



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023-2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 septembre 2024 à POITIERS

Par Madame DORANGE Rose

Place de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine

Membres : Madame BARRA Anne, MCU-PH
Madame BAULOT Joséphine, Docteur en Pharmacie
Monsieur DUPUIS Antoine, Professeur des universités-praticien hospitalier
Monsieur BAINAUD Matthieu, Chef de clinique en Oncologie

Directeur de thèse : Madame BARRA Anne



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023-2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 septembre 2024 à POITIERS

Par Madame DORANGE Rose

Place de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine

Membres : Madame BARRA Anne, MCU-PH
Madame BAULOT Joséphine, Docteur en Pharmacie
Monsieur DUPUIS Antoine, Professeur des universités-praticien hospitalier
Monsieur BAINAUD Matthieu, Chef de clinique en Oncologie

Directeur de thèse : Madame BARRA Anne



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHUYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, oncologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, oncologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciement

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de cette thèse de doctorat en pharmacie.

À ma directrice de thèse, Madame Anne Barra, merci infiniment pour votre encadrement exceptionnel, vos conseils avisés, et votre soutien indéfectible tout au long de cette année. Votre expertise et votre disponibilité ont été des piliers essentiels pour la réussite de ce travail, et je suis profondément reconnaissante de votre accompagnement.

À mes membres du jury, Monsieur Antoine Dupuis et Monsieur Matthieu Binaud, je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté d'évaluer ce travail et pour l'attention que vous y porterez. Un remerciement tout particulier à **Joséphine Baulot,** également membre de mon jury et amie précieuse. Nous avons commencé ensemble notre parcours professionnel chez MSD, et notre amitié s'est épanouie au fil de nos premiers défis professionnels. Ta présence tout au long de ce parcours a été une source inestimable de soutien et d'inspiration, et je t'en suis profondément reconnaissante.

À mes parents, Papa, Maman, merci du fond du cœur pour m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets. Depuis toujours, vous m'avez encouragée et poussée à donner le meilleur de moi-même avec un amour inconditionnel. Votre confiance en moi a été une source inépuisable de force, et je suis profondément reconnaissante d'avoir des parents aussi extraordinaires.

À Charles, mon petit frère, ta sagesse, ta générosité et ta modestie sont des qualités que j'ai toujours admirées chez toi. Tu as toujours su avoir les mots justes. Je suis fière d'être ta grande sœur.

Une pensée spéciale pour toi, Violette, ma petite sœur, qui te prépares pour le Vendée Globe dans quelques semaines. J'admire ta force mentale et ta maturité, des qualités qui ne cessent de m'impressionner. Merci de m'avoir soutenue pendant la rédaction de ma thèse, pour l'amour et l'inspiration que tu m'apportes. Je suis heureuse que les années nous rapprochent de plus en plus, et je suis fière d'être ta grande sœur.

À mes deux grands-mères, merci d'avoir toujours pris soin de moi et de m'avoir apporté autant d'amour tout au long de ma vie. Je suis reconnaissante de pouvoir partager encore aujourd'hui des moments précieux avec vous.

À toi, Anna, ma première amie et partenaire de voile, merci pour ces 12 années de vie intense et précieuse. Nos années ensemble, entre entraînements, compétitions, victoires et échecs, ont forgé une amitié solide. Nous avons partagé la joie de naviguer, la vitesse, et le bonheur d'être sur l'eau. Même lorsque nos chemins se sont séparés, nous avons relevé les défis ensemble. Je suis heureuse de retrouver notre complicité et de commencer ce nouveau chapitre à tes côtés. Je suis fière de la femme et du médecin que tu es devenue. Merci pour toutes ces années.

À toi, Marine, ma "Jums", avec qui j'ai démarré l'aventure des études de pharmacie. Dès le premier jour de la rentrée, j'ai su que nous allions devenir meilleures amies. Entre binôme de TP et complice de soirées, tu as été un véritable soutien pour moi tout au long de ces années. Je suis reconnaissante d'avoir pu passer tout ce temps à tes côtés. Ta bienveillance et ta créativité m'ont toujours inspirée et beaucoup apportée. Tu as été ma confidente, ma conseillère et mon pilier pendant toutes ces années. Je suis fière de la femme que tu es devenue et honorée d'être témoin de ton mariage. J'ai hâte de te retrouver sur l'île d'Oléron pour partager de nouveaux moments précieux avec toi.

À toi, Chloé, ma deuxième « sœur » et marraine de ma petite Berthe, merci d'être restée à mes côtés pendant les moments forts de ma vie. Avant mon départ pour les États-Unis, à mon retour, et pendant le confinement, ta présence a été précieuse et je suis tellement reconnaissante d'avoir vécu ces moments avec toi. Merci pour ton soutien dans les joies comme dans les peines, pour ta constante disponibilité et pour ton écoute bienveillante. Ta joie de vivre et ta personnalité unique illuminent nos vies. Je suis fière de la femme et du médecin que tu es devenue, et j'ai hâte d'assister à ta thèse dans un mois.

À toutes mes meilleures amies, les « starlettes du poulailler » Adélaïde, Joannie, Adeline, Marine et Chloé, dès notre première rencontre à la fac, nous avons su que notre amitié était destinée à durer toute une vie. Deux kinés, deux pharmas, deux médecines : dès la deuxième année, notre aventure commune a commencé ! Entre les soirées, les voyages et

les week-ends, notre lien s'est renforcé. Nous avons grandi ensemble, partagé nos réussites et nos échecs, nos aventures, nos joies et nos peines. Nous avons été inséparables, toujours toutes les six. Nous avons traversé de nombreux moments ensemble, avec des fous rires, des larmes, des confidences et une énergie inépuisable. **Adélaïde**, mon binôme de sport, merci d'être notre rayon de soleil, les soirées ne seraient pas les mêmes sans toi. Merci pour ton énergie, ta joie de vivre et le bonheur que tu nous apportes au quotidien. **Joannie** et **Adeline**, merci pour le bien-être que vous insufflez dans notre groupe. Vous êtes des sources d'inspiration et de créativité, et je suis tellement fière de la mise en place de votre projet. Je ne saurais jamais comment toutes vous remercier pour ces années de bonheur passées et à venir.

À toi Marcus, l'amour de ma vie. Je veux te dire combien je suis reconnaissante pour ton soutien constant et l'amour immense que tu m'offres chaque jour. Tu es bien plus que mon partenaire ; tu es mon pilier, ma source de réconfort, et mon plus grand bonheur. Merci pour chaque sourire, chaque geste tendre, chaque moment partagé qui rend ma vie si précieuse. Mon amour pour toi est infini, et je suis profondément touchée par tout ce que tu es et tout ce que tu fais pour moi. Je t'aime.

À toutes et à tous, merci infiniment.

Rose

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures	4
Partie 1 : Le cancer du col de l'utérus	7
I. Anatomie et physiologie du col de l'utérus.....	7
II. Infection par le Papillomavirus Humain (HPV)	8
A. Une infection sexuellement transmissible.....	8
B. La structure du virus HPV	9
C. Le cycle viral et l'histoire naturelle de l'infection	10
III. Mécanismes des lésions pré-cancéreuses et néoplasiques dans l'infection à HPV.....	12
A. Le rôle des oncoprotéines virales E6 et E7 dans la transformation cellulaire	12
B. Le développement de lésions précancéreuses.....	14
C. La progression vers un cancer invasif	15
IV. Cancer du col de l'utérus : un cancer évitable	16
A. La vaccination contre le HPV	16
B. Le dépistage des lésions précancéreuses	17
C. La prévention du cancer du col de l'utérus au cœur des actualités	18
Partie 2 : La prise en charge du cancer du col de l'utérus	20
I. Diagnostic d'un cancer du col de l'utérus	20
A. Les circonstances de découverte	20
B. L'examen clinique devant une suspicion.....	20
C. La confirmation du diagnostic	21
D. Le bilan d'extension	21
E. La stadification du cancer	22
II. Options de traitements du cancer du col de l'utérus	23
A. La chirurgie	23
B. La radiothérapie.....	23
C. La chimiothérapie	25
D. Les thérapies ciblées.....	25
III. Prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé.....	26
A. Les chiffres clés sur le cancer du col de l'utérus avancé.....	26
B. Histoire de la prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé	27

C.	La prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé depuis 2015	28
Partie 3 :	Les immunothérapies anti-tumorales	30
I.	Les réponses immunitaires.....	30
A.	La réponse immunitaire innée	30
B.	La réponse immunitaire adaptative.....	32
II.	Réponse immunitaire anti-tumorale	37
A.	Le rôle du système immunitaire face au cancer	37
B.	Preuves expérimentales de l'immunosurveillance anti-tumorale.....	37
C.	Evolution vers le concept d'immunoediting.....	38
III.	Immunothérapies anti-tumorales	42
A.	Développement des Ac monoclonaux thérapeutiques	42
B.	Choix de la cible antigénique des ICI	44
C.	Les premiers résultats cliniques obtenus avec les ICI.....	46
D.	Les ICI ayant une autorisation de mise sur le marché en France en 2024	48
E.	Les effets indésirables des ICI et leur prise en charge	50
F.	La place des ICI dans le traitement des cancers	52
Partie 4 :	Place des immunothérapies dans le cancer du col de l'utérus	59
I.	Rationnel à l'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer du col de l'utérus.....	59
II.	Utilisation des ICI comme traitement de 1 ^{ère} ligne dans le cancer du col de l'utérus avancé : pembrolizumab – étude KEYNOTE 826 – AMM avril 2022.....	60
A.	La méthodologie de l'étude KEYNOTE 826	60
B.	Les résultats d'efficacité.....	63
C.	La tolérance	67
D.	L'AMM et Accès précoce	68
III.	Nouvelles recommandations dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé.....	70
IV.	Utilisation des ICI comme traitement de 1 ^{ère} ligne dans le cancer du col de l'utérus avancé : Etude de phase III – Atézolizumab – étude BEATcc	73
A.	La méthodologie de l'étude BEATcc	73
B.	Les résultats d'efficacité de l'étude BEATcc.....	74
C.	La tolérance dans l'étude BEATcc.....	75
D.	La conclusion de l'étude BEATcc	76
V.	Utilisation des Acm comme traitement de 2 ^{ème} ligne des cancers du col de l'utérus avancé : cémiplimab – étude EMPOWER 1676 - AMM nov 2022	76

A.	La méthodologie de l'étude EMPOWER 1676	76
B.	Les résultats d'efficacité de l'étude EMPOWER 1676	78
C.	La tolérance dans l'étude EMPOWER 1676	79
D.	Son AMM	79
E.	Son remboursement	80
VI.	Utilisation des ICI comme traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé : Etude de phase III en cours - Pembrolizumab – étude KEYNOTE A18.....	81
A.	La méthodologie de l'étude KEYNOTE A18.....	81
B.	Les premiers résultats de l'étude KEYNOTE A18.....	82
C.	La tolérance de l'étude KEYNOTE A18	83
	Conclusion	85
	Bibliographie	89
	Résumé	101

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
Acm	Anticorps monoclonal
ADC	Anticorps couplé à une drogue
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARCAGY	Association de Recherche en Cancérologie Gynécologique
ASCO	American Society of Cancer Oncology
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BCR	B-Cell Receptor
CA	Cancer Antigen
CD	Cellule dendritique
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène aux lymphocytes T
CPS	Combined Positive Score
CRCDCC	Centre de coordination des dépistages des cancers
DAMPS	Damage-Associated Molecular Patterns
EGF	Epidermal Growth Factor
EI	Effet Indésirable
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drugs Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	Human Papillomavirus
HPV-HR	Human Papillomavirus à haut risque oncogène
HR	Hazard Ratio

HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
ICI	Inhibiteur de checkpoint immunitaire
Ig	Immunoglobuline
INCA	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAAC	Locally Advanced Cervical Cancer
LCR	Long Control Region
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
LT	Lymphocyte T
MARR	Mesure Additionnelle de Réduction du Risque
MET	Microenvironnement tumoral
MICI	Molécule de costimulation inhibitrice
MSI-H/ dMMR	Microsatellite Instability-High/ deficient MisMatch Repair
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK	Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAMPS	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PPR	Pattern Recognition Receptor
pRB	Retinoblastoma Protein
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SG	Survie Globale
SMR	Service Médical Rendu
SSP	Survie Sans Progression
TCR	T-cell receptor
TKI	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
Treg	Lymphocytes T régulateurs
TRO	Taux de Réponse Objective

TSA

Tumor Specific Antigens

VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des figures

Figure 1: Organes génitaux féminins (vue de face), d'après Arcagy. Le col de l'utérus. InfoCancer (6)	8
Figure 2: Jonction pavimento-cylindrique (JPC) (X10), d'après Sellors JW et sankaranarayanan R (2003) (7).....	8
Figure 3: Organisation du génome HPV16 et fonction des protéines, d'après Mallory E. Hardena,b et Karl Munger (2016) (11)	10
Figure 4: Le génome du HPV et son expression dans l'épithélium, d'après M. Mark Schiffman et al (2007) (16).....	11
Figure 5: Principales étapes de la carcinogenèse associées à E7 et E6 des HPV à haut risque, d'après C. Mougin (2008) (3).....	13
Figure 6: Progression des lésions précancéreuses vers un cancer du col de l'utérus invasif, d'après E.J Crosbie et al (2013) (21)	15
Figure 7: Caractéristiques des cellules tumorales, d'après D Las Hanahan et R. A. Weinberg (2011) (23).....	16
Figure 8 : Activation et maturation des cellules dendritiques (DCs), d'après SL. Carroll et al. (2024) (49).....	32
Figure 9 : L'activation des lymphocytes T, d'après L. Chopp et al (2022) (52)	34
Figure 10: Différenciation des lymphocytes B au cours d'une réponse contre un antigène T-dépendant d'après S. Bélanger & S. Crotty (2016) (53).....	35
Figure 11 : Rôle des lymphocytes T CD4+ dans la génération des effecteurs T CD8+ cytotoxiques, d'après L. Leclair et S. Depil (2021) (54)	36
Figure 12: Les trois phases de l'immunoédition du cancer, d'après Gavin P. Dunn et al (2022) (63)	41
Figure 13: La structure des anticorps chimériques et humanisés obtenus par ingénierie moléculaire, d'après Lopes dos Santos et Al. (2018) (72).....	44
Figure 14 : Régulation des interactions entre les cellules présentatrices d'antigènes, les cellules tumorales et les LT par les voies CTLA-4 et PD-1, d'après Wolchok (2018) (78)	46
Figure 15: Modulation immunitaire du microenvironnement tumoral induit par le HPV, d'après A. Shamseddine (2021) (126)	60

Figure 16 : Protocole de l'étude KEYNOTE 826, d'après le site de la HAS (132).....	63
Figure 17: Résultats de la SG dans l'étude KEYNOTE 826, d'après N.Colombo et al (2021) (133)	65
Figure 18 : Résultats de la SSP dans l'étude KEYNOTE 826, d'après N.Colombo (2021) (133).	66
Figure 19 : Résultats de la SSP et de la SG dans l'étude BEATcc, d'après A.Oaknin et al (2024) (140)	75
Figure 20: Résultats de la SG dans l'étude EMPOWER 1676 pour le sous-groupe de patientes ayant un carcinome épidermoïde, d'après K.S. Tewari et al (2022) (141).....	78
Figure 21: Résultats de la SSP dans l'étude KEYNOTE A18 après un suivi médian de 24 mois, d'après Lorusso D, et al (2023) (144).....	83
Figure 22 : Schéma illustrant la place des ICI dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus	88

Introduction

Le cancer du col de l'utérus représente un fardeau majeur pour la santé publique mondiale. Selon les dernières estimations, il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent chez la femme, avec près de 604 000 nouveaux cas et 342 000 décès recensés en 2020 dans le monde. De plus, en l'absence de mesures de prévention appropriées, l'incidence du cancer du col pourrait connaître une hausse alarmante de près de 50 % d'ici 2040, passant d'environ 600 000 à 900 000 nouveaux cas par an. (1)

Pourtant, le cancer du col de l'utérus est une maladie évitable grâce à deux mesures de prévention complémentaires : la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), responsables de 90 % des cas, et le dépistage régulier par frottis cervico-vaginal. Cette pathologie est en effet causée par une infection persistante par certains génotypes de HPV à haut risque oncogène (HPV-HR), des virus sexuellement transmissibles fréquents. (2) En effet, l'intégration du génome viral dans les cellules hôtes et la surexpression subséquente de ses oncogènes favorisent la transformation maligne des cellules infectées et la progression vers un cancer invasif du col utérin. (3)

Bien que les traitements classiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) soient efficaces pour les stades précoces, les stades avancés restent de mauvais pronostic et peinent à bénéficier d'innovations thérapeutiques depuis près de 10 ans. (4) Parallèlement, le développement récent des immunothérapies, en particulier des Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaire (ICI), a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers. (5) Ces nouvelles approches thérapeutiques arrivent aujourd'hui dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer du col de l'utérus, offrant de nouveaux espoirs et modifiant les paradigmes de prise en charge.

Partie 1 : Le cancer du col de l'utérus

I. Anatomie et physiologie du col de l'utérus

L'utérus représente l'organe central de l'appareil reproducteur de la femme. Il constitue l'organe de la gestation, son rôle est d'accueillir l'ovule fécondé, de favoriser le développement de l'embryon et d'expulser le bébé au terme d'une grossesse. Il s'agit d'un organe musculaire lisse, creux, ayant la forme d'une poire inversée et mesurant, en dehors d'une grossesse, environ 7 cm de haut, 5 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Il se situe au niveau du petit bassin (aussi appelé pelvis) et se positionne à l'arrière de la vessie et à l'avant du rectum. L'utérus est composé de deux grandes parties : Le corps de l'utérus au niveau de sa partie large supérieure, de forme triangulaire et le col de l'utérus au niveau de sa partie étroite inférieure, de forme cylindrique (aussi appelé cervix) faisant saillie dans le vagin. Le rétrécissement entre la partie du corps et la partie du col de l'utérus se nomme l'isthme (Fig.1).

Le col de l'utérus joue un rôle mécanique lors de la gestation. Au moment de la grossesse le col de l'utérus est fermé et il s'ouvre lors de l'accouchement pour permettre le passage du bébé. Le col de l'utérus est très vascularisé avec les artères utérines droite et gauche faisant suite aux artères iliaques internes qui se ramifient au niveau de la jonction cervico-isthmique en branches cervicales et vaginales. De nombreux ganglions lymphatiques sont également présents à proximité dont les ganglions iliaques internes et externes entre autres. (6)

Le col de l'utérus est tapissé d'une muqueuse constituée d'un épithélium de recouvrement dont la constitution peut différer en fonction de sa localisation. Cet épithélium est séparé du tissu conjonctif de soutien par une membrane basale. Le col de l'utérus se divise en deux parties : l'exocol dans sa partie inférieure et l'endocol dans sa partie supérieure. La partie entre l'exocol et l'endocol se nomme la zone de jonction. Il s'agit de la jonction « pavimento-cylindrique » de l'épithélium pavimenteux stratifié de l'exocol qui rejoint celui de l'épithélium cylindrique glandulaire de l'endocol (Fig.2). Ce sont les cellules de cette zone de jonction qui seraient préférentiellement infectées par les virus HPV. (7)



Figure 1: Organes génitaux féminins (vue de face), d'après Arcagy. Le col de l'utérus. InfoCancer (6)

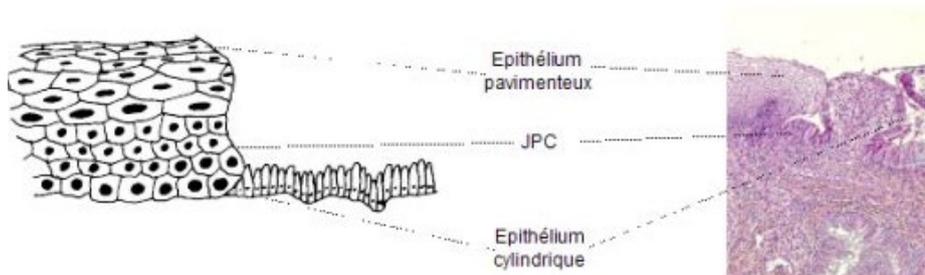


Figure 2: Jonction pavimento-cylindrique (JPC) (X10), d'après Sellors JW et sankaranarayanan R (2003) (7)

II. Infection par le Papillomavirus Humain (HPV)

A. Une infection sexuellement transmissible

Le papillomavirus humain est un virus de la famille des Papillomaviridae (du latin papilla, diminutif de papula qui signifie bouton et du suffixe grec-ome, désignant le caractère tumoral). La famille des Papillomaviridae compte aujourd'hui plus de 200 génotypes de papillomavirus dont au moins 120 peuvent spécifiquement infecter l'Homme et sont de ce fait appelés les « papillomavirus humains » ou HPV pour *Human Papillomavirus*. Ils sont épithéliotropes et se développent spécifiquement au niveau des épithéliums du corps humain. La classification des virus HPV est basée sur leur tropisme cutané ou muqueux et sur leur potentiel oncologique, avec des catégories de bas risque et de haut risque. (8)

Les infections à HPV représentent l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde et touchent toutes les sexualités. Environ 80 % des hommes et des femmes

seront exposés au HPV au moins une fois dans leur vie lors des rapports sexuels, le plus souvent lors des premiers rapports sexuels. (9) Les préservatifs protègent imparfaitement contre les virus HPV puisque leur tropisme cutanéomuqueux leur permet d'être présents aussi bien sur les muqueuses que sur la zone cutanée de la région génitale. De ce fait, les virus HPV peuvent se transmettre au cours d'un rapport sexuel que ce soit avec ou sans pénétration, protégé ou non. De façon beaucoup moins fréquente, une contamination non sexuelle ou verticale de la mère à l'enfant est possible. (10)

B. La structure du virus HPV

Le virus HPV est un virus nu dont la structure est composée d'une capsidie icosaédrique formée de 72 capsomères (sous-unités de la capsidie). Cette capsidie permet de protéger le génome constitué d'Acide Désoxyribonucléique (ADN) circulaire double brin. Le génome du HPV est divisé en 3 régions : une région E comprenant les gènes codant pour les protéines précoces (gènes E1-E2, E4-E7) responsables de la réplication, de la transcription et de la création d'un environnement favorable à la réplication du virus, une région L comprenant les gènes L1 et L2 codant pour les protéines de la capsidie du virus, et une région Long Control Region (LCR) non codante qui comprend des séquences régulatrices de la transcription et de la réplication virale. Sur cette dernière région se fixent les protéines virales synthétisées par l'expression des gènes précoces E1 et E2 qui interviendront ensuite dans l'expression des gènes tardifs L1 et L2 lors de la réplication virale. Ces trois régions du génome viral du HPV permettent au virus de se développer et de se répliquer après avoir infecté une cellule cible (Fig.3). (11)

Les virus HPV 6 et 11 à bas risque oncogénique sont responsables de lésions bénignes, verrues génitales ou condylomes « crêtes de coq » sans potentiel d'évolution vers des lésions pré-cancéreuses. Les HPV-HR 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58, 39, 51, 56, 59 sont responsables en France en 2015, de plus de 6 300 cancers (appelés cancers HPV induits) dont 44 % d'entre eux sont des cancers du col de l'utérus, mais aussi de l'anus (24 %) et oro-pharyngés (22 %). (12) Les travaux d'Harald zur Hausen ont mis en évidence que les sous-types HPV 16 et 18 représentent les HPV-HR les plus fréquemment impliqués dans les lésions pré-cancéreuses du

col de l'utérus (dans 70 % des cas) avec majoritairement les HPV 16 (environ 60 % des cas) suivi des HPV 18 (environ 10 à 20 % des cas). (13)

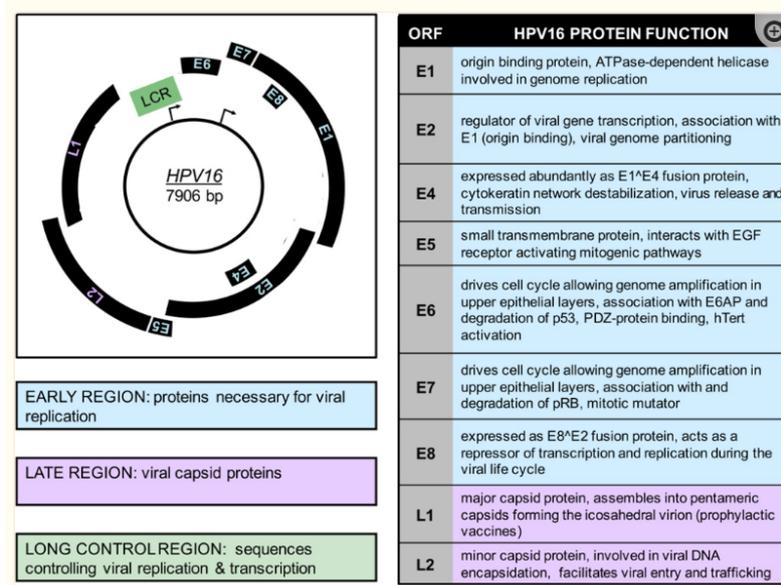


Figure 3: Organisation du génome HPV16 et fonction des protéines, d'après Mallory E. Hardena, b et Karl Munger (2016) (11)

C. Le cycle viral et l'histoire naturelle de l'infection

La porte d'entrée du virus est une microlésion de l'épithélium cutané ou muqueux qui lui permet d'atteindre la couche basale. L'internalisation du virus fait suite à l'interaction de la protéine L1 de la capsid avec les héparanes sulfates de la cellule cible puis à l'endocytose du virus par un mécanisme faisant intervenir la protéine L2. Dans la cellule, le désassemblage de la capsid et les séquences de localisation nucléaire des protéines L1 et L2 permettent l'entrée du génome viral dans le noyau. (14) Le cycle viral est lié au programme de différenciation de la cellule infectée. Le génome viral peut rester sous une forme épisomale et se répliquera par la suite en même temps que le génome cellulaire.

Les gènes viraux précoces (E1, E2, E4, E5, E6, E7) sont exprimés et permettent des conditions favorables à la réplication virale dont inhibition de l'apoptose cellulaire, la stimulation de la prolifération cellulaire et l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte.

Lorsque la cellule épithéliale basale se différencie et migre vers la surface de l'épithélium, les gènes viraux tardifs (L1 et L2) sont eux aussi exprimés, donnant lieu à la production et à la libération de virions à la surface de l'épithélium (Fig. 4). (15)

Ce type d'infection est appelée « infection productive » mais non transformante. Ces infections sont asymptomatiques et évoluent pour la plupart vers une guérison spontanée et la clairance virale. Dans certains cas, le virus peut persister sous forme latente, sans intégration ni réplication de l'ADN viral, ce qui conduit à des infections latentes asymptomatiques.

Cependant, sous l'influence de facteurs endogènes ou exogènes (immunodépression par exemple), les HPV peuvent reprendre leur cycle de réplication à l'origine d'une infection productive. Dans la grande majorité des cas (90 %), le génome viral ne s'intègre pas au génome de la cellule cible et l'infection HPV disparaît dans les 2 ans naturellement. Malheureusement dans 10 % des cas, les infections peuvent être causées par des HPV à haut risque oncogène impliqués dans le développement de lésions précancéreuses. (16)

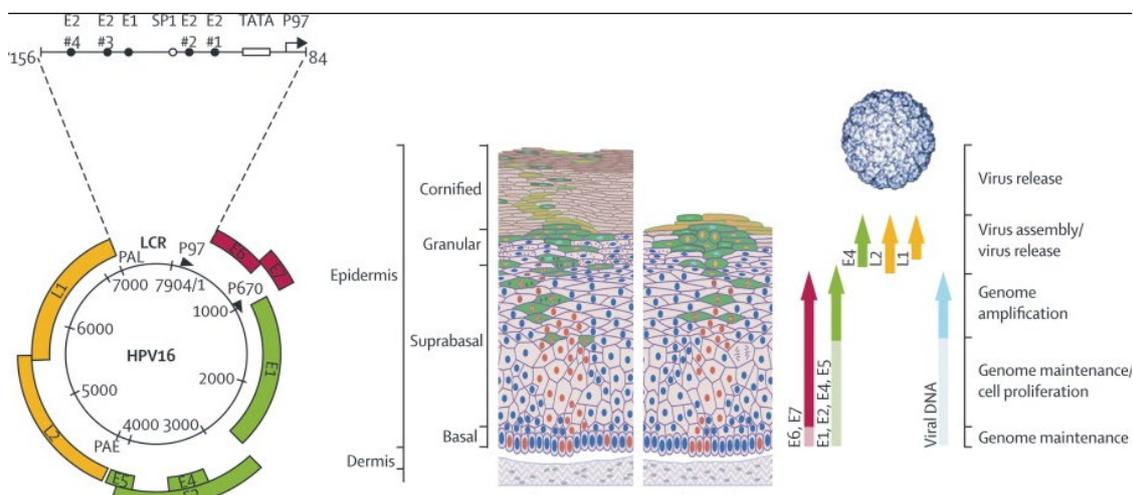


Figure 4: Le génome du HPV et son expression dans l'épithélium, d'après M. Mark Schiffman et al (2007) (16)

III. Mécanismes des lésions pré-cancéreuses et néoplasiques dans l'infection à HPV

A. Le rôle des oncoprotéines virales E6 et E7 dans la transformation cellulaire

La persistance d'une infection par un HPV-HR favorise le développement de lésions pré-cancéreuses pouvant se transformer en cancer du col de l'utérus. La persistance de l'infection est favorisée par des facteurs liés au virus (génotype, charge virale), à l'hôte (facteurs génétiques, déficits immunitaires primitifs ou acquis, tabagisme actif, usage d'une contraception orale, etc.) et l'exposition in utero au diéthylstilbestrol. (16)

Le processus carcinogène conduisant à l'établissement d'un phénotype cellulaire transformé dépend en grande partie d'une expression accrue des gènes viraux E5, E6 et E7 (Fig.5). La protéine E5, présente chez tous les HPV-HR à tropisme muqueux, peut diffuser à travers la membrane de la cellule et se lier au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR pour Epidermal Growth Factor Receptor), conduisant à la stimulation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose. (17)

La protéine E6 est une oncoprotéine majeure qui inhibe l'apoptose et la différenciation des cellules. Elle forme avec l'ubiquitine ligase E6AP un complexe, qui se lie à la protéine suppresseur de tumeur p53 et conduit ainsi à sa dégradation. (18)

La protéine E7 se lie à la protéine suppresseur de tumeur pRb (pour protéine de susceptibilité du rétinoblastome) ainsi qu'aux protéines p107 et p130 et conduit à leur dégradation. pRb contrôle l'activité de plusieurs protéines notamment celles de la famille E2F qui sont des facteurs de transcription régulateurs de la transcription de plusieurs gènes nécessaires à la progression à travers le cycle cellulaire ou impliqués dans la réplication de l'ADN. La dégradation de pRb favorise donc l'entrée des cellules infectées en phase S du cycle cellulaire. De plus, E7 se lie à une phosphatase, PTPN14 ce qui entraîne sa dégradation et favorise l'inhibition de la différenciation des cellules épithéliales ainsi que leur l'immortalisation. (19)

E6 et E7 interviennent dans d'autres voies métaboliques impliquées dans la différenciation et la prolifération cellulaire. E6, et dans une moindre mesure E7 augmentent l'expression de la sous-unité catalytique de la télomérase, hTERT ce qui, en association avec l'inactivation de pRb, favorise l'immortalisation des cellules épithéliales.

La surexpression des protéines virales E6 et E7 est donc un élément essentiel du processus de transformation. L'intégration du génome viral dans le génome de l'hôte conduit à une expression accrue des protéines E6 et E7 et joue un rôle important dans le développement des lésions cancéreuses. L'intégration du génome viral dans le génome humain est observée au cours des infections persistantes et décrite dans les lésions dysplasiques dans lesquelles on observe une augmentation de l'expression des gènes E6 et E7, ceci par différents mécanismes. Le plus couramment décrit est la perte du gène E2 lors de l'intégration, levant le contrôle négatif de E2 sur la transcription des gènes E6 et E7. Il faut noter cependant que l'intégration du génome n'est pas une condition nécessaire à l'oncogenèse et qu'elle a été décrite dans environ 74 % des cas de cancers du col de l'utérus associés au HPV 16. D'autres mécanismes peuvent donc amener à une expression accrue des oncoprotéines virales E6 et E7. Des mécanismes épigénétiques entraînant des modifications de la méthylation de gènes viraux ou cellulaires impliqués dans l'oncogenèse commencent à être décrits. (3,18,19)

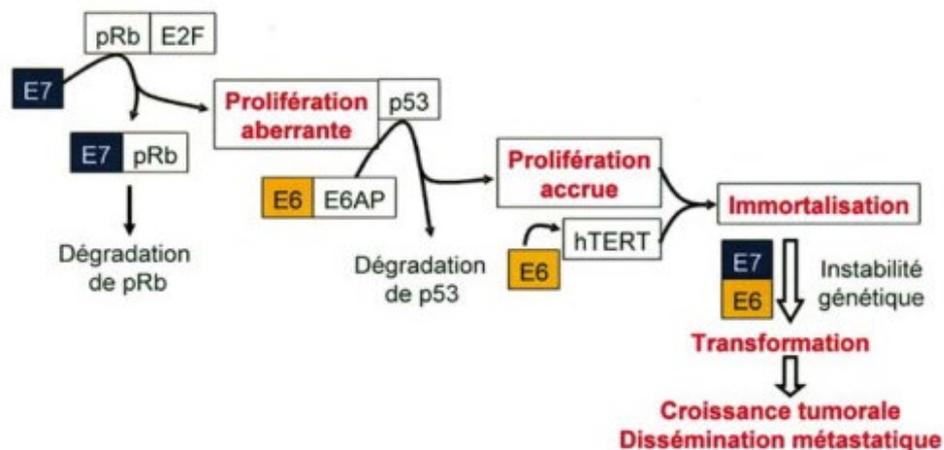


Figure 5: Principales étapes de la carcinogenèse associées à E7 et E6 des HPV à haut risque, d'après C. Mougin (2008) (3)

B. Le développement de lésions précancéreuses

Les cellules épithéliales transformées par la surexpression par E6 et E7 poursuivent ensuite leur cycle de différenciation transformant ainsi les différentes couches de l'épithélium (elles sont basales, puis intermédiaires, puis superficielles). Les lésions précancéreuses sont dans un premier temps des lésions intra-épithéliales (n'ayant pas franchi la membrane basale séparant l'épithélium du tissu conjonctif de soutien), petit à petit elles entraînent des anomalies architecturales, du développement et de la différenciation de l'ensemble de l'épithélium du col de l'utérus. Ce phénomène est appelé « dysplasie », signifiant une construction tissulaire perturbée ou « néoplasie » pour désigner un tissu tumoral nouvellement formé. Les lésions précancéreuses du col de l'utérus sont ainsi nommées « Néoplasies (ou dysplasies) Cervicales Intraépithéliales » ou CIN. Ces CIN sont classées en fonction du niveau de désorganisation des cellules anormales au sein de l'épithélium du col de l'utérus. Il existe ainsi 3 catégories :

- Les CIN 1 pour une désorganisation qui touche le premier tiers de l'épithélium. Ces lésions régressent dans environ 57 % des cas. Elles peuvent persister dans 32 % des cas et évoluer vers un CIN 2 ou 3 dans 11 % des cas. Le risque de progression vers un cancer invasif est de 1 %.
- Les CIN 2 pour une désorganisation qui touche les deux premiers tiers de l'épithélium. Ces lésions ont une probabilité moins élevée de régresser (43 %) que les CIN 1. Elles peuvent persister dans 35 % des cas et évoluer vers un CIN 3 dans 22 % des cas. Le risque de progression vers un cancer invasif est de 5 %.
- Les CIN 3 pour une désorganisation qui touche la totalité de l'épithélium. Ces lésions ont une probabilité encore moins élevée de régresser (32 %) que les CIN 1 et 2. Elles peuvent persister dans presque 56 % des cas et évoluer vers un cancer invasif dans plus de 12 % des cas.

Aujourd'hui, ces catégories de CIN sont regroupées dans une classification qui comprend deux grands groupes : Les lésions de bas grade LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) représentées par les CIN 1, il s'agit de dysplasies légères. Les lésions de haut grade HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) représentées par les CIN 2 et 3, il s'agit de

dysplasies modérées à sévères qui peuvent évoluer vers un cancer invasif dans les 10 à 20 ans qui suivent si elles ne sont pas traitées (Fig. 6). (20,21)

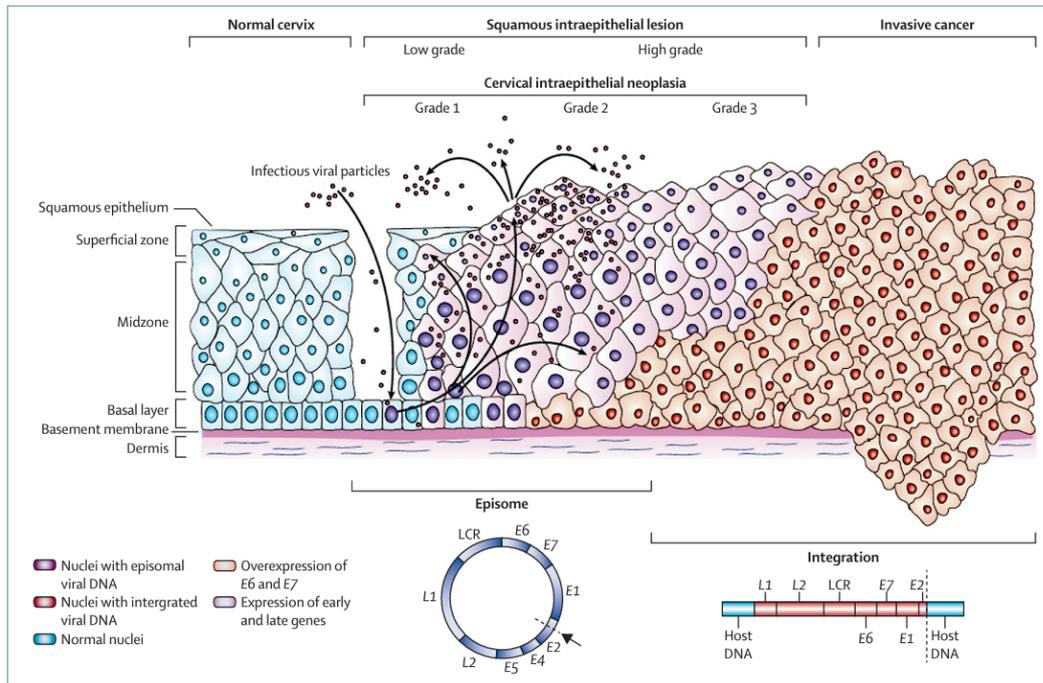


Figure 6: Progression des lésions précancéreuses vers un cancer du col de l'utérus invasif, d'après E.J Crosbie et al (2013) (21)

C. La progression vers un cancer invasif

Les lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus évoluent de façon progressive et peuvent avoir plusieurs types d'évolution : la régression spontanée, la stabilisation, ou l'évolution vers un cancer invasif du col de l'utérus. Il faut environ 10 à 20 ans pour que des lésions précancéreuses du col évoluent vers un cancer du col de l'utérus invasif. (22) L'évolution vers un cancer invasif est favorisée par de multiples mécanismes à l'origine d'une prolifération anarchique et du développement des cellules cancéreuses. Parmi les mécanismes mis en place, sont décrits notamment l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs, la résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose) ou encore l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour améliorer les apports nutritifs et favoriser la croissance de la tumeur) (Fig.7). Ces mécanismes favorisent le développement

et la prolifération anarchiques des cellules, favorisant ainsi la transformation des lésions précancéreuses en cancer du col de l'utérus in situ (n'ayant pas franchi la membrane basale de l'épithélium) puis invasif (envahissement des tissus et organes voisins). (23)

Dans près de 80 à 90 % des cas, le cancer invasif du col de l'utérus est un carcinome épidermoïde, c'est-à-dire qu'il s'est développé à partir de l'épithélium de l'exocol (épithélium malpighien). Dans des cas plus rares (10- 20 %) le cancer du col de l'utérus se développe à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol et est appelé dans ce cas adénocarcinome. (22)

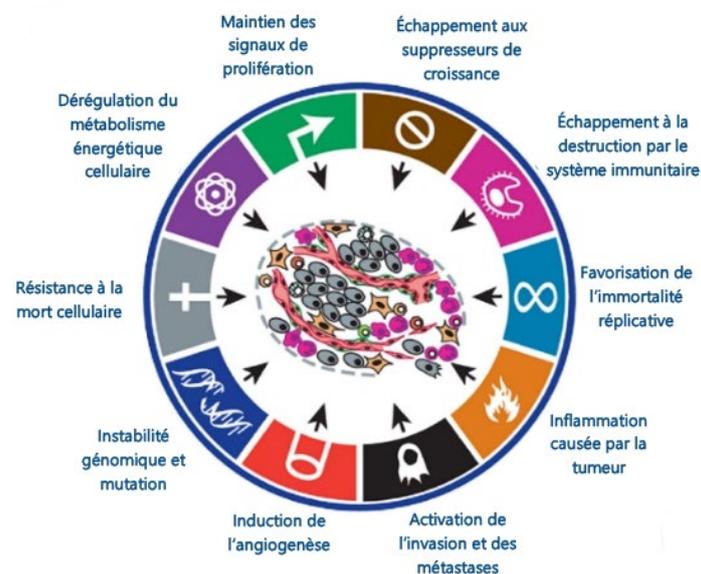


Figure 7: Caractéristiques des cellules tumorales, d'après D las Hanahan et R. A. Weinberg (2011) (23)

IV. Cancer du col de l'utérus : un cancer évitable

A. La vaccination contre le HPV

La vaccination contre le HPV représente le moyen de prévention « primaire » des cancers du col de l'utérus. L'objectif est de se faire vacciner avant les premiers rapports sexuels afin de bénéficier d'une efficacité proche de 100 %. Il existe deux vaccins commercialisés contre les HPV : le vaccin Cervarix[®] et le vaccin Gardasil 9[®]. Le vaccin Cervarix[®] protège contre deux

sous-types de HPV-HR : les HPV 16 et 18. Il est recommandé de faire deux injections à 6 mois d'intervalle chez toutes les filles âgées de 11 à 14 ans. Un rattrapage pour les filles n'ayant pas été vaccinées dans cet intervalle est possible. Il doit se faire entre 15 et 19 ans avec trois injections à 0, 1 et 6 mois. Le vaccin Gardasil 9[®] protège contre 9 sous types de HPV : les HPV 6 et HPV 11 à faible risque oncogène et les HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, oncogènes à haut risque. Il est recommandé de faire deux injections avec un intervalle de 6 à 13 mois chez toutes les filles et les garçons entre 11 et 14 ans. Un rattrapage pour les filles et les garçons n'ayant pas été vaccinés dans cet intervalle est possible. Il doit se faire entre 15 et 19 ans avec trois injections à 0, 2 et 6 mois. (24)

En décembre 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) a souhaité élargir la vaccination contre le HPV aux garçons pour permettre de les protéger aussi contre les infections liées au HPV, mais pour permettre également le ralentissement de la transmission des HPV au sein de la population générale. (25) Depuis le 1er janvier 2021, les recommandations générales de la vaccination contre le HPV préconisent : deux injections chez toutes les filles et tous les garçons âgés de 11 à 14 ans et trois injections de rattrapage chez toutes les filles et garçons âgés de 15 et 19 ans n'ayant pas été vaccinés entre leurs 11 et 14 ans. Il est également recommandé que toute nouvelle initiation de vaccination contre le HPV se fasse avec le vaccin Gardasil 9[®]. (24)

B. Le dépistage des lésions précancéreuses

Le dépistage des lésions pré-cancéreuses est un moyen de prévention dit « secondaire », il a pour objectif de repérer le plus tôt possible la présence éventuelle de lésions pré-cancéreuses ou un cancer du col de l'utérus au stade précoce afin de pouvoir rapidement mettre en place des traitements pour empêcher sa progression. Le dépistage est réalisé par un professionnel de santé (gynécologue, médecin généraliste, sage-femme ou biologiste médical). Celui-ci réalise un prélèvement au niveau du col de l'utérus, aussi appelé frottis cervico-vaginal. L'examen cytologique, qui s'intéresse à la morphologie des cellules, permet de mettre en évidence des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses. Il est recommandé pour les femmes entre 25 et 29 ans. Durant cette période, il est conseillé de réaliser deux tests à un an d'intervalle puis si les résultats sont normaux, un test cytologique tous les trois ans. (26) Pour les femmes de 30 à 65 ans, la Haute Autorité de Santé recommande le test HPV-HR qui

recherche la présence d'ADN de virus HPV-HR dans les cellules prélevées. Ce test est recommandé tous les 5 ans jusqu'à 65 ans. (27)

Le dépistage des lésions pré-cancéreuses est extrêmement important et pourrait éviter 90 % des cancers du col de l'utérus. En 20 ans le nombre de décès par cancer du col de l'utérus a diminué de moitié grâce au dépistage. Malheureusement en France, entre 2015 et 2017, le taux de dépistage n'était que de 58,7 % chez les femmes de 25 à 65 ans.

En 2018, un programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus a été mis en place pour toutes les femmes entre 25 et 65 ans. Il est coordonné par les centres de coordination des dépistages des cancers (CRCDC), qui sont tenus d'informer les personnes de la tranche d'âge concernée par le dépistage et d'assurer le suivi de leur dépistage en se coordonnant avec les professionnels de santé. (28)

C. La prévention du cancer du col de l'utérus au cœur des actualités

En France, la prévention est encore trop insuffisante. En 2020, la couverture vaccinale est de seulement 30 % et la couverture du dépistage n'était que de 59 %. (29,30)

Pourtant, de nombreuses études scientifiques ont démontré qu'une large couverture vaccinale contre le HPV, combinée à un dépistage massif et régulier permettait d'éliminer le cancer du col de l'utérus dans une population. Plusieurs pays européens comme la Suède et le Royaume-Uni, présentent un taux de couverture vaccinale proche de 80 %. En Australie, une étude conduite entre 2005 et 2015 démontre que l'association massive de ces deux moyens de prévention complémentaires a permis de passer de 22,7 % en 2005 à seulement 1,5 % en 2015 de personnes infectées par les HPV-HR. L'Australie devient ainsi un pays en passe d'éradiquer le cancer du col de l'utérus. (31)

En 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place une stratégie mondiale : « Un avenir où le cancer du col de l'utérus n'existerait plus : pour la première fois, le monde s'engage à éliminer un cancer » grâce au dépistage et à la vaccination massive des populations ainsi que le traitement des stades précoces du cancer du col de l'utérus. Cette stratégie mondiale engage 194 pays sur ces trois piliers afin d'éliminer plus rapidement les cas de cancers du col de l'utérus dans le monde. (32,33)

En France, l'Etat et l'Institut National du Cancer (INCA) ont mis en place une stratégie décennale de lutte contre les cancers 2020-2030. Dans la feuille de route de cette stratégie, le cancer du col de l'utérus est un des cancers ciblés dans la catégorie « Améliorer la prévention » avec des actions spécifiques à mettre en place pour prévenir le risque infectieux et pour améliorer l'accès au dépistage. L'objectif que s'est fixé l'état français est d'atteindre d'ici 2030 un taux de vaccination contre le HPV de 80 % et de dépasser les 80 % de taux de dépistage du cancer du col de l'utérus. Pour cela, l'INCA recommande notamment la promotion de la vaccination contre le HPV chez tous les enfants (filles et garçons) dès l'âge de 11 ans en coordonnant l'ensemble des acteurs et des leviers possibles. Afin d'améliorer l'accès au dépistage, l'INCA recommande notamment de renforcer le programme de dépistage organisé et le développement des kits d'auto-prélèvement vaginal pour réaliser les tests HPV-HR. (34) La vaccination contre le HPV a été généralisée dès la rentrée 2023 en classe de 5^e pour tous les élèves volontaires ayant l'autorisation de leurs parents. (35)

Partie 2 : La prise en charge du cancer du col de l'utérus

I. Diagnostic d'un cancer du col de l'utérus

A. Les circonstances de découverte

Le plus souvent, les lésions du col de l'utérus sont découvertes à un stade précoce de la maladie, en dehors de tout symptôme, à la suite de la réalisation d'un prélèvement cervico-utérin lors d'un dépistage. Un cancer invasif du col de l'utérus peut également être découvert à un stade plus avancé devant des symptômes non spécifiques. Ces symptômes sont généralement des métrorragies spontanées ou provoquées par des rapports sexuels, des dyspareunies (douleurs pendant ou après des rapports sexuels), des leucorrhées inhabituelles, des douleurs pelviennes, une dysurie (sensation de brûlure en urinant) ou un ténésme (douleurs au niveau du rectum) et/ou des douleurs lombaires. Dans certains cas plus rares, un cancer invasif du col de l'utérus peut être découvert à un stade métastatique (présence de métastases à distance) lorsque les symptômes suggèrent une atteinte de la cavité abdominale, du foie ou des poumons. Devant ces symptômes anormaux, la patiente doit être adressée à un gynécologue pour un entretien et un examen clinique. (36)

B. L'examen clinique devant une suspicion

Lors de la consultation, le gynécologue interroge la patiente sur ses antécédents et notamment sur sa vaccination contre le HPV, sur les résultats de ses derniers prélèvements cervico-utérins et sur les éventuels facteurs de risque (infection par le HPV, tabagisme, immunodépression (VIH, traitement immunodépresseur, greffe), exposition aux pilules de deuxième génération). L'examen clinique recherchera des lésions suspectes au niveau du col de l'utérus : ulcération à bords irréguliers et saignante, forme végétante (en forme de verrue), exubérante (en forme de chou-fleur) ou forme infiltrante avec induration déformant le col de l'utérus et comprendra un examen abdominal et une palpation des ganglions périphériques. Après ces examens cliniques, si un cancer invasif du col de l'utérus est suspecté, il est indispensable de réaliser rapidement des examens complémentaires afin de confirmer ou non le diagnostic. (36)

C. La confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic repose sur un examen anatomopathologique de prélèvements tissulaires. Ils permettent d'étudier les anomalies macro et microscopiques des tissus biologiques et des cellules pathologiques prélevées. Ces prélèvements peuvent être issus d'une biopsie cervicale ou d'une conisation. La biopsie cervicale s'effectue sous le guidage d'un colposcope (appareil optique) et permet de prélever des fragments de tissus sur la zone lésionnelle du col de l'utérus. Lorsque la zone lésionnelle n'est pas visible ou inaccessible, la conisation est nécessaire. La conisation est une opération chirurgicale réalisée en ambulatoire qui permet de faire une exérèse en forme de cône de la partie suspecte du col de l'utérus. L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic en déterminant le type histologique de la tumeur, les limites de la résection chirurgicale en fonction de l'existence ou non de marges saines, la taille de la lésion s'il y a des marges saines, la profondeur de la lésion si elle s'est infiltrée et la présence ou non d'embolie vasculaire tumoral (atteinte ganglionnaire / risque métastatique). Lorsque le diagnostic d'un cancer invasif du col de l'utérus est confirmé, une équipe pluridisciplinaire réalise un bilan d'extension afin d'évaluer l'étendue de la maladie. (36)

D. Le bilan d'extension

Le bilan d'extension devant un cancer invasif du col de l'utérus comprend :

- Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne afin d'évaluer la taille et l'extension de la tumeur (utérine, extra-utérine, paramètre) et l'atteinte ganglionnaire pelvienne, iliaque et lombo-aortique.
- Une endoscopie s'il y a une suspicion d'extension à la vessie (cytoscopie) ou au rectum (rectoscopie)
- Des examens biologiques comprenant un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal, une sérologie VIH, le dosage de marqueurs tumoraux Squamous Cell Carcinoma (SCC) dans le cas des cancers épidermoïdes, Cancer Antigen 125 (CA 125) pour les adénocarcinomes et un dosage d'albumine afin d'évaluer la dénutrition.

Les caractéristiques du cancer évaluées au moment du diagnostic (taille de la tumeur, sa description, son extension, son type histologique, sa profondeur, la présence ou non d'embolie lympho-vasculaire tumoral, la présence ou non de métastases à distance) permettent de classer les tumeurs en s'appuyant sur un système de classification de référence, la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO). (36)

E. La stadification du cancer

La classification de FIGO permet de classer les cancers invasifs du col de l'utérus en 4 stades allant du stade I (localisé) au stade IV (avancé métastatique) :

- Lorsque la tumeur est strictement limitée au niveau du col de l'utérus il s'agit d'un stade précoce - stade I. En fonction des tailles de largeur et d'épaisseur, 4 classifications sont possibles : IA1, IA2, IB1 et IB2.
- Lorsque la tumeur dépasse les limites du col de l'utérus et qu'il y a une extension extra-utérine mais sans atteindre les parois pelviennes et sans aller au-delà des deux tiers supérieurs du vagin, il s'agit d'un stade localement avancé – stade II. En fonction de la taille de la lésion et de l'atteinte des paramètres, 3 classifications sont possibles : IIA1, IIA2 et IIB.
- Lorsque la tumeur s'étend à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin, il s'agit d'un stade localement avancé – stade III. S'il existe une hydronéphrose (rétention d'urine due à une obstruction d'un uretère) ou un envahissement des ganglions pelviens ou para-aortiques, 5 classifications sont possibles : IIIA, IIIB, IIIC, IIIC1, IIIC2.
- Enfin, lorsque la tumeur s'étend au-delà du petit pelvis, il s'agit d'un stade avancé ou métastatique – stade IV. En fonction de l'envahissement des organes voisins (vessie et/ou rectum) ou de l'existence de métastases à distances, 2 classifications sont possibles : IVA et IVB. (36)

II. Options de traitements du cancer du col de l'utérus

A. La chirurgie

La chirurgie est utilisée pour traiter les tumeurs de stades précoces (IA1, IA2, IB1, IB2 et IIA1) dans l'objectif de supprimer complètement la tumeur et de limiter le risque de récurrence. (36) Elle est réalisée par coelioscopie, laparotomie ou directement par voie vaginale.

Plusieurs types de chirurgie existent : La conisation (ablation d'un fragment du col de l'utérus en forme de cône pour enlever la zone de jonction, la trachélectomie (ablation de la totalité du col de l'utérus), la trachélectomie élargie (ablation de la totalité du col de l'utérus, mais également du tiers supérieur du vagin et des tissus conjonctifs localisés de part et d'autre de l'utérus, sous les ligaments suspenseurs de cet organe), l'hystérectomie totale simple, l'hystérectomie élargie (ablation de la totalité de l'utérus avec également ablation des paramètres), ou la colpo-hystérectomie élargie (hystérectomie élargie avec également ablation de la partie supérieure du vagin), qui correspond à l'intervention chirurgicale la plus fréquemment utilisée. Le type de chirurgie est choisi en fonction de l'âge de la patiente, de son désir de grossesse et du stade de la tumeur. En effet, lorsqu'elle est possible, une chirurgie conservatrice peut être envisagée dans les stades très précoces et chez des femmes ayant des désirs de grossesse.

Les complications possibles sont des douleurs au site de l'opération, des problèmes de cicatrisation, une rétention urinaire si les paramètres du col de l'utérus ont été enlevés, une fistule si une ouverture anormale se crée entre le vagin et le rectum, un lymphocèle ou un lymphœdème si les ganglions lymphatiques ont été retirés, un retentissement sur la vie sexuelle. (36)

B. La radiothérapie

La radiothérapie est le plus souvent utilisée dans le traitement des stades localement avancés (IB3, IIA2, III et IVA). La radiothérapie utilise des rayons ionisants de haute énergie capables de traverser les tissus. Ces rayons sont dirigés de façon ciblée sur la tumeur afin de détruire les cellules cancéreuses. Cependant, les rayons peuvent également léser les cellules

saines situées à proximité de la zone traitée, d'où la nécessité de bien calculer les doses délivrées et de fractionner le traitement sur plusieurs séances. Dans le traitement du cancer du col de l'utérus invasif, la radiothérapie repose sur deux techniques complémentaires associées : la radiothérapie externe et la curiethérapie.

Pour la radiothérapie externe, les radiations ionisantes sont formées grâce à un accélérateur de particules à forte énergie. Des examens d'imagerie (scanner, IRM, TEP) permettent de visualiser les organes et la zone à traiter afin de bien diriger localement les rayons sur la tumeur uniquement. Par la suite l'étape de dosimétrie permet de définir la dose et le temps d'irradiation à effectuer. Le plus souvent il y a 5 expositions par semaine pendant 5 semaines. Pour la curiethérapie, les radiations ionisantes sont émises spontanément et en continu grâce à une source radioactive. A l'inverse de la radiothérapie externe, il s'agit cette fois-ci d'une technique interne. La source radioactive est diffusée grâce à une sonde intra-utérine à l'intérieur d'un applicateur en plastique mis en place dans l'utérus directement au contact de la tumeur du col de l'utérus après une anesthésie générale ou locorégionale. Le positionnement du matériel se fait grâce aux techniques d'imagerie (scanner, IRM). Ainsi, une dose d'irradiation sera délivrée spontanément et de façon très ciblée au niveau de la tumeur du col de l'utérus. La curiethérapie est généralement faite à la suite de la radiothérapie externe afin d'optimiser au maximum la destruction locale des cellules cancéreuses. Comme la radiothérapie externe, la curiethérapie nécessite une étape de dosimétrie qui permet de définir la dose et le temps d'irradiation à effectuer. La curiethérapie nécessite une hospitalisation car les séances se font sur plusieurs jours

Après la radiothérapie, des effets indésirables (EI) immédiats peuvent apparaître tels que des troubles intestinaux, une inflammation de la muqueuse du vagin, des difficultés à avoir des rapports sexuels, une irritation de la vessie et des rougeurs sur la peau. À plus long terme, d'autres effets sont possibles comme une inflammation du rectum, une sécheresse et des douleurs vaginales, ou une irritation persistante de la vessie.

Lorsque la radiothérapie est associée à une intervention chirurgicale majeure comme une hystérectomie, il existe un risque supplémentaire de complications graves comme la formation de fistules uréthro-rectales ou vésico-vaginales, c'est-à-dire des communications anormales entre les organes pelviens. En cas de conisation, qui est une chirurgie plus conservatrice, le risque de fistules reste relativement faible comparé à une hystérectomie totale par exemple.

Cependant, si une radiothérapie est réalisée après la conisation, le risque de complications augmente, mais reste plus bas que lorsqu'une opération chirurgicale plus importante a été pratiquée. (36)

C. La chimiothérapie

A la différence de la chirurgie et de la radiothérapie qui sont des traitements locaux, la chimiothérapie est un traitement systémique ayant pour objectif de détruire les cellules cancéreuses quelles que soient leurs localisations. Les chimiothérapies ont des mécanismes d'action qui permettent de détruire les cellules cancéreuses en interrompant leur cycle de division cellulaire. Cela permet ainsi de limiter la croissance et la multiplication des cellules tumorales. Les différentes chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer du col de l'utérus sont : le cisplatine ou le carboplatine (chimiothérapies à base de sels de platine) en association avec le paclitaxel (de la famille des taxanes). La chimiothérapie d'un cancer du col de l'utérus peut s'accompagner d'EI qui sont principalement : une alopecie, une asthénie, des toxicités hématologiques, digestives, musculo-squelettiques, cutanées, des neurotoxicités (si cisplatine ou paclitaxel), des néphrotoxicités, des ototoxicités (si cisplatine), des réactions au site d'injection, des troubles visuels, et des toxicités cardio-vasculaires. (36)

D. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ont pour objectif d'agir spécifiquement sur des antigènes exprimés à la membrane des cellules tumorales, des facteurs de croissance, des récepteurs ou des voies de transduction du signal régulant la progression du cycle cellulaire, l'apoptose ou l'angiogenèse permettant ainsi de limiter la croissance et la multiplication de ces cellules. La thérapie ciblée utilisée dans le traitement du cancer du col de l'utérus est le bévacizumab AVASTIN[®]. Il s'agit d'un anticorps monoclonal (Acm) anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. La fixation de l'Acm au VEGF bloque son activité biologique et donc la néo-angiogenèse contribuant à l'inhibition de la croissance et du développement de la tumeur. L'utilisation du bévacizumab dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus peut s'accompagner d'EI qui sont principalement : une

hypertension, des affections hématologiques, des troubles du métabolisme et de la nutrition et des infections. (36)

III. Prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé

A. Les chiffres clés sur le cancer du col de l'utérus avancé

Le cancer du col de l'utérus est un cancer grave et invalidant qui touche, en France, près de 3 000 femmes par an, relativement jeunes, puisque l'âge moyen au diagnostic est de seulement 53 ans et que près de 40 % des diagnostics se font chez les moins de 50 ans. Le cancer du col de l'utérus représente le 12e cancer le plus mortel chez les femmes en raison de son nombre de décès qu'il cause chaque année, avec près de 1000 décès par an, soit environ 1/3 des femmes touchées. (37) Lorsque le cancer du col de l'utérus est diagnostiqué au stade précoce, le pronostic de la plupart des patientes est relativement bon avec un taux de survie de 63 % à 5 ans grâce à la chirurgie couplée à une radiothérapie et une chimiothérapie. (38) Bien que les traitements classiques (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) soient efficaces pour les stades précoces, les stades avancés restent de mauvais pronostic. En effet, le cancer du col de l'utérus présente un risque important de récurrence et de rechute. La récurrence est définie par la réapparition de cellules tumorales. Cette réapparition de cellules tumorales peut survenir au même endroit ou dans une autre zone du corps et elle peut survenir très tôt après la fin des traitements ou bien après une longue période de rémission (rechute). La persistance est définie par des résidus ou reliquats tumoraux qui persistent malgré les traitements. Dans 15 à 61 % des cas, la maladie sera persistante (maladie résiduelle après traitement initial) et ne répondra plus aux traitements, selon les différentes études. Cette large variation s'explique par plusieurs facteurs tels que le stade de la lésion traitée (précancéreuse ou cancéreuse), le type de traitement reçu (chirurgical, chimiothérapie, radiothérapie, etc.), le délai de suivi après traitement, les populations étudiées ainsi que les techniques de détection utilisées. Un taux bas de 15 % correspond généralement à un scénario favorable de lésions précancéreuses traitées par chirurgie avec un suivi à court terme. A l'inverse, un taux élevé de 61 % reflète des situations plus défavorables de cancers invasifs traités par d'autres modalités, avec un suivi à long terme. (39)

De plus, près d'un tiers des femmes rechutent dans les 2 ans suivant leur traitement initial. (38)

Ce risque de récurrence augmente avec le stade de la maladie : tandis qu'il est de 10 à 15 % pour les stades I, il passe à 67 % pour les stades III et à quasiment 100 % pour les stades IV. (39)

Les stades avancés du cancer du col de l'utérus (stades III et IV mentionnés précédemment) augmentent le risque que la maladie se propage et forme des métastases dans d'autres parties du corps. Le cancer du col peut parfois être diagnostiqué d'emblée à un stade déjà métastatique, c'est-à-dire que des lésions cancéreuses secondaires sont présentes dès le diagnostic initial, en plus de la tumeur primaire au niveau du col de l'utérus.

Sur les 3 000 patientes touchées chaque année par un cancer de l'utérus, c'est près de 820 patientes qui présenteront un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique pour lesquelles le pronostic est sombre avec environ 5 % de chances de survie à 5 ans. Il existe donc une réelle nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de ces cancers aux stades avancés. (40)

B. Histoire de la prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé

Avant 2005, pour ces femmes atteintes de cancer du col persistant, récurrent (rechute après une rémission initiale) ou métastatique, les possibilités thérapeutiques restaient limitées avec comme seule option la chimiothérapie palliative à base de cisplatine en association à la radiothérapie.

En 2005, l'étude clinique COG-0179 montre que l'association de la chimiothérapie topotécan HYCAMTIN[®] à la chimiothérapie à base de cisplatine permet d'améliorer le bénéfice clinique des patientes en rallongeant le temps médian de survie globale (SG)¹ de 3 mois par rapport à l'utilisation du cisplatine seul (médiane de survie avec cisplatine seul : 6,5 mois versus 9,4 mois avec cisplatine + topotécan). Ainsi, le topotécan obtient une AMM avec l'indication suivante : « *topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les*

¹ Délai entre la date randomisation dans l'étude clinique et la date de décès

patientes présentant un stade IVB de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association ».

Par la suite, en 2009, bien que la chimiothérapie paclitaxel TAXOL[®] n'ait pas d'AMM dans le cancer du col de l'utérus à un stade avancé ou métastatique, les recommandations préconisent son ajout au traitement de référence à base de cisplatine afin d'optimiser les chances de survie des patientes. Les différents choix thérapeutiques recommandés sont alors cisplatine/paclitaxel, cisplatine/topotécan, ou carboplatine/paclitaxel si les patientes ont déjà reçu du cisplatine ou encore paclitaxel/topotécan pour les patientes non sensibles aux chimiothérapies à base de sels de platine.

A ce stade, et malgré les avancées (ajout du topotécan et du paclitaxel dans les options thérapeutiques), les médianes de SG des cancers du col de l'utérus avancés ou métastatiques ne dépassent généralement pas les 12 mois. La chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie présentent une efficacité limitée. De plus, ces cancers peuvent ne pas répondre à ces traitements en devenant persistants ou en rechutant après les traitements avec un pronostic de survie particulièrement sombre. En 2014, le cancer du col de l'utérus entre donc dans le Plan cancer 2014-2019 pour faire l'objet d'une priorité dans les enjeux de la santé publique.

(41)

C. La prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé depuis 2015

En 2015, l'étude clinique GOG-0240 démontre alors un bénéfice cliniquement significatif de l'ajout de la thérapie ciblée anti-VEGF, le bévacicumab AVASTIN[®], aux polychimiothérapies standards. En effet, tandis que la médiane de SG pour ces patientes était d'environ 1 an, l'ajout du bévacicumab permet d'obtenir un gain médian absolu de 4 mois de vie avec une médiane de SG de près de 16 mois (versus 12 mois avec uniquement les chimiothérapies standards). De plus, avec l'ajout du bévacicumab aux polychimiothérapies standards, la médiane de survie sans progression (SSP)² est également améliorée avec un gain médian d'environ 2 mois sans

² Délai entre la date randomisation dans l'étude clinique et la date de progression de la maladie

progression de la maladie (8 mois versus 6 mois avec les chimiothérapies seules). Ainsi, le bévécizumab obtient une AMM pour l'indication suivante : « *le bévécizumab, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique* ». (42,43)

En 2017 et 2022, on observe une actualisation des recommandations officielles de prise en charge respectivement de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recommandant en 1ère ligne de traitement, pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, l'association cisplatine (ou carboplatine), paclitaxel et bévécizumab.(4,44) Le choix de prescription du bévécizumab nécessite de considérer la fréquence d'EI de grade 3 (>76 % avec l'ajout du bévécizumab, principalement hypertension, fatigue et douleur abdominale) ainsi que des évènements indésirables d'intérêt particuliers tels que les fistules gastro-intestinales/vaginales (8,7 % avec l'ajout du bévécizumab, principalement recto-vaginales). Ce risque peut être particulièrement délétère pour la qualité de vie des patientes car il entraîne des occlusions intestinales qui nécessitent une intervention chirurgicale telles que des stomies de dérivation. Avant toute initiation du traitement avec du bévécizumab, les patientes doivent donc être informées de ce risque. (45)

Cependant, même si, grâce à ces avancées thérapeutiques, le taux de survie des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avancé a atteint 17 % de chance de survie à 5 ans, aucune nouvelle innovation thérapeutique n'avait vu le jour depuis 2015. (46) Parallèlement, l'immunothérapie, ayant démontré des résultats prometteurs dans le traitement de plusieurs autres types de cancers, a suscité un vif intérêt pour son potentiel dans la prise en charge du cancer du col utérin. En conséquence, de nombreux essais cliniques évaluant différentes approches d'immunothérapie, seules ou en combinaison avec d'autres traitements, ont été initiés afin d'explorer leur efficacité et leur tolérance dans cette indication.

Partie 3 : Les immunothérapies anti-tumorales

I. Les réponses immunitaires

Le système immunitaire représente l'ensemble des organes et des tissus, des cellules et des molécules qui permettent à notre corps de lutter contre les infections causées par des agents pathogènes externes (bactéries, virus, parasites, micro-organismes fongiques) ou contre les agressions internes (exemple de la prolifération tumorale). Il s'agit d'un système complexe où les cellules immunitaires se déplacent par le biais de la circulation sanguine et lymphatique entre les tissus et les organes lymphoïdes et communiquent soit par contact direct, soit à distance grâce à des molécules sécrétées appelées cytokines.

Les cellules composant le système immunitaire sont pour la majorité d'origine hématopoïétiques et sont regroupées en deux principaux groupes : Le premier groupe représente les cellules de l'immunité innée dont les polynucléaires (principalement neutrophiles), les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules lymphoïdes innées et les cellules NK (natural killer). Le deuxième groupe comprend les cellules de l'immunité adaptative les lymphocytes B (LB), les lymphocytes T (LT) qui expriment des récepteurs spécifiques de l'antigène, BCR (pour « B Cell receptor ») et TCR (pour T Cell Receptor ») respectivement.

A. La réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée constitue la première réponse mise en place par le système immunitaire à la suite d'une agression. Elle assure une réponse rapide et efficace contre un large éventail de pathogènes (réponse non spécifique) et se met en place immédiatement sur le site de l'agression. La reconnaissance par les cellules présentes localement (mastocytes, macrophages, CD par exemple) de motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMP), s'il s'agit d'un agent infectieux (Microbe-Associated Molecular Pattern) ou de motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires (DAMP, Damage-Associated Molecular Pattern, ou alarmines) entraîne leur activation et la libération de médiateurs qui vont initier la réaction inflammatoire. Ces médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les interleukines

et le TNF-alpha activent les cellules endothéliales vasculaires, augmentant ainsi la perméabilité des vaisseaux sanguins. Cette augmentation de la perméabilité permet le recrutement des cellules phagocytaires circulantes (neutrophiles, monocytes/macrophages) depuis le compartiment sanguin vers le site inflammatoire par un processus de migration trans-endothéliale appelé diapédèse. La reconnaissance des MAMP et des DAMP fait intervenir des récepteurs de type PRR pour Pattern Recognition receptor. Certains de ces PRR sont membranaires et d'autres cytosoliques et peuvent être impliqués dans l'activation de la phagocytose, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'IFN de type I. (47)

Il existe des molécules produites par les cellules immunitaires des tissus environnants qui jouent un rôle crucial dans la communication intercellulaire et l'orchestration de la réponse immunitaire. Les principales sont les cytokines d'une part, et le système du complément d'autre part. Les cytokines regroupent les molécules pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 et IFN-alpha/bêta/gamma), chimio-attractantes (CXCL8, CCL20) et régulatrices de l'inflammation (IL-10, TGF-bêta). Le système du complément est constitué d'une trentaine de protéines plasmatiques qui, lorsqu'elles sont activées par des motifs moléculaires associés aux MAMP, s'engagent dans une cascade de réactions protéolytiques successives. Cette cascade conduit à la génération de fragments protéiques effecteurs aux multiples fonctions. Certains fragments se lient à des récepteurs à la surface des cellules immunitaires, facilitant ainsi la phagocytose des pathogènes et amplifiant la réponse inflammatoire via la production d'anaphylatoxines. D'autres fragments modulent les réponses immunitaires adaptatives. Enfin, certains fragments s'assemblent en un complexe d'attaque membranaire capable de perturber l'intégrité de la membrane plasmique des microorganismes, entraînant leur lyse. (47,48) De plus la réponse immunitaire innée par l'intermédiaire des DC joue un rôle important dans le déclenchement et l'orientation des réponses immunitaires adaptatives comme décrit ci-dessous. En effet, les DC sont des cellules résidentes dans les tissus et dans les organes lymphoïdes secondaires et circulantes dans le sang et la lymphe. Les DC immatures, après la capture de l'antigène et en fonction des différents stimuli et médiateurs solubles du micro-environnement, ont la capacité d'entrer dans un processus de maturation. Au cours de ce processus, les DC matures qui expriment les récepteurs CCR7 aux chimiokines CCL19 et CCL21 migrent vers les zones lymphocytaires T des ganglions lymphatiques les plus proches et deviennent des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) capables d'activer les LT (Fig.8). Cette

migration s'accompagne d'une augmentation de l'expression membranaire des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II, des molécules de costimulation des LT, des molécules d'adhérence et de la capacité à produire des cytokines. Les DC sont les seules cellules à pouvoir activer les LT naïfs et jouent donc un rôle primordial de communication entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.(49,50)

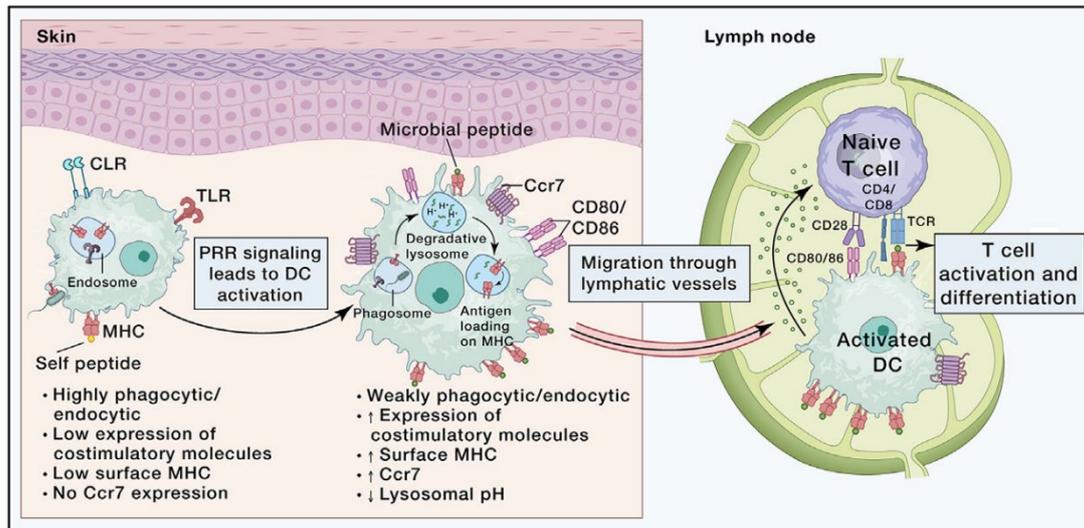


Figure 8 : Activation et maturation des cellules dendritiques (DCs), d'après SL. Carroll et al. (2024) (49)

B. La réponse immunitaire adaptative

1. L'activation des LT CD4⁺ naïfs

L'activation des LT naïfs permettant la génération de lymphocytes effecteurs et mémoires a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires et nécessite plusieurs signaux.

Le premier signal correspond à la reconnaissance par le TCR du complexe peptide antigénique/CMH II. L'interaction entre des molécules d'adhérence du LT et de la CPA permet de prolonger la durée de ce premier signal et la formation d'une structure de contact privilégiée avec la CD appelée synapse immunologique. Le TCR est associé à un complexe multimoléculaire, le CD3 qui permet de transmettre ce premier signal à l'intérieur de la cellule

en activant une première cascade d'activations enzymatiques. Le co-récepteur CD4 du lymphocyte T interagit avec la molécule de CMH de classe II et contribue à la stabilité de l'interaction avec la CPA et à la transduction du signal.

Le deuxième signal correspond à un signal de costimulation par la liaison entre CD28 du LT et les molécules de la famille B7 (CD80 ou CD86) de la CD (Fig.9). En l'absence de signaux de costimulation le lymphocyte T entre dans un état d'anergie. La costimulation permet la production de la cytokine IL-2, facteur de croissance primordial à la prolifération des LT. Elle permet également l'expression par le LT de molécules comme le ligand de CD40 (CD40L ou CD154). L'interaction avec CD40 exprimé par la CPA induit une augmentation de l'expression de CD80 et CD86 renforçant le signal induit par CD28. Il existe cependant, un rétrocontrôle négatif afin d'éviter une prolifération incontrôlée des lymphocytes et la signalisation TCR/CD28 induit plus tardivement l'expression de CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen ou CD152). CTLA-4 se lie avec une plus forte affinité que CD28 à CD80 et CD86 et permet l'inhibition de la boucle d'activation décrite ci-dessus. Il existe d'autres molécules de costimulation comme ICOS (Inducible Costimulation) ou OX40 qui interviennent plus tardivement dans la différenciation fonctionnelle des LT. De plus, d'autres molécules inhibitrices de l'activation comme PD-1 (Programmed cell Death-1), TIM-3 (T-cell Ig domain and Mucin domain 3) ou LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) dont les ligands sont PD-L1, Galactine 9 ou les molécules de CMH de classe II et des lectines de type-C respectivement, interviennent dans le contrôle des fonctions lymphocytaires T.

Le troisième signal ou signal de différenciation permet la différenciation fonctionnelle des LT en Th1, Th2, TH17 ou encore en lymphocytes T régulateurs (Treg). Ces différents types de LT sont définis par leur capacité à produire différentes cytokines comme l'IFN gamma, le TNF alpha et l'IL-2 pour les Th1 par exemple. Les fonctions effectrices des différentes sous-populations T diffèrent selon les cytokines produites, les Th1 par exemple étant impliqués préférentiellement dans les défenses contre les agents infectieux intra-cellulaires. L'orientation de la différenciation dépend principalement des cytokines présentes dans le microenvironnement au moment de l'interaction avec la CPA. (51,52)

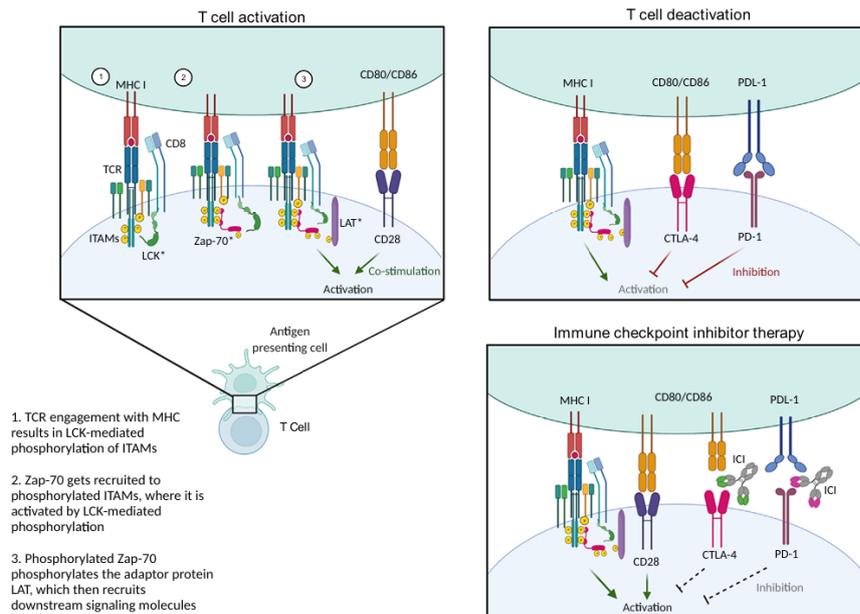


Figure 9 : L'activation des lymphocytes T, d'après L. Chopp et al (2022) (52)

2. L'activation thymo-dépendante des lymphocytes B

Lorsqu'un lymphocyte B naïf rencontre l'antigène pour lequel son BCR est spécifique, cela se produit dans la zone riche en lymphocytes B (zone corticale) du ganglion lymphatique (Fig.10). Cette rencontre avec l'antigène active le lymphocyte B, induisant l'expression du récepteur CCR7 à sa surface et sa migration vers l'interface des zones B et T du ganglion. Dans la zone T (zone para-corticale), les cellules dendritiques présentent l'antigène, permettant l'activation simultanée de LT auxiliaires spécifiques du même antigène. Ces LT se différencient alors en cellules T folliculaires helper exprimant le récepteur de chimiokine CXCR5. L'expression de CXCR5 leur permet de migrer vers l'interface des zones B et T et d'interagir avec les lymphocytes B activés. Cette interaction entre lymphocytes B et T spécifiques du même antigène entraîne leur co-activation. Une fraction des lymphocytes B activés initie alors la formation du centre germinatif au sein du follicule lymphoïde. Dans le centre germinatif, les lymphocytes B subissent plusieurs étapes cruciales : ils subiront des étapes de prolifération, modification de l'affinité pour l'antigène du BCR et sélection des cellules exprimant un BCR à haute affinité, commutation isotypique (modification de la classe d'anticorps produit) puis différenciation en plasmocytes ou en cellules mémoires. (53)

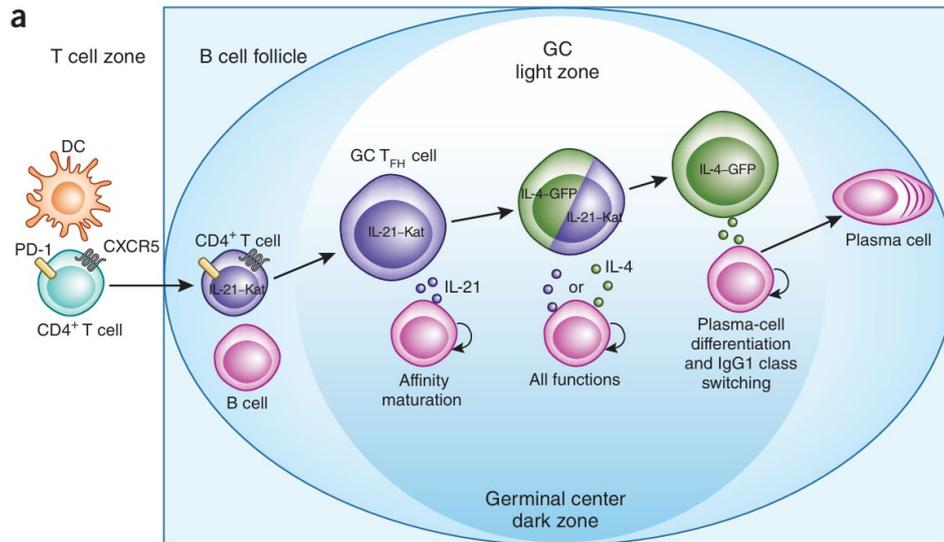


Figure 10: Différenciation des lymphocytes B au cours d'une réponse contre un antigène T-dépendant d'après S. Bélanger & S. Crotty (2016) (53)

3. L'activation des LT CD8

La cellule dendritique peut également exposer son peptide antigénique annexé à une molécule de CMH de type I. Dans ce cas, la reconnaissance TCR-Peptide antigénique/CMH-I par le lymphocyte T CD8 naïf fournit le premier signal d'activation (signal 1). Le deuxième signal correspond également à un signal de costimulation via la liaison CD28 du lymphocyte T et B7 (CD80 ou CD86) de la cellule dendritique. Un troisième signal est également nécessaire, il est rendu possible grâce à une coopération LT/LT déclenchée par les cytokines (IL-2, IFN gamma) produites par le lymphocyte CD4⁺ de type Th1 et par les LT CD8 eux-mêmes. Ces cytokines permettent d'amplifier la différenciation et la prolifération des lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques : production de substances cytotoxiques à relarguer (perforine, granzyme), expression de molécules d'adhérence pour rejoindre le lieu d'infection et expression des mêmes TCR reconnaissant spécifiquement le complexe antigène/CMH I de l'agent pathogène présenté initialement par la cellule dendritique (Fig.11). (54)

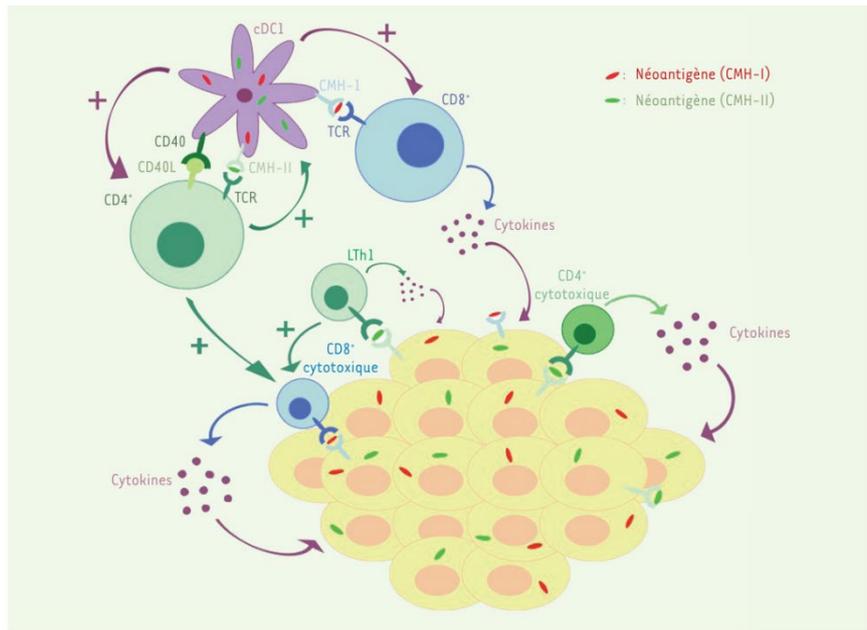


Figure 11 : Rôle des lymphocytes T CD4+ dans la génération des effecteurs T CD8+ cytotoxiques, d'après L. Leclair et S. Depil (2021) (54)

4. Le contrôle des réponses immunitaires et lymphocytes régulateurs

Les Treg comme leur nom l'indique jouent un rôle dans la régulation des réponses immunitaires et le maintien de la tolérance au soi. Ce sont des LT CD4⁺ qui expriment la chaîne α du récepteur à l'IL-2 ou CD25 ainsi que le facteur de transcription FoxP3. On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) générés dans le thymus, et les lymphocytes T régulateurs induits (iTregs) générés en périphérie par différenciation de LT CD4⁺ conventionnels naïfs.

Les Treg exercent leurs fonctions par leur capacité à produire des cytokines immunosuppressives comme le TGF- β , l'IL-10 ou l'IL35, l'expression membranaire de molécules comme CTLA-4 ou LAG-3, CD73 ou CD39 qui sont des ectonucléotidases qui convertissent l'ATP en adénosine, inhibitrice de la prolifération des LT activés. De plus, l'expression du récepteur à forte affinité pour l'IL-2 par les Treg entraîne la consommation de l'IL-2 environnante empêchant l'activation des LT effecteurs. Il existe d'autres populations régulatrices comme certains lymphocytes B ou des lymphocytes iNKT des LT exprimant un TCR $\gamma\delta$. (55,56)

II. Réponse immunitaire anti-tumorale

A. Le rôle du système immunitaire face au cancer

Pendant longtemps, le système immunitaire a été considéré principalement comme un système de défense contre les agents pathogènes microbiens. Cependant, à la fin du XIXe siècle le docteur William Coley observe chez un patient atteint d'un sarcome une régression de la tumeur après une infection par un streptocoque pathogène et suggère que la réaction inflammatoire lors de l'infection a joué un rôle dans la régression de la tumeur. Cette observation sera à l'origine de la toxine de Coley et du traitement de patients atteints de cancers avec des extraits bactériens. De plus, au début du XXe siècle le docteur Paul Ehrlich émet pour la première fois l'hypothèse de l'immunosurveillance. Selon cette théorie, le système immunitaire est capable de reconnaître et de détruire des cellules tumorales. Le concept d'immunosurveillance, c'est-à-dire le contrôle de la croissance des tumeurs par le système immunitaire a été repris et formalisé par les Docteurs Frank Macfarlane Burnet et Lewis Thomas à la fin des années 1950. Leur hypothèse attribuait un rôle essentiel de sentinelle aux LT qui reconnaissent et éliminent les cellules tumorales. (57)

B. Preuves expérimentales de l'immunosurveillance anti-tumorale

De nombreuses études expérimentales chez la Souris ou épidémiologiques chez l'Homme ont soutenu cette théorie. Chez la Souris, par exemple, des travaux mettaient en évidence le rejet par le système immunitaire de receveurs syngéniques de tumeurs induites par des virus ou des carcinogènes chimiques et transplantées. La description chez la Souris d'antigènes tumoraux spécifiques dans les années 1960 a permis également d'étayer cette théorie. Puis en 1991, les travaux du groupe de Thierry Boon ont permis, à partir de cellules de mélanome, l'identification et la caractérisation du premier antigène tumoral chez l'Homme démontrant le potentiel immunogène des tumeurs. C'est également à partir des années 90 que le développement de nouveaux outils (en particulier les souris transgéniques ou invalidées pour un gène donné) a permis de démontrer que le système immunitaire est capable de contrôler la croissance des tumeurs. Les travaux du groupe de Robert Schreiber en particulier ont montré que l'IFN- γ endogène est essentiel dans le contrôle des tumeurs

induites par injection sous-cutanée de méthylcholanthrène chez la souris immunocompétente puisque l'incidence des tumeurs était plus élevée chez les souris qui n'exprimaient pas le récepteur à l'IFN- γ que chez les souris exprimant ce récepteur. Les travaux ultérieurs ont clairement montré que les effecteurs principaux de l'immunité anti-tumorale sont les DC, les cellules NK, certaines sous-populations de LT cytotoxiques et immuno-régulatrices (tels que T CD8⁺, $\gamma\delta$ et iNKT pour invariant NK T cells), ainsi que la production de cytokines telles que l'IL-12 et l'IFN- γ . (57)

C. Evolution vers le concept d'immunoediting

Shankaran *et al.*, en 2001 ont montré que le système immunitaire influe non seulement sur le développement de la tumeur mais aussi sur son immunogénicité. Ces résultats ainsi que l'observation que le système immunitaire est souvent insuffisant pour permettre l'élimination complète de cellules tumorales a amené à l'évolution du concept d'immunosurveillance et au développement du concept d'édition immunologique des tumeurs (ou "immunoediting"). (57) Cette théorie divise l'évolution de la réponse immunitaire anti-tumorale en trois phases (Fig.12). (58)

1. La phase d'Elimination

La phase d'élimination correspond à la mise en place de la réponse immunitaire innée et adaptative à la suite de la reconnaissance des cellules cancéreuses qui expriment des antigènes associés aux tumeurs (TAA). Ces TAA peuvent être de différents types, antigènes dérivés d'agents pathogènes dans les cancers viro-induits par exemple, antigènes spécifiquement exprimés ou sur-exprimés par les cellules tumorales, antigènes générés par mutation ponctuelle ou translocation chromosomique. Dans le cancer du col de l'utérus, les cellules cancéreuses sont reconnues par leurs antigènes tumoraux viraux associés au HPV. Au cours de la phase d'élimination, les réponses immunitaires se mettent en place selon les différentes étapes décrites ci-dessus. (58)

2. La phase d'Equilibre

La persistance de cellules tumorales malgré la surveillance exercée par le système immunitaire correspond à la phase d'équilibre qui est la plus longue des trois phases. La pression de sélection exercée par le système immunitaire entraîne la sélection de cellules tumorales capables de résister à la destruction par les effecteurs immuns qui exercent néanmoins un contrôle sur ces cellules sans toutefois parvenir à les éradiquer totalement. (58) Les preuves expérimentales de cette phase ont été obtenues chez la Souris en 2007 par les travaux du groupe de Schreiber (59) et chez l'Homme en 2019 par les travaux du groupe de Charles Swanton dans les cancers bronchiques. (60) « L'immunoediting » par des mécanismes génétiques et épigénétiques est associé à une perte d'expression des TAA et des molécules de CMH de classe I par les cellules tumorales. De plus, au cours de cette phase le système immunitaire va modifier sa réponse pour éviter un épuisement lymphocytaire T et plusieurs mécanismes vont se mettre en place pour créer un environnement immunosuppresseur. Le système immunitaire participe ainsi à l'échappement des cellules cancéreuses à l'immunosurveillance et à la sélection de variants tumoraux de plus en plus résistants (immunoediting). Quand la balance entre mécanismes effecteurs anti-tumoraux et pro-tumoraux penchera en faveur du développement des cellules tumorales, celles-ci entreront dans la phase d'échappement. (61,62)

3. La phase d'échappement

Au cours de cette phase, les cellules cancéreuses poursuivent leur transformation maligne en acquérant diverses caractéristiques tumorales. Elles développent une instabilité génomique favorisant leur prolifération anarchique, échappent aux mécanismes suppresseurs de croissance et deviennent résistantes à l'apoptose, leur permettant ainsi une prolifération cellulaire massive et incontrôlée. Parallèlement, elles acquièrent des capacités fonctionnelles spécifiques visant à créer un microenvironnement tumoral propice. Elles induisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) grâce à la sécrétion du facteur VEGF, ce qui leur assure un apport en nutriments et en oxygène. Elles développent également des

propriétés d'invasion tissulaire et de colonisation à distance (dissémination métastatique) leur permettant d'envahir les tissus environnants et de se propager vers d'autres organes.

De plus, les cellules tumorales peuvent mettre en place d'autres mécanismes d'échappement qui leur permettent, par exemple, de résister à la lyse par les effecteurs cytotoxiques : surexpression de cFLIP un inhibiteur de la caspase 8, mutations ou modification de l'expression de gènes impliqués dans l'apoptose, etc... (63) Ces caractéristiques sont favorisées par les cellules présentes dans le microenvironnement tumoral (MET) (cellules endothéliales, péricytes, fibroblastes et adipocytes) et le contrôle des cellules cancéreuses par le système immunitaire devient alors de plus en plus compliqué. (64)

En outre, de nombreux mécanismes, qui ne seront pas cités de façon exhaustive, sont mis en place par les cellules cancéreuses pour amplifier ce phénomène d'échappement en générant un microenvironnement suppresseur des réponses immunes. Il peut s'agir de la sécrétion par les cellules tumorales de cytokines immunosuppressives comme le TGF beta et l'IL-10 ou le VEGF, facteur angiogénique, favorisant la vascularisation de la tumeur. (65) Dans le MET, la stimulation antigénique chronique initiale des TCR par les antigènes tumoraux mais aussi la présence de cytokines et d'interactions avec d'autres cellules comme des LT CD4⁺ conduit à un état « d'exhaustion » (d'épuisement) des LT CD8⁺. Cet état est caractérisé par une baisse des capacités prolifératives ou fonctionnelles des cellules ainsi qu'une augmentation persistante de l'expression à leur surface de molécules de costimulation inhibitrices (PD-1, CTLA-4, LAG-3 ou Tim-3.) (66) LT CD4⁺ présents exercent des fonctions différentes selon leur capacité à produire différentes cytokines (génération de populations Th1, Th2, Th17...) qui dépend elle-même des conditions de leur différenciation. La génération de LT Th1 peut par leur capacité à activer les cellules cytotoxiques et à produire de l'IFN- γ permettre une meilleure activité anti-tumorale. (67) La réponse immunitaire initialement orientée vers les LT Th1 pourrait être orientée vers d'autres types d'effecteurs dont des Treg. En effet, le MET est également caractérisé par la présence de Treg qui suppriment les fonctions effectrices d'autres populations de LT par la production de cytokines comme l'IL-10, l'IL-35 ou le TGF- β ou par interaction directe par CTLA-4, l'IL-10 et le TGF- β vont également entraîner l'orientation fonctionnelle des macrophages vers un type M2, favorisant l'angiogenèse, la néo-vascularisation et l'immunosuppression. (68) (69)

La présence de certaines chimiokines ou cytokines dans le MET peut également favoriser l'activité pro-tumorale de différents types cellulaires présents comme les CD, les polynucléaires neutrophiles, des précurseurs myéloïdes immatures qui peuvent par ailleurs exercer des activités anti-tumorales. Les cellules NK qui possèdent des propriétés cytotoxiques peuvent être présentes dans le MET mais celui-ci peut également influencer sur leurs fonctions. Elles peuvent subir un phénomène d'épuisement et une altération de leurs fonctions, induite par des facteurs solubles présents localement. Au sein du MET cohabitent donc de nombreux types cellulaires qui peuvent exercer selon les signaux qu'ils reçoivent des fonctions pro-tumorales ou anti-tumorales et la meilleure connaissance de ces différents acteurs est indispensable pour développer de nouveaux traitements. (63)

Plusieurs mécanismes d'échappement des tumeurs au système immunitaire sont décrits dont « l'épuisement fonctionnel des LT », l'augmentation de l'expression de récepteurs inhibiteurs (PD-1, LAG-3 ou CTLA-4) par les LT CD8⁺, la mise en jeu de cellules suppressives (Treg, cellules myéloïdes suppressives) et la sécrétion de cytokines suppressives (IL-10, IL-35, TGF-β), la déplétion en nutriments (glucose et acides aminés) par les cellules tumorales ou la perte de l'expression d'antigènes tumoraux. Ces différents mécanismes immunosuppresseurs mis en place par les tumeurs représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles pour lever cette immunorésistance et permettre une réponse anti-tumorale efficace des lymphocytes T cytotoxiques. (70)

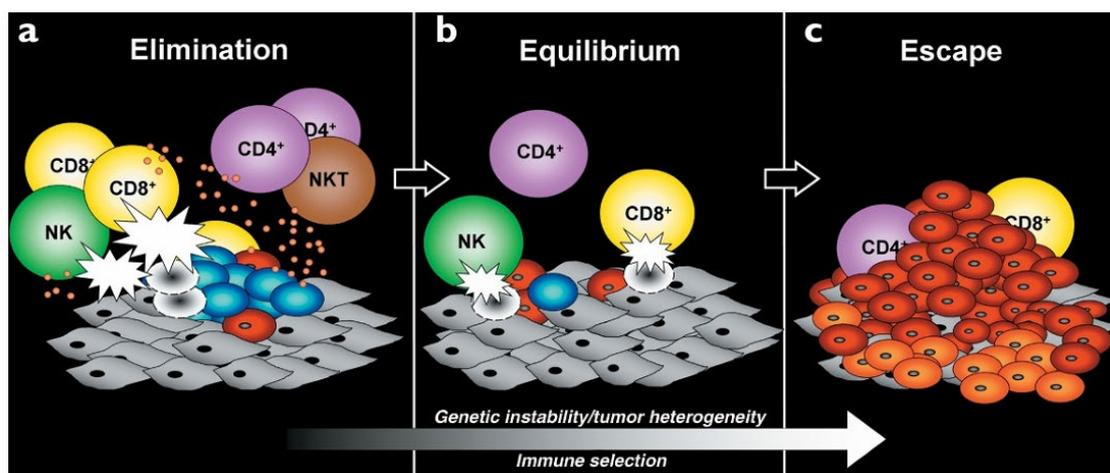


Figure 12: Les trois phases de l'immunoédition du cancer, d'après Gavin P. Dunn et al (2022) (63)

III. Immunothérapies anti-tumorales

A. Développement des Ac monoclonaux thérapeutiques

Pendant longtemps les traitements anticancéreux ont été limités à la chirurgie, la radiothérapie et aux chimiothérapies, des traitements ayant comme objectif de s'attaquer directement aux cellules tumorales afin de les éliminer.

Les progrès technologiques ont permis l'obtention d'anticorps monoclonaux (Acm), qui ont rapidement fait l'objet d'un grand intérêt en oncologie. En effet, les immunoglobulines (Ig) par leur capacité à se lier spécifiquement à un antigène tumoral et à exercer ensuite des fonctions effectrices variées (activation du système du complément, facilitation de la phagocytose, cytotoxicité cellulaire dépendante de l'Ac, etc...) pourraient participer à l'élimination de cellules tumorales.

En 1975, les travaux de César Milstein et Georges Köhler ont permis l'obtention du premier Acm murin. L'obtention des Acm murins a suscité de grands espoirs thérapeutiques et un premier Ac, le muromonab, un anti-CD3 des LT a obtenu une AMM en 1986 dans le traitement du rejet en transplantation rénale. Cependant, un des écueils des Acm murins est leur immunogénicité importante chez l'Homme. La production d'anticorps (Ac) anti-Acm murin (HAMA, Human Anti-Mouse Antibody) est préjudiciable, à l'origine d'un phénomène d'échappement thérapeutique et d'une accélération de la clairance du médicament. De plus, les Acm murins ont des propriétés effectrices moindres que les Ac humains et sont davantage responsables de réactions d'hypersensibilité que les Ac humains.

Les progrès des techniques d'ingénierie moléculaire, protéique et cellulaire ont permis de générer successivement des Acm chimériques, humanisés puis totalement humains. (71) Les Acm chimériques comprennent des régions constantes humaines et des régions variables murines alors que seules les régions hypervariables (ou régions CDR) sont d'origine murine dans les Acm humanisés. Les suffixes appliqués au nom des Acm permettent d'identifier les différents types : Omab (murin), Ximab (chimérique), Zumab, (humanisé) et Umab (humain) (Fig.13). (72,73)

De nombreuses études ont montré qu'il est également possible de modifier les propriétés fonctionnelles et/ou biochimiques des AcM de façon à optimiser leur efficacité. Ces propriétés sont la spécificité et l'affinité, les fonctions effectrices, la biodistribution, la pharmacocinétique. Ces propriétés peuvent être modulées par le choix de l'isotype, l'ingénierie et glyco-ingénierie des régions Fc ou de la région charnière, la modification des régions hypervariables et le format de l'Ac (Ig entière ou fragment des régions variables, Ac bispécifique, couplage à des isotopes ou à un médicament par exemple). Lors du développement d'un AcM le choix de l'isotype de celui-ci est un élément important à prendre en compte puisque les fonctions effectrices varient en fonction de celui-ci. En effet, les fonctions effectrices des Ig comme la capacité à activer la voie classique du système du complément dépendent de la région Fc de la chaîne lourde et de l'affinité de la liaison de celle-ci aux différents récepteurs pour le fragment Fc exprimés par des cellules effectrices comme les cellules NK, polynucléaires ou macrophages.

La plupart des AcM utilisés en cancérologie sont d'isotype IgG1 puisque cet isotype se lie avec une affinité élevée à la plupart des récepteurs pour le fragment Fc, cependant, selon le mode d'action souhaité, en particulier si au contraire, il est préférable d'éviter la lyse des cellules exprimant l'antigène reconnu par l'AcM, il peut être judicieux de choisir un autre isotype d'IgG. (73)

En raison des modifications fréquentes de la structure de l'Ig, l'OMS a adopté en octobre 2021 une nouvelle version du système de dénomination des AcM et dérivés. La décision a été prise d'arrêter l'utilisation du suffixe -mab. La nouvelle nomenclature des AcM divise les molécules qui contiennent un domaine variable d'Ig en quatre groupes dont trois groupes pour les Ig monospécifiques et un pour les Ig bispécifiques et multispécifiques. Quatre nouveaux suffixes ont donc été définis : -tug : Ig non modifiée, -bart : Ig avec des domaines constants ou région charnière modifiés, -mig : Ig bi ou multispécifique, -ment : fragments d'Ig (scFv par exemple). (74)

Le premier AcM disponible en cancérologie a été le Rituximab avec une première AMM en France en 1997 dans le traitement des lymphomes B non hodgkiniens. Cet AcM est un anti-CD20 exprimés par les cellules tumorales (mais pas uniquement). Par la suite, d'autres AcM ont été conçus pour inhiber le développement des cellules tumorales par action directe sur

celles-ci ou en modulant le MET. C'est le cas par exemple des Acm ciblant les mécanismes de prolifération des cellules tumorales : le cétuximab est un Acm anti-EGFR (bloquant le récepteur au facteur de croissance EGF), le trastuzumab est un Acm anti-HER2 (bloquant la transduction du signal par HER2 exprimé par les cellules tumorales et donc la prolifération de ces cellules) ou le bévacizumab qui est un Acm anti-VEGF. Ces Acm ont un mécanisme d'action qui ressemble plutôt à celui des chimiothérapies par leur action directe sur les cellules tumorales. (75)

Par la suite, la compréhension des réponses immunitaires anti-tumorales et des mécanismes mis en jeu dans le MET a permis d'élargir les traitements anticancéreux en ciblant des effecteurs du système immunitaire. Les immunothérapies, décrites ci-dessous utilisent des Acm qui ont pour objectif de réactiver certaines réponses immunitaires vis-à-vis des cellules tumorales afin de contourner ainsi les mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance d'éliminer les cellules malignes. Ces Acm sont appelés des ICI.

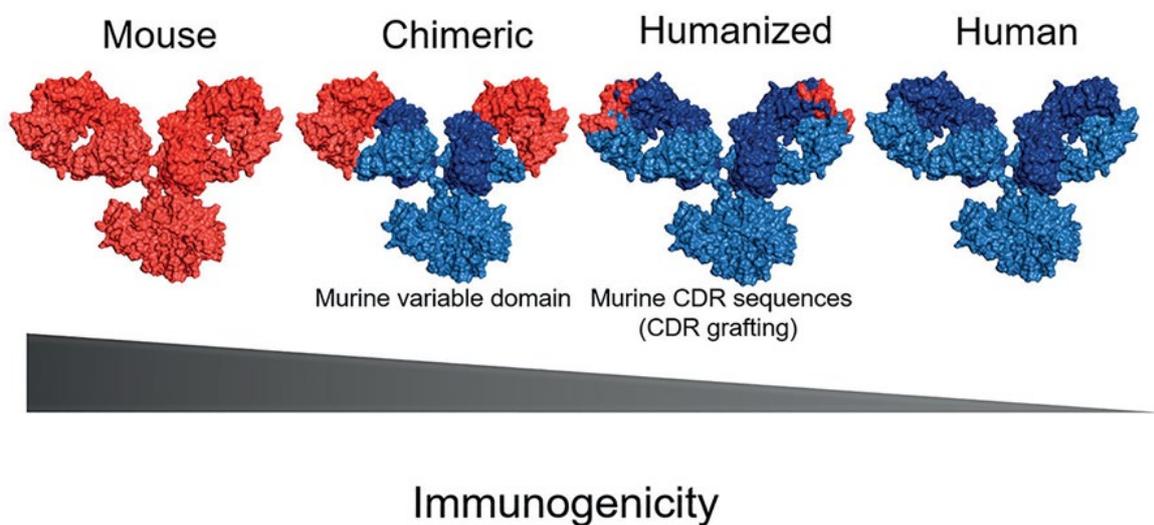


Figure 13: La structure des anticorps chimériques et humanisés obtenus par ingénierie moléculaire, d'après Lopes dos Santos et Al. (2018 (72))

B. Choix de la cible antigénique des ICI

Le concept de l'immunosurveillance anti-tumorale et la description des mécanismes d'échappement des cellules tumorales ont permis de développer des Acm agissant comme des

immunothérapies « actives » c'est-à-dire en rétablissant les fonctions effectrices de LT intra-tumoraux. La compréhension approfondie des voies de signalisation inhibitrices régulant les fonctions des LT, récompensée par l'attribution du Prix Nobel de médecine en 2018 à James Allison et Tasuku Honjo pour leurs travaux pionniers sur CTLA-4 et PD-1 respectivement, a ouvert la voie au développement d'une nouvelle classe d'immunothérapie anticancéreuses, les ICI. (Fig.14). (76,77)

Le premier Acm inhibiteur de point de contrôle immunitaire approuvé fut l'ipilimumab, un Acm anti-CTLA-4. (70) CTLA-4 est exprimé par les LT activés et se lie aux molécules costimulatrices CD80/86, délivrant un signal inhibiteur qui contrecarre leur activation complète. L'ipilimumab bloque cette interaction inhibitrice, permettant de lever le "frein" exercé sur les LT effecteurs anti-tumoraux. De plus, cet Acm se fixe également sur CTLA-4 exprimé par les Treg immunosuppresseurs au sein du microenvironnement tumoral (MET), diminuant ainsi leur activité inhibitrice sur les cellules T effectrices. Il a été suggéré que l'ipilimumab puisse aussi participer à l'élimination des Treg via l'engagement de sa région Fc sur les récepteurs aux fragments Fc exprimés par les cellules effectrices présentes dans le MET. (78)

L'étude de la voie PD-1 a également conduit au développement d'Acm thérapeutiques ciblant PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ou son ligand PD-L1 (atézolizumab, avélumab, durvalumab) qui permettent de bloquer cette voie inhibitrice et de corriger ainsi l'épuisement des LT anti-tumoraux infiltrant le microenvironnement immunosuppresseur. Le blocage de l'interaction PD-1/PD-L1 par ces Acm a démontré une capacité à réactiver les fonctions effectrices cytotoxiques et la prolifération des LT CD8+ et CD4+ spécifiques d'antigènes tumoraux (Fig.15). Cela se traduit par une reprise du contrôle de la croissance tumorale et l'induction de réponses objectives cliniquement significatives chez des patients atteints de diverses tumeurs solides (cf partie suivante).

Ces immunothérapies ciblant les points de contrôle inhibiteurs comme PD-1/PD-L1 représentent une avancée thérapeutique majeure en oncologie, ouvrant de nouvelles perspectives pour restaurer une immunosurveillance anti-tumorale efficace. De nombreux autres Acm antagonistes de molécules inhibitrices des fonctions lymphocytaires T comme TIGIT ou TIM-3 ou d'Acm agonistes de molécules activatrices des fonctions lymphocytaires T comme 4-1BB ou OX40 ou ciblant les cellules NK, les LT $\gamma\delta$ et certaines populations de macrophages sont en cours de développement. (78)

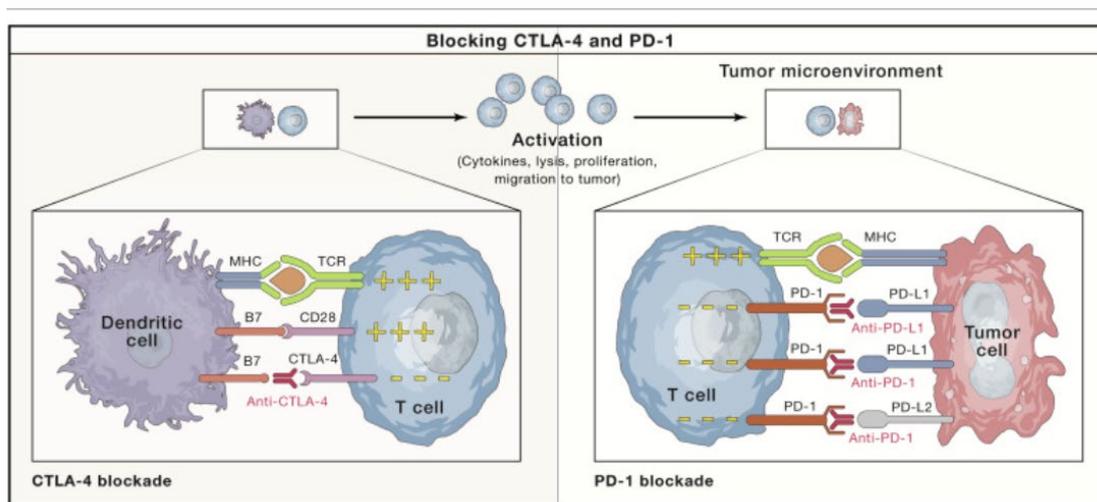


Figure 14 : Régulation des interactions entre les cellules présentatrices d'antigènes, les cellules tumorales et les LT par les voies CTLA-4 et PD-1, d'après Wolchok (2018) (78)

C. Les premiers résultats cliniques obtenus avec les ICI

1. Traitement du mélanome métastatique

Les premiers succès de ces Acm ont été obtenus dans le traitement du mélanome métastatique, un cancer très agressif avec 86 % de progression à 6 mois et une médiane de SG très faible de 6,2 mois. (79) Cette tumeur est très immunogène justifiant l'utilisation de l'immunothérapie puisque des LT sont présents au sein de la tumeur ou en périphérie. Une première étude de phase III a permis de montrer l'intérêt de l'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique et cet Acm a reçu une AMM en 2011 en 2^{ème} ligne de traitement puis en 1^{ère} ligne de traitement en 2014 pour le mélanome métastatique, permettant une

augmentation de la médiane de SG à 11 mois avec 20 % des patients encore en vie à 3 ans. (80)

Par la suite deux Acm anti PD-1 (le nivolumab et le pembrolizumab) ont reçu en 2015, l'AMM en 1^{ère} ligne de traitement pour le mélanome métastatique avec des résultats d'efficacité sans précédent : 72,9 % de patients étaient encore en vie après 1 an de traitement sous nivolumab, 50 % des patients étaient encore en vie après 3 ans de traitement sous pembrolizumab. (81,82) L'association d'un anti CTLA4 et d'un anti PD1 a été testé dans l'étude Checkmate-067 avec l'association ipilimumab + nivolumab. Cette association a amélioré l'efficacité des traitements avec plus de la moitié des patients encore en vie à 4 ans de traitement et un risque de rechute diminué de 58 %. Cependant cette association a entraîné une augmentation d'effets indésirables (EI) de grade 3 et 4 (59% versus 22 % sous nivolumab seul et 28 % sous ipilimumab seul). (83) Très rapidement, les études cliniques ont évalué l'intérêt d'un Acm comme traitement adjuvant (post chirurgie dans les stades plus précoces de la maladie). Ainsi l'étude Keynote-054 évaluant l'efficacité du pembrolizumab en adjuvant a démontré des résultats significatifs (taux de survie des patients à 1 an sans récurrence de 61 % et réduction du risque de récurrence de 46 %). (84) L'étude Checkmate-238 évaluant l'efficacité du nivolumab en adjuvant a démontré des résultats significatifs (taux de survie des patients à 1 an sans récurrence de 60 % et réduction du risque de récurrence de 35 %). (85)

2. Traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules

L'efficacité des Acm anti-PD-1 et anti-PD-L1 a été étudiée dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), 3^{ème} cancer le plus fréquent avec environ 46 000 nouveaux cas en 2018 en France, responsable d'environ 33 000 décès la même année, ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer chez l'homme. (86) En 2015, le nivolumab a permis un doublement de la médiane de SG en 1^{ère} ligne de traitement du CPNPC avancé par rapport à la chimiothérapie et une diminution du risque de récurrence de 60 % et un taux de survie à 4 ans de 15 % (vs 5 % sous chimiothérapie). (87) L'atézolizumab (anti PD-L1) a également reçu une AMM dans le CPNPC avancé en 2^{ème} ligne de traitement. Le pembrolizumab a aussi reçu une AMM dans le CPNPC avancé en 2^{ème} ligne de traitement avec une amélioration de la médiane de SG (14,9 mois vs 8,2mois). (88) Par la suite le pembrolizumab a également reçu une AMM

en 1^{ère} ligne dans le CPNPC avancé avec une amélioration nette de la médiane de SG (30 mois vs 14 mois sous chimiothérapie). (89)

Au cours des quinze dernières années, le développement des Acm ciblant les points de contrôle s immunitaire a marqué un véritable tournant en oncologie, changeant le paradigme de la prise en charge de nombreux cancers pour lesquels les traitements classiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) présentaient des bénéfices cliniques limités.

D. Les ICI ayant une autorisation de mise sur le marché en France en 2024

1. Les Acm Anti CTLA-4

Deux Acm anti-CTLA-4 ont actuellement une AMM en France. Il s'agit de l'ipilimumab (YERVOY[®]) indiqué dans le traitement du mélanome, carcinome à cellules rénales, CPNPC, mésothéliome pleural malin, cancer colorectal, carcinome de l'œsophage. (90) Le second Acm anti-CTLA-4 est le trémélimumab (IMJUDO[®]) qui a une AMM uniquement en association avec le durvalumab (un Acm anti-PD-L1) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable et en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de l'ALK. (91,92)

2. Les Acm Anti PD-1

Pour les Acm spécifiques du point de contrôle immunitaire PD-1, sont disponibles avec une AMM dans les indications citées, les Acm suivants :

- Le pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) indiqué dans le mélanome, le CPNPC, le lymphome de Hodgkin, le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le carcinome à cellules rénales, le cancer colorectal avec un défaut du système de réparation des mésappariements de l'ADN MSI-H/dMMR (pour Microsatellite Instability-High/ déficient MisMatch Repair), le cancer de l'œsophage, le cancer du sein triple négatif, le cancer de l'endomètre et le cancer du col de l'utérus. (93)

- Le nivolumab (OPDIVO[®]) indiqué dans le traitement du mélanome, CPNPC, mésothéliome pleural malin, carcinome à cellules rénales, lymphome de hodgkin, cancer épidermoïde de la tête et du cou, carcinome urothélial, cancer colorectal, carcinome épidermoïde de l'œsophage et de l'adénocarcinome gastrique et de la jonction gastro-oesophagienne. (94)
- Le cémiplimab (LIBTAYO[®]) indiqué dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané, carcinome basocellulaire, cancer du col de l'utérus et le CPNPC. (95)
- Le dostarlimab (JEMPERLI[®]) indiqué dans le traitement de l'endomètre en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqués ou récidivant et candidates à un traitement systémique. (96)

Tous ces Acm sont des IgG4 qui ont fait l'objet d'une mutation ponctuelle dans la région charnière (SS228P) qui prévient la dissociation-réassociation d'hémi-IgG4. En effet, le ciblage de PD-1 vise surtout à empêcher son interaction avec PD-L1/2 sans détruire les LT qui l'expriment. (75)

3. Les Acm Anti PD-L1

Pour les Acm spécifiques de PD-L1, tous d'isotype IgG1, sont disponibles avec une AMM dans les indications citées, les Acm suivants :

- L'atézolizumab (TECENTRIQ[®]) indiqué dans le carcinome urothélial, le CPNPC. (97)
- L'avélumab (BAVENCIO[®]) indiqué dans le carcinome à cellules de Merkel, le carcinome urothélial, le carcinome à cellules rénales. (98)
- Le durvalumab (IMFINZI[®]) indiqué dans le CPNPC, le cancer de l'endomètre, des voies biliaires et le carcinome hépato-cellulaire. (91)

Ces Acm s'administrent par perfusions intraveineuses en cycles de 2 à 6 semaines pendant des périodes allant jusqu'à 24 mois dans les prises en charge des cancers avancés et des

périodes plus courtes d'1 an généralement pour dans les prises en charge des cancers précoces (néoadjuvant/adjuvant).

Tous ces Acm sont des IgG1. En effet, PD-L1 est principalement exprimé par les cellules tumorales et certaines cellules du microenvironnement tumoral. Cibler PD-L1 avec un IgG1 permettrait donc d'induire une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) plus spécifique contre les cellules tumorales, avec un risque moindre d'effets auto-immuns systémiques. (75)

4. L'Acm Anti-LAG3

Le relatlimab est le premier Acm anti-LAG3 qui a été approuvé et remboursé en France, en association avec le nivolumab (anti-PD-1), sous le nom commercial OPDUALAG[®], pour le traitement en première ligne du mélanome avancé. (99)

E. Les effets indésirables des ICI et leur prise en charge

L'utilisation des Acm dans la prise en charge des cancers ne cessent de croître et de nombreux essais cliniques sont en cours encore aujourd'hui, testant ces immunothérapies dans des stades de plus en plus précoces des cancers et dans de plus en plus de cancers différents. Néanmoins, ces traitements peuvent être la cause d'EI potentiellement sévères et tous les patients ne répondent pas à ces Acm. L'identification des patients répondeurs et non-répondeurs ainsi que ceux les plus à risque de développer des EI graves reste un enjeu majeur de la recherche dans ce domaine. (100)

1. Effets indésirables des ICI

Malgré leur efficacité, ces immunothérapies ne sont pas dénuées d'EI indésirables potentiellement graves. L'activation des LT par les Acm peut entraîner une activité accrue des LT cytotoxiques, un état inflammatoire chronique et indirectement une activation de LT auto-réactifs à l'origine de réactions auto-immunes et inflammatoires. Ces EI d'origine immunologique sont donc propres à ces médicaments et absents lors de l'utilisation des

traitements anticancéreux classiques. De plus, ces EI d'origine immunologique sont parfois imprévisibles et se manifestent différemment selon les patients que ce soit en termes de tropisme d'organe, d'intensité ou de cinétique d'apparition.

Parmi les EI immuno-induits on observe :

- Une toxicité dermatologique : il s'agit de la toxicité la plus fréquente qui touche 1/3 des patients traités. Elle apparaît généralement dans les 6 premières semaines de traitement et il s'agit le plus souvent d'un prurit, rarement sévère (moins de 3 % de grade 3). La prise en charge repose sur un traitement symptomatique (pour les grades 1-2) avec des dermocorticoïdes, émoullients, anti-prurigineux et anti-histaminiques. Cette toxicité dermatologique peut également se manifester sous la forme d'une éruption lichénoïde cutanée, d'un vitiligo ou d'un psoriasis.
- Une toxicité digestive : La colite immuno-induite représente la toxicité digestive la plus fréquente sous ICI. Elle apparaît généralement dans les 8 premières semaines de traitement. Cette toxicité digestive peut également se manifester sous la forme d'aphtes buccaux ou d'une gastrite ulcérée.
- Une toxicité hépatique : la toxicité hépatique immuno-induite est rare et asymptomatique. Elle doit être suspectée dès lors qu'il existe des signes d'une hépatite cytolytique ou cholestatique car il peut exister des cas d'hépatites fulminantes graves. L'hépatotoxicité immuno-induite apparaît généralement dans les 6 à 12 semaines de traitement.
- Une toxicité endocrinienne : Les dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdies) sont fréquentes et touchent la moitié des patients sous ICI, elles apparaissent généralement dans les 14 premières semaines de traitement. La thyroïdite se manifeste d'abord par une hyperthyroïdie précoce et asymptomatique et évolue ensuite en quelques semaines vers une hypothyroïdie primaire.
- Une toxicité pulmonaire : la pneumopathie inflammatoire immunomédiée peut survenir dans 3 % des cas tous grades confondus et apparaît dans un délai médian de 34 semaines après l'initiation du traitement.
- Une toxicité rénale : La toxicité rénale peut se manifester sous différentes formes, de simples désordres électrolytiques à l'insuffisance rénale aiguë. La néphrite est la plus

fréquente et apparaît généralement entre 10 et 14 semaines après l'initiation du traitement.

D'autres toxicités plus rares peuvent survenir telles qu'une toxicité cardiaque (myocardite), neurologique (myalgie, myasthénie, polyradiculonévrite de type Guillain Barré) ou oculaire (uvéïtes, conjonctivites, sclérites). La fréquence et l'intensité de ces EI peuvent varier en fonction des patients, de leur type de cancer et des types d'ICI. Chaque effet indésirable est décrit et documenté dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) publiés par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et dans les résumés de tolérance rapportés pour chaque étude clinique. (101)

2. Prise en charge des effets indésirables des ICI

La prise en charge des EI immunomédiés varie selon les grades de sévérité. Ils sont pour la plupart pris en charge par une corticothérapie mais la prise en charge doit prendre en compte plusieurs paramètres et être discutée entre les équipes pluridisciplinaires pour décider d'une suspension ou d'un arrêt du traitement en fonction du profil du patient et des recommandations de prise en charge. Compte tenu de la multitude des indications existantes aujourd'hui et à venir des ICI, un des enjeux vise à mieux connaître les facteurs de risque permettant de prédire la survenue et la sévérité des EI immunomédiés chez les patients mais également à mieux évaluer les risques de la reprise du traitement après interruption de l'immunothérapie. (101)

F. La place des ICI dans le traitement des cancers

1. Evaluation de la réponse aux ICI

L'évaluation de la réponse d'un patient à un traitement par immunothérapie s'évalue grâce aux examens d'imagerie qui permettent d'évaluer au cours du temps la taille et les paramètres de la tumeur selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST pour Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). (102)

A l'inverse des traitements classiques, les ICI agissent sur le système immunitaire ce qui peut nécessiter un temps variable pour observer une réponse anti-tumorale visible à

l'imagerie. Chez certains patients, les tailles des tumeurs vont rester stables ou se développer lentement pendant un certain temps avant de diminuer progressivement. Parfois, on peut observer une augmentation de la taille due à l'infiltration de la tumeur par des cellules immunes, c'est la pseudoprogression. Sa fréquence varie en fonction des tumeurs : elle s'observe par exemple chez 10 à 15 % des patients atteints de mélanome traités par ICI et chez moins de 2 % chez les patients atteints de CPNPC. (101) La difficulté majeure est que le diagnostic de pseudoprogression ne peut être fait que rétrospectivement chez les patients pour lesquels le traitement a été poursuivi car aucun élément radiologique, biologique ou clinique ne permet de faire formellement la différence entre vraie et pseudoprogression. De nouveaux critères d'évaluation appelés iRECIST ont été proposés et introduisent une nouvelle catégorie de réponse, la progression non confirmée (iPUD pour immune unconfirmed progressive disease). Un contrôle 4 à 8 semaines plus tard sera fait et confirmera ou non la progression. (102) Dans de rares cas, une hyperprogression de la maladie, décrite par un taux de croissance tumorale majeur et précoce est observée. Les mécanismes impliqués dans l'hyperprogression ne sont pas encore complètement expliqués à l'heure actuelle. (101) L'enjeu réside dans l'évaluation de l'efficacité des ICI chez les patients pour éviter un arrêt prématuré de l'immunothérapie ou à l'inverse la poursuite d'un traitement inefficace. Pour cela il est conseillé d'effectuer des examens de suivi réguliers après le moment où la progression a été détectée et de comparer les différentes caractéristiques des lésions.

2. Prédiction de la réponse au traitement par ICI

a. Enjeux de la prédiction de la réponse aux immunothérapies

Un des défis majeurs à l'ère de la médecine personnalisée est de pouvoir prédire les chances de réponse d'un patient aux ICI afin de donner le bon traitement au bon patient, d'autant plus que ces traitements peuvent exposer à des EI sévères. Beaucoup d'études se sont intéressées à ce sujet afin de définir des biomarqueurs capables de prédire la réponse à une immunothérapie.

b. Le statut PD-L1 tumoral comme biomarqueur prédictif principal

Aujourd'hui, la prédiction de la réponse à une immunothérapie anti PD-1 et anti PD-L1 repose principalement sur la détermination du statut tumoral PD-L1 du patient. En effet, il semble logique, si les cellules tumorales expriment PD-L1 que cette molécule soit impliquée dans l'échappement à la réponse immunitaire et donc qu'une immunothérapie sera bénéfique. L'expression de PD-L1 est évaluée par immunohistochimie sur un échantillon tumoral et le score CPS pour Combined Positive Score est calculé grâce à la formule : $CPS = \frac{[Cellules\ tumorales\ marquées\ PD-L1 + lymphocytes\ marqués\ PD-L1 + macrophages\ marqués\ PD-L1]}{[Cellules\ tumorales\ viables\ (marquées\ ou\ non,\ un\ minimum\ de\ 100\ cellules\ est\ recommandé)]}$ le tout multiplié par 100. (103) (104)

Une méta-analyse de 20 essais cliniques conclut que l'expression de PD-L1 est associée de manière significative à un taux de réponse plus élevée aux Ac anti-PD-1/PD-L1. Cependant une proportion de patients PD-L1 négatifs bénéficiaient également de résultats positifs lorsque traités par anti-PD-1 dans le mélanome métastatique et le CBNPC épidermoïde. (105)

Une autre méta-analyse conduite sur des patients présentant différentes tumeurs solides avancées ou métastatiques a montré que les ICI étaient associés à une meilleure survie par rapport aux traitements conventionnels, que ce soit pour les patients avec des tumeurs PD-L1 positives ou PD-L1 négatives. (104) L'expression de PD-L1 était associée à un bénéfice en survie plus important qu'en l'absence de PD-L1 cependant, ces résultats suggèrent que l'expression de PD-L1 n'est pas à lui seul suffisant pour sélectionner les patients susceptibles de répondre au traitement. Les variations de l'expression de PD-L1 au sein de la tumeur et dans le temps ainsi que des techniques utilisées dans les différentes études pourraient expliquer au moins en partie ces résultats.

c. Biomarqueurs liés à l'infiltrat immunitaire tumoral

De nombreux marqueurs sont donc également étudiés. L'efficacité des ICI dépend de la présence au sein de la tumeur de LT, et de nombreuses études se sont intéressées aux marqueurs reflet de la réponse adaptative de l'hôte. (106) La fréquence des LT intra-tumoraux et leur caractérisation fine (Trésidents mémoires, progéniteurs de LT « épuisés ») ou l'expression de gènes induits par l'IFN- γ , reflet de la fonctionnalité T (*CXCL9*, *CXCL10*, *IDO*, *TNF*,

IRF1, Stat1, etc....) permettraient de prédire la réponse aux ICI. La présence de certains types cellulaires au sein de la tumeur pourrait au contraire représenter des marqueurs de résistance aux ICI. (107) La présence de macrophages exprimant CD163 ou TREM2 ou de cellules myéloïdes suppressives dans le microenvironnement tumoral serait corrélée avec une mauvaise réponse et survie sous ICI.

Le groupe de J. Galon a défini un « immunoscore-checkpoint (immunoscore-IC) » basé sur l'étude en immunohistochimie de l'expression de CD8 et de PD-L1 dans la tumeur et de la proximité des cellules CD8⁺ et des cellules PD-L1⁺. L'utilisation de ce score dans CPNPC montre une valeur prédictive de la réponse aux ICI supérieure à celle obtenue en utilisant l'expression de PD-L1 seule. De plus, ce score a également montré une valeur prédictive robuste dans la stratification des patients qui bénéficiaient du traitement par ICI dans l'essai clinique AtezoTRIBE pour le traitement du cancer colo-rectal métastatique. (108)

d. Autres biomarqueurs prédictifs potentiels

L'évaluation de la charge mutationnelle dans le MET pourrait également être un biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie. L'hypothèse qu'une charge mutationnelle élevée serait un facteur de bon pronostic a été testée pour le CPNPC traité par nivolumab ou pembrolizumab ou le mélanome métastatique sous anti-PD-L1/CTLA-4 mais le caractère pronostique et/ou prédictif n'est pas encore formellement démontré. (109) Dans certains cancers comme le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre ou le cancer de l'estomac on observe une instabilité microsatellitaire (MSI-H) et l'évaluation du statut MSI-H par immunohistochimie présente un intérêt pour prédire l'efficacité de l'immunothérapie et est déjà utilisée dans les cancers gastro-intestinaux. (110) Plusieurs études ont montré dans des modèles murins de tumeurs que la composition du microbiote intestinal et sa modification par des traitements antibiotiques ou la transplantation fécale pouvaient influencer sur la réponse aux traitements par ICI. Les travaux de *Matson et al.*, montrent chez des patients atteints de mélanome métastatique et traités par anti-PD-L1 que le microbiote des répondeurs au traitement est plus riche en certaines bactéries dont *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens*, and *Enterococcus faecium* que celui des non répondeurs. Chez des patients atteints de CPNPC et traités par ICI, il a été montré que l'abondance dans l'intestin d'*Akkermansia muciniphila* est un facteur prédictif de la réponse clinique au traitement par les

ICI. L'intérêt de ces travaux est en outre de suggérer que l'action sur la composition du microbiote intestinal des patients pourrait permettre d'agir sur la réponse aux traitements. De nombreux autres biomarqueurs sont en cours d'étude mais à l'heure actuelle aucun ne fit l'objet de recommandations de bon usage des ICI. (111)

3. Associations thérapeutiques

a. Avec les chimiothérapies et la radiothérapie

La place des ICI parmi les traitements plus conventionnels des cancers comme les chimiothérapies et la radiothérapie fait l'objet encore actuellement de nombreuses études ou d'essais cliniques. (112)

En effet, de nombreuses preuves expérimentales obtenues ces dernières années ont permis de montrer que la radiothérapie et certaines chimiothérapies ont, outre leur action directe sur les cellules tumorales, une action sur certains effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale qui sont également la cible des ICI.

Le choix selon le type de cancers, de certaines chimiothérapies, l'utilisation de la radiothérapie pourraient amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale et optimiser l'effet thérapeutique des ICI. Pfirschke et *al.*, ont montré par exemple, dans un modèle murin de carcinome pulmonaire Kras-Tp53 mutés, que le pré-traitement par Oxaliplatine et Cyclophosphamide mais pas par Paclitaxel et Carboplatine permet d'induire une très bonne réponse au traitement par anti-PD-1 et anti-CTLA-4. Cet effet est lié au recrutement médié par la chimiothérapie, de CD et de lymphocytes T CD8⁺ au sein de la tumeur. (113,114) Les radiations ionisantes induisent une réaction inflammatoire aiguë qui entraîne une augmentation de la production de chimiokines et du recrutement de cellules immunes localement. De plus, elle induit une mort cellulaire immunogène et une augmentation de la maturation des CD. (115) L'immunité anti-tumorale induite par les radiations est dépendante de la présence des lymphocytes T CD8. Dans un modèle murin de carcinome hépatique, S. Li et *al.*, ont montré que la radiothérapie à faible dose qui induit une inflammation locale rend les tumeurs plus sensibles au traitement par atézolizumab et bévacicumab. Cet effet met en jeu le recrutement de lymphocytes T CD8 à partir des ganglions drainants grâce à l'axe

CXCL10/CXCR3. (116) Cependant, les radiations ionisantes peuvent favoriser aussi l'expansion des cellules myéloïdes suppressives, le recrutement de Treg dans le MET et l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales dans différents types de cancers (côlon, gliome, cancer de la prostate, etc...). (117) Ces observations ont justifié l'association des ICI à la radiothérapie et l'association ipilimumab et radiothérapie a rapidement montré une augmentation de l'incidence des effets abscopaux qui sont observés chez environ 30 % des patients. La majorité des cas d'effet abscopal sont issus d'irradiation à visé palliative. (118) De nombreux travaux soulignent donc l'importance du choix des associations thérapeutiques et des modalités de chacune d'elle et des études sont encore nécessaires pour optimiser les combinaisons de radiothérapie (fractionnement, particules, etc.), le choix des médicaments de chimiothérapies et d'immunothérapies (choix de la cible, moment de l'administration par rapport à l'irradiation, etc.). (119)

Au cours d'un traitement par ICI, une résistance peut parfois se produire rendant inefficace le traitement. Les mécanismes de résistance à l'immunothérapie ne sont pas aujourd'hui totalement élucidés. Néanmoins pour surmonter ces mécanismes de résistance à l'immunothérapie, il est essentiel d'avoir une approche globale dans la prise en charge en prenant en compte à la fois les cellules malignes mais également du MET qui joue un rôle primordial dans le développement de la tumeur. Il existe un vrai bénéfice de l'association de l'immunothérapie avec la chimiothérapie et la radiothérapie déjà démontré dans le traitement de nombreux cancers. Afin d'optimiser le bénéfice du traitement par ICI, plusieurs approches sont en cours d'évaluation dans de nombreuses études pour définir les associations thérapeutiques les plus efficaces selon le type de cancer.

b. Avec un anti-angiogénique

L'association d'un ICI avec une thérapie ciblée comme les Acm anti-VEGF a également montré une efficacité supérieure à celle observée avec les Acm utilisés isolément. Dans un modèle murin de carcinome pulmonaire, l'association de Bévacicumab et d'un Acm anti-PD-1, induit une forte et durable réponse anti-tumorale liée à l'augmentation de l'infiltration dans la tumeur de lymphocytes T CD8⁺ et à leur activité cytotoxique accrue. (113) L'association d'un anti-PD-L1, l'atézolizumab avec le bévacicumab dans le traitement des carcinomes hépatiques permet d'obtenir une médiane de SG de 19,2 mois ce qui est le double de celle observée avec

l'Acm anti-PD-L1 seul. (115) On observe également dans la prise en charge du carcinome rénal, notamment aux stades avancés, de nombreuses indications associant les ICI à des inhibiteurs de tyrosine kinase VEGFR (axitinib, lenvatinib, ou cabozantinib) telles que pembrolizumab avec axitinib, pembrolizumab avec lenvatinib ou encore nivolumab avec cabozantinib. Ces associations représentent aujourd'hui les standards de traitement dans le carcinome rénal métastatique. (120)

c. Avec d'autres ICI

Il semble également logique que l'association d'Acm antagonistes de différents récepteurs inhibiteurs entre eux ou avec un Acm agoniste de récepteurs activateurs des LT pourrait être bénéfique. Très rapidement après leur disponibilité dans l'arsenal thérapeutique, l'association d'un anti-CTLA4 et d'un anti-PD-1 a été testée dans le traitement du mélanome et du CPNPC. (121) L'efficacité a été démontrée mais l'association des deux Acm augmente les EI. Aujourd'hui, de nombreuses études évaluent l'intérêt de l'association d'un Acm avec d'autres immunomodulateurs tels que des vaccins ou des Acm antagonistes (anti-LAG-3, anti-TIGIT, anti-VISTA) ou agonistes (anti-OX40, anti-CD40). (122) La HAS en Janvier 2024 a d'ailleurs donné un avis favorable au remboursement de l'association du nivolumab avec le relatlimab, un Ac anti-LAG-3 (OPDUALAG®) dans l'indication suivante : en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active ». (99)

Partie 4 : Place des immunothérapies dans le cancer du col de l'utérus

I. Rationnel à l'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un cancer viro-induit caractérisé par une forte infiltration lymphocytaire T CD4+ et CD8+. (123) Cependant, les cellules tumorales infectées par HPV favorisent le développement d'un microenvironnement immunosuppresseur et donc l'échappement de la tumeur au contrôle par les cellules immunes. En effet, les oncoprotéines HPV E7 et HPV E6 en régulant négativement les voies STING et IRF3 respectivement entraînent une diminution de la production des IFN de type I. (124) Certaines protéines virales comme E5 sont impliquées dans la diminution de l'expression des molécules de CMH de classe I et II qui peut contribuer à la diminution de la présentation d'Ag tumoraux viraux ou non viraux aux lymphocytes T. (125,126) De plus l'infection par HPV peut entraîner l'expression par la cellule infectée de molécules HLA-E qui se lie à des récepteurs inhibiteurs des fonctions cytotoxiques des cellules NK. (127) La fréquence des Treg est élevée parmi les lymphocytes infiltrant les tumeurs et les lymphocytes T produisent plutôt des cytokines comme l'IL4, IL-5 que IFN- γ ou TNF- α . (128) De plus les protéines E5, E6 et E7 participent à la surexpression de PD-L1 par les cellules tumorales. (129) L'expression de PD-L1 a été détectée dans près de 95 % des néoplasies intraépithéliales cervicales. Dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, les taux d'expression rapportés varient grandement, de 19 à 88 % selon les études. Cette large variation s'explique principalement par les différences de méthodes utilisées : les anticorps anti-PD-L1 employés, les seuils de positivité retenus pour définir une expression significative, ainsi que les types cellulaires évalués (cellules tumorales seules ou incluant aussi les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral). En revanche, dans les adénocarcinomes, un taux d'expression plus faible de 14 % a été observé.(130) Enfin, l'intégration des oncoprotéines virales E6 et E7 favorisent le développement d'une instabilité génomique avec une charge mutationnelle tumorale élevée, facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie. (131) Les tumeurs du col de l'utérus sont donc des tumeurs fortement immunogènes, justifiant la mise en place d'études cliniques pour le développement de l'immunothérapie permettant de rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (Fig.15).

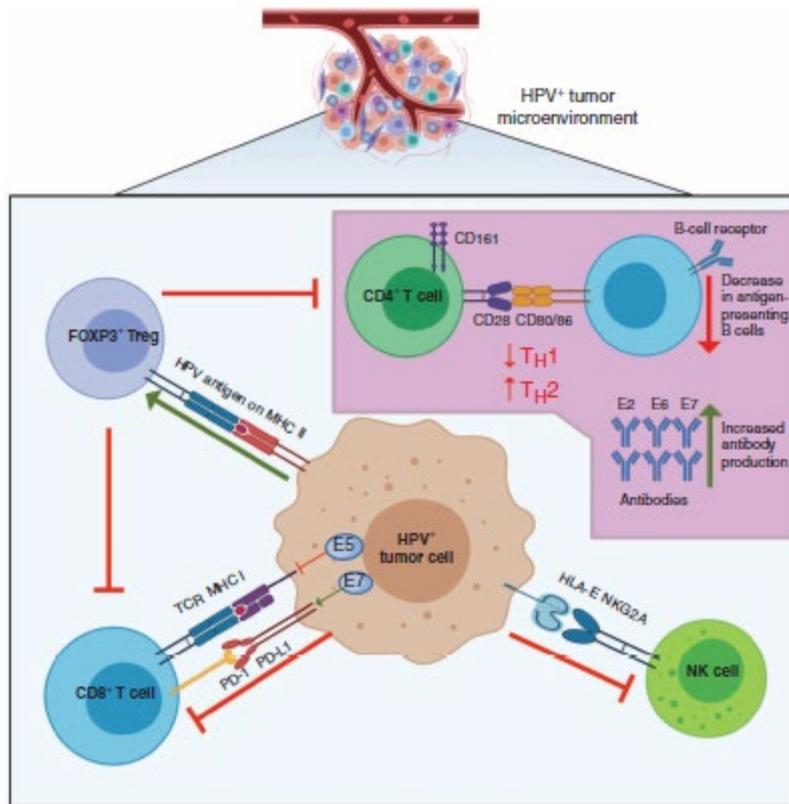


Figure 15: Modulation immunitaire du microenvironnement tumoral induit par le HPV, d'après A. Shamseddine (2021 (126)

II. Utilisation des ICI comme traitement de 1^{ère} ligne³ dans le cancer du col de l'utérus avancé : pembrolizumab – étude KEYNOTE 826 – AMM avril 2022

A. La méthodologie de l'étude KEYNOTE 826

1. Objectif de l'étude

L'étude KEYNOTE 826 est une étude ayant été mise en place en octobre 2018 et conduite dans 151 centres dans 19 pays jusqu'à l'analyse finale 40 mois après l'inclusion de la première patiente.

³ Première thérapie administrée à un patient atteint d'un cancer, dans le cadre d'un traitement initial

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée en double-aveugle ayant comparé le pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab versus un placebo en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab, chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique en première ligne n'ayant pas reçu de chimiothérapie sauf lorsqu'elle était utilisée simultanément comme agent radio sensibilisateur. Cette étude a été réalisée chez 3 sous-groupes de patientes : les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec CPS ≥ 1 , les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec CPS ≥ 10 , et l'ensemble des patientes de l'étude (population totale).

L'objectif de l'étude clinique KEYNOTE 826 était d'évaluer si l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie \pm bévacizumab améliore significativement la SSP et la SG dans les populations CPS ≥ 1 , CPS ≥ 10 , et en intention de traiter. (132)

2. Schéma de l'étude

Dans l'étude, les chimiothérapies utilisées étaient :

- Paclitaxel 175 mg/m² + Cisplatine 50 mg/m² en IV toutes les 3 semaines
- Ou Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine ASC 5 mg/mL/min en IV toutes les 3 semaines

Entre le 20 novembre 2018 et le 31 janvier 2020, un total de 617 patientes a été randomisé en 1:1 dans deux groupes :

- 308 patientes dans un groupe où les patientes recevaient du pembrolizumab + paclitaxel/cisplatine (ou carboplatine) \pm bévacizumab
- 309 patientes dans un groupe (comparateur) où les patientes recevaient un placebo + paclitaxel/cisplatine (ou carboplatine) \pm bévacizumab

L'option d'utiliser le bévacizumab était au choix de l'investigateur. La posologie utilisée était de 15mg/kg en IV toutes les 3 semaines également. Le pembrolizumab était administré à 200 mg en IV toutes les 3 semaines jusqu'à progression du cancer du col de l'utérus selon les critères RECIST 1.1, ou toxicité inacceptable ou au maximum 35 cycles (24 mois). L'administration du pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie si

la patiente était cliniquement stable et si l'investigateur de l'étude considérait qu'il y avait un bénéfice clinique à continuer. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à la 9ème semaine puis toutes les 9 semaines pendant la 1ère année de traitement puis toutes les 12 semaines (Fig.16).

3. Stratification de l'étude

Dans cette étude, la stratification a été faite selon :

- Le statut métastatique au moment du diagnostic (oui / non)
- La décision de l'investigateur d'utiliser du bévacizumab (oui / non)
- Le statut d'expression tumorale de PD-L1 (CPS <1 vs CPS 1 à <10 vs CPS >10)

4. Critères d'évaluation de l'étude

Les principaux critères pour évaluer l'efficacité dans l'étude KEYNOTE 826 étaient la SG et la SSP. Ces critères ont été analysés dans 3 sous-groupes :

- L'ensemble des patientes de l'étude (population totale)
- Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec CPS ≥ 1
- Les patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec CPS ≥ 10

Les critères secondaires évaluant l'efficacité dans l'étude KEYNOTE 826 étaient le taux de réponse, la durée de réponse et la tolérance.

5. Les principaux critères d'inclusion des patientes dans l'étude

Les patientes incluses dans l'étude étaient atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique non curable par la chirurgie ou la radiothérapie et n'ayant pas déjà été prises en charge par les chimiothérapies. Les radiothérapies ou radio-chimiothérapies devaient être terminées au moins deux semaines avant l'inclusion. De plus, les patientes devaient présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur et un statut de performance ECOG compris entre 0 et 1. Un échantillon tumoral devait également être existant pour toutes les patientes avant randomisation afin de déterminer leur statut PD-L1. (133)

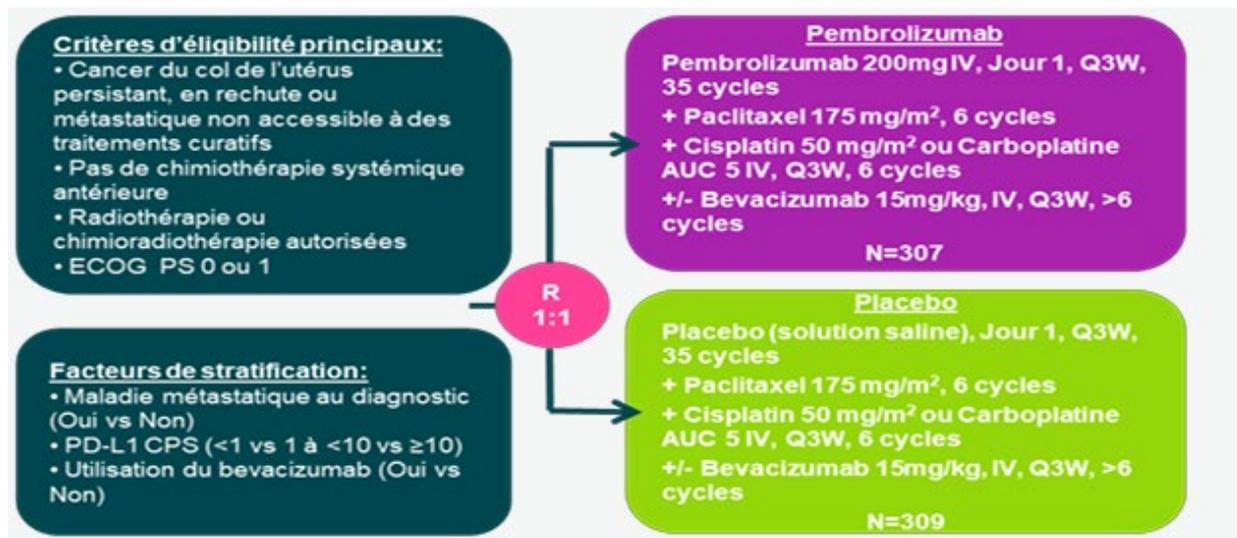


Figure 16 : Protocole de l'étude KEYNOTE 826, d'après le site de la HAS (132)

B. Les résultats d'efficacité

Le 3 mai 2021, les premiers résultats de l'analyse intermédiaire avec un suivi médian de 17,2 mois ont été révélés.

1. La survie globale

L'association du pembrolizumab à la chimiothérapie ± bévacizumab est efficace dans les 3 sous-groupes avec une efficacité significative en SG dans le sous-groupe ayant un statut PD-L1 avec un score CPS ≥ 1 (population de l'AMM) (Fig.17).

Pour ce sous-groupe de patientes avec un score CPS ≥ 1, la SG était significativement plus longue dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab versus placebo + chimiothérapie ± bévacizumab. La médiane de SG était encore non atteinte à l'analyse intermédiaire dans le groupe pembrolizumab versus 16,3 mois dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,64 soit une réduction de 36 % du risque relatif de décès grâce à l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ± bévacizumab.

De plus, plus de la moitié des patientes (53 %) n'étaient pas décédées à 2 ans dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacizumab (versus 41,7 %) dans le groupe placebo+ chimiothérapie ± bévacizumab.

Pour le sous-groupe de patientes avec un score CPS ≥ 10 , la SG était également significativement plus longue dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie \pm bévacicumab versus placebo + chimiothérapie \pm bévacicumab. La médiane de SG était encore non atteinte à l'analyse intermédiaire dans le groupe pembrolizumab versus 16,3 mois dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,61.

Il est à noter qu'il n'y a aucun bénéfice clinique statistiquement significatif en SG dans le sous-groupe des patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec CPS < 1 .

De plus, l'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice légèrement plus important en SG pour les patientes traitées par le bévacicumab (Hasard ratio (HR) = 0,63 ; IC 95 % : 0,47-0,87) par rapport à celles non traitées par bévacicumab (HR = 0,74 ; IC 95 % : 0,53-1,04). (133)

Après la présentation des résultats de l'analyse intermédiaire la Food and Drugs Administration (FDA) a très rapidement autorisé la mise sur le marché du pembrolizumab dans l'indication « *En association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1* » suivie de près par une approbation de l'EMA en Europe. (134,135)

Le 3 octobre 2022, après un suivi médian de 39,1 mois, l'analyse finale de l'étude révèle une médiane de SG de 28,6 mois chez les patientes traitées avec pembrolizumab + chimiothérapies \pm bévacicumab versus 16,5 mois pour les patientes ayant reçu de la chimiothérapie \pm bévacicumab seuls. Cette médiane de SG est donc presque doublée lorsque les patientes bénéficient du pembrolizumab. De plus, il est observé une réduction considérable du risque de décès de 40 % dans la population PD-L1 CPS ≥ 1 grâce à l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie \pm bévacicumab. Ces données ont été présentées à l'ASCO (American Society of Cancer Oncology) 2023 qui s'est tenu l'année dernière à Chicago, confirmant et renforçant les données de l'analyse intermédiaire. (136)

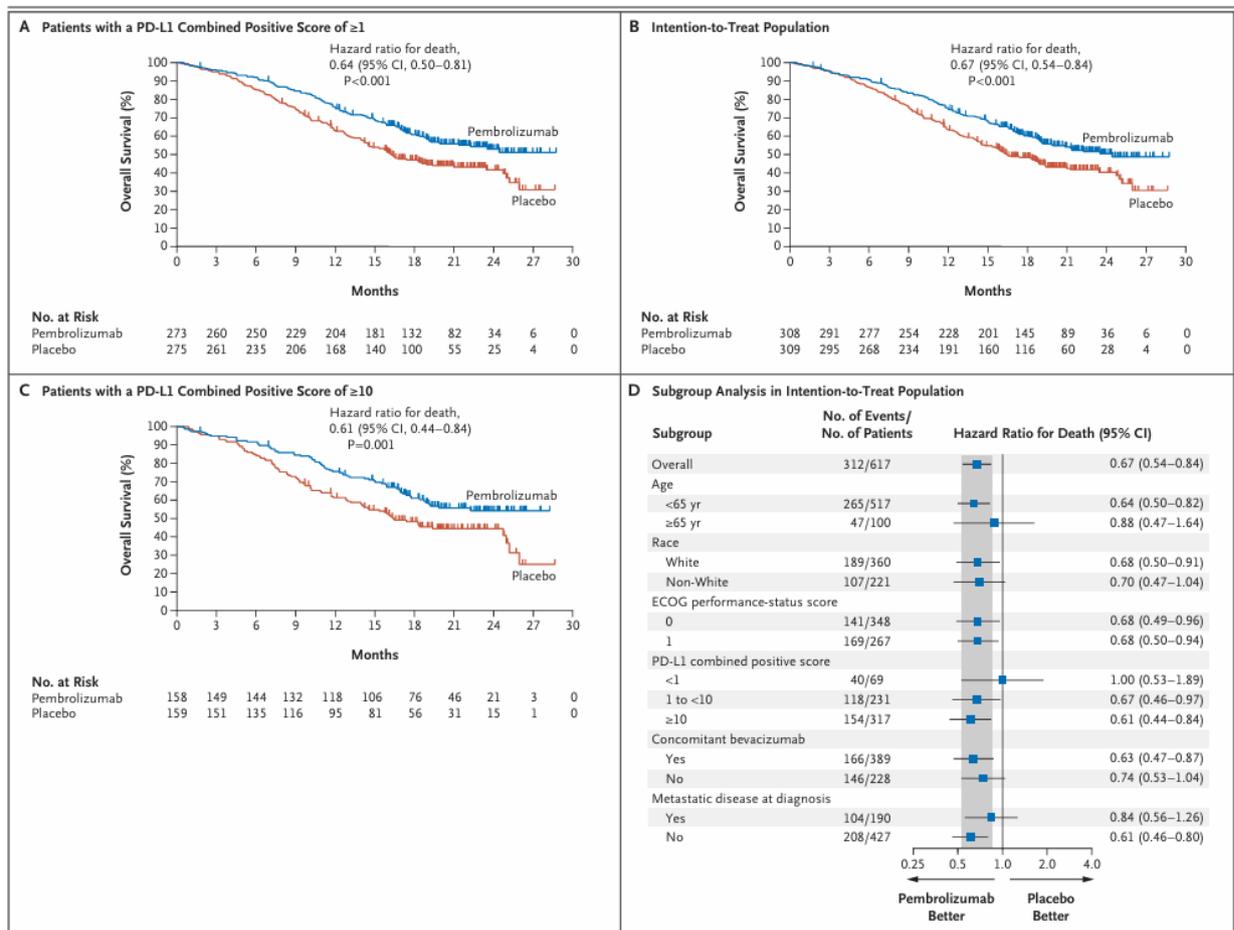


Figure 17: Résultats de la SG dans l'étude KEYNOTE 826, d'après N.Colombo et al (2021) (133)

2. La survie sans progression

L'association du pembrolizumab à la chimiothérapie \pm bévacizumab est aussi efficace dans les 3 sous-groupes avec une efficacité significative en SSP dès le sous-groupe ayant un statut PD-L1 avec un score CPS ≥ 1 . (Fig.18)

Pour les patientes qui présentaient un PD-L1 avec un score CPS ≥ 1 , l'ajout du pembrolizumab a permis d'atteindre une médiane de SSP de 10,4 mois avec pembrolizumab versus 8,2 mois avec un hazard ratio à 0,62 soit une réduction de 38 % du risque relatif de progression de la maladie ou de décès. Plus de 2 fois plus de patientes sous pembrolizumab n'avaient pas progressé à 2 ans (taux de SSP de 33,1 % dans le groupe pembrolizumab versus 14,0 % dans le groupe placebo).

Pour le sous-groupe de patientes avec un score CPS ≥ 10 , la SSP était également significativement plus longue dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie \pm bévacicumab versus placebo + chimiothérapie \pm bévacicumab. La médiane de SSP était de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab versus 8,1 mois dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,58.

Il est à noter qu'il n'y a aucun bénéfice clinique statistiquement significatif en SSP dans le sous-groupe des patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 <1 . L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice plus important pour la SSP chez les patientes ayant reçu le bévacicumab (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,47-0,79) que chez celles ne l'ayant pas reçu (HR = 0,74 ; IC 95 % : 0,54-1,01) (133)

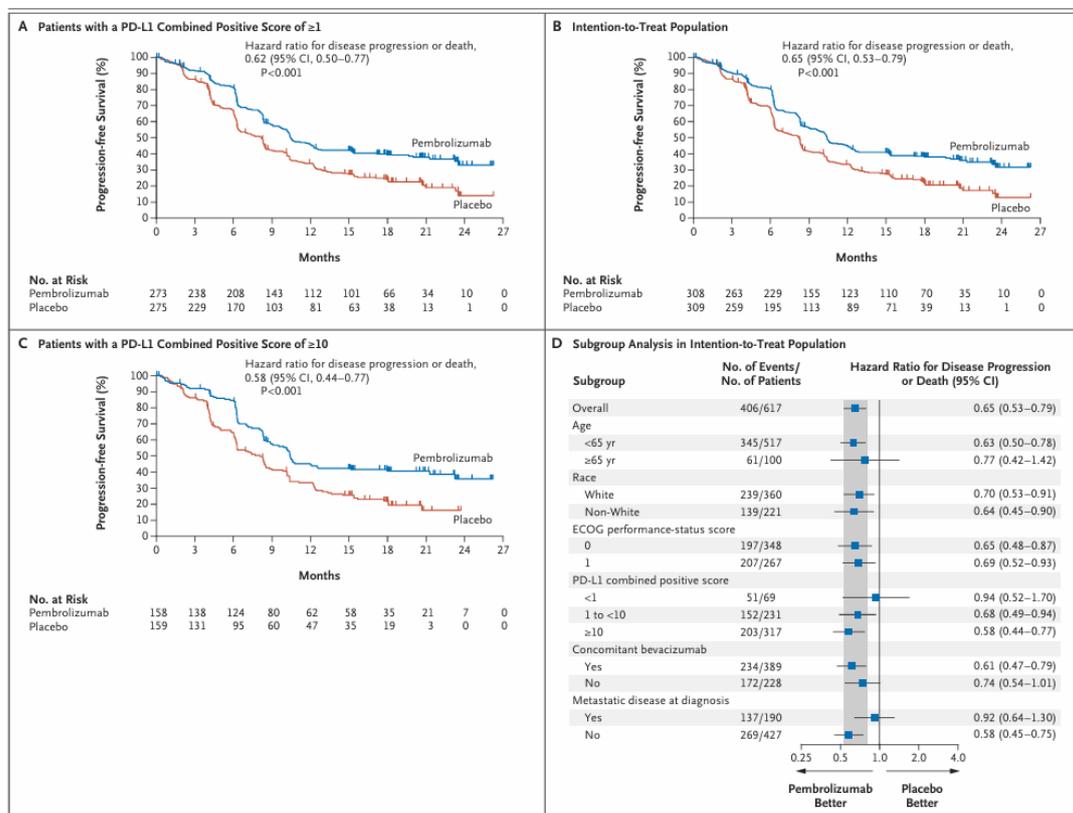


Figure 18 : Résultats de la SSP dans l'étude KEYNOTE 826, d'après N.Colombo (2021) (133)

3. Les critères secondaires : SSP à 12 mois, taux de réponse et durée de réponse

L'analyse de la SSP à 12 mois comme critère d'évaluation secondaire de l'efficacité montre également un bénéfice significatif dans les 3 sous-groupes et notamment dans le sous-groupe

ayant un statut PD-L1 CPS ≥ 1 avec un taux de SSP à 45,5 % dans le bras pembrolizumab versus 34,1 % dans le groupe placebo.

L'analyse du taux de réponse montre également un bénéfice significatif dans les 3 sous-groupes et notamment dans le sous-groupe ayant un statut PD-L1 CPS ≥ 1 avec un taux de réponse global (taux de réponse complète + taux de réponse partielle au traitement) plus important dans le groupe pembrolizumab (68,1 % de taux de réponse complète dans le groupe pembrolizumab versus 50,2 % dans le groupe placebo).

Il est également à noter que dans ce même sous-groupe il y a 2 fois plus de réponse complète avec pembrolizumab (22,7 % versus 13,1 % de réponse complète dans le groupe placebo). Sous pembrolizumab, les patientes répondent donc mieux au traitement, mais également plus longtemps, puisque l'analyse de la durée de réponse (autre critère de jugement secondaire) nous montre que sous pembrolizumab, la durée de réponse est de 18 mois versus 10,4 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie \pm bévacizumab. (133)

C. La tolérance

Le profil de tolérance dans le groupe du pembrolizumab + chimiothérapie \pm bévacizumab était cohérent et attendu. Les EI étaient un peu plus fréquents dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie \pm bévacizumab mais l'ajout du pembrolizumab n'a pas exacerbé les toxicités dues aux chimiothérapies et au bévacizumab.

L'incidence des EI les plus fréquents (>20 %) tous grades confondus était proche entre les deux groupes (99,3 % dans le groupe pembrolizumab versus 81,8% dans le groupe placebo), majoritairement l'anémie (61,2 % versus 53,2 %), l'alopécie (56,4 % versus 57,9 %) et les nausées (39,7 % et 43,7 %).

La fréquence des EI de grade > 3 et des EI graves a été également comparable entre les deux groupes respectivement (81,8 % versus 75,1 % et 49,8 % versus 42,4 %).

L'incidence des EI ayant conduit à un arrêt d'un des traitements ou à la totalité des traitements a été aussi comparable entre les deux groupes, respectivement (37,5 % versus 26,5 % et 5,9 % versus 4,9 %). Quatorze décès sont survenus dans chacun des deux groupes,

dont 2 dans le groupe pembrolizumab et 4 dans le groupe placebo sont considérés comme liés au traitement.

Enfin, parmi les EI d'origine immunologique liés au pembrolizumab (22,9 % vs 15,2 %), les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (18,2 % vs 9,1 %) et l'hyperthyroïdie (7,5 % vs 2,9 %).
(133)

D. L'AMM et Accès précoce

Compte tenu des résultats d'efficacité obtenus dans les différents sous-groupes de l'étude KEYNOTE 826, l'ANSM a octroyé au pembrolizumab KEYTRUDA[®] une AMM le 24 mars 2022 dans l'indication suivante : « *En association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1* ».

Même si l'AMM est restreinte à ce sous-groupe de patientes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 il s'agit de 90 % de la population des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique qui pourront bénéficier de l'efficacité prouvée dans l'étude KEYNOTE 826 avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie \pm bévacicumab.

Il faut normalement environ un an après l'obtention de l'AMM dans une indication pour que la commission de la HAS examine la demande de remboursement permettant la prescription aux patients. Mais depuis le 1er juillet 2021, un nouveau dispositif d'accès au médicament et de prise en charge par l'assurance maladie est entré en vigueur. Ce dispositif permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier précocement, à titre exceptionnel et temporaire, d'un médicament dans une indication thérapeutique avant son AMM ou remboursement.

C'est la HAS qui octroie un accès précoce lorsque la demande est faite post-AMM. Celle-ci procède à une évaluation qui dure environ 3 mois afin de vérifier si le médicament remplit 5 conditions obligatoires :

- Le médicament doit être indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante

- Il n'existe pas de traitement approprié disponible
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Si ces 5 conditions sont réunies, la HAS octroie alors un accès précoce au médicament pour permettre aux patients d'en bénéficier le plus tôt possible. Cet accès précoce est accordé pour une durée d'un an et peut être renouvelé jusqu'à l'obtention du prix et du remboursement. Ainsi, l'étude KEYNOTE 826 a été évaluée par la HAS afin de déterminer si l'indication du pembrolizumab dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute correspond à ces critères pour obtenir un accès précoce sur le marché.

Aussi :

- Pembrolizumab KEYTRUDA[®] est bien destiné à traiter la maladie grave qu'est le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans cette indication si l'on considère la supériorité du bénéfice clinique apporté par le pembrolizumab à l'ajout des combinaisons de traitement standard déjà existantes (chimiothérapies +/- bévacizumab).
- La mise en œuvre de ce traitement ne peut donc pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitements appropriés pour les patientes
- Le pembrolizumab, dans cette indication est un médicament innovant car il permet de traiter une pathologie dont le besoin médical n'est que partiellement couvert, en apportant une nouvelle modalité de prise en charge et une meilleure efficacité clinique pour les patients par rapport aux traitements de références existants.

Ainsi, KEYTRUDA[®] a obtenu un accès précoce le 21 septembre 2022 ce qui a permis aux patientes de rapidement bénéficier de cette association avant le remboursement officiel. Le remboursement

Le pembrolizumab KEYTRUDA[®] figure sur la parution au Journal Officiel (JO) du 4 juillet 2023 des agréments collectivités et de l'inscription sur la liste en sus des prestations

d'hospitalisation informant de son remboursement dans l'indication suivante : « *En association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1* » après l'évaluation médico-économique de la HAS considérant :

- Un Service Médical Rendu (SMR)⁴ « Important » dans l'indication de l'AMM
- Une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)⁵ de niveau III dans la stratégie de prise en charge des patientes

Cette publication positionne le pembrolizumab KEYTRUDA[®] dans cette indication comme un traitement de 1ère ligne avec une population cible de 720 patientes par an. (132)

III. Nouvelles recommandations dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé

L'association de l'immunothérapie pembrolizumab KEYTRUDA[®] en association avec la chimiothérapie \pm bévacicumab en traitement de 1ère ligne du cancer du col de l'utérus avancé exprimant PD-L1 (CPS ≥ 1) représente une avancée importante, au cœur des actualités et des congrès en 2022-2023 permettant une actualisation des Recommandations de bonnes Pratiques Cliniques (RPC) par le groupe ARCAGY-GINECO (Association de Recherche en Cancérologie Gynécologique). L'actualisation de ces recommandations pour le traitement thérapeutique de première intention dans le cancer du col de l'utérus avancé a été présentée pour la première fois au 21e Cours francophone sur les cancers du sein & les cancers gynécologiques, à Cannes le 14 janvier 2023 afin d'intégrer les dernières avancées qui ont un

⁴ Mesure qui permet d'évaluer le rapport entre les bénéfices et les risques d'un médicament ou d'un acte. Il existe 4 niveaux de SMR : majeur (progrès thérapeutique majeur), important (amélioration substantielle mais pas de progrès thérapeutique majeur), mineur (amélioration mineure), insuffisant (absence d'amélioration)(137)

⁵ Mesure complémentaire au Service Médical Rendu (SMR) qui permet de situer la valeur thérapeutique d'un médicament par rapport aux autres médicaments déjà disponibles. Il existe 5 niveaux d'ASMR : I (progrès thérapeutique majeur), II (amélioration importante de l'efficacité thérapeutique), III (amélioration modérée de l'efficacité thérapeutique), IV (amélioration mineure de l'efficacité thérapeutique), V (pas d'amélioration de l'efficacité thérapeutique) (137)

impact direct sur les pratiques cliniques des médecins. Ces recommandations dans les cancers gynécologiques n'avaient pas été actualisées depuis les précédentes éditions de 2016 et 2020. (138) Toutes ces actualisations ont par la suite récemment été reprises dans le Bulletin du cancer en juin 2023, publication francophone de référence dans le domaine de la cancérologie qui couvre l'ensemble des actualités et informations disponibles dans les cancers ainsi que dans les recommandations mondiales du NCCN. Dans ces recommandations, le cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute peut s'inscrire dans plusieurs situations : récurrence en zone traitée (pelvienne ± lombo aortique), récurrence en zone traitée + métastatique, récurrence métastatique isolée ou une maladie métastatique d'emblée. (139)

1. Le bilan pré thérapeutique

Les nouvelles recommandations de prise en charge d'un cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute préconisent avant tout un bilan pré-thérapeutique complet avec :

- L'évaluation des métastases locales (le pelvis est le premier site de récurrence, envahissement aux organes adjacents vessie/rectum - FIGO IVA) grâce à une IRM pelvienne.
- L'évaluation des métastases à distance FIGO IVB (envahissement ganglionnaire lombo-aortique, extension lymphatique ou par voie hématogène avec métastases pulmonaires, ganglionnaires médiastinales, hépatiques, osseuses ou péritonéales) grâce à une IRM pelvienne + TEP-scanner ou scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- La recherche du statut PD-L1 avec le bilan anatomopathologique afin de déterminer les patientes qui pourront bénéficier de l'immunothérapie pembrolizumab KEYTRUDA®

2. Les traitements de 1ère ligne si les tumeurs expriment PD-L1 CPS <1

Si la tumeur exprime PD-L1 CPS <1 ou qu'il y a une contre-indication au pembrolizumab alors le traitement de référence reste celui anciennement recommandé à savoir :

- Cisplatine 50mg/m² J1+ paclitaxel 135mg/m²/24h J1 toutes les 3 semaines
- Cisplatine 50mg/m² J1+ topotécan 0,75mg/m²/j J1-3 toutes les 3 semaines

- Ou Paclitaxel 175mg/m² /3h J1+ topotécan0,75mg/m²/j J1-3 toutes les 3 semaines +/- bévacizumab 15mg/kg J1 toutes les 3 semaines jusqu'à progression.

3. Les traitements de 1ère ligne si la tumeur exprime PD-L1 CPS ≥1

Si la tumeur exprime PD-L1 CPS ≥1 alors le traitement de référence sera une chimiothérapie à base de sel de platine (carboplatine AUC 5 ou cisplatine 50mg/m²) + paclitaxel 175mg/m²/3 h en association au pembrolizumab 200mg ± bévacizumab 15mg/kg J1 toutes les 3 semaines pour 6 cycles (nouveau standard of care), suivi de pembrolizumab 200mg +/- bévacizumab 15mg/kg J1 toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité ou progression.

4. La place du bévacizumab

Concernant la place du bévacizumab, ce dernier, rappelons-le, bénéficie d'une AMM en association à la chimiothérapie selon les modalités de l'étude GOG 240, et il est récemment remboursé en France dans cette association. De plus, au vu des résultats positifs pour la SSP et la SG dans les analyses en sous-groupe de l'étude KEYNOTE 826 chez les patientes ayant reçu le bévacizumab, il est recommandé d'associer le bévacizumab au pembrolizumab + chimiothérapie. Il sera néanmoins nécessaire de valider son utilisation en RCP, d'informer la patiente du risque accru de fistule et ne pas l'utiliser si un geste chirurgical est prévu ultérieurement.

5. Le choix de la chimiothérapie

Selon la situation métastatique, le choix de la chimiothérapie à base de sels de platine peut varier en fonction de l'exposition préalable ou non de la patiente au cisplatine (lors de la radiochimiothérapie). Les recommandations préconisent le choix de la carboplatine 5mg/mL/m² pour les patientes ont déjà été exposées au cisplatine, et si elles ne l'ont pas été, alors le choix doit se porter sur l'utilisation du cisplatine 50 mg/m².

6. Le traitement de la rechute localisée

Lors d'une rechute localisée avec une récurrence pelvienne isolée, les profils des patientes seront étudiés au cas par cas et il faudra privilégier la radiochimiothérapie suivie d'une

curiethérapie. Si un traitement local est non réalisable : discussion pour associer pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab. Pour les rechutes localisées avec métastases et récurrence pelvienne, les recommandations préconisent d'associer pembrolizumab + chimiothérapie ± bévacicumab. (138)

IV. Utilisation des ICI comme traitement de 1^{ère} ligne dans le cancer du col de l'utérus avancé : Etude de phase III – Atézolizumab – étude BEATcc

A. La méthodologie de l'étude BEATcc

1. Objectif de l'étude

L'étude BEATcc est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie + bévacicumab en 1^{ère} ligne chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique. Les principaux critères d'efficacité évalués étaient la SSP et la SG. (140)

2. Schéma de l'étude

Entre le 8 octobre 2018 et le 20 août 2021, un total de 410 patientes a été randomisé en 1:1 en deux groupes :

- 206 patientes du groupe expérimental ont reçu : cisplatine IV 50mg/m² ou carboplatine IV AUC5 + paclitaxel IV 175 mg/m² + bévacicumab IV J1 toutes les 3 semaines + atézolizumab 1200 mg J1 toutes les 3 semaines
- 204 patientes du groupe standard ont reçu : cisplatine IV 50mg/m² ou carboplatine IV AUC5 + paclitaxel IV 175 mg/m² + bévacicumab IV J1 toutes les 3 semaines.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Les patientes randomisées étaient stratifiées selon les critères suivants :

- Chimioradiothérapie concomitante antérieure (oui vs non)

- Sous-type histologique (carcinome épidermoïde vs adénocarcinome)
- Type de chimiothérapie utilisée (cisplatine vs carboplatine)

3. Critères d'inclusion de l'étude

Les patientes incluses dans l'étude devaient être adultes (âge > 18 ans), atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique, persistant ou récidivant mesurable selon les critères RECIST 1.1., ECOG 0-1, ne pouvant pas être traitées par une chirurgie curative ou une radiothérapie. L'histologie du cancer des patientes pouvait être un adénocarcinome (plafonné à 20 % pour refléter le nombre de patientes en vie réelle) ou un carcinome épidermoïde.

4. Critères d'exclusion de l'étude

Les patientes ne devaient avoir reçu aucun traitement systémique antérieur pour leur maladie métastatique, persistante ou récidivante. Les patientes ne devaient pas avoir une maladie impliquant la vessie ou le rectum, ni un traitement antérieur à base d'anti VEGF ou d'ICI, ni avoir de contre-indications à l'utilisation du bévacizumab ou de l'atézolizumab.

B. Les résultats d'efficacité de l'étude BEATcc

A l'analyse primaire en juillet 2023, après une médiane de suivi de 32,9 mois, l'étude BEATcc a atteint des résultats cliniquement et statistiquement significatifs pour ses deux critères de jugement principaux. La médiane SSP était de 13,7 mois dans le bras avec atézolizumab + bévacizumab + chimiothérapie versus 10,4 mois dans le bras bévacizumab + chimiothérapie avec plus de 2 fois plus de patientes sans survenue de progression à 3 ans (26 % vs 12 %) et un HR à 0,62 soit une réduction de 38 % du risque relatif de progression. La médiane de SG était de 32,1 mois dans le bras avec atézolizumab + bévacizumab + chimiothérapie versus 22,8 mois dans le bras bévacizumab + chimiothérapie soit un gain médian de 9,3 mois de vie et une réduction du risque relatif de décès de 32 % (HR=0,68) (Fig. 19). (140)

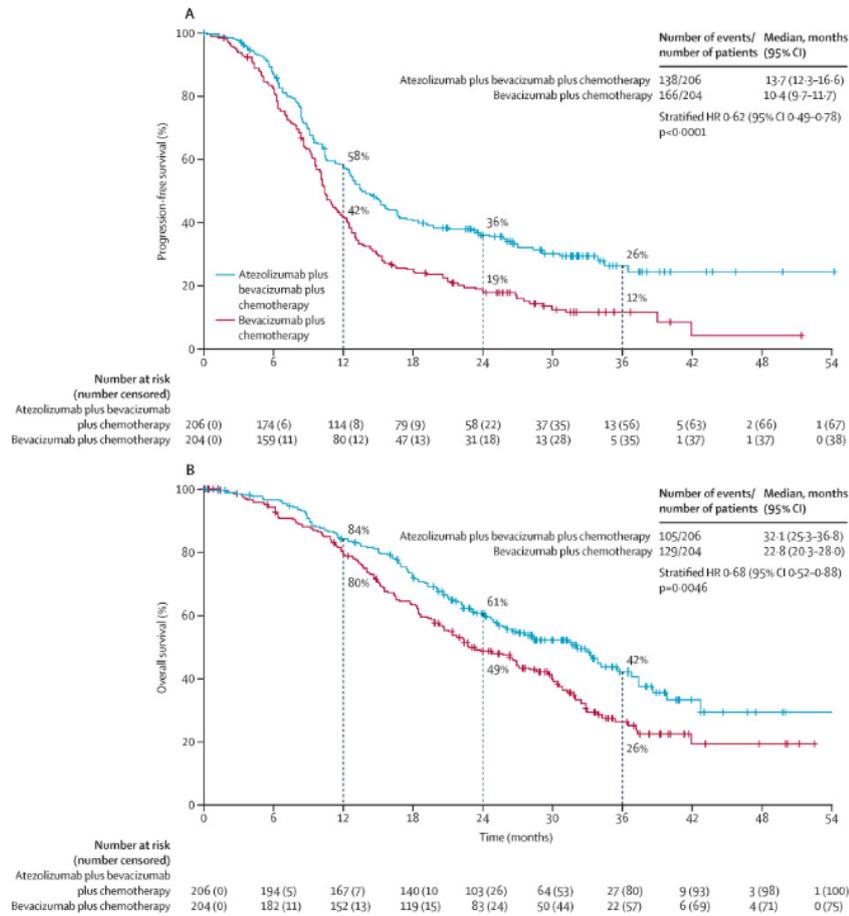


Figure 19 : Résultats de la SSP et de la SG dans l'étude BEATcc, d'après A.Oaknin et al (2024) (140)

C. La tolérance dans l'étude BEATcc

Concernant la tolérance, 79 % des patientes du bras avec atézolizumab + bévacizumab + chimiothérapie et 75 % du bras bévacizumab + chimiothérapie ont présenté des EI de grade ≥ 3 . Les EI les plus fréquents étaient l'hypertension (18 % vs 23 %), l'anémie (28 % vs 29 %), et l'asthénie (41 % vs 43 %). Dans le bras atézolizumab + bévacizumab + chimiothérapie, 15 % des patientes ont dû arrêter le traitement en raison d'EI, contre 16 % dans le bras bévacizumab + chimiothérapie. Des EI mortels sont survenus chez 3 % des patientes dans chaque bras. Cependant, parmi ces EI mortels, seuls 1 % étaient considérés comme liés au traitement dans le bras atézolizumab. Parmi les EI d'intérêt particulier (spécifiques qui sont surveillés de manière particulièrement attentive avec un nouveau médicament ou une nouvelle classe de

médicaments) avec l'atézolizumab, on note l'hypo/hyperthyroïdie et les réactions cutanées liées à la perfusion. (140)

D. La conclusion de l'étude BEATcc

L'utilisation du bévacizumab obligatoire dans cette étude permet de confirmer l'intérêt d'associer un anti VEGF et un ICI dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus. Il est également intéressant de voir que l'Acm PD-L1 donne un bénéfice statistiquement significatif en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PD-L1 puisque le statut d'expression de PD-L1 n'a pas été pris en compte ou analysé spécifiquement dans la sélection des patientes. Cela pose donc la question de la pertinence de l'utilisation de ce biomarqueur. Aussi, le bénéfice clinique de l'atézolizumab en 1^{ère} ligne chez ces patientes pourrait constituer une option intéressante non seulement pour les patientes non éligibles au pembrolizumab (si score CPS PD-L1<1) mais également pour les patientes ayant été traitées précédemment par un Acm PD-1 (exemple pour un stade localement avancé, voir ci-dessous). Les résultats de l'étude BEATcc n'ont pas encore permis à l'atézolizumab d'avoir une AMM dans cette indication. (140)

V. Utilisation des Acm comme traitement de 2^{ème} ligne⁶ des cancers du col de l'utérus avancé : cémiplimab – étude EMPOWER 1676- AMM nov 2022

A. La méthodologie de l'étude EMPOWER 1676

1. Objectif de l'étude

L'étude EMPOWER 1676 est une étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée et réalisée en ouvert. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du cémiplimab en SG par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant, persistant ou

⁶ Options thérapeutiques utilisées après l'échec du traitement de première ligne initial.

métastatique, en rechute (ayant progressé ou récidivé) après un traitement par sels de platine ± bévaccizumab. (141)

2. Schéma de l'étude

- Entre le 5 septembre 2017 et le 7 juillet 2020, un total de 608 patientes a été randomisé en 1 :1 dans deux groupes : 304 patientes dans un groupe où les patientes recevaient du cémipimab 350 mg en IV toutes les 3 semaines
- 304 patientes dans un groupe (comparateur) où les patientes recevaient une chimiothérapie au choix de l'investigateur :
 - Gemcitabine 1000 mg/m² en IV à J1 et J8 toutes les 3 semaines
 - Pemetrexed 500 mg/m² en IV J1 toutes les 3 semaines
 - Vinorelbine 30 mg/m² en IV à J1 et J8 toutes les 3 semaines
 - Topotécan 1 mg/m², en IV J1-5 toutes les 3 semaines
 - Irinotécan 100 mg/m² en IV par semaine x 4 suivi de 10-14 jours de repos

Les patientes pouvaient être traitées jusqu'à 96 semaines ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou retrait du consentement. Les patientes randomisées étaient stratifiées selon les critères suivants :

- Histologie – carcinome épidermoïde vs adénocarcinome
- Région géographique
- Traitement antérieur par bévaccizumab
- Statut de performance ECOG 0 vs 1

3. Les principaux critères d'inclusion des patientes dans l'étude

Les patientes incluses dans l'étude devaient présenter un score ECOG 0-1, une histologie de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome, au moins une lésion mesurable par radiographie selon les critères RECIST 1.1. Concernant le traitement antérieur par bévaccizumab, les patientes devaient soit avoir eu une interruption de traitement par bévaccizumab en raison d'une progression ou d'un effet indésirable, soit être inéligible au

bévacizumab pour contre-indications ou avoir refusé d'être traitée par bévacizumab ou lorsqu'il n'y avait pas d'accès possible à ce traitement.

4. Les principaux critères d'exclusion des patientes dans l'étude

Les patientes ne devaient pas avoir été traitées antérieurement par un anti PD-1 ou un anti PD-L1

B. Les résultats d'efficacité de l'étude EMPOWER 1676

Dans l'étude EMPOWER 1676, le cémiplimab a démontré une supériorité statistiquement significative pour le critère de jugement principal pour le sous-groupe de patientes ayant un carcinome épidermoïde : la médiane de SG était de 11,1 mois dans le bras cémiplimab versus 8,8 mois dans le bras chimiothérapie, soit un gain médian de 2,3 mois de vie avec un HR à 0,72 soit une réduction de 28 % du risque relatif de décès. A 12 mois, le taux de survie dans le bras cémiplimab était estimé à 48,2 % versus 35,3 % dans le bras chimiothérapie (Fig.20).

Ce bénéfice en SG a également été démontré dans la population totale avec une médiane de SG de 12,0 mois dans le bras cémiplimab versus 8,5 mois dans le bras chimiothérapie, soit un gain médian de 3,5 mois de vie avec un HR à 0,69 soit une réduction du risque relatif de décès de 31 %. A 12 mois, le taux de survie dans le bras cémiplimab était estimé à 50,2 % versus 33,2 % dans le groupe chimiothérapie. (141)

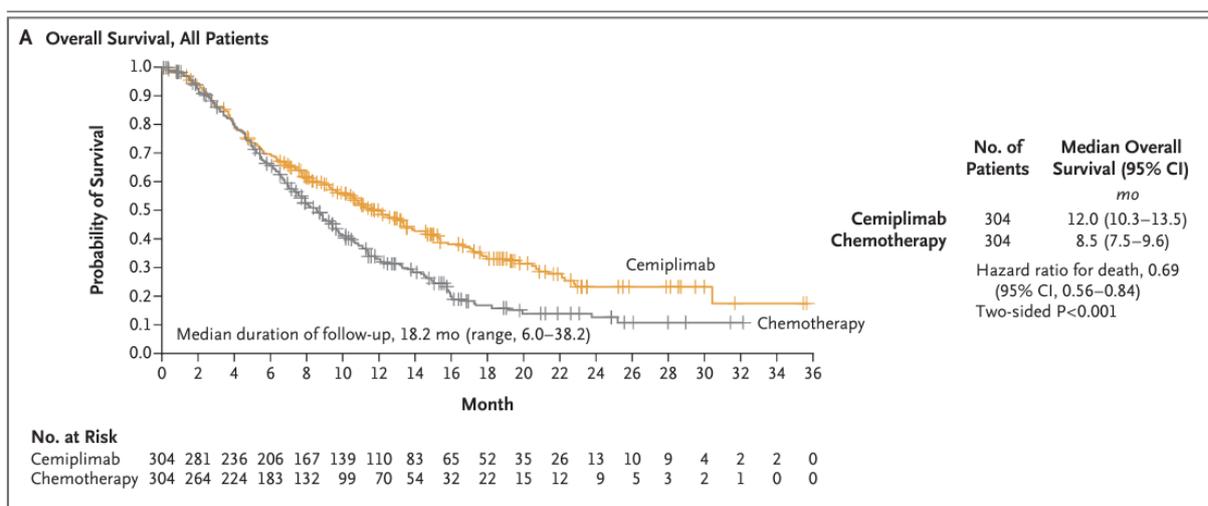


Figure 20: Résultats de la SG dans l'étude EMPOWER 1676 pour le sous-groupe de patientes ayant un carcinome épidermoïde, d'après K.S. Tewari et al (2022) (141)

C. La tolérance dans l'étude EMPOWER 1676

Au total, la majorité des patientes a eu au moins un effet indésirable au cours du traitement (88,3 % dans le bras cémiplimab et 91,4 % dans le bras chimiothérapie). Parmi les EI les plus fréquents (rapportés chez plus de 15% des patientes) on observe majoritairement : l'anémie (25,0 % vs 44,5 %), les nausées (18,3 % vs 33,4 %), l'asthénie (16,7 % vs 15,5 %), les vomissements (16,0% vs 23,4%), la constipation (15,0 % vs 20,3 %) et la diminution de l'appétit (15,0 % vs 15,9 %).

Pour les EI de grade supérieur ou égal à 3, 45,0% ont été rapportés dans le bras cémiplimab versus 53,4 % dans le bras chimiothérapie. Parmi les EI de grade supérieur à 3 les plus fréquents, on relève : anémie (12,0 % des 26 %), infection urinaire (5,0 % vs 2,8 %), hypokaliémie (2,7% vs 2,4 %), asthénie (2,3 % vs 1,0 %) et hydronéphrose (2,3 % vs 0,7 %). Concernant les EI graves, 29,7 % ont été rapportés dans le bras cémiplimab versus 26,9 dans le bras chimiothérapie. Enfin, 8,7 % des patientes du bras cémiplimab ont arrêté leur traitement pour un effet indésirable versus 5,2 % des patients du bras chimiothérapie et 1,7 % des patientes du bras cémiplimab sont décédées au cours du traitement (décès non liés au traitement) versus 0,7 % dans le bras chimiothérapie. (141)

D. Son AMM

Compte tenu des résultats d'efficacité obtenus dans l'étude EMPOWER 1676, l'ANSM a octroyé au Cémiplimab LIBTAYO® une AMM le 18 novembre 2022 dans l'indication suivante : « *LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et présentant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine* ». (142)

E. Son remboursement

L'étude EMPOWER 1676 a débuté en septembre 2017. Il n'y avait donc pas l'option de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne avec le pembrolizumab KEYTRUDA[®] pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique exprimant PD-L1 CPS>1 (AMM en avril 2022). Cette évolution de la stratégie thérapeutique entraîne donc un décalage entre le profil des patientes incluses dans l'étude EMPOWER 1676 et celui des patientes en France à la suite de l'intégration du pembrolizumab en 1^{ère} ligne selon les recommandations de 2023. En effet, depuis 2023 les patientes atteintes d'un cancer du col utérin métastatique PD-L1 CPS>1 peuvent recevoir le pembrolizumab dès la 1^{ère} ligne, contrairement aux patientes recrutées dans l'étude EMPOWER qui n'avaient pas cette option à l'époque. De ce fait, l'efficacité du cémiplimab en 2^{ème} ligne chez les patientes ayant été traitées en 1^{ère} ligne avec le pembrolizumab n'est pas connue faute de données spécifiques.

Le cémiplimab LIBTAYO[®] figure sur la parution au JO du 5 avril 2023 des agréments collectivités et de l'inscription sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation informant de son remboursement uniquement dans l'indication suivante : *«chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et ayant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine sans que celle-ci ait été associée au pembrolizumab»* après l'évaluation médico-économique de la HAS considérant un SMR important uniquement chez le profil de patiente susmentionné et un SMR insuffisant dans le reste de l'indication. Une ASMR de niveau III uniquement chez le profil de patiente susmentionné. Cette publication positionne ainsi le cémiplimab LIBTAYO[®] dans cette indication comme un traitement de 2^{ème} ligne pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique ayant rechuté après une chimiothérapie à base de platine et sans que celle-ci ait été associée au pembrolizumab ce qui représente actuellement une population cible de 70 patientes par an. (142)

VI. Utilisation des ICI comme traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé : Etude de phase III en cours - Pembrolizumab – étude KEYNOTE A18

A. La méthodologie de l'étude KEYNOTE A18

1. Objectif de l'étude

L'étude KEYNOTE-A18 est une étude de phase III en ouvert évaluant l'intérêt d'associer le pembrolizumab à une radiochimiothérapie concomitante pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus au stade localement avancé (FIGO 2014 stade IB2-IIB avec maladie ganglionnaire positive ou stade III-IVA). (143)

2. Schéma de l'étude

Dans cette étude, un total de 1060 patientes a été randomisé en 1:1 en deux groupes :

- Un groupe expérimental où les patientes reçoivent 5 cycles de pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines + radiochimiothérapie concomitante (5 cycles de cisplatine 40 mg/m² toutes les semaines + radiothérapie par faisceau externe puis curiethérapie) puis 15 cycles de pembrolizumab 400 mg en monothérapie toutes les 6 semaines.
- Un groupe comparateur où les patientes reçoivent 5 cycles de placebo 200 mg toutes les 3 semaines + radiochimiothérapie concomitante (5 cycles de cisplatine 40 mg/m² toutes les semaines + radiothérapie par faisceau externe puis curiethérapie) puis 15 cycles de placebo 400 mg en monothérapie toutes les 6 semaines.

3. Stratification de l'étude

La randomisation des patientes était stratifiée selon les critères suivants :

- Type de radiothérapie : radiothérapie avec modulation d'intensité vs radiothérapie conventionnelle sans modulation d'intensité
- Stade de dépistage (stade IB2-IIB vs III-IVA)
- Dose totale de radiothérapie prévue (< 70 Gy vs ≥ 70 Gy en dose équivalente de 2 Gy par fraction)

Le statut d'expression de PD-L1 n'a pas été utilisé comme facteur de stratification dans cette étude.

4. Principaux critères d'inclusion dans l'étude

Les patientes incluses dans l'étude devaient être atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique, persistant ou récurrent, sans avoir eu de chimiothérapie systémique préalable pour la maladie métastatique/récurrente/persistante. Elles devaient présenter un score de performance ECOG 0 ou 1 et une fonction organique adéquate définie par des valeurs acceptables de numération sanguine, fonction rénale, hépatique etc.

5. Principaux critères d'exclusion dans l'étude

Les principaux critères d'exclusion des patientes dans l'étude sont :

- La présence de métastases cérébrales actives (non traitées ou en progression)
- Un antécédent de pneumopathie interstitielle (risque accru avec l'immunothérapie)
- Des comorbidités sévères non contrôlées (insuffisance cardiaque, maladie pulmonaire, infection active, etc.)
- Un autre cancer actif ou antécédent récent de cancer
- Un traitement antérieur par anti-PD-1/PD-L1

B. Les premiers résultats de l'étude KEYNOTE A18

Lors de la première analyse intermédiaire le 9 janvier 2023 après un suivi médian de 17,9 mois, le critère principal d'évaluation, la SSP a été atteint (Fig.22). En effet, l'ajout du pembrolizumab à la radiochimiothérapie concomitante a démontré une amélioration statistiquement significative avec 67,8 % des patientes n'ayant pas progressé à 2 ans versus 57,3 % dans le groupe placebo. A cette analyse intermédiaire les médianes de SSP n'étaient pas encore atteintes, le HR était de 0,70 soit une réduction du risque relatif de progression de 30 % avec l'ajout du pembrolizumab. Les données de SG ont également montré une tendance favorable à l'association du pembrolizumab à la radiochimiothérapie avec un HR à 0,73 soit une réduction du risque relatif de progression de 27 %.

Ces données positives mais pas encore matures ont été largement discutées à l'ESMO 2023 et suscitent de nombreux espoirs pour les médecins qui pourront peut-être enfin traiter les patientes avec une immunothérapie dès les stades moins avancés de la maladie. A L'ESMO

2023, les données de SSP ont été présentées avec un suivi médian de 24 mois. Les médianes de SSP n'étaient toujours pas atteintes et à 24 mois les taux de survie sans progression étaient de 67,8 % versus 57,3 % avec un HR conservé à 0,70 (Fig.21). (143) Ces résultats contrastent avec ceux de l'essai de phase III CALLA sur l'inhibiteur de PD-L1, le durvalumab, dans le même contexte, publiés l'année dernière, qui avaient été décevants. En effet 770 patientes avaient été randomisées en 1 :1 pour recevoir le durvalumab (1500 mg IV) ou un placebo toutes les 4 semaines, pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 24 mois, en association et après une radiochimiothérapie (CRT). Après un suivi médian de 18,5 mois, l'association durvalumab + radiochimiothérapie n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au placebo + radiochimiothérapie (HR 0,84 [IC 95 % 0,65-1,08] ; P=0,174). Il n'y a pas vraiment eu d'explications claires mais cela pourrait être dû à des différences dans la taille de l'échantillon ou parce que les patientes de l'étude KEYNOTE-A18 appartenaient à une population à plus haut risque. Des différences dans le mécanisme d'action entre les Acanti-PD-1 et anti-PD-L1 pourraient également expliquer ces résultats divergents. (144,145)

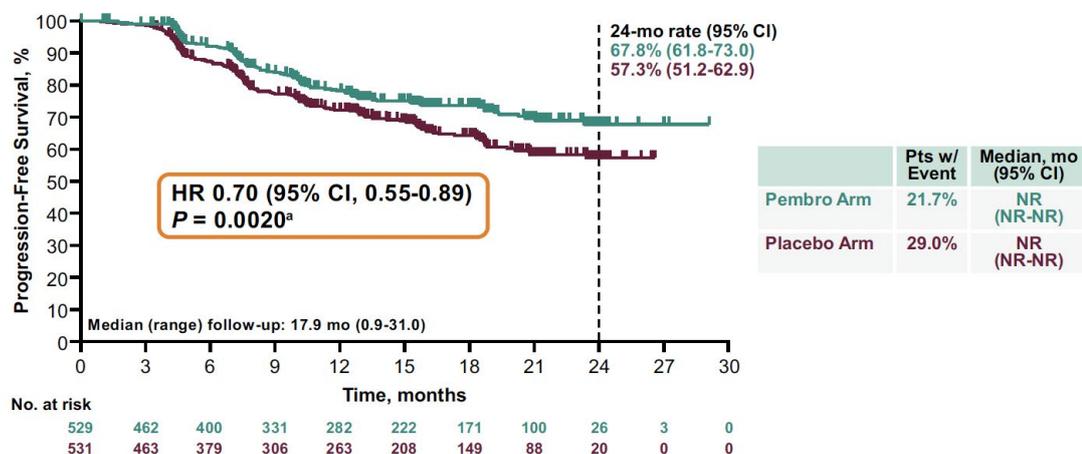


Figure 21: Résultats de la SSP dans l'étude KEYNOTE A18 après un suivi médian de 24 mois, d'après Lorusso D, et al (2023) (144)

C. La tolérance de l'étude KEYNOTE A18

Concernant les données de tolérance, les données étaient comparables entre les 2 groupes. En effet, 96 % d'EI liés au traitement étaient observés dans le bras pembrolizumab + radiochimiothérapie vs 96 % également dans le bras placebo + radiochimiothérapie. Les EI les

plus fréquents dans les 2 groupes étaient l'anémie (59 % vs 55 %), les nausées (57 % vs 59 %) et les diarrhées (50 % vs 51 %). Les EI de grade >3 les plus fréquents étaient l'anémie (19 % vs 16 %), la neutropénie (15 % vs 15 %) et la leucopénie (19 % vs 21 %). L'hypothyroïdisme (19 % vs 5 %), et l'hyperthyroïdisme (11 % vs 2 %) étaient les EI immuno-induits les plus fréquents. La toxicité était donc comparable entre les 2 groupes de traitement ce qui a conforté l'utilisation du pembrolizumab en association avec la radiochimiothérapie comme nouveau standard de traitement dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé. (143)

Conclusion

La prise en charge des cancers du col a connu récemment des avancées majeures avec l'avènement des ICI qui améliorent la survie des patientes. En effet, aujourd'hui l'association pembrolizumab et chimiothérapie à base de sels de platine est indiquée en première ligne métastatique, le cémiplimab en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie à base de platine. L'étude KEYNOTE-A18 a également montré un bénéfice du pembrolizumab associé à la radiochimiothérapie dans le cancer du col localement avancé, en attendant une éventuelle approbation réglementaire (Fig.22). Cependant, plusieurs questions restent en suspens telles que la place de l'immunothérapie dans les stades précoces, le choix des meilleures associations thérapeutiques et la séquence de leur administration et l'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement. De nombreuses stratégies thérapeutiques innovantes, impliquant des immunothérapies ou d'autres approches, sont en cours de développement et d'évaluation clinique afin de répondre à ces défis.

Concernant l'immunothérapie utilisant les ICI, plusieurs essais utilisant l'association d'Acm spécifiques de deux cibles différentes sont en cours. L'étude de phase II SKYSCRAPER-04 évalue l'innocuité et l'efficacité du tiragolumab, un Acm anti-TIGIT, associé à l'atézolizumab en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique et/ou récurrent PD-L1 positif. D'autres Acm qui se lieraient de façon privilégiée aux lymphocytes T du MET sont en cours d'évaluation dans différents types de cancer dont le cancer du col. Il s'agit de deux Acm bispécifiques anti-PD-1 et anti-CTLA-4, le MEDI5752 et le cadolinimab.

Une autre stratégie d'immunothérapie consiste à induire une réponse immunitaire lymphocytaire T contre des épitopes du virus HPV exprimés par les cellules tumorales. Pour cela, plusieurs vaccins thérapeutiques visant à activer une réponse spécifique contre les oncogènes E6 et E7 exprimés par les cellules tumorales ont été développés. GX-188E est un vaccin à ADN codant pour les protéines E6 et E7 des HPV 16/18 qui a montré 42 % de réponses objectives quand combiné au pembrolizumab dans un essai de phase 2, doublant presque le taux de réponse avec le pembrolizumab seul. (146) D'autres combinaisons de vaccins thérapeutiques (VB10.16, ISA101b) avec des immunothérapies sont en cours d'évaluation. VB10.16 est un vaccin à ADN codant pour les protéines E6 et E7 du HPV16 et pour la chimiokine CCL3 reliées entre elles par un domaine constant d'immunoglobuline. Cette construction

favorise la présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les CD et un essai de phase I/IIa a déjà montré l'innocuité de ce vaccin ayant également montré des preuves prometteuses d'efficacité ainsi que de fortes réponses des cellules T spécifiques au HPV16 chez les sujets atteints de néoplasie intra-épithéliale cervicale de haut grade (CIN de haut grade) (147)

La thérapie par transfert de lymphocytes autologues infiltrant les tumeurs (TILs) est une nouvelle approche thérapeutique d'immunothérapie. Le LN-145 ou lifileucel (Iovance Biotherapeutics) consiste à isoler à partir de la tumeur les lymphocytes T de la patiente, puis à les activer et amplifier *ex vivo* avant de les lui réinjecter après une chimiothérapie lymphodéplétive. Dans l'essai de phase 2 innovaTIL-04 en monothérapie, le LN-145 a montré 44 % de réponses objectives chez 27 patientes traitées. L'association LN-145 + pembrolizumab a rapporté 57,1 % de réponses objectives, avec 71,4 % de réponses durables. Les effets secondaires étaient principalement liés à la chimiothérapie lymphodéplétive, à l'interleukine-2 et au pembrolizumab. (148)

Parallèlement aux immunothérapies, des médicaments de thérapie ciblée dirigés contre des récepteurs, gènes ou protéines impliqués dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la croissance des cellules tumorales sont également en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Le tisotumab vedotin est un Acm dirigé contre le facteur tissulaire (exprimé de façon anormale par les cellules tumorales) lié de façon covalente par un « linker » clivable à une drogue inhibitrice de la polymérisation de la tubuline, le monométhyl auristatin E. Une étude de phase III en cours en deuxième ou troisième ligne de traitement chez des patientes avec un cancer du col récurrent ou métastatique a déjà montré lors des premières analyses présentées à l'ESMO 2023 un bénéfice statistiquement significatif en termes de SSP et de SG, en attendant une éventuelle approbation réglementaire. (149,150)

D'autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'exploration, notamment celles ciblant HER2 pour Human Epidermal growth factor Receptor 2. En effet, la biologie des altérations de HER2, surexpression ou activation due à des mutations oncogéniques varient selon le type de cancer mais concernent entre 3 à 17 % des cancers du col de l'utérus. Le neratinib, un inhibiteur de tyrosine kinase pan-HER a montré une certaine efficacité dans un essai de phase 2 chez des patientes avec cancer du col métastatique, avec 25 % de réponses partielles. (151) L'Acm conjugué trastuzumab-deruxtecan ciblant HER2 a également démontré une activité intéressante, avec taux de réponse à 50 %. Ces résultats soulignent le potentiel

des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps conjugués anti-HER2 dans le cancer du col surexprimant HER2. (152)

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) anti-angiogéniques comme le pazopanib, sunitinib, cediranib et brivanib ont été évalués mais sans succès dans le cancer du col métastatique. Le cabozantinib, un TKI ciblant VEGFR2, cMET et AXL, présente l'avantage de cibler à la fois l'angiogénèse mais aussi la croissance tumorale en inhibant les tyrosines kinases cMET et AXL. En effet, AXL et cMET sont des récepteurs à activité tyrosine kinase qui jouent un rôle important dans la survie et la prolifération cellulaire. Dans l'étude de phase II CABOCOL chez des patientes prétraitées, le cabozantinib a montré 9,3 % de réponses objectives et 46,3 % de contrôle tumoral à 3 mois, avec une survie sans progression de 2,8 mois. (153) Ces résultats sont cependant modestes et le bévacizumab reste à ce jour le seul anti-angiogénique ayant démontré un bénéfice en termes de survie globale dans le cancer du col en première ligne.

D'autres cibles thérapeutiques potentielles émergent comme les mécanismes d'épigénétique qui participent au contrôle de l'expression de gènes impliqués dans la survie cellulaire et la prolifération. Les modifications épigénétiques modifiant le degré de condensation de la chromatine favorisant ou au contraire s'opposant à la transcription de gènes font intervenir des enzymes, les histones acétylases et les histone-désacétylases. Dans les cellules tumorales certaines histone-désacétylases sont surexprimées ce qui induit une altération de l'expression de gènes. L'action des histones -désacétylases n'est pas restreinte aux modifications épigénétiques des histones et ils agissent sur d'autres substrats cellulaires impliqués dans l'apoptose par exemple. De plus, des études ont montré que l'expression élevée d'histone-désacétylases dans les cancers gynécologiques est associée à un moins bon pronostic et à un TME immunosuppresseur soulignant l'intérêt de la place des médicaments inhibiteurs des histone-désacétylases dans la prise en charge de ces tumeurs.

Le prochain défi est donc de développer des traitements personnalisés et ciblés, issus d'une meilleure compréhension moléculaire de la maladie, pour être plus efficaces et moins toxiques. Il est néanmoins essentiel de souligner l'importance des actions de prévention de ce cancer notamment par la vaccination anti-papillomavirus puisque malgré le développement de thérapies innovantes, le coût de celles-ci limite leur accès pour un grand nombre de patientes. (154)

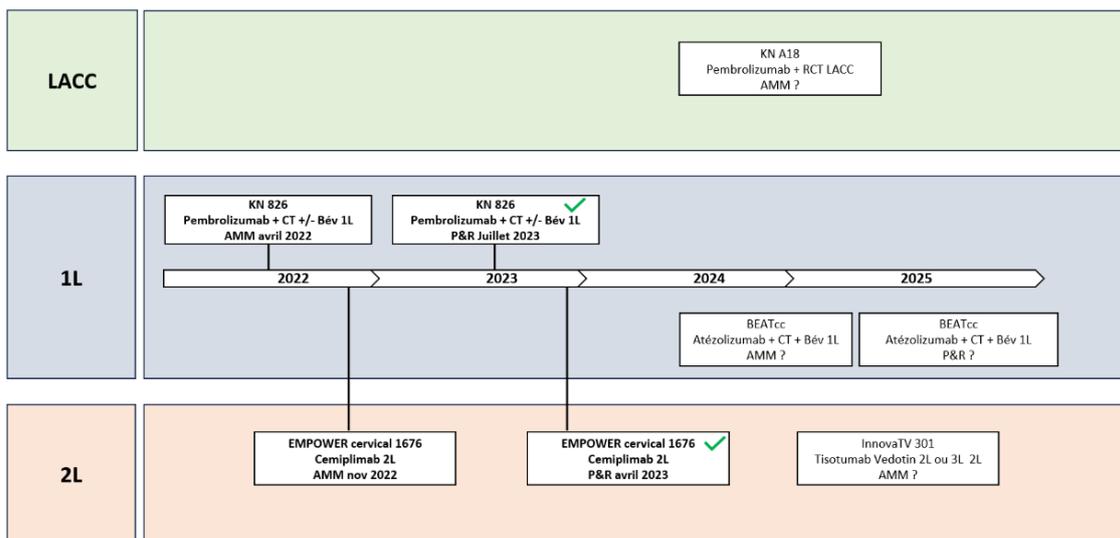


Figure 22 : Schéma illustrant la place des ICI (phase III) dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus

Bibliographie

1. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 1 févr 2023;11(2):e197-206.
2. Infections à papillomavirus [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus>
3. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod AZ. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogenèse. *Rev Francoph Lab*. 1 oct 2008;2008(405):35-42.
4. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. juin 2020;18(6):660-6.
5. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie - Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):937-45.
6. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 31 août 2024]. D'où démarre le cancer du col de l'utérus ? InfoCancer. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/le-col-de-l-uterus.html/>
7. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2&chap=1>
8. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 juin 2004;324(1):17-27.
9. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 22 mai 2021;35:65.
10. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage
11. Harden ME, Munger K. HUMAN PAPILLOMAVIRUS MOLECULAR BIOLOGY. *Mutat Res*. 2017;772:3-12.
12. Fiche repère INCa : Papillomavirus et cancer - ONCORIF [Internet]. 2018 [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/fiche-repere-inca-papillomavirus-et-cancer/>
13. Baumann M, von Knebel Doeberitz M. Harald zur Hausen, virologist who linked viruses to cancer (1936-2023). *Nature*. juill 2023;619(7971):693.
14. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci*. 11 juill 2024;25(14):7616.

15. Bernichon E, Espenel S, Méry B, Trone JC, Rehalia-Blanchard A, He YM, et al. Le papillomavirus : implications carcinologiques et mesures préventives. *Presse Médicale*. 1 juill 2019;48(7, Part 1):756-66.
16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 8 sept 2007;370(9590):890-907.
17. Ren S, Gaykalova DA, Guo T, Favorov AV, Fertig EJ, Tamayo P, et al. HPV E2, E4, E5 drive alternative carcinogenic pathways in HPV positive cancers. *Oncogene*. oct 2020;39(40):6327-39.
18. Shimada M, Yamashita A, Saito M, Ichino M, Kinjo T, Mizuki N, et al. The human papillomavirus E6 protein targets apoptosis-inducing factor (AIF) for degradation. *Sci Rep*. 26 août 2020;10:14195.
19. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*. 17 févr 1989;243(4893):934-7.
20. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 7 sept 2013;382(9895):889-99.
21. Øvestad IT, Engesæter B, Halle MK, Akbari S, Bicskei B, Lapin M, et al. High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) Associates with Increased Proliferation and Attenuated Immune Signaling. *Int J Mol Sci*. 29 déc 2021;23(1):373.
22. Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 avr 2008;36(4):430-40.
23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
24. Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. 2024 [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
25. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans
28. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. Dépistage : objectif et conditions. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632453/fr/depistage-objectif-et-conditions

29. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
30. Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>
31. Cancer du col de l'utérus Australie 2021 profil du pays [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/cervical-cancer-aus-country-profile-2021>
32. Stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240014107>
33. Un avenir où le cancer du col de l'utérus n'existerait plus : pour la première fois, le monde s'engage à éliminer un cancer [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-11-2020-a-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-to-eliminate-a-cancer>
34. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
35. A D, A D. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 31 août 2024]. Généralisation de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) en classe de 5e dès la rentrée 2023. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/generalisation-de-la-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains>
36. Outils-pour-la-pratique-Cancers-invasifs-du-col-uterin-juillet-2021.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2021/11/Outils-pour-la-pratique-Cancers-invasifs-du-col-uterin-juillet-2021.pdf>
37. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
38. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol Tor Ont.* juin 2010;17(3):65-9.
39. Chao X, Song X, Wu H, You Y, Wu M, Li L. Selection of Treatment Regimens for Recurrent Cervical Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:618485.
40. questions_reponses_depistage_cancer_col.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/questions_reponses_depistage_cancer_col.pdf

41. topotecan-teva-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/topotecan-teva-epar-product-information_en.pdf
42. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):734-43.
43. avastin_synthese_ct15038_col_uterus.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/avastin_synthese_ct15038_col_uterus.pdf
44. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv72-83.
45. avastin_col_uterus_pic_ei_avispostaud_ct15038.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/avastin_col_uterus_pic_ei_avispostaud_ct15038.pdf
46. Cancer of the cervix uteri - Bhatla - 2018 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12611>
47. Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y. Biologie des récepteurs de l'immunité innée : applications cliniques et thérapeutiques. *Rev Francoph Lab*. 1 juill 2010;2010(424):41-51.
48. Daugan M, Noe R, Herman Fridman W, Sautes-Fridman C, Roumenina LT. Le système du complément: Une épée à double tranchant dans la progression tumorale. *médecine/sciences*. oct 2017;33(10):871-7.
49. Carroll SL, Pasare C, Barton GM. Control of adaptive immunity by pattern recognition receptors. *Immunity*. 9 avr 2024;57(4):632-48.
50. Moser M. Les cellules dendritiques et le contrôle de la réponse immunitaire. *Pathol Biol*. 1 janv 2001;49(6):450-3.
51. Chopp L, Redmond C, O'Shea JJ, Schwartz DM. From thymus to tissues and tumors: A review of T-cell biology. *J Allergy Clin Immunol*. 1 janv 2023;151(1):81-97.
52. Martínez-Méndez D, Mendoza L, Villarreal C, Huerta L. Continuous Modeling of T CD4 Lymphocyte Activation and Function. *Front Immunol*. 5 nov 2021;12:743559.
53. Bélanger S, Crotty S. Dances with cytokines, featuring TFH cells, IL-21, IL-4 and B cells. *Nat Immunol*. 20 sept 2016;17(10):1135-6.
54. Leclair L, Depil S. Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire antitumorale. *médecine/sciences*. 1 juin 2021;37(6-7):671-3.
55. Langelot M, Botturi-Cavaillès K, Lair D, Wessel F, Germaud P, Pipet A, et al. Lymphocytes T régulateurs. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2010;50(3):98-101.

56. Jamin C, Achour A, Youinou P, Pers JO. Les lymphocytes régulateurs : une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire. *Presse Médicale*. 1 janv 2014;43(1):18-26.
57. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. *Oncotarget*. 18 oct 2016;8(4):7175-80.
58. Calmels B. Immunologie et cancer. 1re partie: réponse immunitaire antitumorale. *ONCOLOGIE*. 1 nov 2004;6(7):467-78.
59. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*. déc 2007;450(7171):903-7.
60. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, Bakir MA, Moore DA, Hiley CT, et al. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature*. mars 2019;567(7749):479-85.
61. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson CC. Chapter 3 - Regulatory T Cells in Cancer. In: Vande Woude GF, Klein G, éditeurs. *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 2010 [cité 31 août 2024]. p. 57-117. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X1007003X>
62. Schietinger A, Greenberg PD. Tolerance and exhaustion: defining mechanisms of T cell dysfunction. *Trends Immunol*. 1 févr 2014;35(2):51-60.
63. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. nov 2002;3(11):991-8.
64. Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral: Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *médecine/sciences*. avr 2014;30(4):359-65.
65. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of Immune Evasion by Tumors. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 2006 [cité 31 août 2024]. p. 51-81. (Cancer Immunotherapy; vol. 90). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277606900029>
66. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol*. 3 déc 2020;11:583084.
67. Calmels B. Immunologie et cancer: mécanismes d'échappement tumoraux. *Oncologie*. 1 déc 2004;6(8):525-33.
68. Malek E, de Lima M, Letterio JJ, Kim BG, Finke JH, Driscoll JJ, et al. Myeloid-derived suppressor cells: The green light for myeloma immune escape. *Blood Rev*. 1 sept 2016;30(5):341-8.
69. Liu J, Geng X, Hou J, Wu G. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int*. 21 juill 2021;21(1):389.
70. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 28 mars 2018;8:86.
71. Debré P, Galibert F. Immunothérapie par anticorps monoclonaux : ingénierie, indications et perspectives. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 sept 2017;201(7):1023-35.

72. Santos ML dos, Quintilio W, Manieri TM, Tsuruta LR, Moro AM. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Braz J Pharm Sci.* 8 nov 2018;54:e01007.
73. Bourel D, Teillaud JL. Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques. *C R Biol.* avr 2006;329(4):217-27.
74. Nomenclature des anticorps monoclonaux thérapeutiques [Acthera] [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Nomenclature_.html
75. Deligne C, Gros L. Les anticorps monoclonaux anti-tumoraux - Nouvelles perspectives pour générer une réponse immunitaire protectrice et durable. *médecine/sciences.* 1 déc 2019;35(12):982-9.
76. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 22 mars 2012;12(4):252-64.
77. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. *Rev Médecine Interne.* 1 oct 2016;37(10):694-700.
78. Wolchok J. Putting the Immunologic Brakes on Cancer. *Cell.* 29 nov 2018;175(6):1452-4.
79. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2517-26.
80. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2015;33(10):1191-6.
81. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl.* 21 oct 2017;390(10105):1853-62.
82. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
83. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1480-92.
84. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 10 mai 2018;378(19):1789-801.
85. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1824-35.
86. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>

87. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
88. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 janv 2017;389(10066):255-65.
89. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
90. yervoy-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf
91. imfinzi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_fr.pdf
92. tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf
93. keytruda-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
94. opdivo-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
95. libtayo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_fr.pdf
96. 20231012-aap-jemperli-rcp.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/10/31/20231012-aap-jemperli-rcp.pdf>
97. tecentriq-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf
98. bavencio-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_fr.pdf
99. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. OPDUALAG (nivolumab/rélatlimab) - Mélanome. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3490820/fr/opdualag-nivolumab/relatlimab-melanome

100. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne*. 1 janv 2020;41(1):37-45.
101. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance | Annual Reviews [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>
102. Thallinger C, Füreder T, Preusser M, Heller G, Müllauer L, Höller C, et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(3):85-91.
103. Dai C, Wang M, Lu J, Dai Z, Lin S, Yang P, et al. Prognostic and predictive values of PD-L1 expression in patients with digestive system cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2017;10:3625-34.
104. Kitano A, Ono M, Yoshida M, Noguchi E, Shimomura A, Shimoi T, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes are correlated with higher expression levels of PD-1 and PD-L1 in early breast cancer. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000150.
105. Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 avr 2016;100:88-98.
106. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 août 2017;23(15):4441-9.
107. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L, Stelloo E, Marchi E, de Bruyn M, et al. POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juill 2015;21(14):3347-55.
108. Hijazi A, Antoniotti C, Cremolini C, Galon J. Light on life: immunoscore immune-checkpoint, a predictor of immunotherapy response. *Oncoimmunology*. 2023;12(1):2243169.
109. Angell H, Galon J. From the immune contexture to the Immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer. *Curr Opin Immunol*. 1 avr 2013;25(2):261-7.
110. Galon J, Angell HK, Bedognetti D, Marincola FM. The Continuum of Cancer Immunosurveillance: Prognostic, Predictive, and Mechanistic Signatures. *Immunity*. 25 juill 2013;39(1):11-26.
111. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsawat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):104-8.
112. Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, Cortez-Retamozo V, Garris C, Pucci F, et al. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity*. 16 févr 2016;44(2):343-54.
113. Granier C, De Guillebon E, Blanc C, Roussel H, Badoual C, Colin E, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000213.
114. Lantéri E, Hofman V, Bontoux C, Goffinet S, Macocco A, Long É, et al. Les mutations de *KRAS* dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, opportunités thérapeutiques et nouveaux challenges pour le pathologiste. *Rev Francoph Lab*. 1 janv 2022;2022(538):56-61.

115. Rousseau B, Champiat S, Loirat D, Arrondeau J, Lemoine N, Soria JC. Immunothérapies et thérapies ciblées en oncologie médicale : rationnel d'essai d'association et perspectives. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2014;101(1):31-9.
116. Nessler JP, Peiffert D, Vogin G, Nickers P. Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer/Radiothérapie*. 1 juin 2017;21(4):307-15.
117. Rancoule C, Vallard A, Jmour O, Vial N, Guillaume E, Guy JB, et al. Radiothérapie et immunothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S92-100.
118. Mirjolet C, Truc G. Effet abscopal : mythe ou réalité ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2021;25(6):533-6.
119. Li S, Li K, Wang K, Yu H, Wang X, Shi M, et al. Low-dose radiotherapy combined with dual PD-L1 and VEGFA blockade elicits antitumor response in hepatocellular carcinoma mediated by activated intratumoral CD8+ exhausted-like T cells. *Nat Commun*. 24 nov 2023;14(1):7709.
120. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : prise en charge du cancer du rein - Urofrance [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/#5>
121. Kooshkaki O, Derakhshani A, Hosseinkhani N, Torabi M, Safaei S, Brunetti O, et al. Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 22 juin 2020;21(12):4427.
122. Rousseau A, Parisi C, Barlesi F. Anti-TIGIT therapies for solid tumors: a systematic review. *ESMO Open*. 1 avr 2023;8(2):101184.
123. Bethwaite PB, Holloway LJ, Thornton A, Delahunt B. Infiltration by immunocompetent cells in early stage invasive carcinoma of the uterine cervix: a prognostic study. *Pathology (Phila)*. nov 1996;28(4):321-7.
124. Huang X, Huo L, Xiao B, Ouyang Y, Chen F, Li J, et al. Activating STING/TBK1 suppresses tumor growth via degrading HPV16/18 E7 oncoproteins in cervical cancer. *Cell Death Differ*. janv 2024;31(1):78-89.
125. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets*. févr 2007;7(1):79-89.
126. Shamseddine AA, Burman B, Lee NY, Zamarin D, Riaz N. Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers. *Cancer Discov*. août 2021;11(8):1896-912.
127. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer*. janv 2002;2(1):59-65.
128. Poirson J, Suarez IP, Straub ML, Cousido-Siah A, Peixoto P, Hervouet E, et al. High-Risk Mucosal Human Papillomavirus 16 (HPV16) E6 Protein and Cutaneous HPV5 and HPV8 E6 Proteins Employ Distinct Strategies To Interfere with Interferon Regulatory Factor 3-Mediated Beta Interferon Expression. *J Virol*. 96(10):e01875-21.

129. Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* févr 2019;1862(2):153-62.
130. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cervical Cancer. *Front Pharmacol.* 2019;10:65.
131. Komdeur FL, Prins TM, van de Wall S, Plat A, Wisman GBA, Hollema H, et al. CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-reactive intraepithelial CD8+ T cells associated with prognostic benefit and therapy response in cervical cancer. *Oncoimmunology.* 2017;6(9):e1338230.
132. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer du col de l'utérus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3374922/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-col-de-l-uterus
133. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 11 nov 2021 [cité 31 août 2024]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>
134. Merck.com [Internet]. [cité 31 août 2024]. European Commission Approves Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Chemotherapy, With or Without Bevacizumab, for Patients With Persistent, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Whose Tumors Express PD-L1 (CPS \geq 1). Disponible sur: <https://www.merck.com/news/european-commission-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-with-or-without-bevacizumab-for-patients-with-persistent-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer-whose/>
135. Research C for DE and. FDA approves pembrolizumab combination for the first-line treatment of cervical cancer. FDA [Internet]. 8 sept 2024 [cité 31 août 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-combination-first-line-treatment-cervical-cancer>
136. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol.* juin 2023;41(16_suppl):5500-5500.
137. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 août 2024]. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
138. Pautier P, Genestie C, Gladiëff L, Kurtz JE, Lortholary A, de La Motte Rouge T, et al. Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022–2023 : Prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé. *Bull Cancer (Paris).* 1 juin 2023;110(6, Supplement):6S44-50.
139. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* déc 2023;21(12):1224-33.
140. Oaknin A, Gladiëff L, Martínez-García J, Villacampa G, Takekuma M, De Giorgi U, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent

- cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 6 janv 2024;403(10421):31-43.
141. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC de, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 9 févr 2022;386(6):544-55.
 142. Haute Autorité de Santé - LIBTAYO (cémipimab) - Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3430191/fr/libtayo-cemiplimab-cancer-du-col-de-l-uterus
 143. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 6 avr 2024;403(10434):1341-50.
 144. Mayadev J, Nunes AT, Li M, Marcovitz M, Lanasa MC, Monk BJ. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. juill 2020;30(7):1065-70.
 145. Daily Reporter [Internet]. [cité 31 août 2024]. Checkpoint inhibitors improve outcomes in cervical cancer. Disponible sur: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2023/top-news/checkpoint-inhibition-improves-outcomes-in-high-risk-locally-advanced-cervical-cancer>
 146. Youn JW, Hur SY, Woo JW, Kim YM, Lim MC, Park SY, et al. Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. déc 2020;21(12):1653-60.
 147. Hillemanns P, Denecke A, Woelber L, Böhmer G, Jentschke M, Schjetne KW, et al. A Therapeutic Antigen-Presenting Cell-Targeting DNA Vaccine VB10.16 in HPV16-Positive High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: Results from a Phase I/IIa Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 14 nov 2022;28(22):4885-92.
 148. Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, Artz AS, Edwards RP, Wenham RM, et al. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15_suppl):2538-2538.
 149. Sidaway P. Tisotumab vedotin effective in recurrent cervical cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 22 juill 2024;1-1.
 150. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S, et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 3 juill 2024;391(1):44-55.
 151. Oaknin A, Friedman CF, Roman LD, D'Souza A, Brana I, Bidard FC, et al. Neratinib in patients with HER2-mutant, metastatic cervical cancer: Findings from the phase 2 SUMMIT basket trial. *Gynecol Oncol*. oct 2020;159(1):150-6.
 152. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial - PubMed [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870536/>

153. Coquan E, Brachet PE, Licaj I, Leconte A, Castera M, Lequesne J, et al. CABOCOL-01 trial: a single-arm phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure. *BMC Cancer*. 25 sept 2021;21(1):1054.
154. Bello Roufai D. Place des thérapies innovantes dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2024;111(1):51-61.

Résumé

Le cancer du col de l'utérus représente un problème majeur de santé publique mondiale, étant le quatrième cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme. Ce cancer est dans la grande majorité des cas (90%) consécutif à une infection par un papillomavirus à haut risque oncogène. Il est donc évitable grâce à la vaccination des enfants entre 11 et 14 ans et au dépistage régulier des lésions précancéreuses. Bien que les traitements classiques puissent suffire à guérir les stades précoces, les formes avancées du cancer du col restent de mauvais pronostic, soulignant le manque criant d'innovations thérapeutiques depuis près de 10 ans.

Le développement des immunothérapies, notamment des inhibiteurs de points de blocage immunitaire (ICI) comme les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1, a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers, offrant de nouveaux espoirs malgré une compréhension incomplète de leur mode d'action. La physiopathologie du cancer du col de l'utérus, causé par une infection persistante par des papillomavirus oncogènes, présente un rationnel favorable à l'utilisation de l'immunothérapie, le microenvironnement tumoral étant riche en lymphocytes T, faisant du cancer du col une tumeur très immunogène. L'arrivée du pembrolizumab en 2022 a marqué un tournant majeur, et ce médicament s'impose comme nouveau standard de traitement dans les stades avancés, en première ligne de traitement pour les stades métastatiques.

D'autres perspectives thérapeutiques prometteuses impliquant les ICI comme l'association d'anticorps monoclonaux ciblant deux points de contrôle immunitaires, ou encore l'induction d'une réponse lymphocytaire T contre les oncogènes viraux par des vaccins thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La thérapie par transfert de lymphocytes T autologues infiltrant les tumeurs constitue également une approche novatrice. Au cœur des actualités de 2022 et 2024, l'immunothérapie a ainsi transformé le paysage thérapeutique du cancer du col de l'utérus avancé, ouvrant la voie à de nombreux essais cliniques explorant de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Mots clés : Cancer du col de l'utérus ; Papillomavirus ; HPV ; Immunothérapies ; Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ; Anticorps monoclonaux



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom : *Rose DORANGE*

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé

Le cancer du col de l'utérus représente un problème majeur de santé publique mondiale, étant le quatrième cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme. Ce cancer est dans la grande majorité des cas (90%) consécutif à une infection par un papillomavirus à haut risque oncogène. Il est donc évitable grâce à la vaccination des enfants entre 11 et 14 ans et au dépistage régulier des lésions précancéreuses. Bien que les traitements classiques puissent suffire à guérir les stades précoces, les formes avancées du cancer du col restent de mauvais pronostic, soulignant le manque criant d'innovations thérapeutiques depuis près de 10 ans.

Le développement des immunothérapies, notamment des inhibiteurs de points de blocage immunitaire (ICI) comme les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1, a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers, offrant de nouveaux espoirs malgré une compréhension incomplète de leur mode d'action. La physiopathologie du cancer du col de l'utérus, causé par une infection persistante par des papillomavirus oncogènes, présente un rationnel favorable à l'utilisation de l'immunothérapie, le microenvironnement tumoral étant riche en lymphocytes T, faisant du cancer du col une tumeur très immunogène. L'arrivée du pembrolizumab en 2022 a marqué un tournant majeur, et ce médicament s'impose comme nouveau standard de traitement dans les stades avancés, en première ligne de traitement pour les stades métastatiques.

D'autres perspectives thérapeutiques prometteuses impliquant les ICI comme l'association d'anticorps monoclonaux ciblant deux points de contrôle immunitaires, ou encore l'induction d'une réponse lymphocytaire T contre les oncogènes viraux par des vaccins thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La thérapie par transfert de lymphocytes T autologues infiltrant les tumeurs constitue également une approche novatrice. Au cœur des actualités de 2022 et 2024, l'immunothérapie a ainsi transformé le paysage thérapeutique du cancer du col de l'utérus avancé, ouvrant la voie à de nombreux essais cliniques explorant de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Mots clés : Cancer du col de l'utérus ; Papillomavirus ; HPV ; Immunothérapies ; Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ; Anticorps monoclonaux