catégorie 1)</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab (catégorie 1)</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab (catégorie 1)</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab (catégorie 1)</li> <li>• Cabozantinib</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + avelumab</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib (catégorie 2B)</li> <li>• High-dose IL-2 (catégorie 3)</li> <li>• Temsirolimus (catégorie 3)</li> </ul> |

**Tableau 8:** Traitement ultérieur pour les carcinomes à cellules claires. [45]

| TRAITEMENT ULTÉRIEUR POUR L'HISTOLOGIE À CELLULES CLAIRES                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Régimes préférés                                                                                                                                     | Autres schémas recommandés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Utile dans certaines circonstances                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib (catégorie 1)</li> <li>• Lenvatinib + everolimus</li> <li>• Nivolumab (catégorie 1)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib (catégorie 1)</li> <li>• Axitinib + pembrolizumab</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Tivozanib (catégorie 1)</li> <li>• Axitinib + avelumab (catégorie 3)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus</li> <li>• Bevacizumab (catégorie 2B)</li> <li>• High-dose IL-2 for selected patients (catégorie 2B)</li> <li>• Sorafenib (catégorie 3)</li> <li>• Temsirolimus (catégorie 2B)</li> <li>• Belzutifan (catégorie 2B)</li> </ul> |

## 1-2-3/ Molécules disponibles au Maroc :

-Le pembrolizumab

## 2/ Place de l'immunothérapie dans le cancer de la vessie :

### 2-1/ Tumeurs vésicales non infiltrant le muscle :

#### 2-1-1/ Études en cours et validées :

#### 2-1-1-1/ Études et résultats des différentes souches de BCG et leur comparaison :

**Tableau 9:** Essais cliniques évaluant la survie sans récurrence après un traitement au BCG. [48]

| Author, Year    | n    | BCG Dose                                                                   | BCG Schedule                                                        | 1-Year Recurrence Events/Patients or % | Relative Risk of 1-Year Recurrence |
|-----------------|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| Lamm, 1985      | 60   | 120 mg intravesical Pasteur + 5 mg percutaneous                            | Weekly × 6 weeks                                                    | 3/6 BCG<br>4/6 no BCG                  | 0.75                               |
| Pinsky, 1985    | 88   | 120 mg intravesical Armand Frappier + 5 × 10 <sup>7</sup> CFU percutaneous | Weekly × 6 weeks                                                    | 27/41 BCG<br>39/43 no BCG              | 0.73                               |
| Yamamoto, 1990  | 44   | 80 mg Tokyo                                                                | Weekly × 6 weeks, every 2 weeks × 12 weeks, every month × 20 months | 4/20 BCG<br>13/20 no BCG               | 0.31                               |
| Pagano, 1991    | 189  | 75 mg intravesical Pasteur                                                 | Weekly × 6 weeks, monthly × 1 year, then quarterly × 1 year         | 6/43 BCG<br>31/39 no BCG               | 0.18                               |
| Melekos, 1990   | 100  | 150 mg intravesical Pasteur                                                | Weekly × 6 weeks, every 3 months × 2 years                          | 11/67 BCG<br>14/33 no BCG              | 0.38                               |
| Krege, 1996     | 337  | 120 mg Connaught                                                           | Weekly × 6 weeks, monthly × 4 months                                | 28/98 BCG<br>43/116 no BCG             | 0.78                               |
| Herr, 2011      | 816  | 50 mg TICE                                                                 | Weekly × 6, no maintenance                                          | 27%                                    | -                                  |
| Sfakianos, 2014 | 1021 | 50 mg TICE                                                                 | Weekly × 6, no maintenance                                          | 28%                                    | -                                  |
| Matulay, 2021   | 542  | 50 mg TICE                                                                 | Weekly × ≥5 induction plus ≥2 maintenance                           | 8%                                     | -                                  |

#### 2-1-1-2/ Place du BCG :

#### 2-1-1-2-1/ Survie sans récurrence :

La prise en charge actuelle des TVNIM implique une résection initiale complète par résection transurétrale de la tumeur de la vessie (RTUV) et une surveillance postopératoire par cystoscopie. Sans traitement complémentaire

après la résection, le cancer récidive chez 50 à 70 % des patients atteints de TVNIM, en particulier chez ceux qui présentent des tumeurs à haut risque, même après une résection apparemment complète des tumeurs vésicales. Le traitement adjuvant par BCG intravésical est la thérapie la plus efficace pour réduire le risque de récidive chez les patients atteints de TVNIM à risque intermédiaire et élevé.

Une étude ancienne a démontré une survie sans récidive à 5 ans de 80 % chez les patients traités par BCG intravésical en association avec une vaccination percutanée, contre seulement 48 % chez ceux qui n'ont pas reçu de BCG .

Dans cette étude, un test cutané PPD positif a permis de prédire la réponse au BCG intravésical. Un avantage similaire en termes de survie sans récidive chez les patients traités par le BCG a été observé dans une étude randomisée et contrôlée simultanée où les patients ont subi une RTUV seule ou suivie d'un BCG intravésical administré en six doses hebdomadaires.

L'avantage du BCG intravésical adjuvant pour réduire la récidive tumorale a été confirmé par plusieurs études ultérieures (tableau 9). Une analyse groupée et une revue Cochrane ont montré un avantage significatif du BCG dans la réduction de la probabilité de récidive de la maladie à 12 mois par rapport à la RTUV seule. En particulier dans les cas de maladie à haut risque, les patients traités par le BCG avaient une meilleure survie sans récidive que ceux traités par des agents chimiothérapeutiques intravésicaux, notamment le thiotépa, la doxorubicine, l'épirubicine et la mitomycine. À la suite de ces études marquantes, le BCG a été établi comme le traitement adjuvant standard pour le traitement du TVNIM. Les études rétrospectives contemporaines, qui intègrent



des pratiques cliniques plus standardisées, notamment l'institution d'une RTUV de re-stadification ainsi qu'une thérapie d'entretien par le BCG, continuent de soutenir l'utilisation de la thérapie adjuvante intravésicale par le BCG comme référence pour la gestion des TVNIM à haut risque (Tableau 9). [48]

### **2-1-1-2-2/ Rôle du traitement d'entretien par le BCG**

Le BCG peut être administré en deux phases distinctes : une phase d'induction initiale qui consiste généralement en six administrations hebdomadaires de BCG, et un traitement d'entretien ultérieur qui consiste en des administrations moins fréquentes de BCG. Plusieurs essais ont suggéré que l'amélioration de la SSP associée au BCG repose sur un traitement d'entretien adéquat. Un traitement d'induction complet de 6 semaines par le BCG entraîne un taux de survie sans récurrence de 25 à 74 %, tandis qu'un traitement d'entretien supplémentaire peut entraîner une réduction d'environ 28 % de la récurrence tumorale par rapport au traitement d'induction seul.

Le programme d'entretien actuel de trois semaines associé à l'essai SWOG 8507 (Southwest Oncology Group) a démontré que, par rapport au traitement d'induction standard, le traitement d'entretien par le BCG entraînait une durée médiane de survie sans récurrence deux fois plus longue dans le groupe de traitement d'entretien de trois semaines, avec une survie sans récurrence significativement plus longue. Dans la sous-population de patients atteints de carcinome in situ (CIS), la réponse complète à 6 mois chez les patients randomisés pour recevoir le traitement initial de 6 semaines par le BCG n'était que de 69 %, contre 84 % chez les patients randomisés pour recevoir le traitement d'entretien supplémentaire de 3 semaines. Chez ceux qui ont reçu le traitement d'entretien, la réponse complète est passée de 55 % à 3 mois à 84 % à

6 mois (64 % de réponse complète chez les patients en échec thérapeutique à 3 mois). Même sans BCG supplémentaire, 26% des patients présentant une maladie résiduelle à 3 mois dans le bras d'induction ont eu une réponse complète à 6 mois.

Notamment, des essais contrôlés randomisés portant sur des instillations trimestrielles, mensuelles et répétées de BCG toutes les 6 semaines n'ont pas permis de démontrer l'amélioration des résultats du traitement d'entretien par le BCG. L'absence d'une réponse à la dose associée au traitement d'entretien a conduit certains experts à remettre en question la valeur du traitement d'entretien par le BCG et à abandonner son utilisation. Herr et ses collègues ont démontré, dans une cohorte de 816 patients TVNIM à haut risque qui ont eu une réponse initiale au BCG d'induction et qui n'ont pas reçu de traitement d'entretien ultérieur, des résultats comparables à ceux des patients des essais dans lesquels le traitement d'entretien a été utilisé. Trente-deux pour cent des patients ont dû suivre un autre traitement par le BCG en cas de rechute de la maladie. Les conclusions de cette étude étaient que, dans un contexte de restadification appropriée et de résection complète de la maladie à haut risque, le traitement d'entretien par le BCG peut ne pas être nécessaire.

Dans une métaanalyse réalisée par Chen et ses collègues, le traitement d'entretien par le BCG a entraîné une réduction du risque relatif d'environ 21 % de la récurrence tumorale et de 33 % de la progression de la maladie par rapport au traitement d'induction seul. Sylvester et al. ont également démontré dans l'essai 30911 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) - qui comparait un traitement d'entretien de 3 semaines par le BCG à une chimiothérapie d'entretien de 3 semaines par l'épirubicine intravésicale - que

chez les patients présentant une maladie de stade Ta et T1 à risque intermédiaire et élevé, le BCG intravésical était supérieur au traitement d'entretien par l'épirubicine intravésicale. C'était le cas non seulement pour le délai avant la première récurrence, mais aussi pour le délai avant les métastases à distance, la survie globale et la survie spécifique à la maladie. Pour ces raisons, le traitement d'entretien par le BCG fait toujours partie des recommandations pour le traitement des TVNIM à risque intermédiaire et élevé. [48]

### **2-1-1-2-3/ Carcinome in situ: CIS**

En plus de son rôle dans la maladie papillaire, le BCG intravésical est le traitement standard généralement accepté pour le CIS. Bien que les taux précoces de guérison du CIS par le BCG soient élevés, l'histoire naturelle du traitement reflète généralement des taux élevés de récurrence et de progression . L'essai SWOG 8507 comparant le traitement d'induction seul au traitement d'induction et d'entretien a démontré non seulement le bénéfice du traitement d'entretien par le BCG mais aussi le potentiel d'un bénéfice différé du BCG dans le traitement du CIS. Ce groupe a préconisé d'attendre 6 mois avant d'évaluer la réponse au traitement par une nouvelle biopsie de la vessie. Cependant, les données à long terme sur les résultats cliniques du CIS après un traitement d'entretien font encore défaut, car la plupart des essais initiaux n'ont pas fait état de résultats avec le BCG spécifiques aux patients atteints de CIS. [48]

### 2-1-1-3/ Gestion des effets indésirables :

**Tableau 10:** Gestion des effets secondaires locaux dus au BCG. [49]

| Options de prise en charge des effets secondaires locaux (modifié à partir de l'International Bladder Cancer Group) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Les symptômes de la cystite</b>                                                                                  | Phénazopyridine, bromure de propanthéline ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                     | Si les symptômes s'améliorent en quelques jours : poursuivre les instillations.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                     | Si les symptômes persistent ou s'aggravent :<br>a. Reporter l'instillation<br>b. Effectuer une culture d'urine<br>c. Commencer un traitement antibiotique empirique                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                     | Si les symptômes persistent même avec un traitement antibiotique :<br>a. Avec culture positive : ajuster le traitement antibiotique en fonction de la sensibilité<br>b. Avec culture négative : quinolones et instillations anti-inflammatoires potentiellement analgésiques une fois par jour pendant 5 jours (répéter le cycle si nécessaire). |
|                                                                                                                     | Si les symptômes persistent : antituberculeux + corticostéroïdes.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                     | En l'absence de réponse au traitement et/ou de contraction de la vessie : cystectomie radicale.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Hématurie</b>                                                                                                    | Effectuer une culture d'urine pour exclure la cystite hémorragique si d'autres symptômes présentent.                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                     | Si l'hématurie persiste, effectuer une cystoscopie pour évaluer la présence d'une tumeur de la vessie.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Prostatite granulomateuse symptomatique</b>                                                                      | Symptômes rarement présents : effectuer une culture d'urine.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                     | Quinolones.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                     | Si les quinolones ne sont pas efficaces : isoniazide (300 mg/jour) et rifampicine (600 mg/jour) pendant 3 mois.                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                     | Arrêt du traitement intra vésical.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Épididymo-orchite</b>                                                                                            | Effectuer une culture d'urine et administrer des quinolones.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                     | Arrêt du traitement intra vésical.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                     | Orchidectomie en cas d'abcès ou d'absence de réponse au traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Tableau 11:** Gestion des effets secondaires systémiques dus au BCG. [49]

| Options de prise en charge des effets secondaires systémiques  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Malaise général, fièvre</b>                                 | Généralement résolutif en 48h, avec ou sans antipyrétiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Arthralgia and/or arthritis</b>                             | Complication rare et considérée comme réaction auto-immune.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                | Arthralgie : traitement par AINS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                | Arthrite réactionnelle : AINS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                | En cas d'absence de réponse ou de réponse partielle, prendre des corticostéroïdes, des quinolones à forte dose ou des antituberculeux.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Persistent high-grade fever (&gt; 38.5°C for &gt; 48 h)</b> | Arrêt définitif des instillations de BCG.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                | Évaluation immédiate : culture d'urine, analyses sanguines, radiographie pulmonaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                | Traitement rapide avec plus de deux agents antimicrobiens pendant l'évaluation diagnostique.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                | Consultation avec un spécialiste des maladies infectieuses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Septicémie par le BCG</b>                                   | Prévention : initier le BCG au moins 2 semaines après la résection transurétrale de la vessie (en l'absence de signes et symptômes d'hématurie).                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                | Arrêt du BCG.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | Pour les infections graves :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quinolones ou isoniazide, rifampicine et éthambutol à forte dose 1,2 g par jour pendant 6 mois.</li> <li>• Corticostéroïdes précoces à forte dose tant que les symptômes persistent.</li> <li>• Envisager un antibiotique empirique non spécifique pour couvrir les bactéries à Gram négatif et/ou <i>les entérocoques</i>.</li> </ul> |
| <b>Réactions allergiques</b>                                   | Antihistaminiques et anti-inflammatoires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                | Envisager des quinolones à forte dose ou de l'isoniazide et de la rifampicine pour les symptômes persistants.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | Retarder le traitement jusqu'à ce que les réactions disparaissent.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### 2-1-1-4/ Définition échec du BCG :

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chaque fois qu'un MIBC est détecté au cours du suivi.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Tumeur réfractaire au BCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1. Si T1 HG/G3 la tumeur est présente à 3 mois (LE : 3).                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2. Si Ta HG/G3 la tumeur est présente après 3 mois et/ou à 6 mois, soit après la réinduction ou le premier cycle d'entretien ; (LE : 4).                                                                                                                                                                                |
| 3. Si CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présente à 3 mois et persiste 6 mois après la réinduction ou le premier traitement d'entretien. Si les patients atteints de CIS présent à 3 mois, une séance supplémentaire de BCG peut obtenir une réponse complète dans > 50% des cas. (LE : 1b).                 |
| 4. Si HG tumeur apparaît pendant le traitement d'entretien par le BCG*.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Tumeur récurrente au BCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Récurrence de HG/G3) tumeur après l'entretien par le BCG, malgré une réponse initiale (LE : 3).                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tumeur non sensible au BCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Les tumeurs qui ne répondent pas au BCG comprennent toutes les tumeurs réfractaires au BCG et celles qui développent une récurrence de T1/Ta HG dans les 6 mois suivant la fin d'une exposition adéquate au BCG** ou qui développent un CIS dans les 12 mois de l'achèvement d'une exposition adéquate au BCG (LE : 4). |
| <b>Intolérance au BCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Effets secondaires graves qui empêchent l'instillation du BCG avant la fin du traitement.                                                                                                                                                                                                                               |

**Figure 23:** Définition de l'échec de la BCG thérapie selon EAU. [49]

### **2-1-1-5/ TVNIM et immunothérapie systémique :**

Des données prometteuses sur des cohortes de patients ne répondant pas au BCG et présentant un CIS seul ou concomitant à des tumeurs papillaires ont récemment été rapportées à la suite de nouvelles immunothérapies. Le pembrolizumab systémique a permis d'obtenir un taux de réponse complète de 40 % dans une étude prospective de phase II, qui s'est maintenu chez 48 % des patients jusqu'à 12 mois (n = 101), ce qui a conduit à l'approbation par la FDA du médicament étudié pour cette population de patients. [50]

### **2-2/ Tumeur de vessie infiltrant le muscle :**

Le carcinome urothélial (CU), la variante histologique la plus courante du cancer de la muqueuse urothéliale du bassinet du rein, de l'uretère, de la vessie ou de l'urètre, représente le sixième cancer le plus fréquent dans l'ensemble et le quatrième chez l'homme aux États-Unis (US). Le CU englobe un spectre clinique qui va de la maladie localisée non invasive sur le plan musculaire à la maladie avancée ou métastatique. Le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (TVNIM) est pris en charge par un traitement local comprenant une résection transurétrale de la tumeur de la vessie avec ou sans chimiothérapie intravésicale ou Bacillus Calmette-Guérin (BCG). La CU invasive sur le plan musculaire est biologiquement plus agressive mais potentiellement curable avec une chimiothérapie périopératoire à base de cisplatine et une cystectomie radicale ou une chimioradiothérapie trimodale épargnant la vessie.

### 2-2-1/ Études en cours ou validées :

**Tableau 12:** Comparaison des différents résultats des essais des inhibiteurs de points de contrôle dans le carcinome urothélial après un traitement à base de platine . [14]

| <b>Trial</b>  | <b>Immunothérapie</b> | <b>ORR</b> |
|---------------|-----------------------|------------|
| NCT01375842   | Atezolizumab          | 11–43%     |
| IMvigor210    | Atezolizumab          | 15%        |
| IMvigor211    | Atezolizumab          | 62%        |
| JAVELIN       | Avelumab              | 16%        |
| NCT01693562   | Darvalumab            | 17%        |
| CheckMate 032 | Nivolumab             | 24%        |
| CheckMate 275 | Nivolumab             | 16 – 28%   |
| KEYNOTE-012   | Pembrolizumab         | 26%        |
| KEYNOTE-045   | Pembrolizumab         | 21%        |



## 2-2-2/ Tumeurs de vessie infiltrant le muscle non métastatique :

### 2-2-2-1/ Études en cours ou validées :

Voir tableau (12) ci-dessus. [14]

### 2-2-2-2/ Recommandations :

#### 2-2-2-2-1/ EAU :

**Tableau 13et 14:** Recommandations EAU concernant la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle non métastatique. [55]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                          | Indice de force |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| S'ils sont admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, proposer une chimiothérapie combinée néoadjuvante à base de cisplatine aux patients atteints d'un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire (T2-T4a, cN0 M0). | Fort            |
| Ne pas offrir de NAC aux patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie combinée à base de cisplatine.                                                                                                                        | Fort            |
| N'offrir une immunothérapie néoadjuvante qu'aux patients dans le cadre d'un essai clinique.                                                                                                                                              | Fort            |

| Recommandations                                                                                                                                                                                       | Indice de force |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Proposer une chimiothérapie combinée adjuvante à base de cisplatine aux patients atteints d'une maladie pT3/4 et/ou pN+ si aucune chimiothérapie néoadjuvante n'a été administrée.                    | Fort            |
| Offrir le nivolumab adjuvant à certains patients atteints d'une maladie pT3/4 et/ou pN+ non admissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ou ayant refusé une telle chimiothérapie. | Faible          |

#### 2-2-2-2-2/ NCCN :

**Tableau 15:** Recommandations NCCN concernant la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle non métastatique. [56]

| Chimiothérapie néoadjuvante [préférée pour la vessie]                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Schéma thérapeutique préféré :</b><br>• DDMVAC (dose-dense méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) avec facteur de croissance en support pendant 3 à 6 cycles <sup>1,2</sup><br><b>Autres schémas thérapeutiques recommandés :</b><br>• Gemcitabine et cisplatine pendant 4 cycles <sup>3,4</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Traitement adjuvant                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Aucun traitement néoadjuvant antérieur à base de platine (pT3, pT4a, pN+)                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Schéma thérapeutique préféré :</b><br>• DDMVAC avec facteur de croissance en support pendant 3 à 6 cycles <sup>1,2</sup><br><b>Autres schémas thérapeutiques recommandés :</b><br>• Gemcitabine et cisplatine pendant 4 cycles <sup>3,4</sup><br>• Nivolumab <sup>5</sup> |
| Traitement néoadjuvant antérieur à base de platine (ypT2-ypT4a or ypN+)                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Autres schémas thérapeutiques recommandés :</b><br>• Nivolumab <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                               |



### 2-2-2-3/ Molécules disponibles au Maroc :

-Aucune molécule n'est disponible au Maroc.

### 2-2-3/ Tumeurs de vessie infiltrant le muscle métastatique :

#### 2-2-3-1/ Études en cours ou validées :

**Tableau 16:** Données des résultats cliniques du pembrolizumab dans le CU avancé. [51]

|                                  | Clinical trial                               | Phase | Overall survival                                                                                      | Objective response rate | Progression-free survival |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| First-line or subsequent therapy | KEYNOTE-012/<br><a href="#">NCT01848834</a>  | Ib    | N/A                                                                                                   | 27%                     | N/A                       |
| First-line, cisplatin-ineligible | KEYNOTE-052/<br><a href="#">NCT023354224</a> | II    | mOS not reached; at the 6-month analysis, survival was estimated at 67% using the Kaplan–Meier method | 29%                     | 2 months                  |
| Second-line, platinum-refractory | KEYNOTE-045/<br><a href="#">NCT02256436</a>  | III   | 10.3 months                                                                                           | 21.1%                   | 2.1 months                |

#### 2-2-3-1-1/ L'efficacité du pembrolizumab en tant que traitement de deuxième intention du carcinome urothélial avancé chez les patients précédemment traités par chimiothérapie à base de platine :

L'étude KEYNOTE-012 a été l'une des premières à démontrer l'efficacité clinique du pembrolizumab dans la carcinome urothélial avancé (CUa) dans le cadre d'un essai ouvert, multicohorte et de phase IB. Au total, 33 patients atteints de CU avancé ont été recrutés, et le taux de réponse rapide était de 27%, dont 11% ont obtenu une réponse complète (CR). L'étude a également démontré un profil de sécurité favorable, ce qui permet d'approfondir l'efficacité et le profil de toxicité du pembrolizumab dans le CU avancé dans des essais de phase II et III conduisant à de nouvelles normes de soins (Tableau 1). S'appuyant sur

les premières preuves d'activité et d'innocuité observées dans l'étude KEYNOTE-012, le pembrolizumab a été comparé à la chimiothérapie de deuxième intention dans un essai randomisé de phase III portant sur des patients atteints de CU avancé et présentant une maladie récurrente après une chimiothérapie contenant du platine ou en progression. Dans l'étude KEYNOTE-045, 542 participants ont été randomisés pour recevoir le pembrolizumab en monothérapie ou une chimiothérapie à agent unique (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine). Les critères d'évaluation co-primaires dans l'analyse en intention de traiter étaient la SG et la SSP médianes. Avec une période de suivi médiane de 14,1 mois, les auteurs ont analysé les résultats à la fois pour la population de l'étude dans son ensemble, ainsi que parmi le sous-ensemble de patients dont les tumeurs présentaient un score positif combiné PD-L1 (CPS)  $\geq 10\%$ . Pour l'ensemble de la population étudiée, la SG médiane dans le groupe pembrolizumab était de 10,3 mois contre 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie. En utilisant la méthode de Kaplan-Meier, la SG estimée à 12 mois était de 43,9 % chez les patients du groupe pembrolizumab contre 30,7 % dans le groupe chimiothérapie. Le pembrolizumab a également été associé à un bénéfice de survie par rapport à la chimiothérapie en monothérapie chez les patients dont les tumeurs présentaient un CPS PD-L1  $\geq 10\%$ , avec une SG médiane de 8,0 mois dans le groupe pembrolizumab contre 5,2 mois dans le groupe chimiothérapie.

De plus, lorsque le pembrolizumab a été comparé à chaque agent chimiothérapeutique individuellement, l'avantage en termes de survie a persisté. La survie sans progression médiane, rapportée à 2,1 mois, ne différait toutefois pas entre le groupe pembrolizumab et le groupe chimiothérapie, que ce soit pour

la population dans son ensemble ou pour les patients présentant un CPS PD-L1  $\geq 10$  %. Cependant, la réponse objective était significativement plus élevée dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie, soit 21,1 % contre 11,4 %. De plus, parmi les répondeurs, la durée de la réponse était significativement plus longue avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab et était de 4,3 mois dans le groupe chimiothérapie. Avec un suivi supplémentaire, le bénéfice de survie du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie s'est encore amélioré à un suivi médian de 2 ans.

Cet essai représente les données les plus solides sur l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle dans le cadre d'un traitement de deuxième intention après une polythérapie à base de platine pour le CU avancé. Dans un espace clinique dépourvu d'avancées thérapeutiques pendant plus de deux décennies, cinq inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de deuxième intention du CU avancé réfractaire au platine, avec des résultats similaires en termes d'efficacité et de sécurité pour chaque agent. Il s'agit de deux anticorps anti-PD-1, le pembrolizumab et le nivolumab, et de trois anticorps anti-PD-L1, l'atezolizumab, le durvalumab et l'avelumab. L'augmentation récente du nombre d'inhibiteurs de points de contrôle approuvés utilisés en deuxième intention après un traitement à base de platine reflète l'absence de traitements systémiques efficaces dans ce contexte clinique. [51]

### **2-2-3-1-2/ Traitement de première ligne pour les patients non éligibles au cisplatine**

Le pembrolizumab et l'atezolizumab peuvent être des alternatives pour les patients présentant une expression de PD-L1 et qui ne sont pas aptes à recevoir du cisplatine, bien que des essais randomisés n'aient montré aucune amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie. Le pembrolizumab et l'atezolizumab ont été approuvés en Europe pour une utilisation en première ligne chez les patients inaptes au cisplatine et présentant une expression de PD-L1 (niveau de preuve : 2). Les combinaisons de chimiothérapie et d'immunothérapie ne sont pas plus efficaces que la chimiothérapie seule. Les immunothérapies en monothérapie en comparaison avec les chimiothérapies ne sont pas supérieures en matière d'efficacité et ne doivent donc pas être prescrites chez ces patients. [52]

### **2-2-3-1-3/ Nivolumab dans le cancer urothélial avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base platine :**

Plusieurs études ont examiné l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer de la vessie métastatique. Le CheckMate 275 est un essai de phase 2 multicentrique, portant sur l'utilisation de nivolumab chez des patients atteints de cancer de la vessie métastatique qui avaient reçu une chimiothérapie à base de platine. Les résultats ont montré que le taux de réponse objective était de 19,6%, avec une durée médiane de réponse de 10,3 mois. La survie globale médiane était de 8,6 mois et la survie sans progression médiane était de 2,0 mois. Ces résultats ont conduit à l'approbation de la FDA des États-Unis pour l'utilisation de nivolumab chez les patients atteints de cancer de la vessie métastatique ayant reçu une chimiothérapie à base de platine. [53]

#### **2-2-3-1-4/ Atezolizumab dans le cancer urothélial avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de platine ou patients non éligibles a une chimiothérapie :**

L'essai IMvigor211 est un essai de phase 3 portant sur l'utilisation d'atezolizumab chez des patients atteints de cancer de la vessie métastatique qui avaient reçu une chimiothérapie à base de platine ou qui n'étaient pas éligibles pour une telle chimiothérapie. Les résultats ont montré que l'atezolizumab a prolongé la survie globale par rapport à la chimiothérapie à base de platine chez les patients atteints de cancer de la vessie métastatique qui présentaient une expression élevée du ligand PD-L1. La survie globale médiane était de 11,1 mois pour le groupe atezolizumab par rapport à 10,6 mois pour le groupe chimiothérapie. Le taux de réponse objective était également plus élevé dans le groupe atezolizumab que dans le groupe chimiothérapie chez les patients présentant une expression élevée du ligand PD-L1 (23% contre 11%). [54]

## 2-2-3-2/ Recommandation:

### 2-2-3-2-1/ EAU :

**Tableau 17:** Recommandation EAU dans les tumeurs de vessie infiltrant le muscle métastatique . [55]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Indice de force |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Traitement de première intention pour les patients adaptés au traitement par platine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| Utiliser une chimiothérapie combinée à composant contenant du cisplatine avec GC ou HD-MVAC.                                                                                                                                                                                                                                                                               | Fort            |
| Chez les patients inaptes au cisplatine mais aptes au carboplatine, utiliser l'association de carboplatine et de gemcitabine.                                                                                                                                                                                                                                              | Fort            |
| Chez les patients atteints d'une maladie stable, ou mieux, après une chimiothérapie de première intention à base de platine, utilisez un traitement d'entretien avec les inhibiteurs de PD-L1, avelumab.                                                                                                                                                                   | Fort            |
| <b>Traitement de première intention chez les patients inaptes à la chimiothérapie à base de platine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |
| Envisager des inhibiteurs du point de contrôle pembrolizumab ou atézolizumab en cas de PD-L1 à expression élevée.                                                                                                                                                                                                                                                          | Faible          |
| <b>Traitement de deuxième intention</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |
| Proposer le pembrolizumab, inhibiteur du point de contrôle, aux patients dont la progression progresse pendant ou après une chimiothérapie combinée à base de platine pour le traitement d'une maladie métastatique.                                                                                                                                                       | Fort            |
| <b>Traitement ultérieur après le platine et l'immunothérapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| Proposer un conjugué anticorps-médicament enfortumab vedotin en monothérapie aux patients atteints de colite ulcéreuse avancée ou métastatique prétraités au platine et immunothérapie.                                                                                                                                                                                    | Fort            |
| Offrir un traitement dans le cadre d'essais cliniques mettant à l'essai de nouveaux médicaments (p. ex. sacituzumab govitecan) ; ou, dans le cas de patients présentant des altérations <i>du FGFR3</i> , des inhibiteurs de la tyrosine kinase <i>FGFR</i> .                                                                                                              | Fort            |
| Évaluer les altérations génétiques <i>du FGFR2/3</i> pour l'utilisation potentielle de l'erdafitinib chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ont progressé après chimiothérapie à composant platine (y compris dans les 12 mois suivant l'administration néoadjuvante ou chimiothérapie adjuvante à composant platine). | Faible          |

GC = gemcitabine plus cisplatine; FGFR = fibroblast growth factor receptor; HD-MVAC = high-dose intensity methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatine.



## 2-2-3-2-2/ NCCN :

**Tableau 18et 19:** Recommandation NCCN de la prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle métastatique. [56]

| Traitement systémique de première intention pour la maladie localement avancée ou métastatique (stade IV) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cisplatine éligible                                                                                       | <p><b><u>Schéma thérapeutique préféré :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine et cisplatine<sup>4</sup> (catégorie 1) suivi d'un traitement d'entretien par avelumab (catégorie 1)<sup>a,11</sup></li> <li>DDMVAC avec des facteurs de croissance en support (catégorie 1)<sup>2,8</sup> suivi d'un traitement d'entretien par avelumab (catégorie 1)<sup>a,11</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cisplatine non éligible                                                                                   | <p><b><u>Schéma thérapeutique préféré :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine et carboplatine<sup>12</sup> suivi d'un traitement d'entretien par avelumab (catégorie 1)<sup>a,11</sup></li> <li>Pembrolizumab<sup>14</sup> (pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ne sont admissibles à aucune chimiothérapie à base de platine)</li> </ul> <p><b><u>Autres schémas thérapeutiques recommandés :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine<sup>15</sup></li> <li>Gemcitabine et paclitaxel<sup>16</sup></li> <li>Atezolizumab<sup>13</sup> (uniquement pour les patients dont les tumeurs expriment des PD-L1<sup>b</sup>) (catégorie 2B)</li> </ul> <p><b><u>Utile dans certaines circonstances :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ifosfamide, doxorubicine, et gemcitabine<sup>17</sup> (pour les patients ayant une bonne fonction rénale et un bon SP)</li> <li>Atezolizumab<sup>13</sup> (uniquement pour les patients qui ne sont admissibles à aucune chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression des PD-L1) (catégorie 3)</li> </ul> |

| Traitement systémique de deuxième intention pour la maladie localement avancée ou métastatique (stade IV) (chimiothérapie post-platine ou autre) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La participation à des essais cliniques de nouveaux agents est recommandée.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b><u>Schéma thérapeutique préféré :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab (catégorie 1 post-Platine)<sup>19</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                      | <p><b><u>Autres schémas thérapeutiques recommandés</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel<sup>25</sup> ou docetaxel<sup>26</sup></li> <li>Gemcitabine<sup>15</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                           |
| <p><b><u>Schémas thérapeutiques alternatifs préférés :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiteur du point de contrôle immunitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab<sup>20</sup></li> <li>Avelumab<sup>21,22</sup></li> </ul> </li> <li>Erdafitinib<sup>d,23</sup></li> <li>Enfortumab vedotin-ejfv<sup>e,24</sup></li> </ul> | <p><b><u>Utile dans certaines circonstances en fonction d'un traitement médical antérieur :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ifosfamide, doxorubicin et gemcitabine<sup>17</sup></li> <li>Gemcitabine et paclitaxel<sup>16</sup></li> <li>Gemcitabine et cisplatine<sup>4</sup></li> <li>DDMVAC avec facteur de croissance en support<sup>2</sup></li> </ul> |

| Traitement systémique de deuxième intention pour la maladie localement avancée ou métastatique (stade IV) (inhibiteur post-point de contrôle)                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La participation à des essais cliniques de nouveaux agents est recommandée.                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b><u>Schémas thérapeutiques préférés pour les cisplatine non éligible, naïf de chimiothérapie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfortumab vedotin-ejfv<sup>24</sup></li> <li>Gemcitabine/carboplatine</li> </ul>                               | <p><b><u>Autres schémas thérapeutiques recommandés</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erdafitinib<sup>d,23</sup></li> <li>Paclitaxel ou docetaxel<sup>26</sup></li> <li>Gemcitabine<sup>15</sup></li> </ul>                                  |
| <p><b><u>Schémas thérapeutiques préférés pour les cisplatine éligible, naïf de chimiothérapie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine and cisplatine<sup>4</sup></li> <li>DDMVAC avec facteur de croissance en support<sup>2</sup></li> </ul> | <p><b><u>Utile dans certaines circonstances en fonction d'un traitement médical antérieur</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ifosfamide, doxorubicin, et gemcitabine<sup>17</sup></li> <li>Gemcitabine et paclitaxel<sup>16</sup></li> </ul> |

## 2-2-3-3/ Molécules disponibles au Maroc :

-Le pembrolizumab

-L'atezolizumab

### **3/ Place de l'immunothérapie dans les tumeurs des voies excrétrices supérieures :**

Le carcinome urothélial du tractus supérieur (CUTS/TVES) est une tumeur maligne rare et agressive qui se développe dans le bassinet du rein ou l'uretère. Il peut se développer sporadiquement ou avoir une origine héréditaire, comme le syndrome de Lynch, causé par une déficience de la réparation des mésappariements de l'ADN, entraînant un phénotype d'instabilité des microsatellites. Selon les études de caractérisation moléculaire, le CUTS/TVES présente des profils mutationnels différents de ceux des carcinomes urothéliaux de la vessie.

Dans le cadre métastatique, la chimiothérapie systémique est extrapolée à partir des données recueillies dans le carcinome vésicale métastatique, car peu de données sont disponibles pour les tumeurs des voies excrétrices avancées. En effet, les schémas à base de cisplatine, tels que MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) ou GC (gemcitabine et cisplatine) sont restés le standard de soins en première ligne. En outre, une étude rétrospective récente a montré que la localisation de la tumeur primaire (voies supérieures vs voies inférieures) ne modifiait pas la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) chez les patients traités par chimiothérapie à base de platine pour un carcinome urothélial métastatique. Parmi les options thérapeutiques, on cite les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.



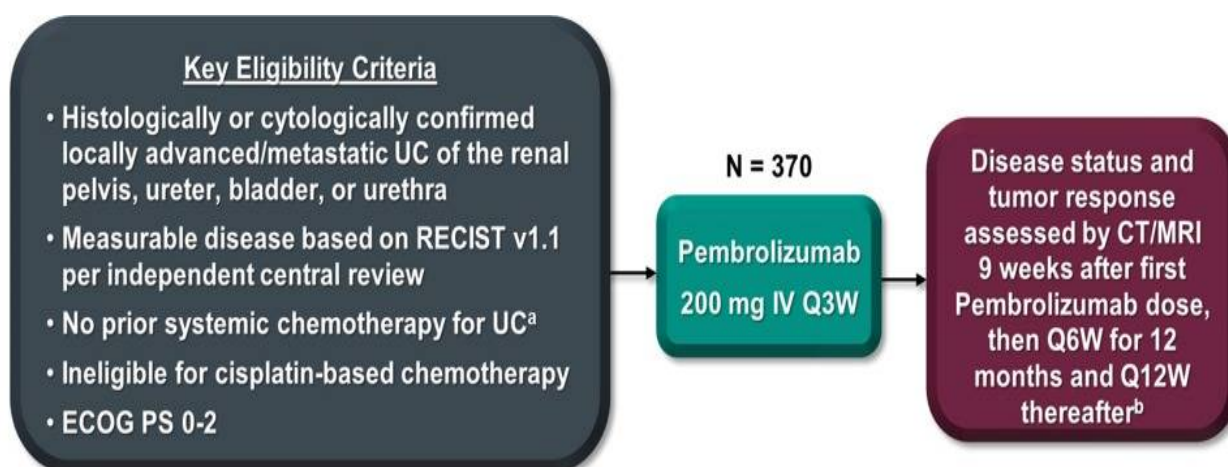
### 3-1/ Etudes en cours ou validées :

#### 3-1-1/ Place de Pembrolizumab et l'atezolizumab dans les tumeurs des VES:

L'atezolizumab et le pembrolizumab sont des alternatives chez les patients qui ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie au cisplatine et dont la tumeur exprime PDL1, mais le niveau de preuve est plus faible. [57] [58]

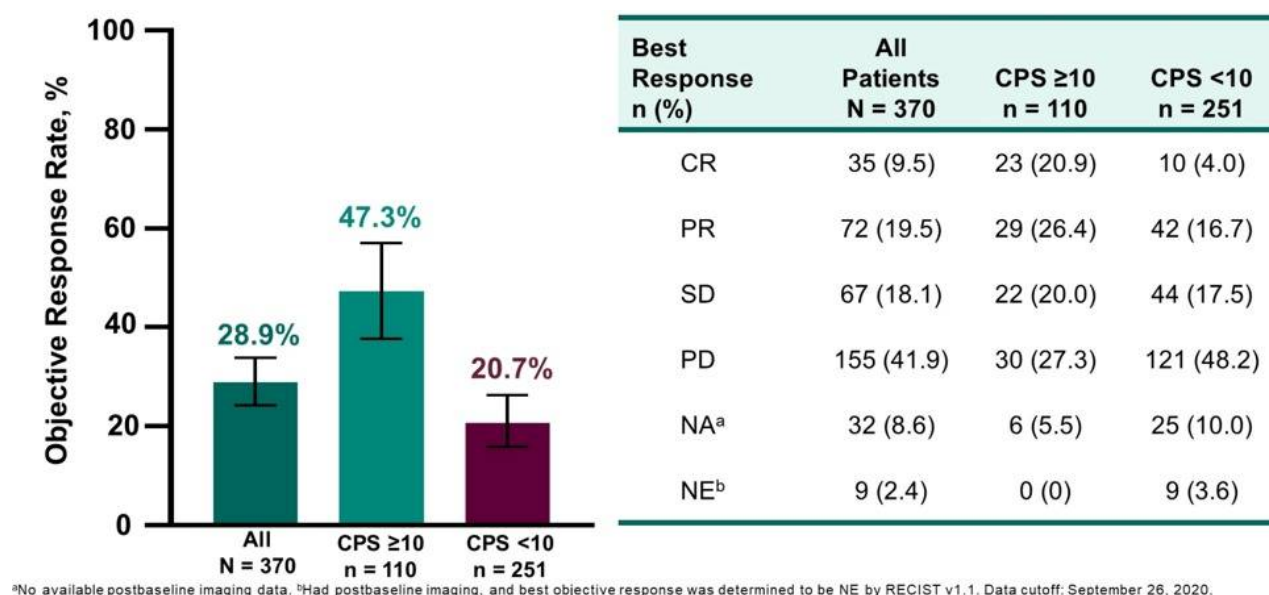
En cas de progression sous chimiothérapie à base de platine, le pembrolizumab est le traitement présentant le niveau de preuve le plus élevé (niveau de preuve : 1A). [59] .

L'atezolizumab peut être utilisé mais à un niveau de preuve plus faible (niveau de preuve : IIB) selon l'étude IMvigor 211 [54]



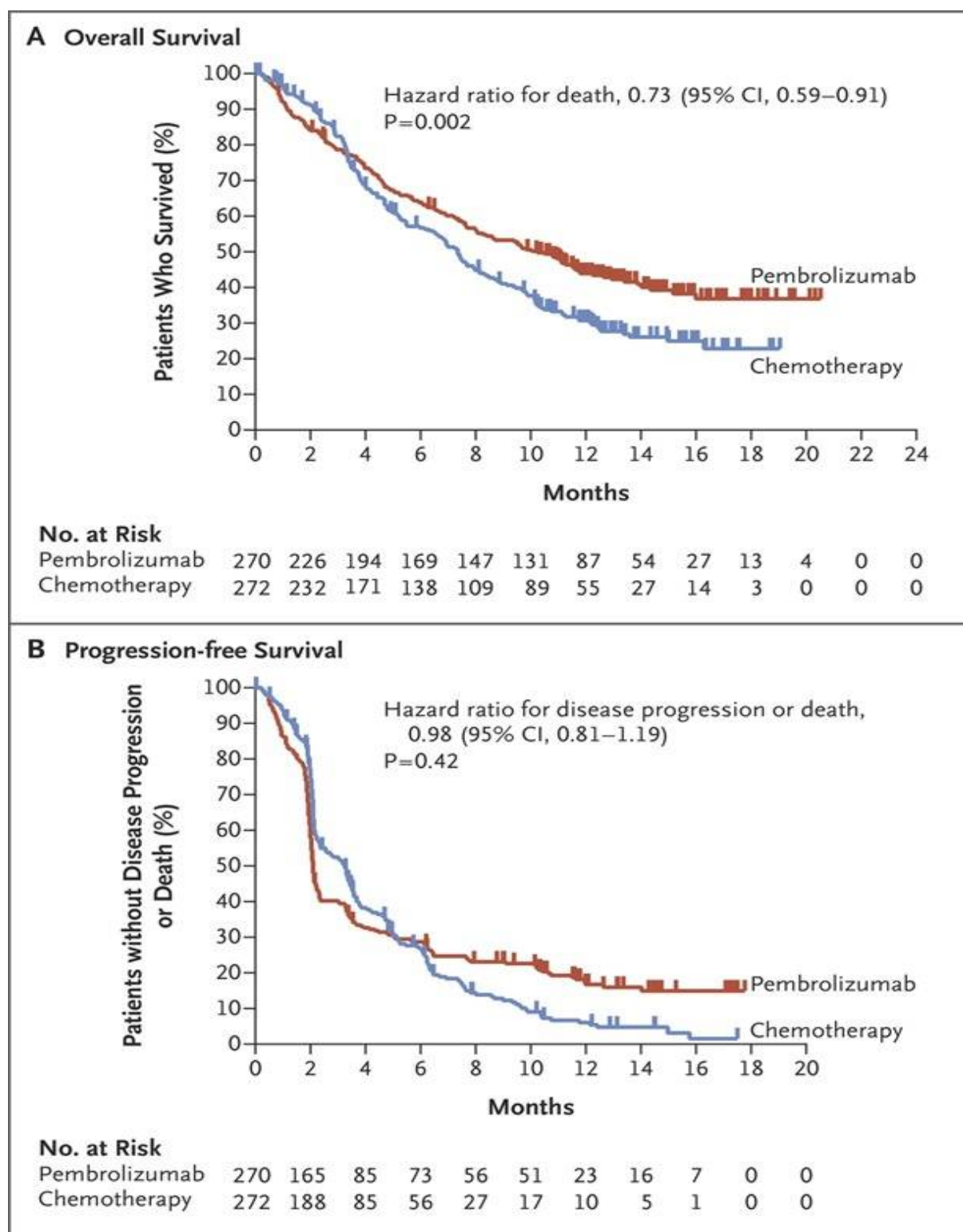
- Primary end point: confirmed ORR per RECIST v1.1 by independent radiology review
- Secondary end points: PFS and DOR per RECIST v1.1 by independent radiology review, OS, safety
- End points analyzed for the overall population, patients with PD-L1 CPS  $\geq 10$  and CPS  $< 10^c$

**Figure 24:** Étude Keynote 052 étudiant le bénéfice du pembrolizumab chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. [58]



**Figure 25:** Réponse objective de l'étude Keynote 052. [58]

Dans l'essai de phase III KEYNOTE-045, 542 patients atteints de carcinome urothélial ont été répartis aléatoirement entre le pembrolizumab ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur. Il y avait 14,1% de patients atteints de TVES dans le bras pembrolizumab contre 13,6% dans le bras chimiothérapie. Dans la population totale, la survie globale médiane était de 10,3 mois contre 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie. Néanmoins, sur la base de l'analyse des sous-groupes, un régime de chimiothérapie systémique avec un agent unique tel que le paclitaxel, le docétaxel ou la vinflunine pourrait toujours être proposé. [51]

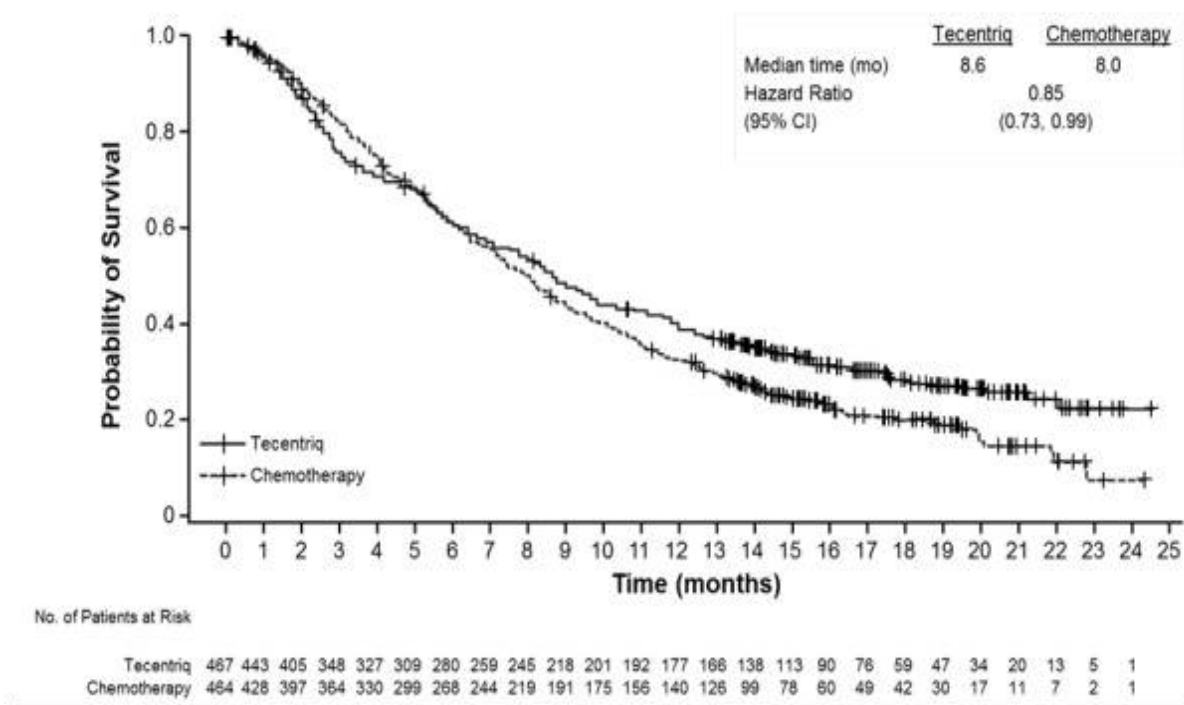


**Figure 26:** Survie globale et survie sans progression sous pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie. [51]

| <b>Efficacy endpoint</b>                       | <b>Atezolizumab<br/>(n = 467)</b> | <b>Chemotherapy<br/>(n = 464)</b> |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Primary efficacy endpoint</b>               |                                   |                                   |
| <b>OS*</b>                                     |                                   |                                   |
| No. of deaths (%)                              | 324 (69.4%)                       | 350 (75.4%)                       |
| Median time to events (months)                 | 8.6                               | 8.0                               |
| 95% CI                                         | 7.8, 9.6                          | 7.2, 8.6                          |
| Stratified <sup>†</sup> hazard ratio (95% CI)  | 0.85 (0.73, 0.99)                 |                                   |
| 12-month OS (%)**                              | 39.2%                             | 32.4%                             |
| <b>Secondary and exploratory endpoints</b>     |                                   |                                   |
| <b>Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)</b> |                                   |                                   |
| No. of events (%)                              | 407 (87.2%)                       | 410 (88.4%)                       |
| Median duration of PFS (months)                | 2.1                               | 4.0                               |
| 95% CI                                         | 2.1, 2.2                          | 3.4, 4.2                          |
| Stratified hazard ratio (95% CI)               | 1.10 (0.95, 1.26)                 |                                   |
| <b>Investigator-assessed ORR (RECIST v1.1)</b> | <b>n = 462</b>                    | <b>n = 461</b>                    |
| No. of confirmed responders (%)                | 62 (13.4%)                        | 62 (13.4%)                        |
| 95% CI                                         | 10.45, 16.87                      | 10.47, 16.91                      |
| No. of complete response (%)                   | 16 (3.5%)                         | 16 (3.5%)                         |
| No. of partial response (%)                    | 46 (10.0%)                        | 46 (10.0%)                        |
| No. of stable disease (%)                      | 92 (19.9%)                        | 162 (35.1%)                       |
| <b>Investigator-assessed DOR (RECIST v1.1)</b> | <b>n = 62</b>                     | <b>n = 62</b>                     |
| Median in months ***                           | 21.7                              | 7.4                               |
| 95% CI                                         | 13.0, 21.7                        | 6.1, 10.3                         |

CI = confidence interval; DOR = duration of response; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

**Figure 27:** Étude Imvigor 211, comparant l'atezolizumab à la chimiothérapie chez les patients progressant sous chimiothérapie à base de cisplatine. [54]



**Figure 28:** Survie globale , résultat de l'étude Imvigor 211. [54]

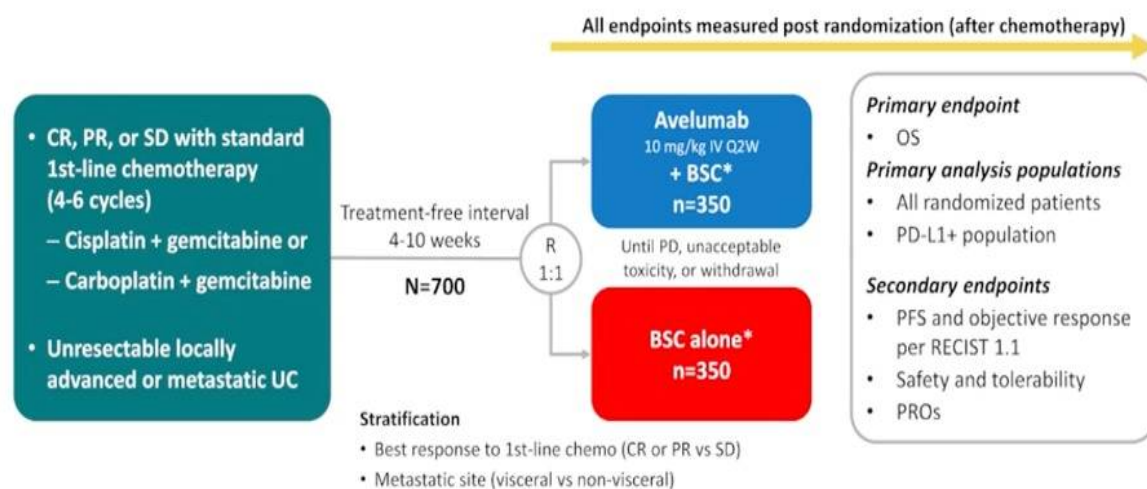
### 3-1-2/ Place de l'Avelumab dans les tumeurs des VES :

L'avelumab est le standard en tant que traitement d'entretien de première intention pour les patients ayant répondu à une chimiothérapie à base de platine.

L'essai JAVELIN-100 est un essai de phase III randomisé et contrôlé comparant l'avelumab à un placebo comme traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine en première ligne pour les patients atteints de carcinome urothélial métastatique. Un total de 700 patients ont été randomisés, 30,3 % contre 23,1 % des patients atteints d'une tumeur des voies excrétrices supérieures étaient, respectivement, dans le bras avelumab et placebo. La survie globale médiane était significativement plus longue dans le bras avelumab, 21,4 contre 14,3. [60]



## JAVELIN Bladder 100 study design (NCT02603432)



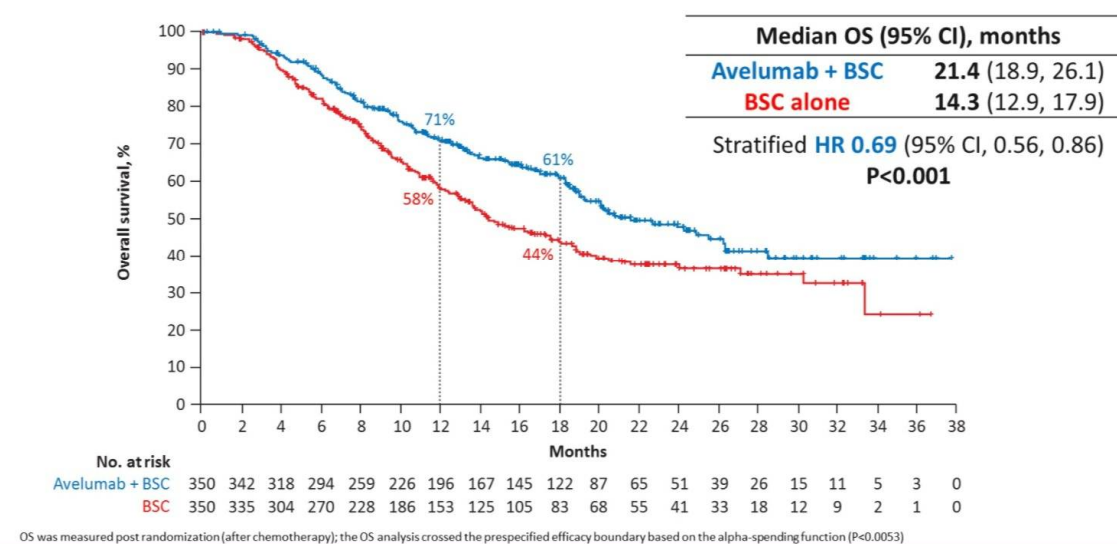
PD-L1+ status was defined as PD-L1 expression in ≥25% of tumor cells or in ≥25% or 100% of tumor-associated immune cells if the percentage of immune cells was >1% or ≤1%, respectively, using the Ventana SP263 assay; 358 patients (51%) had a PD-L1-positive tumor

BSC, best supportive care; CR, complete response; IV, intravenous; PR, partial response; PRO, patient reported outcome; Q2W, every 2 weeks; R, randomization; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD, stable disease

\*BSC (eg, antibiotics, nutritional support, hydration, or pain management) was administered per local practice based on patient needs and clinical judgment; other systemic antitumor therapy was not permitted, but palliative local radiotherapy for isolated lesions was acceptable

**Figure 29:** Étude JAVELIN Bladder 100 montrant l'efficacité de l'avelumab dans le traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine. [60]

### OS in the overall population



PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20

PRESENTED BY: Thomas Powles, MD

8

**Figure 30:** Survie globale de l'étude JAVELIN Bladder 100 [60]

## 3-2/ Recommandations :

### 3-2-1/ EAU :

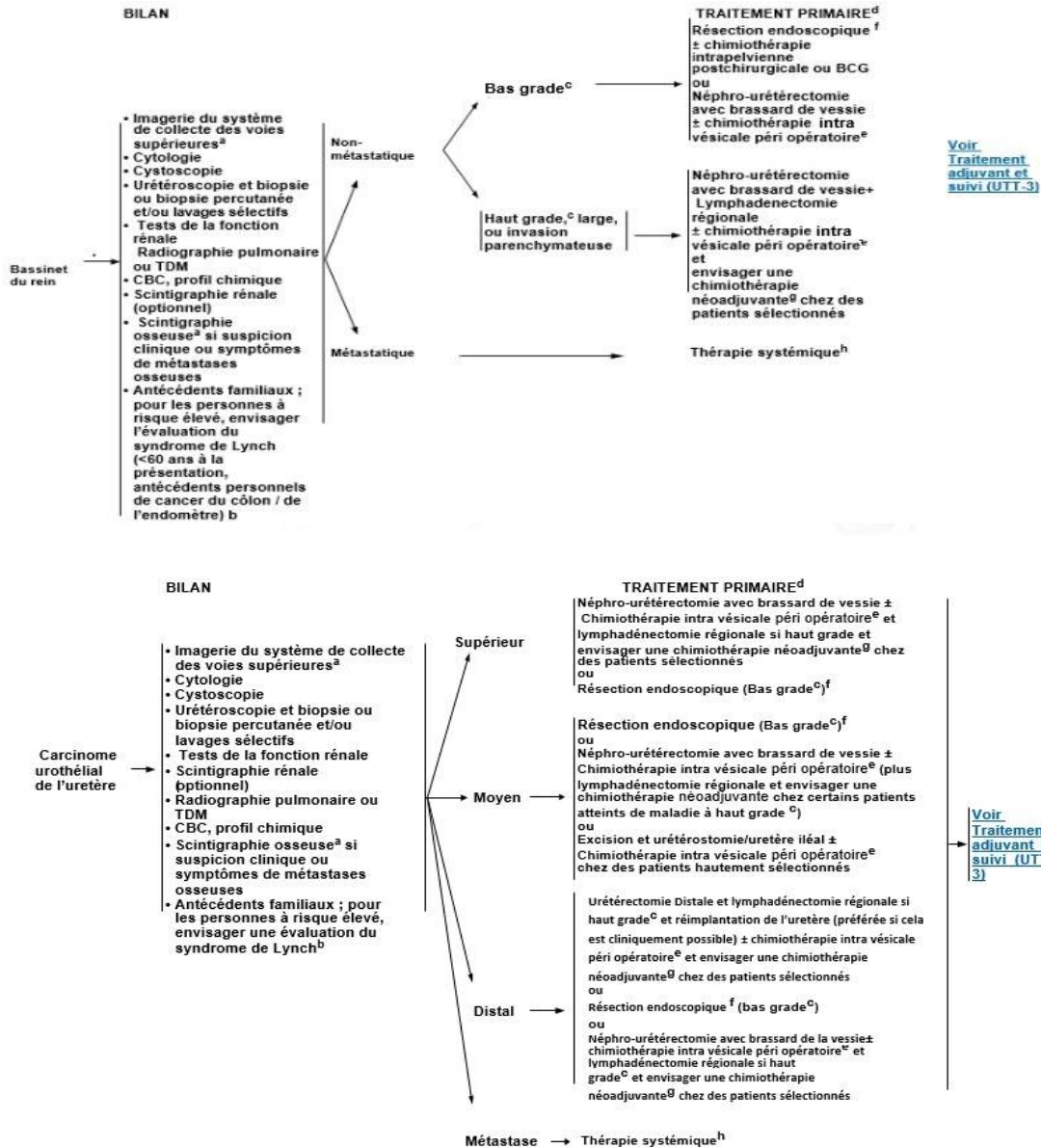
**Tableau 20 et 21:** Recommandation EAU concernant la prise en charge des TVES non métastatique (tableau 20) et métastatique (tableau 21). [62]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                        | Indice de force |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Effectuer une néphro-urétérectomie radicale (RNU) chez les patients atteints d'un carcinome urothélial des voies supérieures (UTUC) non métastatique à haut risque.                                                                                                    | Fort            |
| Effectuer une RNU ouverte dans une UTUC non confinée à un organe.                                                                                                                                                                                                      | Faible          |
| Effectuer une lymphadénectomie basée sur un modèle chez les patients atteints d'UTUC non métastatique à haut risque.                                                                                                                                                   | Faible          |
| Proposer une chimiothérapie adjuvante à base de platine après RNU aux patients atteints de pT2-T4 et/ou maladie pN+.                                                                                                                                                   | Fort            |
| Administer une instillation postopératoire de chimiothérapie dans la vessie pour baisser le taux de récurrence intravésicale.                                                                                                                                          | Fort            |
| Discuter du nivolumab adjuvant avec les patients inaptes à recevoir ou qui ont refusé une chimiothérapie adjuvante à base de platine pour > maladie pT3 et/ou pN+ après une ARN seule ou ≥ pT2 et/ou maladie ypN+ après chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'une RNU. | Faible          |
| Proposer une urétérectomie distale à certains patients atteints de tumeurs à risque élevé limité à l'uretère distal.                                                                                                                                                   | Faible          |
| Offrir une prise en charge économe des reins aux patients à haut risque avec indication impérative sur un cas au cas par cas, en consultation avec le patient.                                                                                                         | Fort            |

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                       | Indice de force |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Traitement de première intention pour les patients éligibles au platine</b>                                                                                                                                                                                                        |                 |
| Offrir une chimiothérapie combinée au platine aux patients éligibles au platine.                                                                                                                                                                                                      | Fort            |
| Proposer une chimiothérapie à base de cisplatine avec gemcitabine/cisplatine ou HD-MVAC aux patients éligibles au cisplatine.                                                                                                                                                         | Fort            |
| Offrir l'avelumab d'entretien aux patients qui n'ont pas eu de progression de la maladie après 4 à 6 cycles de gemcitabine plus cisplatine/carboplatine.                                                                                                                              | Fort            |
| <b>Traitement de première intention chez les patients non éligibles au cisplatine ou au carboplatine</b>                                                                                                                                                                              |                 |
| Offrir une chimiothérapie à la gemcitabine/carboplatine aux patients non éligibles au cisplatine.                                                                                                                                                                                     | Fort            |
| Offrir des inhibiteurs du point de contrôle pembrolizumab ou atézolizumab aux patients avec des tumeurs PD-L1 positive.                                                                                                                                                               | Faible          |
| <b>Traitement de deuxième intention</b>                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| Proposer un inhibiteur du point de contrôle (pembrolizumab) aux patients dont la maladie progresse pendant ou après une chimiothérapie combinée à base de platine pour la maladie métastatique.                                                                                       | Fort            |
| Offrir enfortumab vedotin aux patients précédemment traités par chimiothérapie contenant du platine et dont la maladie a progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1.                                                                                 | Fort            |
| N'offrir la vinflunine aux patients atteints d'une maladie métastatique comme traitement de deuxième intention que si l'immunothérapie ou la chimiothérapie combinée n'est pas réalisable. Alternativement, offrir vinflunine comme traitement de troisième ou de dernière intention. | Fort            |
| Proposer l'erdafitinib comme traitement de ligne subséquente aux patients réfractaires au platine avec l'altération génomique <i>FGFR</i> . ( <i>FGFR2/3</i> mutations ou <i>FGFR3</i> fusions).                                                                                      | Faible          |
| Proposer une néphro-urétérectomie comme traitement palliatif aux patients symptomatiques atteints de tumeurs localement avancées résécables.                                                                                                                                          | Faible          |

### 3-2-2/ NCCN :

**Tableau 22 et 23:** Recommandation NCCN concernant la prise en charge des TVES au niveau pyélique (tableau 22) et urétérale (tableau 23). [63]



### 3-3/ Molécules disponibles au Maroc :

-Le pembrolizumab

-L'atezolizumab



## **4/ Place de l'immunothérapie dans le cancer de la prostate métastatique :**

### **4-1/ Études en cours et validées :**

Ces dernières années, le développement du blocage des points de contrôle immunitaires, des anticorps ciblant les tumeurs et des vaccins anticancéreux a eu un impact majeur sur le traitement des tumeurs solides, suscitant l'enthousiasme que certains d'entre eux puissent être efficaces dans le cancer de la prostate.

En 2010, Sipuleucel-T, un vaccin anticancéreux personnalisé qui cible la phosphatase acide prostatique (PAP), est devenu la première immunothérapie approuvée par la FDA pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration CPRCm. Le succès de Sipuleucel-T a suscité une multitude d'essais cliniques de divers vaccins ciblant d'autres antigènes associés à la prostate, tels que l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) et l'antigène spécifique de la prostate (PSA). La principale approche d'immunothérapie actuellement en clinique fait appel aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, qui ont été approuvés pour le traitement d'une série de tumeurs malignes solides. Malheureusement, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires n'ont pas eu autant de succès chez les patients atteints de CPRCm (Tableau 6). Le seul inhibiteur de point de contrôle approuvé pour le traitement du CPRCm est le pembrolizumab, qui peut être utilisé chez les patients dont les tumeurs présentent une instabilité des microsatellites (IMS). Malheureusement, ces patients sont rares et représentent moins de 5% de la population totale des hommes atteints de CPRCm. [64]

**Tableau 24:** Comparaisons des différents résultats des essais des inhibiteurs des points de contrôle dans le cancer de la prostate métastatique. [14]

| <b>Trial</b>  | <b>Immunotherapy</b>   | <b>OS (months)</b>  |
|---------------|------------------------|---------------------|
| IMPACT        | Sipuleucel-T           | 4.1                 |
| KEYNOTE-028   | pembrolizumab          | 8.0                 |
| CA184-043     | ipilimumab             | 6.5 – 22.7 *        |
| CA184-095     | ipilimumab             | 28.7                |
| CheckMate 650 | Nivolumab + ipilimumab | <i>Accumulating</i> |

#### **4-1-1/ Vaccins : Sipuleucel-T**

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules dendritiques matures, activées in vitro par une protéine de fusion (PA2024). Une étude randomisée contre placebo ayant inclus 512 patients atteints de CPRCm a permis une augmentation significative de la survie globale (de 4,1 mois) chez des patients préalablement traités ou non par chimiothérapie et sans métastases viscérales. Les patients inclus dans cette étude avaient majoritairement un score ISUP  $\leq 2$  et une prédominance de la maladie osseuse, ce qui indique des formes à pronostic favorables. [65]

**Tableau 25: L'immunothérapie dans le cancer de la prostate [64]**

| Sélection d'essais cliniques achevés sur l'immunothérapie dans le cancer de la prostate Essais achevés |       |                                                 |                              |                                                             |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Agent                                                                                                  | Phase | Admissibilité                                   | Inscription                  | Résultat                                                    | Identification du procès |
| <b>Immunothérapie combinée</b>                                                                         |       |                                                 |                              |                                                             |                          |
| Ipilimumab + GVAX                                                                                      | I     | mCRPC                                           |                              | 28 Fin anticipée                                            | NCT01510288              |
| <b>Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire</b>                                                   |       |                                                 |                              |                                                             |                          |
| Ipilimumab                                                                                             | III   | CPCRM n'ayant jamais reçu de chimiothérapie     |                              | 837 N'a pas réussi à améliorer la survie globale            | NCT01057810              |
| Ipilimumab                                                                                             | III   | Patients atteints de CPCRM après radiothérapie  |                              | 998 N'a pas réussi à améliorer la survie globale            | NCT00861614              |
| Nivolumab                                                                                              | Ib    | Mélanome avancé, NSCLC, CRPC, RCC ou CRC.       | 17 patients atteints de CRPC | Aucune réponse objective observée                           | NCT00730639              |
| <b>Vaccins</b>                                                                                         |       |                                                 |                              |                                                             |                          |
| Sipuleucel-T                                                                                           | III   | mCRPC                                           |                              | 512 Approbation de la FDA pour le traitement du mCRPC       | NCT00065442              |
| Sipuleucel-T + ADT                                                                                     | II    | Cancer de la prostate non métastatique          |                              | 68 La séquence du traitement affecte la réponse immunitaire | NCT01431391              |
| PROSTVAC-V/F ± GM-CSF                                                                                  | III   | mCRPC                                           |                              | 1298 Échec de l'amélioration de l'OS                        | NCT01322490              |
| GVAX + docétaxel versus docétaxel + prednisone                                                         | III   | mCRPC                                           |                              | 408 Fin anticipée                                           | NCT00133224              |
| GVAX contre docétaxel + prednisone                                                                     | III   | mCRPC                                           |                              | 626 Fin anticipée                                           | NCT00089856              |
| <b>Anticorps antitumoraux</b>                                                                          |       |                                                 |                              |                                                             |                          |
| J591 + IL-2                                                                                            | II    | Cancer de la prostate métastatique ou récurrent |                              | 23 Légère réponse du PSA observée                           | NCT00040586              |
| 177Lu-J591                                                                                             | I     | mCRPC                                           |                              | 47 Efficace pour le ciblage, 66% SD, 8% PR                  | NCT00195039              |
| PSMA ADC                                                                                               | II    | mCRPC                                           |                              | 119 61% SD, 13% PR                                          | NCT01695044              |

*mCRPC* cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, *NSCLC* cancer du poumon non à petites cellules, *CRPC* cancer de la prostate résistant à la castration, *CSPC* cancer de la prostate sensible à la castration, *RCC* carcinome des cellules rénales,

*CRC* cancer colorectal, *ADT* androgen deprivation therapy, *PSA* antigène spécifique de la prostate, *SD* maladie stable, *PR* réponse partielle, *FDA* U.S. Food and Drug Administration

## **4-1-2/ Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires :**

### **4-1-2-1/ Anticorps anti-CTLA4: Ipilimumab (Ipi)**

Deux études de phase III chez des patients ayant un CPRCm ont permis d'étudier l'intérêt de l'ipilimumab:

-La première en post-docétaxel suivant une séance de radiothérapie de 8 Gy sur une métastase afin de favoriser le relargage d'antigènes tumoraux l'autre en pré-docétaxel chez des patients ayant un cancer peu ou pas symptomatique . Aucun bénéfice en ce qui concerne la survie globale n'a été constaté lors de ces 2 essais. Malgré un bénéfice à long terme dans un sous-groupe de patients sans métastases viscérales et peu symptomatiques, le développement des anti CTLA-4 en monothérapie n'est pas poursuivi. [66]

Un essai précoce de l'ipilimumab dans le traitement du cancer de la prostate a confirmé le même profil de toxicité que celui observé dans d'autres cancers, et 2 patients sur 12 ont présenté une diminution de >50% du PSA. Une étude de phase II a recruté 29 patients, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et ayant déjà été traités, pour une thérapie basée sur l'ipi et une éventuelle radiothérapie de métastases osseuses isolées. Cinq patients ont vu leur taux de PSA baisser de plus de 50 %, avec un profil de toxicité similaire. Une étude intéressante sur l'homme a porté sur 14 patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et traités par une dose unique de 3 mg/kg d'ipi ; l'anticorps en dose unique s'est avéré assez sûr et bien toléré, mais seuls 2 des 14 patients ont connu des baisses de PSA supérieures à 50 %. Un essai de phase III a recruté des patients présentant au moins une métastase osseuse qui, après radiothérapie, ont vu leur maladie progresser. après un traitement par docétaxel ; 399 hommes ont reçu l'ipi à la dose de 10 mg/kg toutes les trois semaines pendant un maximum

de 4 cycles, et 400 autres hommes ont reçu un placebo. Après cette période, les patients dont la maladie n'a pas progressé ont continué à recevoir ipi ou un placebo à la même dose tous les trois mois jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou le décès. Aucune bénéfice significative entre les deux groupes n'ait été constatée concernant la SG, une preuve importante d'efficacité a été apportée dans le groupe ipi, qui a connu une survie sans progression (SSP) significativement améliorée et un taux de PSA amélioré. Ces résultats suggèrent que l'ipi peut être spécifiquement utile pour les patients qui présentent les caractéristiques pronostiques les plus favorables et, en particulier, l'absence de métastases viscérales et une concentration d'hémoglobine d'au moins 11,0 g/L. [66]

Un rapport de cas sur deux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration a abouti aux mêmes résultats. Le premier patient a reçu une radiothérapie à fraction unique (8 Gy délivrés aux vertèbres, T8 à T11) le jour précédant l'ipi intraveineux (10 mg/kg toutes les 3 semaines). Le taux initial de PSA était de 118 ng/ml, le taux de phosphatase alcaline sérique était 2,02 fois supérieur à la limite supérieure de la normale et le taux d'hémoglobine était de 12,9 g/l. Après 5 mois de traitement par ipi, le patient a pu arrêter l'administration de médicaments opioïdes pour les douleurs osseuses dues aux métastases. Entre-temps, son taux de PSA a diminué (inférieur à 0,05 ng/ml). Après 3 mois, il présentait une diminution de la captation du traceur dans les métastases osseuses et aucune captation pathologique n'était détectable sur les scintigraphies osseuses suivantes, ni sur la dernière scintigraphie osseuse réalisée 48 mois après le début du traitement par ipi.

Le deuxième patient avait également un PSA indétectable et aucune progression du cancer. Un essai de phase I avec escalade de dose a été réalisé avec un traitement par ipi avec une dose fixe de GVAX chez 12 patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non traités auparavant.. Il est intéressant de noter qu'à la dose de 3,0 mg/kg, l'ipi en association avec le GVAX a été bien toléré et sûr. [66]

Dans une étude en cours, randomisée, ouverte [NCT01530984] chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, traités par ipi avec ou sans GM-CSF, les résultats primaires étaient d'évaluer la réponse et/ou la diminution du PSA, et les résultats secondaires étaient d'observer la durée de la réponse du PSA, le temps de progression du PSA et la fréquence des toxicités immunitaires. Les données d'un petit essai utilisant l'ipi plus le docétaxel par rapport à l'ipi seul ne suggèrent pas que l'association améliore l'activité de l'anticorps. Les données précliniques soutiennent l'utilisation de l'ipi dans le cancer de la prostate non seulement en monothérapie mais aussi en association avec d'autres thérapies, notamment la radiothérapie, dans le but d'améliorer la réponse à l'immunothérapie. Un essai de phase I avec escalade de dose dans le cancer de la prostate récurrent du PSA a montré une prolongation du temps de doublement du PSA chez 3 patients sur 11 plusieurs mois après la fin du traitement avec cet anticorps en association avec une thérapie de privation androgénique à court terme. Les résultats des essais cliniques disponibles sont présentés dans le tableau 26. [66]

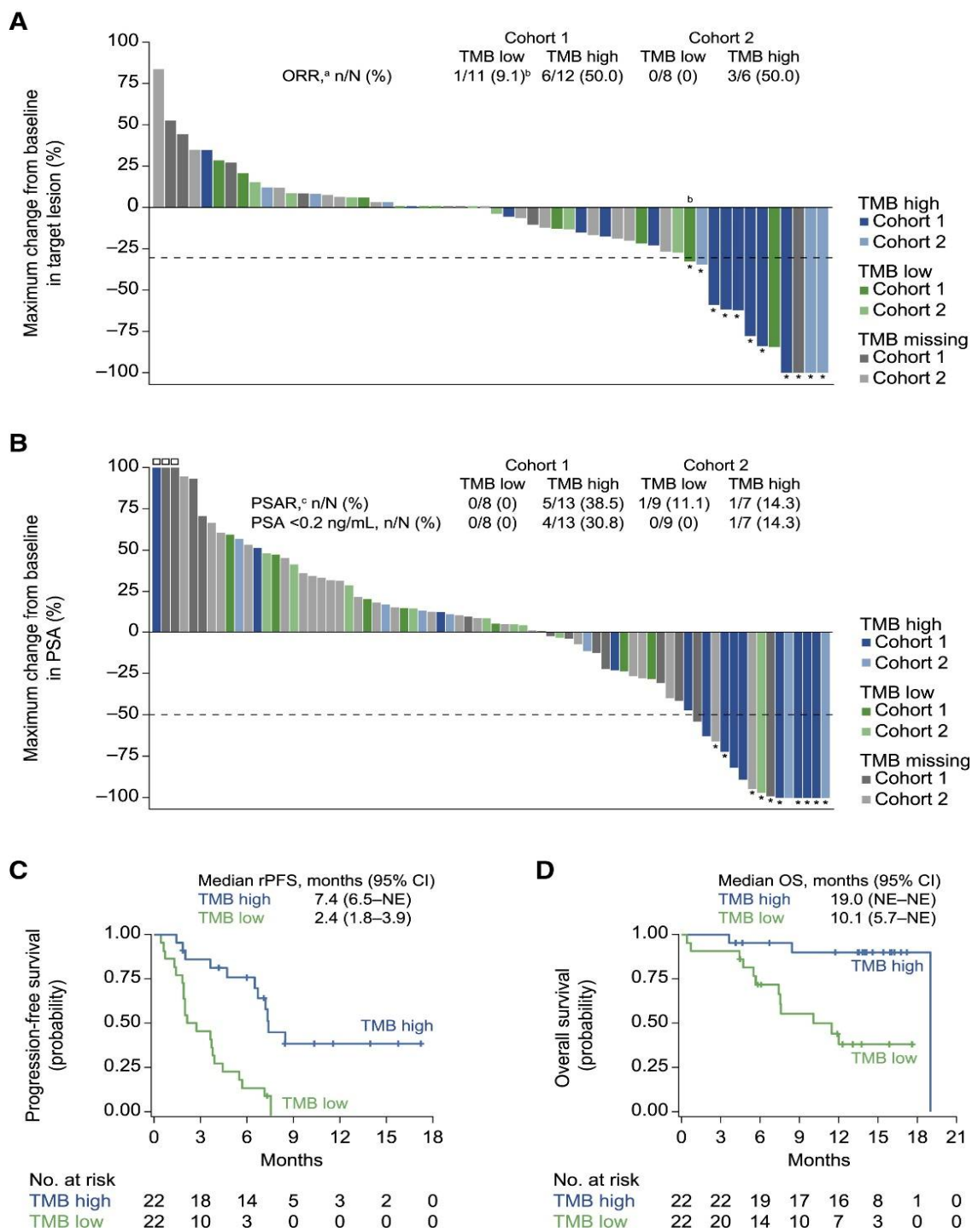
**Tableau 26:** Description des résultats des essais cliniques disponibles sur l'ipilimumab dans le cancer de la prostate. [66]

| <b>Description pharmacologique</b>            | <b>Essai</b>  | <b>Baisse de la PSA &gt;50%</b> | <b>Données de la fin d'études</b>                                                                     |
|-----------------------------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 patients traités par l'ipi                 | Essai précoce | 2 patients                      | Traitement sûr et bien toléré                                                                         |
| 29 patients traités par l'ipi                 | Phase II      | 5 patients                      | Absence de toxicité médicamenteuse limitant la dose                                                   |
| 14 patients traités par l'ipi                 | Phase II      | 2 patients                      | Amélioration de la survie globale                                                                     |
| 50 patients traités par l'ipi + radiothérapie | Phase I/II    | 4 patients                      | Un degré quelconque d'effets indésirables est survenu chez 63 % des patients                          |
| Ipi seul                                      |               | 4 patients                      | Effets indésirables doses dépendants                                                                  |
| 45 patients traités par l'ipi                 | Phase I/II    | 8 patients                      | Bonne tolérance (6% d'effets indésirables)                                                            |
| 43 patients traités par l'ipi + docétaxel     | Phase II      | 1 patient                       | Absence d'amélioration apparente de l'activité par la coadministration d'une dose unique du docétaxel |
| 108 patients traités par l'ipi + ADT          | Phase II      | 55% patients                    | Sûr et peut conduire à des réponses antitumorales cliniquement significatives                         |
| 24 patients traités par l'ipi + GM-CSF        | Phase I       | 3 patients                      | Augmentation de l'immunité antitumorale endogène                                                      |
| 24 patients traités par l'ipi + PSA-TRICOM    | Phase I       | 25% patients                    | Renforce la stimulation du système immunitaire sans exacerbation des effets secondaires               |

#### **4-1-2-2/ Anti PD-1/PDL-1: Nivolumab**

Jusqu'à présent, les études qui évaluent la monothérapie anti PD-1/anti PD-L1 n'ont pas montré de résultats convaincants, sauf dans des sous-types moléculaires très spécifiques et rares caractérisés par des instabilités microsatellites (phénotype MSI) ou des mutations CDK12. De nombreux essais de phase III sont en cours pour évaluer les anticorps anti-PD1 en association avec une hormonothérapie de nouvelle génération (enzalutamide), le docétaxel, l'olaparib ou le cabozantinib. L'essai de phase III IMbassador250, qui a comparé l'association atezolizumab plus enzalutamide à l'enzalutamide, n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale. Par ailleurs, dans l'étude CheckMate 650, l'association anti PD-1 et anti CTLA-4 a donné des résultats prometteurs malgré une toxicité importante, probablement due à la dose de 3 mg/kg d'ipilimumab. [67]





**Figure 31:** Résultat courbe : **Figure 32.** Associations avec la TMB. [70]

(A) Réponse objective.

(B) Réponse de l'APS.

(C) SSP.

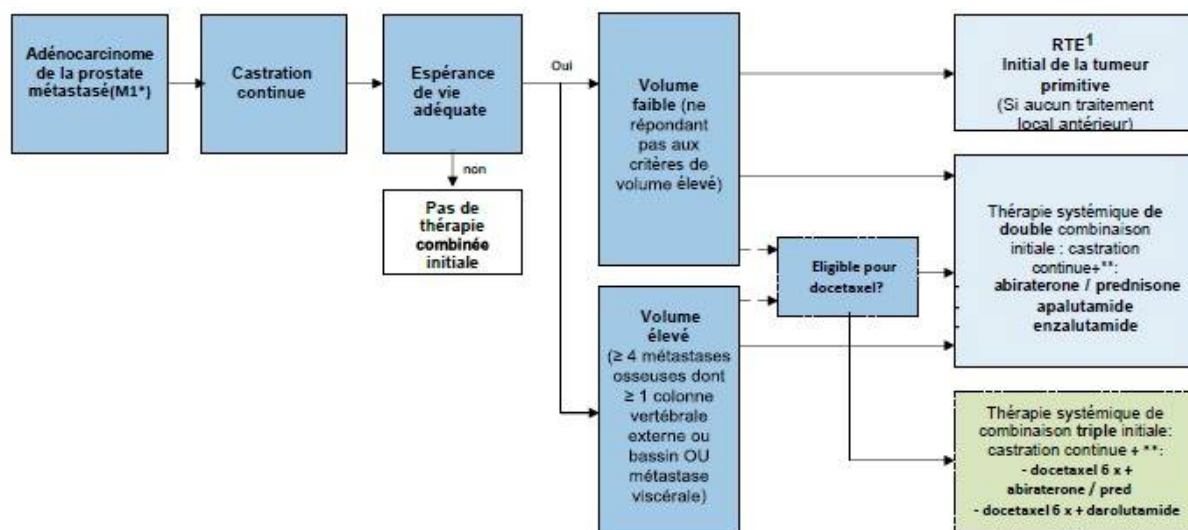
(D) SG.

### 4-1-2-3/ Anti PD-1/PDL-1 : Pembrolizumab

Le pembrolizumab est recommandé uniquement comme traitement systémique ultérieur pour les patients atteints de CPRC métastatique dont le cancer a progressé après un traitement antérieur par docetaxel et une nouvelle hormonothérapie. [70]

## 4-2/ Recommandation actuelle :

### 4-2-1/ EAU :



\* Basé sur la stadification utilisant une combinaison de scintigraphie osseuse et de tomодensitométrie.

\*\* Ordre alphabétique.

¹RTE : RM/VMAT + RTGI de la prostate (équivalent jusqu'à 72 Gy en 2 fractions Gy).

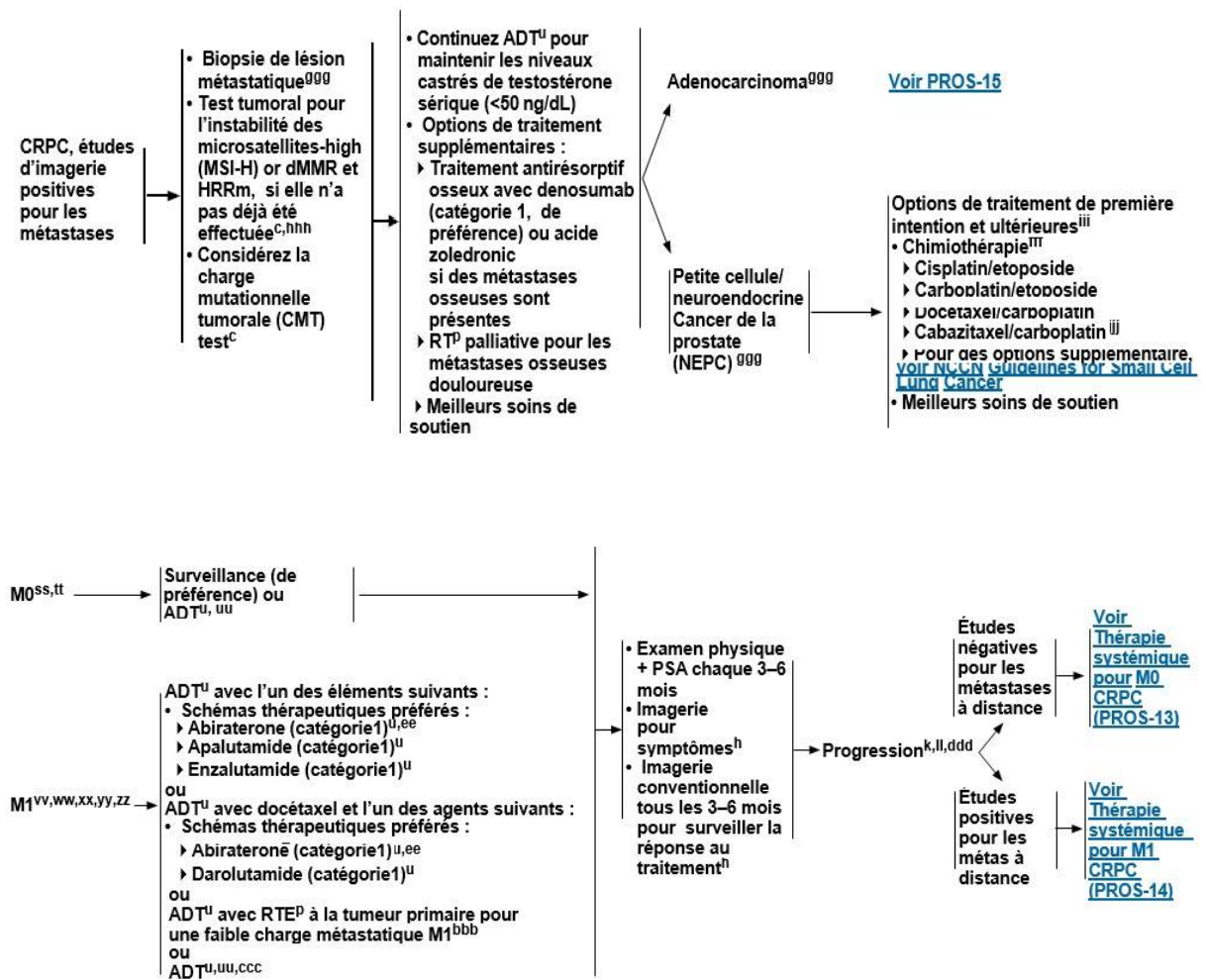
■ = Recommandation faible.

RTE = Radiothérapie externe ; RTGI = Radiothérapie guidée par l'imagerie ; RTMI = radiothérapie modulée en intensité.

#Remarque : Veuillez noter que les différentes options des organigrammes suivants ne présentent qu'une approche généralisée et ne peuvent pas prendre en compte la prise en charge des patients individuels, ni la disponibilité des ressources.

**Figure 33:** Recommandation EAU concernant la prise en charge du cancer de la prostate métastatique. [68]

## 4-2-2/ NCCN :



**Figure 34:** Recommandation NCCN concernant la prise en charge du cancer de la prostate métastatique. [69]

## 4-3 / Molécules disponibles au Maroc :

-Le pembrolizumab

## **5/ Place de l'immunothérapie dans le cancer du pénis :**

Le cancer du pénis (CP) est une maladie rare mais mortelle, avec un taux d'incidence variant de 1 à 10 cas pour 100 000 hommes dans le monde entier et un taux de survie à 5 ans allant de 90 % chez les patients de stade I à un triste 5% chez les patients de stade IV. Alors que 300 hommes meurent chaque année d'un CPA avancé/récurrent rien qu'aux États-Unis, les options thérapeutiques systémiques efficaces restent un besoin fortement insatisfait, et seuls quelques agents chimiothérapeutiques actuellement disponibles sont recommandés sur la base d'études prospectives ou rétrospectives non comparatives.

### **5-1/ Études en cours et validées :**

#### **5-1-1/ Études positives :**

L'EGFR pourrait représenter une cible médicamenteuse intéressante, compte tenu de son expression fréquente dans le cancer du sein et des preuves préliminaires d'efficacité obtenues avec des agents anti-EGFR, bien que des données prospectives plus étayées soient nécessaires pour l'approbation et la généralisation de son utilisation dans la pratique clinique.

L'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), a véritablement révolutionné le traitement des tumeurs malignes solides. [71]

En raison de la justification biologique et du besoin impérieux d'options systémiques supplémentaires, quelques ICI ont été explorés chez des patients atteints de CPA avancé, avec des résultats prometteurs. Chahoud et d'autres ont initialement rapporté deux cas qui ont reçu le pembrolizumab, , après une chimiothérapie, une radiothérapie et une chirurgie : un homme avec une charge de mutation tumorale élevée a obtenu une réponse complète maintenue pendant >38 mois et un autre homme a obtenu une réponse partielle, maintenue pendant >18 mois. [71]

L'association de l'ipilimumab et du nivolumab administrés à des doses standard, a été associée à une réponse importante chez un patient réfractaire au paclitaxel, à l'ifosfamide et au cisplatine, qui a été sélectionné pour un traitement par ICI sur la base des résultats d'une analyse moléculaire approfondie montrant un taux élevé de PDL-1 l'instabilité des microsatellites et la charge mutationnelle des tumeurs, ainsi que les altérations des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. [71]

Dans l'ensemble, les rares données rapportées suggèrent que des progrès, bien qu'insatisfaisants, ont été réalisés au cours des cinq dernières années dans le domaine de l'immunothérapie du CPa . Une stratégie inexplorée, mais potentiellement efficace, est l'utilisation d'une thérapie combinée basée sur les ICI plus la chimiothérapie ou les agents biologiques. Une méta-analyse comprenant des données quantitatives provenant de 5388 patients atteints de différentes tumeurs solides a montré que l'association ICI plus chimiothérapie était associée à un taux de réponse tumorale significativement plus élevé , à une diminution des risques de progression par rapport à l'association ICI ou chimiothérapie en monothérapie. Si l'on considère que les agents anti-PD-1 tels que le pembrolizumab ont été associés avec succès au cisplatine et au fluorouracile, l'association du cisplatine + 5-fluorouracile, qui s'est avérée active en tant que traitement de première ligne du CPa avancé, avec le pembrolizumab semble être une option thérapeutique expérimentale attrayante. [71]

Chez les patients inaptes à la chimiothérapie, mais candidats à un traitement anti-EGFR sur la base de données moléculaires, l'association d'un agent anti-PD-1 comme le nivolumab et d'un agent anti-EGFR comme le cetuximab s'est avérée bien tolérée et peut également représenter une option thérapeutique prometteuse. [71]

### 5-1-2/ Études négatives :

Le rapport d'un essai de phase II mené dans diverses tumeurs malignes rares a montré que le pembrolizumab n'était pas en mesure d'apporter un quelconque bénéfice chez deux patients atteints de CPa à instabilité microsatellitaire, alors qu'une réponse durable a été obtenue chez un seul homme présentant une tumeur à instabilité microsatellitaire élevée. [71]

Dans un essai de phase II, multicohorte, à un seul bras, évaluant le nivolumab et l'ipilimumab chez des patients atteints de cancers génito-urinaires rares avancés non sélectionnés sur la base d'un biomarqueur moléculaire, seuls deux des cinq patients évaluable pour la réponse radiologique ont présenté une maladie stable. [71]

L'agent anti-PD-1 cemiplimab testé chez des patients atteints de carcinome épidermoïde avancé de la peau a été associé à une réponse partielle chez un seul patient atteint d'un CPa métastatique inclus dans l'essai , et une réponse complète a été rapportée dans un rapport de cas séparé d'un patient VIH+ recevant du cemiplimab. [71]



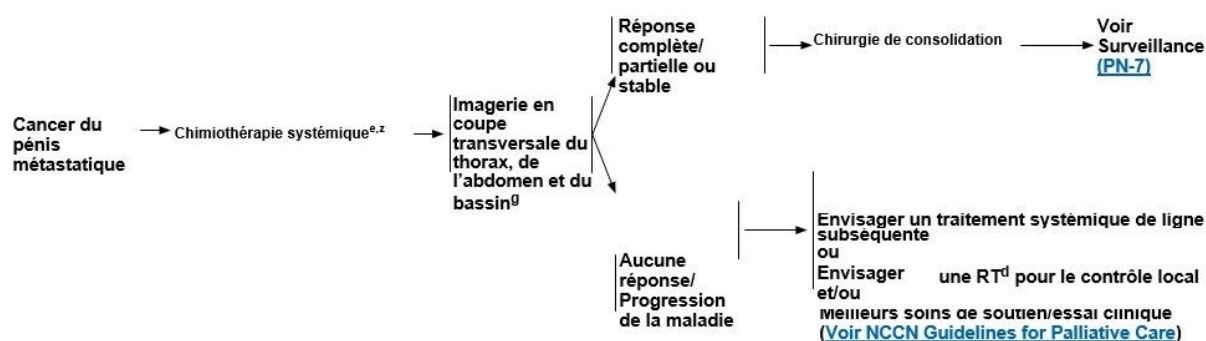
## 5-2/ Recommandations actuelles :

\*EAU :

**Tableau 27:** Recommandation EAU concernant la prise en charge du cancer du pénis métastatique. [72]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                          | Indice de force |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Thérapies systémiques</b>                                                                                                                                                                                                             |                 |
| Offrir aux patients atteints d'une maladie métastatique à distance une chimiothérapie à base de platine comme approche privilégiée du traitement systémique palliatif de première intention.                                             | Faible          |
| Ne pas offrir de bléomycine en raison du risque de toxicité pulmonaire.                                                                                                                                                                  | Fort            |
| Offrir aux patients atteints d'une maladie progressive sous chimiothérapie au platine la possibilité de s'inscrire à des essais cliniques, y compris des thérapies expérimentales dans le cadre d'essais de phase I ou d'essais paniers. | Fort            |
| <b>Radiothérapie</b>                                                                                                                                                                                                                     |                 |
| Offrir une radiothérapie pour le contrôle des symptômes (soins palliatifs) dans la maladie avancée.                                                                                                                                      | Fort            |

\*NCCN :



**Figure 35:** Recommandation NCCN de la prise en charge du cancer du pénis métastatique.

[73]

## 5-3/ Molécules disponibles au Maroc :

-Le pembrolizumab.

## **6/ Place de l'immunothérapie dans le cancer du testicule :**

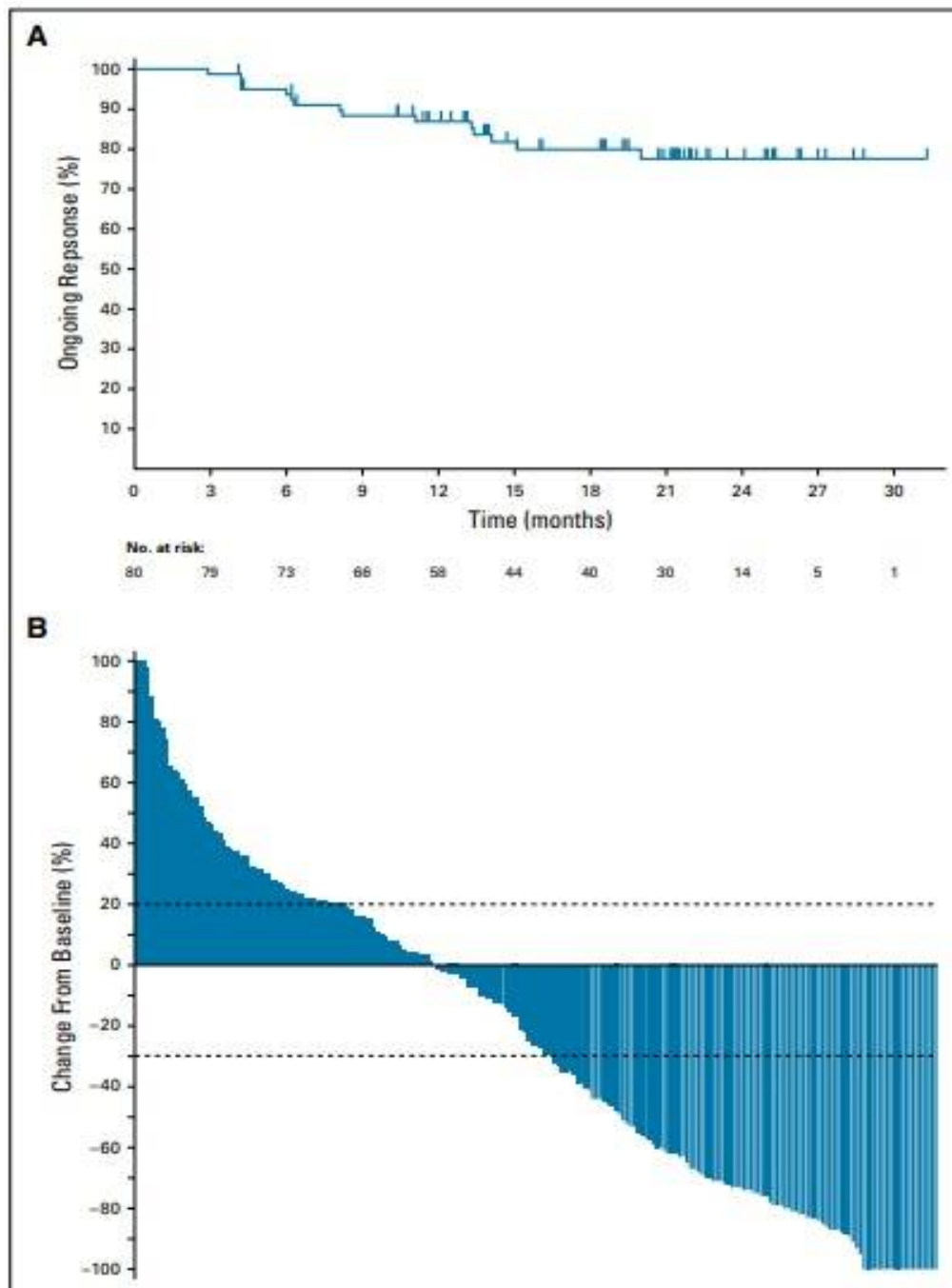
Le cancer du testicule, bien que relativement rare, est le cancer le plus courant chez les hommes âgés de 15 à 35 ans. Malgré les avancées dans le traitement du cancer du testicule, il reste un défi pour les professionnels de la santé. Les recherches actuelles portent sur l'identification des facteurs de risque, le développement de méthodes de diagnostic précoces, l'amélioration des traitements et la réduction des effets secondaires à long terme.

### **6-1/ Place du pembrolizumab dans le traitement de 3ème ligne du cancer du testicule :**

Le pembrolizumab, est approuvé par la FDA pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides MSI-H/dMMR ou TMB-H non résécables ou métastatiques qui ont progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Dans le seul essai (phase II) étudiant l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer du testicule, 12 patients atteints de cancers germinaux du testicule non séminomateux ayant progressé après un traitement de première ligne à base de cisplatine et plus ou moins un régime de sauvetage (chimiothérapie à haute dose ou à dose conventionnelle) ont été traités par pembrolizumab. Deux patients ont atteint une maladie stable pendant 28 et 19 semaines, respectivement, mais aucune réponse partielle ou complète n'a été observée.

Par conséquent, le pembrolizumab a été bien toléré mais semble avoir une activité limitée en monothérapie dans les cancers germinaux du testicule réfractaires. Toutefois, des essais de phase II et de phase III de plus grande envergure sur le pembrolizumab chez les patients atteints de cancers du testicule métastatiques ou réfractaires sont nécessaires pour évaluer pleinement la valeur de ce traitement, en particulier dans le traitement des cancers germinaux du testicule MSI-H/dMMR ou TMB-H. [74]





**Figure 36:** (A) Durée de la réponse selon RECIST version 1.1 par examen radiologique central indépendant. Les patients ayant une réponse continue sont ceux dont la maladie n'a pas progressé, qui n'ont pas commencé un nouveau traitement anticancéreux (B) Meilleur pourcentage de changement par rapport à la ligne de base de la taille de la tumeur selon RECIST version 1.1 par examen radiologique central indépendant. [74]



---

## ***VII/ Conclusion***

---



L'immunothérapie est apparue comme une approche thérapeutique prometteuse pour les cancers urologiques, notamment le cancer de la vessie, du rein et de la prostate. Au cours de la dernière décennie, l'utilisation de l'immunothérapie a révolutionné le traitement des cancers urologiques et a donné un nouvel espoir aux patients atteints d'une maladie avancée.

Le succès de l'immunothérapie dans les cancers urologiques est dû au fait que ces cancers sont souvent caractérisés par une charge mutationnelle élevée, conduisant à l'expression de néoantigènes qui peuvent être reconnus par le système immunitaire. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, tels que les inhibiteurs PD-1 et PD-L1, ont montré une efficacité remarquable dans le traitement des cancers urologiques en relâchant les freins du système immunitaire et en lui permettant de mettre en place une réponse anti-tumorale efficace.

Malgré les résultats prometteurs de l'immunothérapie dans les cancers urologiques, tous les patients ne répondent pas au traitement, et certains peuvent présenter des effets indésirables liés au système immunitaire. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs permettant de sélectionner avec précision les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'immunothérapie et de développer des stratégies pour gérer les effets indésirables liés à l'immunité.

En conclusion, l'immunothérapie a transformé le traitement des cancers urologiques et offre une nouvelle voie prometteuse pour les patients à un stade avancé de la maladie. Cependant, l'utilisation de l'immunothérapie doit être soigneusement équilibrée avec les risques d'effets indésirables liés à l'immunité, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser la sélection des patients et la gestion de ces effets. Grâce à la recherche et au développement continus, l'immunothérapie a le potentiel de devenir une pierre angulaire du traitement du cancer urologique dans les années à venir.



---

# ***Résumés***

---



## Résumé

**Titre:** Immunothérapie en urologie

**Auteur:** RHAYOUR Anass

**Directeur de thèse:** Pr KOUTANI Abdelatif.

**Co-Directeur de thèse:** Pr SLAOUI Amine

**Mots-clés:** Immunothérapie, Cancer, Rein , Vessie , Prostate.

**Introduction:** L'immunothérapie contre le cancer est une approche novatrice dans le traitement du cancer qui vise à stimuler le système immunitaire du patient pour combattre la tumeur. Cette approche a commencé à être explorée au début du XXème siècle, mais ce n'est qu'au début des années 2010 qu'elle a commencé à montrer des résultats prometteurs en clinique.

Le but de notre étude est de montrer la place de l'immunothérapie dans la prise en charge des différents cancers urologiques (description et indications).

**Matériels et méthodes:** Une recherche a été menée, en 2022, sur la base de données Pubmed, Embase et la librairie Cochrane. L'utilisation de filtres a permis de limiter la recherche aux études cliniques rédigées en langue anglaise et française.

**Résultats :** l'efficacité et la place de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers urologiques notamment les cancers du rein (amélioration de la survie global allant jusqu'à 45mois selon les études CheckMate 214, CLEAR, JAVELIN-renal 101 et Keynote-426), vessie (amélioration de la survie sans récurrence pour le TVNIM et avec une survie allant de 8 mois jusqu'à 12 mois pour les TVIM métastatiques selon les études KEYNOTE-012, 45 et 52) et les voies excrétrices supérieures (avec une survie global allant de 10 mois jusqu'à 20 mois selon l'étude KEYNOTE-45 et IMVigor-211) concernant les autres cancers des études sont en cours d'essais.

**Discussion et conclusion :** l'immunothérapie a transformé le traitement des cancers urologiques et offre une nouvelle voie prometteuse pour les patients à un stade avancé de la maladie. Cependant, l'utilisation de l'immunothérapie doit être soigneusement équilibrée avec les risques d'effets indésirables liés à l'immunité, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser la sélection des patients et la gestion de ces effets.

## Abstract

**Title:** Immunotherapy in urology

**Author:** RHAYOUR Anass

**Thesis supervisor :** Pr KOUTANI Abdelatif

**Co-thesis supervisor:** Pr Slaoui Amine

**Keywords:** Immunotherapy, Cancer, Kidney, Bladder, Prostate.

**Introduction:** Cancer immunotherapy is a novel approach to cancer treatment that aims to stimulate the patient's immune system to fight the tumor. This approach began to be explored in the early 20th century, but it was not until the early 2010s that it began to show promising results in the clinic.

The aim of our study is to show the place of immunotherapy in the management of different urological cancers (description and indications).

**Materials and methods:** A research was conducted in 2022 on the PubMed database, Embase and the Cochrane library. Filters were used to limit the search to clinical studies written in English and French.

**Results:** The efficacy and place of immunotherapy in the management of urological cancers, particularly kidney cancer (improvement in overall survival of up to 45 months according to the CheckMate 214, CLEAR, JAVELIN-renal 101 and Keynote-426 studies), bladder (improved recurrence-free survival for IMNV and with survival ranging from 8 months to 12 months for metastatic IMNV according to the KEYNOTE-012, 45 and 52 studies) and upper excretory tract (with overall survival ranging from 10 months to 20 months according to the KEYNOTE-45 and IMVigor-211 studies) concerning the other cancers, studies are underway.

**Discussion and conclusion:** Immunotherapy has transformed the treatment of urological cancers and offers a promising new approach for patients with advanced disease. However, the use of immunotherapy must be carefully balanced with the risks of immune-related adverse events, and further research is needed to optimize patient selection and management of these events.

## ملخص

**العنوان:** العلاج المناعي لسرطانات المسالك البولية

**المؤلف:** غيور اناس

**مدير الأطروحة:** الأستاذ كوتاني عبد اللطيف

**مساعد مدير الأطروحة:** السلاوي أمين

**الكلمات الأساسية:** العلاج المناعي، سرطان المسالك البولية، كلية، مثانة، البروستات

**مقدمة:** العلاج المناعي هو نهج جديد في علاج السرطان الذي يهدف إلى تحفيز جهاز المناعة للمريض ليحارب الورم. بدأ استكشاف هذا النهج في بداية القرن العشرين بينما بدأت تظهر نتائج سريرية واعدة أوائل عام 2010. كانت الأدوية المعتمدة للعلاج المناعي للسرطان عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة تستهدف نقاط التفشي المناعية. الهدف من دراستنا هو إظهار أهمية العلاج المناعي في مختلف أنواع سرطانات المسالك البولية.

**المواد والأساليب:** تم إجراء بحث في عام 2022 على ومكتبة كوكرين Embase، قاعدة البيانات و PubMed تم استخدام الفلاتر للحد من البحث للدراسات السريرية المكتوبة باللغتين الإنجليزية والفرنسية.

**النتائج:** فعالية ومكان العلاج المناعي في إدارة سرطانات المسالك البولية، وخاصة سرطان الكلى (تحسن في البقاء على قيد الحياة بشكل عام تصل إلى 45 شهرا وفقا لدراسات CheckMate 214, CLEAR, JAVELIN-renal 101, Keynote-426), (المثانة) تحسين البقاء على قيد الحياة بدون تكرار الإصابة بـ TVNIM وبقاء على قيد الحياة يتراوح من 8 أشهر إلى 12 شهراً لـ MIVT النقيلي وفقاً للدراسات KEYNOTE-012 و 45 و 52) و الجهاز الإخراجي العلوي (مع بقاء إجمالي على قيد الحياة يتراوح من 10 أشهر حتى 20 شهراً وفقاً لدراسة KEYNOTE-45 و IMVigor-211) فيما يتعلق بالآخر يتم اختبار دراسات السرطان.

**المناقشة والاستنتاج:** لقد حول العلاج المناعي علاج سرطانات المسالك البولية ويقدم نهجا جديدا واعد للمرضى الذين يعانون من مرض متقدم. ومع ذلك، يجب أن يكون استخدام العلاج المناعي بعناية متوازنة مع مخاطر الأحداث المرتبطة بالمناعة، وإجراء مزيد من البحوث اللازمة لتحسين اختيار المريض وإدارة هذه الأحداث.



---

# ***Références***

---





- [1] **Haddaway, N. R., McGuinness, L. A., & Pritchard, C. C. (2021).** PRISMA2020: R package and ShinyApp for producing PRISMA 2020 compliant flow diagrams
- [2] **Thèse N° 212 intitulée : « Immunothérapie des cancers : mise au point et illustration pratique (traitement du cancer du sein par le Trastuzumab »** soutenue en 2016 par Y. MAZOUZ à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès ; page : 38.
- [3] **Korniluk, A., Koper, O., Kemonia, H., & Dymicka-Piekarska, V. (2016).** From inflammation to cancer. Irish Journal of Medical Science (1971 -), 186(1), 57–62.
- [4] **McCarthy EF.** The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. Iowa Orthop J. 2006;26:154-8.
- [5] **Ehrsam E, Kallini JR, Lebas D, Khachemoune A, Modiano P, Cotten H.** Fully Regressive Melanoma: A Case Without Metastasis. J Clin Aesthet Dermatol. 2016 Aug;9(8):42-6. Epub 2016 Aug 1.
- [6] **Madbouly K.** Intravesical bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer: What is known? What is not? What is next? Urol Ann. 2013 Apr;5(2):108-9.
- [7] **Kong H, Zhao S, Zheng J, Liu B, Zhou Y, Li Y, Zhou W, Zhou X.** Cloning and identification of the CTLA-4IgV gene and functional application of vaccine in Xinjiang sheep. Open Life Sci. 2022 Nov 23;17(1):1555-1567.

- [8] **Ostrov, D. A. (2000).** Structure of Murine CTLA-4 and Its Role in Modulating T Cell Responsiveness. *Science*, 290(5492), 816–819. (schema)
- [9] **Han Y, Liu D, Li L.** PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020 Mar 1;10(3):727-742.
- [10] **Zak, K. M., Grudnik, P., Magiera, K., Dömling, A., Dubin, G., & Holak, T. A. (2017).** Structural Biology of the Immune Checkpoint Receptor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2. *Structure*, 25(8), 1163–1174.
- [11] **Lipson EJ, Drake CG.** Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011 Nov 15;17(22):6958-62.Epub 2011 Sep 7.
- [12] **Bellmunt, J., Powles, T., Vogelzang, N.J.,** A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now, *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews* (2017)
- [13] **Balar, A. V., Galsky, M. D., Rosenberg, J. E., Powles, T., Petrylak, D. P., Bellmunt, J., ... Bajorin, D. F. (2017).** Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*, 389(10064), 67–76
- [14] **May A, Roustio L, Hamilton ZA.** The Role of Immunotherapy in Urologic Cancers. *Mo Med*. 2020 Mar-Apr;117(2):127-132.

- [15] **Blay,J.Y.(2017).** Les défis de l'immunothérapie en oncologie.<https://imagineformargo.org/wp-content/uploads/Livre-Blanc-immunoth%C3%A9rapie.pdf>
- [16] **WILKINSON, Anna N.** L'immunothérapie. *Canadian Family Physician*, 2021, vol. 67, no 7, p. e174-e177.
- [17] **APARICIO, Thomas.** Mécanisme d'échappement tumoral au système immunitaire.
- [18] **Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al.** Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991–8.
- [19] **Mellman I.** Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res* 2013;1:145–9.
- [20] **Bernal M, Ruiz-Cabello F, Concha A, et al.** Implication of the b2-microglobulin gene in the generation of tumor escape phenotypes. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1359– 71.
- [21] **Becht E, Goc J, Germain C, et al.** Shaping of an effective immune microenvironment to and by cancer cells. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:991–7.
- [22] **Clarke SL, Betts GJ, Plant A , et al.** CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer. *PloS One* 2006;1:e129.
- [23] **Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, et al.** The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. *PloS One* 2012;7:e47045.

- [24] **Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, et al.** Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J Cell Physiol* 2013;228:1404–12.
- [25] **Lin T, Song C, Chuo D-Y, et al.** Clinical effects of autologous dendritic cells combined with cytokine-induced killer cells followed by chemotherapy in treating patients with advanced colorectal cancer: a prospective study. *Tumour Biol* 2016;37:4367–72.
- [26] **Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al.** Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33:540–9.
- [27] **Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al.** Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–8.
- [28] **LENFANT, Louis et ROUPRÊT, Morgan.** Immunothérapie et cancer de la vessie: état des connaissances actuelles et perspectives futures. *Biologie Aujourd'hui*, 2018, vol. 212, no 3-4, p. 81-84.
- [29] **Saint F, Patard JJ, Maille P, Soyeux P, Hoznek A, Salomon L, et al.** Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer. *J Urol* 2002;167:364-7.
- [30] **REDELMAN-SIDI, Gil, GLICKMAN, Michael S., et BOCHNER, Bernard H.** The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. *Nature reviews urology*, 2014, vol. 11, no 3, p. 153-162.

- [31] **VUAGNAT, Perrine et CHAMPIAT, Stéphane.** Immunothérapies anti-checkpoints: aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*, 2018, vol. 6.
- [32] **PARDOLL, Drew M.** The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2012, vol. 12, no 4, p. 252-264.
- [33] **AUDENET, F., SOTTO, A., ROUMIGUIÉ, M., et al.** Recommandations des Comités de cancérologie (CC-AFU) et d'infectiologie (CI-AFU) de l'Association française d'urologie pour la prise en charge effets indésirables et complications du BCG. *Progrès en Urologie*, 2022, vol. 32, no 3, p. 165-176.
- [34] **Poletajew S, Zapala P, Radziszewski P.** Safety and Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer presenting with asymptomatic bacteriuria: a systematic review. *Urol Int* 2017;99(1):1—5.
- [35] **Saint F.** Gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et de Mitomycine C (MMC) Practical management of ECBU during endovesical instillations of Bacillus Calmette—Guérin (BCG) and Mitomycin C (MMC). *Prog Urol FMC* 2021;31(4). F121-F126.
- [36] **NEUZILLET, Y., AUDENET, F., LORIOT, Y., et al.** French AFU Cancer Committee Guidelines—Update 2022–2024: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC). *Progrès en Urologie*, 2022, vol. 32, no 15, p. 1141-1163.

- [37] **Yervoy, INN-ipilimumab (europa.eu)**
- [38] **Opdivo, nivolumab (europa.eu)**
- [39] **Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu)**
- [40] **Tecentriq, INN-atezolizumab (europa.eu)**
- [41] **Bavencio, INN-avelumab (europa.eu)**
- [42] **Bigot, P., Barthelemy, P., Boissier, R., Khene, Z. E., Pettenati, C., Bernhard, J. C., ... & Rouprêt, M. (2022).** French AFU Cancer Committee Guidelines-Update 2022-2024: management of kidney cancer. *Progrès en Urologie*, 32(15), 1195-1274.
- [43] **Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al.** Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. *JCO [Inter- net]* 2022;40(6 suppl.):290,
- [44] **B. Ljungberg, L. Albiges, J. Bedke, A. Bex,U. Capitanio, R.H. Giles, M. Hora, T. Klatte, L. Marconi, T. Powles, A. Volpe, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma (2023)**
- [45] **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Kidney Cancer, Version 3.2023 — September 22, 2022**
- [46] **Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Arén Frontera, O., Melichar, B., Choueiri, T. K., ... & Escudier, B. (2018).** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England journal of medicine*, 378(14), 1277-1290.

- [47] **Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et Al.** CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. Epub 2021 Feb 13.
- [48] **Jiang, S.; Redelman-Sidi, G.** BCG in Bladder Cancer Immunotherapy. *Cancers* **2022**, *14*, 3073.
- [49] **P. Gontero, E. Compérat, J.L. Dominguez Escrig, F. Liedberg, P. Mariappan, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, et al,** EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), © European Association of Urology 2023
- [50] **A Balar, A.V., et al.** Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 919.
- [51] **Crist M, Iyer G, Hsu M, Huang WC, Balar AV.** Pembrolizumab in the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Urol.* 2019 Apr 4;11:1756287219839285
- [52] **Neuzillet, Y., Audenet, F., Loriot, Y., Allory, Y., Masson-Lecomte, A., Leon, P., ... & Roupret, M. (2022).** French AFU Cancer Committee Guidelines–Update 2022–2024: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC). *Progrès en Urologie*, 32(15), 1141-1163.

- [53] **Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A., Bedke, J., ... & Galsky, M. D. (2017).** Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The lancet oncology*, 18(3), 312-322
  
- [54] **Powles, T., Durán, I., Van der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J., De Giorgi, U., ... & Ravaud, A. (2018).** Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 391(10122), 748-757.
  
- [55] **J.A. Witjes, H.M. Bruins, A. Carrión, R. Cathomas, E.M. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, et al,** EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, © European Association of Urology 2023
  
- [56] **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®),** Bladder Cancer, Version 3.2022 — December 21, 2022
  
- [57] **Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al.** Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multi- centre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389:67—76,



- [58] **Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al.** First-line pembrolizumab in cisplatin- ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483—92
- [59] **Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al.** Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015—26
- [60] **Powles, T., Park, S. H., Voog, E., Caserta, C., Valderrama, B. P., Gurney, H., ... Grivas, P. (2020).** Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 383(13), 1218–1230
- [61] **NEUZILLET, Y., SEISEN, T., TRAXER, O., et al.** French AFU Cancer Committee Guidelines—Update 2022–2024: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC). *Progrès en Urologie*, 2022, vol. 32, no 15, p. 1164-1194.
- [62] **M. Rouprêt, P. Gontero (Chair), A. Birtle, E.M. Compérat, J.L. Dominguez-Escrig, F. Liedberg,** EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma, © European Association of Urology 2023
- [63] **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®),** Bladder Cancer, Version 1.2023 — February 9, 2023
- [64] **Comiskey, M. C., Dallos, M. C., & Drake, C. G. (2018).** Immunotherapy in prostate cancer: teaching an old dog new tricks. *Current oncology reports*, 20, 1-10.

- [65] **Ploussard, G., Fiard, G., Barret, E., Brureau, L., Créhange, G., Dariane, C., ... & Rouprêt, M. (2022).** French AFU Cancer Committee Guidelines-Update 2022-2024: prostate cancer-Diagnosis and management of localised disease. *Progrès en Urologie*, 32(15), 1275-1372.
- [66] **Alaia, C., Boccellino, M., Zappavigna, S., Amler, E., Quagliuolo, L., Rossetti, S., ... Caraglia, M. (2017).** *Ipilimumab for the treatment of metastatic prostate cancer. Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(2), 205–213.
- [67] **Sharma, P., Pachynski, R. K., Narayan, V., Fléchon, A., Gravis, G., Galsky, M. D., ... & Fizazi, K. (2020).** Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial. *Cancer cell*, 38(4), 489-499.
- [68] **N. Mottet, P. Cornford, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, et al,** EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer, © European Association of Urology 2023
- [69] **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®),** Prostate Cancer, Version 1.2023 — September 16, 2022
- [70] **Subbiah, V., Solit, D. B., Chan, T. A., & Kurzrock, R. (2020).** The FDA approval of pembrolizumab for adult and pediatric patients with tumor mutational burden (TMB)  $\geq 10$ : a decision centered on empowering patients and their physicians. *Annals of Oncology*, 31(9), 1115-1118.

- [71] **Buonerba, C., Scafuri, L., Costabile, F., D'Ambrosio, B., Gatani, S., Verolino, P., ... & Lorenzo, G. D. (2021).** Immune checkpoint inhibitors in penile cancer. *Future Science OA*, 7(7), FSO714.
- [72] **O.R. Brouwer, S.T. Tagawa, M. Albersen, B. Ayres, J. Crook, M.S. van der Heijden, et al,** EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer, © European Association of Urology 2023 & American Society of Clinical Oncology
- [73] **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®),** Penile Cancer, Version 1.2023 — December 01, 2022
- [74] **Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J.-P., ... Diaz Jr, L. A. (2019).** Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*,

# Serment d' Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 185

سنة : 2023

# العلاج المناعي لسرطانات المسالك البولية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرفه

السيد أناس غيور

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : العلاج المناعي؛ سرطان المسالك البولية؛ كلية؛ مثانة؛ البروستات

### أعضاء لجنة المناقشة:

|                     |                                |
|---------------------|--------------------------------|
| رئيس اللجنة         | السيد أحمد ابن عطية أندلسي     |
| مدير الأطروحة       | أستاذ في جراحة المسالك البولية |
| عضو                 | السيد عبد اللطيف كوتاني        |
| عضو                 | أستاذ في جراحة المسالك البولية |
| مساعد مدير الأطروحة | السيد خالد الخدير              |
|                     | أستاذ في جراحة المسالك البولية |
|                     | السيد إبراهيم الغيساسي         |
|                     | أستاذ في طب الأورام            |
|                     | السيد أمين السلاوي             |
|                     | أستاذ في جراحة المسالك البولية |