

PD-L1 est-il un marqueur pronostic dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à haut risque traitées par instillations endo-vésicales de BCG ?

Clara Delcourt

▶ **To cite this version:**

Clara Delcourt. PD-L1 est-il un marqueur pronostic dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à haut risque traitées par instillations endo-vésicales de BCG ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01670347

HAL Id: dumas-01670347

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01670347

Submitted on 21 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017 **N°**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mlle DELCOURT Clara

Née le 09/01/1989 à Reims

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2017

PD-L1 est-il un marqueur pronostic dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à haut risque traitées par instillations endo-vésicales de BCG ?

PRESIDENT DU JURY : M. le Professeur JN. CORNU
DIRECTEUR DE THESE : M. le Professeur C. PFISTER
MEMBRES DU JURY : M. le Professeur J. IRANI
M. le Professeur JC. SABOURIN

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MÉDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MÉDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique – Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie – Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie – Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie

Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie

Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie

Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian PFISTER.
Vous m'avez fait l'honneur de m'accompagner dans l'élaboration de ce travail. Merci de la confiance que vous avez su m'accorder tout au long de mon internat. Pour votre bienveillance à mon égard, votre rigueur scientifique et votre dévouement au service. Recevez l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Nicolas CORNU.
Tu me fais l'honneur de présider cette thèse. Merci pour le dynamisme que tu as insufflé au service depuis ton arrivée, pour ton exigence et ta volonté de nous pousser tous vers l'excellence. Reçois l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jacques IRANI.
Pour avoir accepté de participer à ce jury et d'évaluer avec expertise mon travail de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre accueil à bras ouverts dans votre service. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Sabourin.
Pour avoir accepté de participer à ce jury. Je vous remercie de l'implication et de l'étroite collaboration de votre service, sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible. Recevez l'expression de mon profond respect.

A Julien, pour la douceur et l'amour dont tu remplis ma vie depuis bientôt 5 ans, ta présence et ton soutien sont ma plus grande force.

A ma famille,

A mes parents, pour votre amour, votre écoute et votre soutien sans faille, pour les valeurs que vous m'avez transmises et le socle solide que vous m'avez aidé à construire. Je n'y serai pas arrivée sans vous.

A mes sœurs, Marie, Léonore et Lucile, pour tous les souvenirs que l'on partage et les moments de joie passés ensemble. Merci de m'avoir encouragée pendant ces longues années de médecine et de répondre présentes à chaque moment important.

A mes nièces et mon neveu, Apolline, Clémence et Constantin. Vous voir grandir est un vrai bonheur.

A mes beaux-parents, Sylvie, Jean-Pierre et Lionel, ainsi qu'à toute ma belle-famille : Camille, Nils, Lou, Jean, Nicole, Jean-Pierre, Mathilde et Jean, pour tous ces moments épicuriens et savoureux que nous passons ensemble. Merci pour votre joie de vivre et votre accueil dans cette belle famille.

A mes amis,

Aux Rémois,

A Marion et Foucauld, pour notre amitié qui dure malgré la distance. Votre famille est un exemple de bonheur et d'épanouissement.
Merci Marion pour ton soutien pendant cette année de D4 et nos après-midis de révision passés ensemble qui ont renforcé notre amitié. J'espère découvrir Lisbonne avec vous !

A Marie, merci pour ces années d'externat que l'on a partagé, en souvenir de nos trajets en Austin mini jusqu'en chirurgie pédiatrique, de nos sorties au Cochon à Plumes ou à Elektricity (!) et de nos voyages aux US (tu as mis ton haut fluo ?) ou chez Nessie.

A Mathilde, merci pour ton soutien pendant la D4, pour nos fous rires d'externat et tes danses endiablées dans nos appartements respectifs.

A Alix, pour ta mémoire infaillible des prénoms et nos diners parisiens à la truffe le semestre dernier. J'espère partager d'autres diners tous les 4 !

Aux Rouennais,

A Maximilien, belle rencontre de ce début d'internat, les stages en urologie n'auraient pas été les mêmes sans toi. Bravo pour ce parcours que tu entreprends. Je prends un peu d'avance mais rendez-vous dans un an pour une nouvelle aventure.

A Caroline et Aline, mes colocataires de la rue des Arsins. Une superbe année vécue toutes les trois, vous avez été mon réconfort au retour de stage.
Caroline, merci pour tes repas Thermomix, ta motivation sportive à toute épreuve, pour tes blagues qui rendent la vie plus légère, ne change pas !
Aline, merci pour ta bonne humeur et ton côté pétillant ! Dédicace à toutes tes robes que l'on n'a jamais pu compter.

A FX, pour notre premier semestre d'internat passé à mettre de la rotation externe et à perdre la boule, merci de m'avoir souvent laissé la place au bloc le jeudi en bonne compagnie.

A Charlotte, repère rémois dès le début de l'internat, à notre colocation exigüe à LH, aux weetabix du matin et aux tisanes du soir. Vivement le mois de mai pour fêter ensemble votre engagement avec Julien !

A mes co-internes de vasculaire, Jordane, Isabelle (ma plus fidèle co-interne : 3 semestres passés ensemble !) et Camille, pour ce semestre inoubliable : au mezzastaff, aux doigts dans le fémur, à Geox et au drain thoracique (au singulier Jordane !).
Merci aux Docteurs Marie Lainay, Pascale Thomas, Laurent Benadiba et Michelangelo Fuda d'avoir participé à la bonne ambiance de ces six mois. Yes yes !

Aux parisiens,

A Mika, Jimmy, Nico, Antoine (les gars surs), Laura, Valérie, Raphaëlle, Jean-Loup, Tiphaine, Pauline et Hughes, merci de m'avoir accueillie dans le groupe, c'est toujours un plaisir de vous retrouver. Après Tours, on vous attend pour un weekend en Normandie !

A mes co-internes parisiens : Marie-Bérénice, Ugo, Igor et Hortense, merci pour ces 6 mois de strass et de paillettes, de diners à thèmes, de biopsies de saturation, de 360, de Mushu, de fèves mexicaines et de Starnight. Mais où est Thomas ?

A tous ceux qui avec qui j'ai partagé un semestre et plus encore : Laure, Pauline, Sabrina, Marie, Adrien, Deborah, Florent (ch'ti Flo).

Au service d'urologie du CHU,

A mes co-internes : Claire, Alexandre, Anthony, Ala, Annabelle, Justine et Samy, et aux plus jeunes que je vais apprendre à connaître. Une spéciale dédicace aux urologues d'adoption Marie Q. et Juliette L., merci pour la rigolade !

A mes chefs, Guillaume, John-David, Benoit, François-Xavier, et à ceux qui sont partis, Nicolas, Athmane, Emeric, Simon, Romain, Erwann.
Merci pour votre patience au bloc opératoire et votre accompagnement tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Sibert, pour m'avoir initiée et m'avoir donné le goût de l'Andrologie.

A Monsieur le Professeur Grise, pour votre sens clinique et votre précision chirurgicale qui sont source d'inspiration.

Aux infirmières de consultation, du service et aux secrétaires, ainsi qu'aux IBODES, merci pour votre accompagnement et votre sympathie au cours de ces 5 années.

A l'équipe d'urologie d'Elbeuf,

A Hubert et Mehdi, merci de m'avoir tant appris et aidée ce semestre. Merci Elie pour ta gentillesse et ton calme en toutes circonstances.
A toutes les IBODES et infirmières du service que j'aurai le plaisir de retrouver dès novembre pour deux nouvelles années.

Au service d'anatomopathologie :

Aux Docteurs Pierre Gemival et Françoise Gobet, pour votre importante implication dans l'élaboration de ce travail. Merci Pierre d'avoir répondu à toutes mes interrogations et de m'avoir initié à la lecture des lames.

Au Docteur Sophie Ferlicot, pour votre implication, votre rapidité et efficacité dans le travail de relecture et de sélection des lames.

A toute l'équipe d'urologie du Kremlin-Bicêtre qui m'a accueillie pendant six mois, merci pour ces bons moments passés ensemble.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFU : Association Française d'Urologie
AMM : autorisation de mise sur le marché
BCG : Bacille de Calmette-Guérin
BR : bon répondeur
CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CIS : carcinome in situ
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CRP : protéine C réactive
CTCAE : Common terminology criteria of adverse events
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
CUETO : Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico
EAU : European Association of Urology
ECBU : examen cyto-bactériologique des urines
EI : effet indésirable
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA : Food and Drug Administration
GU ASCO : Genito-urinary American Society of Clinical Oncology
IBCG : International Bladder Cancer Group
IC : cellule inflammatoire du stroma péri tumoral
IHC : immunohistochimie
IL : interleukine
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
LT : lymphocyte T
Th : lymphocyte T auxiliaire (helper)
MR : mauvais répondeur
NC : non connu
NK : natural killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD-1 : Programmed death – 1
PD-L1 : Programmed death-ligand 1
RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors
RTUV : résection trans-urétrale de vessie
SWOG : South West Oncology Group
TC : cellule tumorale
TVIM : tumeur de vessie infiltrant le muscle
TVNIM : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle

SOMMAIRE

INTRODUCTION ……20

I/ EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS DE VESSIE ……20

FACTEURS DE RISQUE ……20

II/ CLASSIFICATION DES TUMEURS DE VESSIE ……20

III/ FACTEURS PRONOSTIQUES DES TUMEURS DE VESSIE ……22

1. *FACTEURS ANATOMO-CLINIQUES* ……22

2. *FACTEURS MOLECULAIRES* ……24

ETAT DES CONNAISSANCES ……25

I/ PRISE EN CHARGE DES TVNIM A HAUT RISQUE SELON LES RECOMMANDATIONS DU CCAFU 2016-2018 ……25

II/ BCG : TRAITEMENT DE REFERENCE DES TVNIM A HAUT RISQUE ……26

1. HISTORIQUE ……26

2. SOUCHES DE BCG ……27

3. PHYSIOPATHOLOGIE ……27

4. MODALITES THERAPEUTIQUES ……28

4.1 TRAITEMENT D'INDUCTION ……28

4.2 TRAITEMENT D'ENTRETIEN ……29

5. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR BCG ……29

6. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE THERAPEUTIQUE ……30

6.1 FACTEURS CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES ……30

6.2 FACTEURS IMMUNITAIRES ……31

6.3 FACTEURS BIOLOGIQUES ……31

7. RECIDIVE D'UNE TVNIM A HAUT RISQUE – ECHEC DU BCG : DEFINITIONS ET OPTIONS THERAPEUTIQUES ……31

7.1 DEFINITIONS DU CCAFU ……31

7.2 DEFINITIONS DE L'IBCG ET DE LA GU ASCO ……32

7.3 OPTIONS THERAPEUTIQUES ……33

III/ IMMUNOTHERAPIE ANTI PD-1 ET PD-L1 : PHYSIOPATHOLOGIE ET PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES UROTHÉLIAUX ……35

1. VOIES DE SIGNALISATION PD-1/PD-L1 EN ONCOLOGIE ……35

2. PLACE DANS LES CANCERS DE VESSIE METASTATIQUES ……36

2.1 ATEZOLIZUMAB……38
2.2 NIVOLUMAB ……39
2.3 PEMBROLIZUMAB……39
2.4 DURVALUMAB ……39
2.5 AVELUMAB……40
2.6 ETUDES EN COURS ……40

3. EXPRESSION DE PD-L1 ET REPONSE THERAPEUTIQUE ……41

RATIONNEL SCIENTIFIQUE DE NOTRE ETUDE ……42

NOTRE SERIE : SERIE RETROSPECTIVE BICENTRIQUE ……44

I/ MATERIEL ET METHODES……44

1. SÉLECTION DES PATIENTS ET DES LAMES……44

2. IMMUNOHISTOCHIMIE ET SCORING……45
3. FLOW CHART……46
4. CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRES ……46
5. ANALYSE STATISTIQUE……47

II/RESULTATS ……47
1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES……47
2. EXPRESSION DE PD-L1 SUR LA TUMEUR INITIALE……51
3. EXPRESSION DE PD-L1 EN FONCTION DU STADE HISTOLOGIQUE INITIAL……54
4. EXPRESSION DE PD-L1 ET INFILTRAT INFLAMMATOIRE SUR LA TUMEUR INITIALE……55
5. EXPRESSION DE PD-L1 SUR LA RECIDIVE TUMORALE ……56
6. EXPRESSION DE PD-L1, RECIDIVE ET PROGRESSION……58

III/ DISCUSSION ……59

1. EXPRESSION DE PD-L1 ……59

2. INFLUENCE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES SUR LA RECIDIVE TUMORALE APRES BCG ……62

3. PROGRESSION ……65

4. INFLUENCE DES PARAMETRES IMMUNOHISTOCHIMIQUES ……66

5. AUTRES BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES ET TECHNIQUES DE MESURE EN COURS D'EVALUATION ……68

CONCLUSION ……70

BIBLIOGRAPHIE ……71

RESUME

INTRODUCTION

I/ Epidémiologie des tumeurs de vessie

Le cancer de vessie a une incidence de 12 305 nouveaux cas en France en 2015 (selon le rapport de l'InVS), avec respectivement 9758 nouveaux cas chez les hommes et 2547 chez les femmes, occupant ainsi la 4e place en incidence tous cancers confondus et le 2e cancer urologique après celui de la prostate (1). L'incidence des tumeurs de vessie est en augmentation d'environ 1% par an, de façon plus importante chez la femme que chez l'homme. La moyenne d'âge au diagnostic est de 69 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme aux Etats Unis (2).

Facteurs de risque

Le principal agent carcinogène est le tabac, qui multiplie par trois le risque de tumeur de vessie. Dans une étude parue en 2015, chez plus de 1400 patients suivis pendant 17,7 ans, il a été montré que l'âge et le tabagisme étaient des facteurs de risque de cancer de vessie, sans qu'il pût être démontré de lien avec le sexe. Toutefois il a été souligné que les femmes se présentaient plus souvent avec une tumeur infiltrant le muscle et de façon significative avec un retard au diagnostic, comparativement aux hommes (3).
L'exposition professionnelle aux amines aromatiques, nitrosamines et hydrocarbures retrouvée dans les métiers de la métallurgie, du goudron, de la teinture et de la pétrochimie favorisent le développement de tumeurs de vessie.
Il en est de même pour les radiations ionisantes.
Il a été également récemment démontré que la sédentarité (4) et le syndrome métabolique augmentaient le risque de développer ce type de tumeur (5).

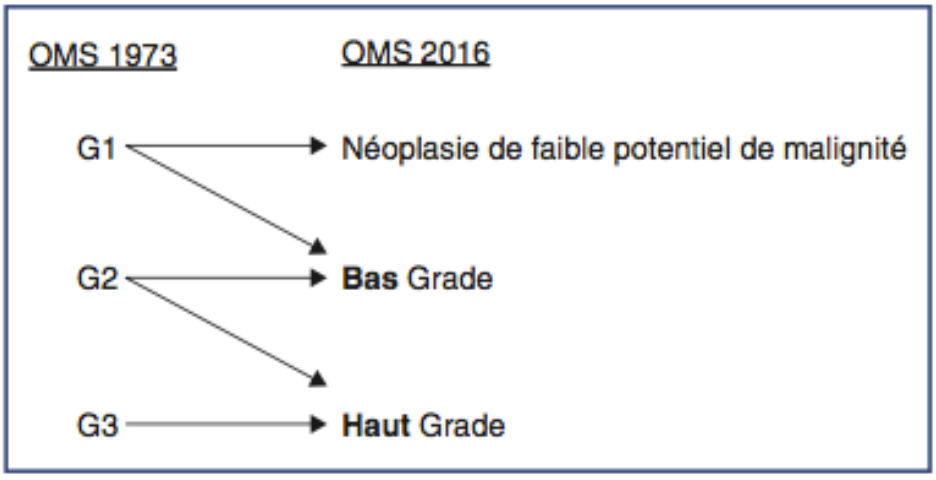
II/ Classification des tumeurs de vessie

Le type histologique principal est le carcinome urothélial, représentant près de 90% des tumeurs de vessie. Les autres types histologiques (10%) correspondent à des carcinomes épidermoïdes (6%), adénocarcinomes, sarcomes et carcinomes neuroendocrines.
Le stade tumoral et le grade cellulaire sont les deux critères fondamentaux.
Le tableau suivant correspond à la classification TNM de 2010 faisant référence pour le stade tumoral (1).

Tableau 1. Classification TNM des tumeurs de la vessie.		
Stade T	**Description**	**Dénomination**
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	**TVNIM**
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion-carcinome *in situ*	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculeuse *pT2a* Tumeur envahissant la musculeuse superficielle (moitié interne) *pT2b* Tumeur envahissant la musculeuse profonde (moitié externe)	**TVIM**
pT3	Tumeur envahissant le tissu périvésical *pT3a* Atteinte microscopique *pT3b* Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	
pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale *T4a* Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus *T4b* Paroi pelvienne ou paroi abdominale	

Classification TNM 2010 (1)

Pour le grade cellulaire, la classification WHO de 1973 faisant référence a été remplacée en 2004 par la classification OMS, mise à jour en 2016. Dans la nouvelle classification, on distingue les TVNIM de bas et de haut grade (cf. figure suivante).



(*1*)

Le carcinome urothélial de vessie a été classé en deux catégories selon le degré d'infiltration : on parle de tumeur de vessie infiltrant (TVIM) ou non le muscle (TVNIM), cette classification ayant un intérêt thérapeutique et pronostique.
Le sous-groupe TVNIM, représentant 75% des tumeurs de vessie, a été subdivisé en quatre catégories selon les dernières recommandations onco-urologiques du comité de cancérologie de l'AFU (CCAFU) 2016-2018, représentées dans le tableau suivant.

Risque	Critères
Faible risque	Premier diagnostic de carcinome urothélial pTa de bas grade unifocal inférieur à 3cm sans carcinome in situ (CIS) associé
Risque intermédiaire	Carcinome urothélial pTa de bas grade ne présentant aucun des critères de haut risque ou très haut risque
Haut risque	Carcinome urothélial pT1 et/ou de haut grade et/ou CIS
Très haut risque	Carcinome urothélial pT1 de haut grade associé à - CIS - ou multifocal - ou supérieur à 3cm - ou avec envahissement lympho vasculaire - ou de forme prostatique - ou de forme agressive

Cette classification permet de déterminer une prise en charge thérapeutique appropriée selon le pronostic et le risque de récidive de chaque tumeur.
Parmi les TVNIM, 60 à 70% des lésions récidiveront la première année et 11% progresseront (6).

III/ Facteurs pronostiques des tumeurs de vessie

1. Facteurs anatomo-cliniques

En se basant sur les données de l'EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Sylvester et al ont établi un score permettant d'établir à court et long terme un risque individuel de récidive et de progression (65). Il est basé sur des critères cliniques (nombre de tumeurs, taille tumorale, date de récidive) et histologiques (grade, stade, présence de CIS). Les facteurs de risque de progression sont le stade, le grade et la présence de CIS tandis que les facteurs de risque de récidive sont le nombre de tumeurs, la taille et l'antécédent de récidive. L'EAU recommande de s'appuyer sur ce score pour prédire de façon individuelle le risque de récidive et de progression après résection trans-urétrale de vessie (RTUV) (grade B). Pour prédire le risque de récidive et de progression chez les patients traités par BCG, l'EAU recommande de s'appuyer également sur le score CUETO, Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (grade B). Ce dernier possède les mêmes critères que le score EORTC, le genre et l'âge étant également pris en compte (cf. page 23).
Toutefois ces scores ont été étudiés en validation externe dans différentes études, et toutes ont conclu à une surestimation du risque de progression, en particulier pour les TVNIM à haut risque (27- 29). Ces études soulignent la nécessité d'améliorer ces outils prédictifs en y incluant de nouveaux facteurs pronostiques (marqueurs moléculaires, présence d'emboles vasculaires, autres biomarqueurs…).

Score EORTC

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total Score	**0-17**	**0-23**

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year	Probability of recurrence at 5 years		
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Progression score	Probability of progression at 1 year	Probability of progression at 5 years		
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Score CUETO

Predicción de Recurrencia y Progresión de Tumor Vesical No Musculo-Invasivo Tratado con Bacilo de Calmette-Guerin: El Modelo CUETO de Puntuación English

Factor		Puntuación Recurrencia	Puntuación Progresión
Sexo	◉ Hombre ○ Mujer	0 3	0 0
Edad (años)	◉ Menor que 60 ○ De 60 a 70 ○ Mayor que 70	0 1 2	0 0 2
Tumor recurrente	◉ No ○ Sí	0 4	0 2
Nº tumores	◉ Menor o igual a 3 ○ Mayor que 3	0 2	0 1
Categoría T	◉ Ta ○ T1	0 0	0 2
Tis asociado	◉ No ○ Sí	0 2	0 1
Grado	◉ G1 ○ G2 ○ G3	0 1 3	0 2 6
Puntuaciones totales		**0**	**0**

Probabilidad de recurrencia y progresion a 1, 2 y 5 años por puntuación total		
Tiempo	Recurrencia (0-4)	Progresión (0-4)
	Prob. (%) I.C. 95% (L.Inf-L.Sup)	Prob. (%) I.C. 95% (L.Inf-L.Sup)
1 año	8.24 (5.91-10.57)	1.17 (0.15- 2.19)
2 años	12.60 (9.76-15.44)	2.16 (0.77- 3.55)
5 años	20.98 (17.33-24.63)	3.76 (1.90- 5.62)

2. Facteurs moléculaires

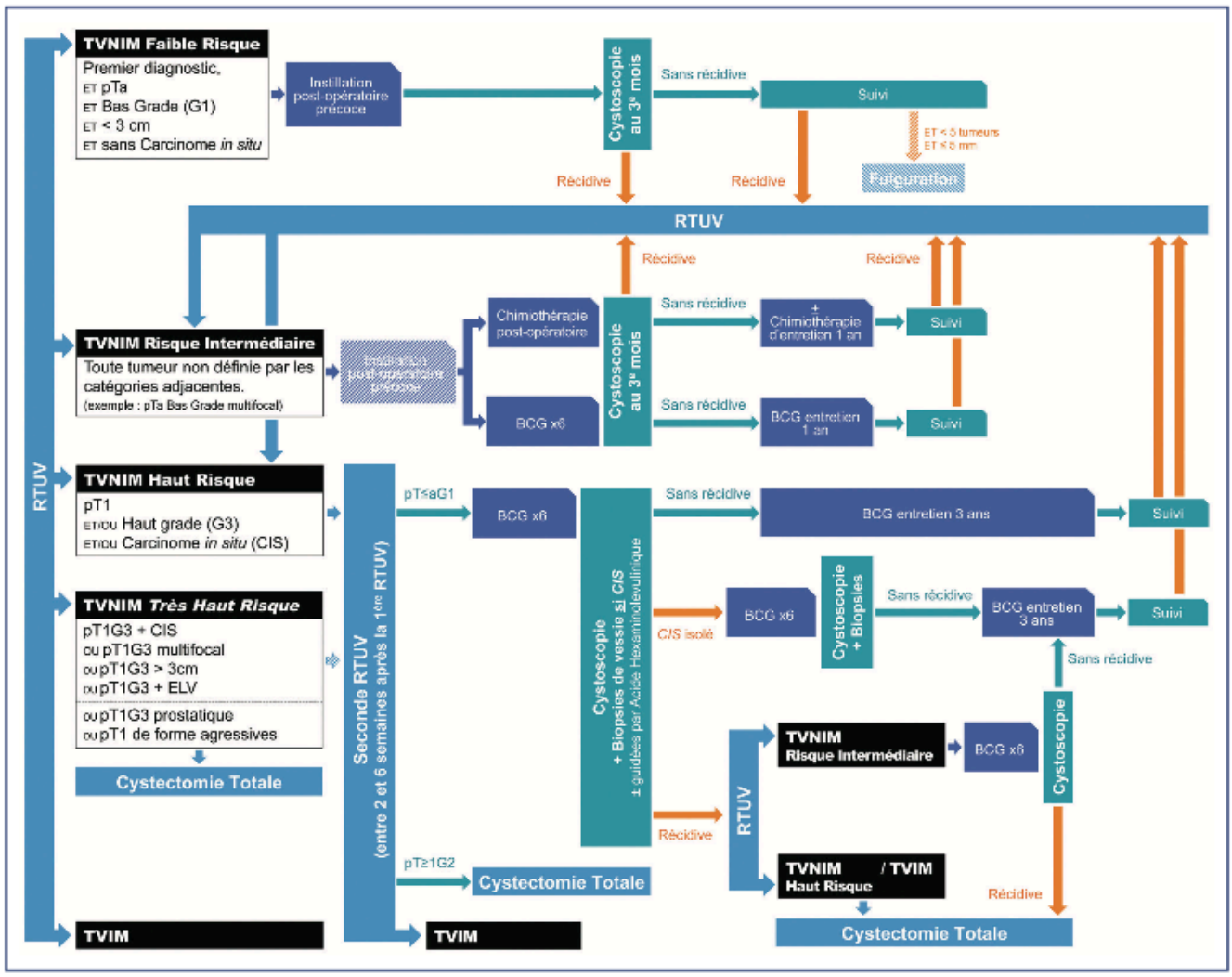
Différents marqueurs moléculaires pronostiques ont été étudiés dans les tumeurs de vessie.
La mutation de *FGFR3* (Fibroblast Growth Factor Receptor 3) est un facteur de bon pronostic dans de nombreuses études (83, 84).
La mutation du *gène p53*, gène suppresseur de tumeur, est retrouvée dans de très nombreux cancers. Dans le cancer de vessie, la surexpression de la protéine p53 a été identifiée par certains auteurs comme un facteur de risque de progression et de mortalité (66, 69). Toutefois la littérature n'est pas unanime quant à sa valeur pronostique, en particulier dans le cadre de la récidive tumorale.
Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire, correlé au stade, au grade et à la récidive tumorales dans les TVNIM (68, 69, 75).
Cependant, aucune indication thérapeutique ne repose aujourd'hui sur les données de l'analyse de ces marqueurs en raison de la diversité des techniques de détection employées et de leur manque de reproductibilité. De même, le rôle de ces marqueurs pour prédire la récidive dans les TVNIM semble limité (84).
Il y a donc actuellement nécessité de définir un nouveau marqueur pronostic fiable et utilisable en routine dans le cancer de vessie.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la place de l'expression de PD-L1 (Programmed death ligand 1) en tant que marqueur pronostic dans le cas des TVNIM à haut risque traitées par instillations endo-vésicales de BCG.

ETAT DES CONNAISSANCES

I/ Prise en charge des TVNIM à haut risque selon les recommandations du CCAFU 2016-2018

Les dernières recommandations du CCAFU 2016-2018 (1) précisent l'algorithme de prise en charge des TVNIM à haut risque : il repose, après un bilan clinique et d'imagerie comportant une échographie ou un uro-scanner (examen de référence pour le bilan d'extension du haut appareil), des cytologies urinaires et une cystoscopie diagnostique optionnelle en cas de tumeur visible à l'échographie, sur une RTUV à visée diagnostique et thérapeutique.
La RTUV précise la cartographie des lésions réséquées : nombre de tumeurs, localisation, taille, aspect. Elle doit être idéalement réalisée en mono bloc, complète et profonde contenant du muscle detrusor, l'absence de muscle sur les copeaux de résection étant significativement associée à un sur-risque de récidive précoce (6).
Il convient de réaliser une RTUV de réévaluation ou de « second look » dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de TVNIM à haut risque. Une tumeur persistante est retrouvée dans 33 à 55% des cas après résection de tumeurs pT1 et 41,4% des cas après résection de tumeur pTa de haut grade (6). Cette réévaluation permet une stadification plus précise du type de tumeur, réduisant ainsi la fréquence des récidives et retardant la progression (niveau de preuve 2) (7). Dans une enquête réalisée en 2015, le second look était réalisé par 76% des urologues français (64).
Il est par la suite proposé un traitement adjuvant selon le résultat histologique de la seconde RTUV : soit des instillations endo-vésicales de bacille de Calmette-Guérin (BCG) en cas de tumeur pTa sur les copeaux d'anatomopathologie, soit une cystectomie totale en cas de tumeur pT1 résiduelle.



Algorithme de prise en charge des TVNIM (1)

II/ BCG : traitement de référence des TVNIM à haut risque

1. Historique

Le BCG est une souche atténuée de mycobacterium bovis développée et utilisée pour la première fois en 1921 en tant que vaccin anti tuberculeux par Calmette et Guérin (8).
La première publication concernant le BCG dans les TVNIM remonte à 1976 avec l'étude de Morales (9) : dans son étude préliminaire sur 9 patients ayant bénéficié d'instillations endo-vésicales de BCG pour TVNIM, il n'observe aucune récidive après 47 mois de suivi.
Puis c'est Lamm en 1980 qui confirmera l'efficacité du BCG en comparant la RTUV à la RTUV associée à une BCG thérapie chez 37 patients présentant une TVNIM. A un an de suivi, 42% des patients (8/19) ayant bénéficié du traitement chirurgical seul présentaient une récidive tumorale contre 17% (3/18) des patients du groupe chirurgie + BCG, confirmant une réduction significative de la récidive tumorale (10).

Depuis, les instillations endo-vésicales de BCG sont le traitement de référence des TVNIM à haut risque et risque intermédiaire.

2. Souches de BCG

Depuis 1921, les souches de BCG sont distribuées aux laboratoires et cultivées dans des milieux de culture différents, conduisant à des pressions de sélection différentes et ainsi des adaptations génétiques différentes des bactéries dans chaque laboratoire.
On parle de « souches anciennes » parmi lesquelles la souche japonaise (BCG Tokyo), de « souches intermédiaires » et de « souches récentes » dont font partie Tice de Oncotice© (Merck, Kenilworth, Etats Unis) et Connaught de l'Immucyst© (Sanofi Pasteur, Lyon, France).
Le CCAFU a publié en 2016 une revue de la littérature comparant sur le plan moléculaire et clinique les différentes souches de BCG utilisées en France (11). Ils ont mis en évidence que l'activité cytotoxique in vitro du BCG Connaught était supérieure à celle du BCG Tice.
Sur le plan de l'efficacité clinique, il a été montré que les survies sans progression à 5 ans après traitement d'attaque de TVNIM par BCG Connaught et par Tice étaient comparables (94,1% vs 87,9% pour Connaught vs Tice). La survie sans récidive à 5 ans des patients traités par BCG Connaught était toutefois significativement supérieure à celle des patients traités par Tice (74% vs 48%) (12).
En revanche la revue de la littérature de Sylvester et al de 2002 avait conclu quant à elle à l'absence de différence d'efficacité clinique entre les différentes souches de BCG (13).
Sur le plan de la tolérance du traitement, les données de la littérature existantes ne permettent pas de conclure à une différence de tolérance entre les différentes souches de BCG.
Le CCAFU suggère enfin que des études de bonne qualité avec une puissance suffisante seraient nécessaires afin de statuer sur une éventuelle supériorité d'une souche par rapport à une autre.

3. Physiopathologie

Malgré un mécanisme pas encore totalement élucidé, on sait que la réponse locale au traitement est liée à l'interaction de trois facteurs : l'hôte, la tumeur et le BCG.
En effet l'immunothérapie n'est pas directement cytotoxique sur la cellule tumorale contrairement à la chimiothérapie, mais c'est l'immunité de l'hôte qui va être stimulée. Après instillation endo-vésicale de BCG, des réactions immunologiques en cascade vont se succéder selon plusieurs phases et vont aboutir à la présence d'infiltrats inflammatoires, à la production de cytokines urinaires par les lymphocytes T et à l'activation de cellules cytotoxiques (8, 14).
La première phase correspond à l'adhésion du BCG à l'urothélium, qui sera ensuite phagocyté par des cellules présentatrices d'antigènes (*phase d'initiation-internalisation*), suivie de la

libération précoce de cytokines inflammatoires (Interleukine ou IL1, IL 6, IL 8), participant aux phénomènes cytotoxiques.
La deuxième phase est la reconnaissance des antigènes bactériens par des lymphocytes auxiliaires CD4 (*phase de présentation antigénique*) libérant de l'IL 2 et de l'interféron gamma (réponse Th1), aboutissant enfin à la dernière phase correspondant à l'amplification de cellules cytotoxiques (CD 8, lymphocytes, macrophages…) capables de détruire les cellules tumorales (*phase cytotoxique*).
Ces cellules produisent également des cytokines participant à la régulation de la réponse immunitaire (8).

4. Modalités thérapeutiques : traitement d'induction et d'entretien

4.1. Traitement d'induction

Selon les recommandations du CCAFU, le traitement d'induction par BCG doit être réalisé à distance de la RTUV (2 à 4 semaines, au plus tard à 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle) et comporte une instillation hebdomadaire d'Immucyst© 81mg pendant six semaines suivie d'une fenêtre thérapeutique de six semaines. A ce traitement peut être ajouté une instillation par semaine pendant une à trois semaines.
Ce traitement d'attaque est réalisé après information orale du patient sur les modalités de réalisation, les complications éventuelles avec remise d'un support écrit tel que la fiche information AFU.
Le traitement, administré par voie intra vésicale, doit être effectué dans un établissement de santé et dans les conditions requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires. La reconstitution du produit s'accompagne de précautions d'emploi : port de masque, lunettes, gants, opérateur non immunodéprimé (15). Chaque dose d'Immucyst© est diluée dans 50ml de soluté physiologique stérile.
Enfin il convient de s'assurer de la stérilité des urines par un ECBU réalisé avant l'instillation et de l'absence de symptômes ou signes contre indiquant temporairement une instillation (fièvre, prostatite…).
Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans de strictes conditions d'asepsie puis, après vidange vésicale, on procède à une instillation lente et atraumatique de la suspension d'Immucyst© avant de retirer la sonde. Le patient doit retenir cette instillation au minimum 2 heures, puis doit uriner en position assise à chaque miction dans les 6 heures suivantes afin d'éviter toute dispersion des urines.
Ce traitement d'induction doit être poursuivi par un traitement d'entretien pour être considéré comme optimal.

4.2. Traitement d'entretien

Le schéma d'entretien de référence pour les TVNIM à haut risque est actuellement celui du SWOG (South West Oncology Group) (16). Il consiste en un cycle de trois instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois.
Dans leur étude, Lamm et al ont retrouvé une différence significative de survie sans récidive de 41 mois entre les groupes avec et sans traitement d'entretien. La survie globale à 5 ans dans le groupe traitement d'entretien était de 83% vs 78% dans le groupe sans traitement. Toutefois seulement 16% des patients étaient en mesure de recevoir la totalité du traitement devant la fréquence des effets indésirables.
Afin de réduire la toxicité du traitement, il a été proposé de réduire la dose au tiers uniquement chez les patients présentant une TVNIM à risque intermédiaire (17, 73). Cette réduction de dose ne serait pas utilisable en cas de TVNIM à haut risque.
Lamm et al proposaient également de réduire la durée du traitement à 1 an au lieu de 3 chez les patients suivis pour TVNIM à risque intermédiaire : en effet les patients à haut risque traités à pleine dose pendant trois ans présentent une réduction du risque de récidive, tandis que les patients à risque intermédiaire n'ont aucun bénéfice en terme de récidive avec deux années additionnelles de traitement. Il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de survie et de progression.

5. Efficacité du traitement par BCG

La BCG thérapie est actuellement le traitement de référence des TVNIM à haut risque après RTUV. L'objectif de ce traitement est la prévention de la récidive tumorale.
Plusieurs méta- analyses ont permis de démontrer l'efficacité de ce traitement.
Dans leur revue de la littérature de 2001, Shelley et al ont comparé les résultats sur la récidive d'une RTUV seule versus associée à un traitement par BCG chez 585 patients, avec une meilleure prévention de la récidive en cas de BCG associé (18). Les résultats sont similaires dans la méta-analyse du sous-groupe Cancer Urologique de la Cochrane, retrouvant une diminution de 67% du taux de récidive à 12 mois dans le bras résection + BCG thérapie vs RTUV seule (77).
En 2003, Böhle et al ont mis en évidence la supériorité du BCG vs chimiothérapie par Mitomycine C sur la prévention de la récidive, en particulier dans le sous-groupe traité en entretien par BCG, avec toutefois une toxicité moindre pour la Mitomycine C (19).
Dans la méta-analyse de 2009, Malmström et al ont abouti à une conclusion identique quant au bénéfice du traitement d'entretien par BCG sur la récidive tumorale (20). En revanche, ils n'ont pas démontré de supériorité du BCG sur le risque de progression, comme l'avait souligné Sylvester et al dans leur méta-analyse de 2002 (13). En effet, 9.8% des patients traités par BCG après résection présentaient une progression vs 13.8% des patients du groupe contrôle, soit

une réduction de 27% de risque de récidive dans le groupe BCG, ce bénéfice étant obtenu uniquement en cas de traitement d'entretien.
Pour ce qui est de la survie spécifique et de la survie globale, il n'a pas été démontré de supériorité du BCG par rapport à d'autres traitements.

6. Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

6.1. Facteurs cliniques et anatomopathologiques

Une étude multicentrique rétrospective portant sur 2451 patients présentant une TVNIM à haut risque et ayant reçu un traitement d'induction par BCG a permis de retrouver trois facteurs pronostiques : l'âge > 70 ans, la taille tumorale > 3 cm et la présence concomitante de CIS (21). En analyse multivariée, seule la taille tumorale avait un impact négatif sur la récidive précoce, la progression et la survie spécifique et globale.
La présence de CIS, retrouvé chez 24% des patients, était un facteur de risque indépendant de progression uniquement.
Enfin l'âge > 70 ans était quant à lui lié à un risque accru de progression et une survie globale et spécifique plus faible, orientant les auteurs à penser que le BCG serait moins efficace chez les sujets âgés.
Ils ont déterminé des groupes à risque de progression selon la présence d'un ou plusieurs facteurs de risques sus cités (âge, taille tumorale, CIS) : à 10 ans, le taux de progression variait de 17% si aucun facteur de risque n'était présent à 52% chez un patient porteur des trois facteurs.
Ils ont également établi un autre groupe afin d'évaluer la survie spécifique selon l'âge et la taille tumorale : à 10 ans, le taux de décès lié au cancer était de 31% chez les patients présentant les deux facteurs vs 12,9% sans aucun des facteurs.

L'envahissement lympho-vasculaire est associé de façon indépendante à un risque accru de progression chez les patients présentant une TVNIM à haut risque. Chez ces patients traités par BCG, il a récemment été prouvé que les emboles vasculaires sont également associées à un risque de récidive et de progression (22).
Lors du suivi après BCG thérapie, il est souvent retrouvé une inflammation de l'urothélium ou la présence de granulomes. La présence de granulomes a été étudiée dans un population de patients suivis pour TVNIM à haut risque et traités par BCG (23) : les auteurs ont montré que la présence de granulomes ou d'inflammation sont des marqueurs positifs de réponse au traitement, et que leur absence est significativement liée à un sur risque de récidive et de progression.

6.2. Facteurs immunitaires

La réponse immunitaire des lymphocytes Th1 a une valeur prédictive dans la réponse au traitement.
On sait que le niveau urinaire d'IL 2 est significativement lié au risque de récidive tumorale et de survie spécifique : en effet, ceci a été démontré dans une étude de 2003 (24) par Saint et al. Les patients ne produisant pas d'IL 2 pendant le traitement d'attaque présentaient une récidive plus précoce comparativement aux patients produisant de l'IL 2. Il n'a pas été retrouvé de présence d'IL 2 avant le traitement par BCG.
Une excrétion précoce d'IL 2 pourrait permettre d'identifier les patients éligibles à une nouvelle série d'instillations en traitement d'entretien.
A l'inverse l'excrétion d'IL 10 (réponse Th2) n'est pas corrélée avec le risque de récidive ou de progression (25).

6.3. Facteurs biologiques

Le ratio neutrophiles/lymphocytes et la CRP (protéine C réactive) sont également associés au risque de récidive et de progression (26) : une étude rétrospective multicentrique a démontré que dans un groupe de 300 patients suivis pour TVNIM et traités par BCG, en analyse multivariée et en sous-groupe, le ratio N/L élevé et le taux élevé de CRP étaient statistiquement associés à un risque de progression. Toutefois uniquement le radio N/L était prédictif de récidive.

7. Récidive d'une TVNIM à haut risque – Echec du BCG : définitions et options thérapeutiques

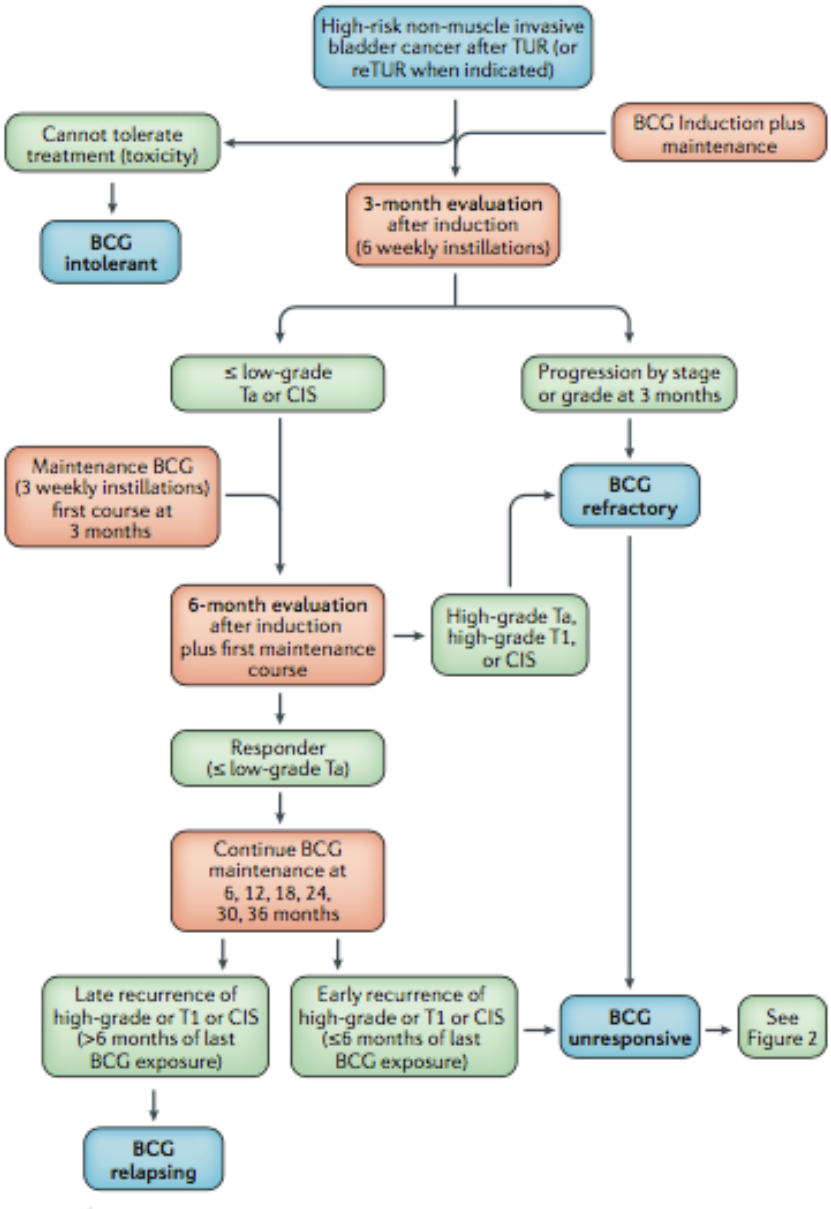
7.1. Définitions du CCAFU

Dans ses dernières recommandations, le CCAFU définit la récidive en fonction de deux critères : le délai d'apparition après la résection et le grade histologique (1).
Une *récidive précoce* est définie comme survenant dans les 12 mois suivant la RTUV. Une récidive précoce de bas grade n'est pas considérée comme un échec du BCG, ces tumeurs ayant d'autre part un faible risque de progression. Un traitement conservateur peut être envisagé (instillations endo-vésicales de BCG ou de chimiothérapie) (grade C). A contrario, une récidive précoce sous forme d'une tumeur de haut grade ne peut être traitée de façon conservatrice. Un traitement radical doit être envisagé et réalisé dans les 3 mois devant le risque élevé de progression (grade B).
On parle de *récidive tardive* quand elle survient à plus d'un an de la résection. En cas de récidive tardive de bas grade, un traitement conservateur est recommandé avec nouveau

cycle de BCG ou de chimiothérapie (grade C). En cas de récidive tardive de haut grade, le traitement conservateur peut être réalisé uniquement en cas d'absence de tumeur de haut grade sur la résection de second look (grade C). Dans le cas contraire, une cystectomie doit être réalisée (grade B).
Après traitement d'attaque au BCG il existe un taux de récidive de 20 à 50%. Après une deuxième série de BCG, le taux de réponse varie de 25 à 45% (30).

7.2. Définitions de l'IBCG (International Bladder Cancer Group) et de la GU ASCO (Genito-urinary American Society of Clinical Oncology)

Même si le terme *réfractaire* a disparu des dernières recommandations du CCAFU de 2016, pour l'IBCG et la GU ASCO, un patient est considéré comme *réfractaire* au BCG en cas de présence de tumeur de haut grade 6 mois après le début du traitement d'induction ou de présence d'une progression en stade ou en grade à 3 mois après le début du traitement.
La *rechute* est définie comme une récidive tumorale à plus de six mois après la dernière exposition au traitement.
Ils définissent un groupe de patients *non répondeurs* au BCG, incluant les patients réfractaires au BCG et les patients présentant une récidive à moins de 6 mois après la dernière exposition au BCG. Ce groupe de patients non répondeurs à un moins bon pronostic que les patients réfractaires seuls.
On parle enfin *d'intolérance* au BCG lorsque le traitement n'a pas pu être réalisé du fait de l'apparition d'effets indésirables liés au traitement (31).
Ces définitions sont résumées dans la figure suivante.



Définitions de l'échec du BCG selon l'IBCG et la GU ASCO (31)

7.3. Options thérapeutiques

Les résultats de la littérature sont discordants sur la conduite à tenir en cas de récidive, les populations de patients étudiées étant en effet hétérogènes sur le plan de la définition de la récidive tumorale et d'échec du BCG. Il n'existe pas d'étude comparant ces traitements versus traitement de référence.

- Traitement chirurgical : cystectomie radicale :

Selon les dernières recommandations du CCAFU, il s'agit du traitement de référence en cas de récidive de haut grade d'une TVNIM traitée par BCG thérapie. D'autre part, les patients ayant

bénéficié d'une cystectomie précoce dans les deux ans après BCG présentent une meilleure survie spécifique en comparaison avec ceux dont le traitement chirurgical a été retardé (61). Toutefois il ne faut pas méconnaitre la morbidité de la chirurgie, avec des taux variant de 30 à 70% et une mortalité entre 0,3 et 5,7% (32).

- Nouvelle série d'instillations endo-vésicales de BCG :

Elle peut être proposée chez les patients inéligibles à la chirurgie ou refusant ce traitement, ou bien en cas de récidive de bas grade. En cas de récidive après traitement d'induction, le taux de réponse à une deuxième série de BCG varie de 43 à 63%. Il n'y par contre pas d'intérêt à réaliser un troisième traitement d'induction, devant la fréquence des effets indésirables (31). En 2016, le laboratoire Sanofi a annoncé la fin de la production de l'Immucyst© dans le courant de l'année 2017. Devant cette pénurie de BCG à venir, se pose donc une nécessaire réflexion vers d'autres alternatives thérapeutiques.

- Chimiothérapie intra vésicale :

Plusieurs options thérapeutiques existent.

La Valrubicine est le seul traitement approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en cas de récidive sous forme de CIS. Après un traitement hebdomadaire pendant six semaines chez 100 patients, la survie était de 30% à 6 mois et de 16% à un an, avec une médiane de progression à 18 mois (33).

La Gemcitabine est un anti métabolite du cycle cellulaire, dont l'efficacité en cas d'échec du BCG a été démontré par Skinner et al sur 47 patients, retrouvant une survie sans récidive à 1 an de 28%, associée à une bonne tolérance (34).

Le Docetaxel est un anti mitotique pouvant être utilisé en cas d'échec de BCG. Le taux de survie sans récidive était de 40% à 1 an.

Actuellement, des combinaisons de chimiothérapie (ex : Gemcitabine + Docetaxel) sont en cours d'étude.

- Interféron alpha :

En combinaison avec le BCG en cas d'échec de ce dernier, l'association thérapeutique interféron alpha (cytokine sécrétée par les cellules immunitaires et tumorales) et BCG obtenait une survie sans récidive à 1 an de 38,6% chez 44 patients (35), alors que l'association des deux n'avait pas montré d'avantages chez les patients BCG naïfs. En effet, l'interféron alpha potentialise la réponse Th1. Cette association thérapeutique pourrait être réalisée chez les patients refusant le traitement chirurgical.

- MCNA (Mycobacterium phlei cell wall-nucleid acid complex) :

Il s'agit d'un immuno-modulateur et agent anti néoplasique en cours d'évaluation. Morales et al l'ont récemment étudié chez 129 patients en échec de BCG thérapie, avec une survie sans maladie de 25% à 1 an, une bonne tolérance et peu d'effets indésirables (36).

- La Thermochimiothérapie repose sur le principe de l'hyperthermie potentialisant l'effet de la chimiothérapie avec une tolérance satisfaisante. L'objectif est de maintenir la chimiothérapie à une température de 40-44°C pendant la durée de l'instillation. En comparant une thermochimiothérapie à la Mitomycine C versus BCG, la survie sans récidive à 2 ans était de 78,1% vs 64,8% dans le groupe BCG (66). Ce traitement pourrait être proposé pour les TVNIM à haut risque en absence de disponibilité de BCG ou en cas d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est prévu (niveau de preuve 4) (1).

- Immunothérapie anti PD 1 et PD L1 :
Le récent développement des inhibiteurs de checkpoint tels que les anticorps anti PD-1 et PD-L1 semble être une avancée majeure dans l'élargissement de l'arsenal thérapeutique du carcinome urothélial.

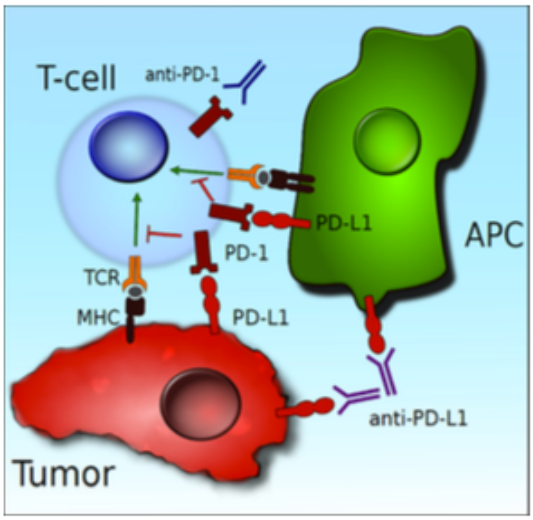
III/ Immunothérapie anti PD-1 et PD-L1 : physiopathologie et place dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux

Il est maintenant admis que le développement tumoral se fait notamment via une suppression immunitaire dans l'environnement péri tumoral. En effet, la cellule tumorale produit des antigènes reconnus par l'hôte comme étrangers, déclenchant une cascade d'évènements. Les cellules présentatrices d'antigènes de l'hôte, via le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), vont présenter l'antigène tumoral aux lymphocytes T.
La cellule tumorale arrive toutefois à maintenir une tolérance immunitaire en échappant à cette réponse immunitaire via différents mécanismes.

1. Voies de signalisation PD-1/PD-L1 en oncologie

PD-1 (Programmed death-1) est une protéine de la famille des immunoglobulines, présente à la surface des lymphocytes T activés, des lymphocytes B, des macrophages et autres cellules de l'immunité. Elle a un rôle de régulation négative de la réponse immunitaire. PD-1 possède deux ligands : PD-L1 (aussi appelé B7-H1 ou CD274) et PD-L2 (B7-DC ou CD273).
PD-L1 est une protéine exprimée à la surface des cellules tumorales qui agit en se liant à ses récepteurs PD-1 et B7.1 sur les lymphocytes T. Il s'agit de la voie *« induite »* d'expression de PD-L1, via l'interféron gamma. L'interaction entre PD-1 et son ligand PD-L1 rend la cellule tumorale « invisible » au système immunitaire en désactivant le lymphocyte T, entrainant une diminution de la sécrétion cytotoxique et donc une diminution de la destruction des cellules tumorales. Il existe une autre voie d'expression appelée *« innée »* ou *« constitutive »*, correspondant à une voie oncogénique avec amplification du gène PD-L1, que nous ne développerons pas ici.

On sait que PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales mais également par les cellules inflammatoires présentes dans l'environnement péri tumoral, encore appelé stroma péri tumoral. Ce stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire qui agit en tant que tissu nourricier et de soutien. Il est composé de fibroblastes, de vaisseaux et de cellules inflammatoires et immunocompétentes (lymphocytes, plasmocytes, cellules NK…).
L'hypothèse menant au développement d'anticorps anti PD-1 et PD-L1 est qu'en bloquant cet axe, on pourrait rétablir une réponse immunitaire adaptée.



Voie de signalisation PD-L1
T-cell = Lymphocyte
APC = cellule présentatrice d'antigènes
Tumor = cellule tumoral
MHC = complexe majeu
d'histocompatibilit
TCR = récepteur des LT (71

Ceci a été démontré dans une étude publiée en 2014 et étudiant l'efficacité d'un anticorps monoclonal anti PD-L1 : l'Atezolizumab ou MPDL 3280A, développé par Genentech (37).
Il s'agit d'une étude de phase I (étude d'évaluation de la toxicité chez l'homme volontaire), incluant un total de 277 patients présentant un cancer avancé (mélanome, poumon, cellules claires rénales, colorectal, gastrique, carcinome épidermoïde).
La réponse thérapeutique était évaluée selon les critères RECIST v1.1, et a été observée de façon totale ou partielle chez 18% des patients. Il s'agissait d'une réponse rapide et durable, avec une médiane de survie sans progression de 18 semaines.

L'immunothérapie par anticorps anti PD-1 ou PD-L1 est actuellement utilisée dans le cadre du traitement du mélanome avancé (Pembrolizumab, Nivolumab), du cancer du poumon non à petites cellules (Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab), du carcinome épidermoïde (Pembrolizumab, Nivolumab) et du cancer du rein métastatique (Nivolumab).

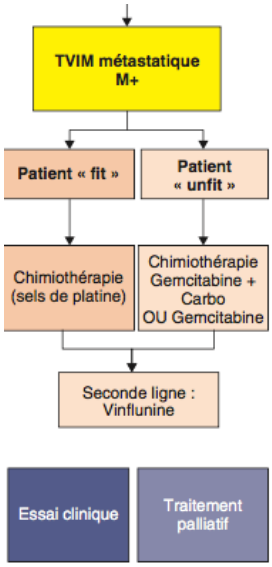
2. Place dans les cancers de vessie métastatiques

Actuellement et selon les recommandations du CCAFU, le traitement des tumeurs de vessie au stade métastatique repose sur la chimiothérapie à base de sels de platine (1) : association

Gemcitabine – Cisplatine ou protocle MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine et Cisplatine).

La médiane de survie globale est de 14 à 15 mois pour les patients éligibles à cette chimiothérapie. En effet la possibilité de recevoir cette chimiothérapie joue un rôle majeur sur la survie, classant les patients éligibles (« fit ») ou non (« unfit ») pour la chimiothérapie en cas de clairance de la créatinine <60ml/min ou d'altération de l'état général. Finalement seuls 50% des patients seront capables de recevoir une telle chimiothérapie.

En cas de progression après première ligne de chimiothérapie, seule la Vinflunine a prouvé son efficacité avec une différence de survie en comparaison aux soins de support seuls de 6,9 mois versus 4,3 mois. Toutefois ce traitement présente une toxicité importante (neutropénie, constipation…). Le taux de réponse partielle à cette seconde ligne de traitement est évalué à 10% dans les études (38).



Algorithme de prise en charge - Recommandations CCAFU 2016 –2018 (1)

L'immunothérapie s'est donc présentée comme une excellente alternative thérapeutique chez ces patients, que ce soit en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie, en deuxième ligne après progression ou récemment en première ligne chez les patients classés « unfit » pour la chimiothérapie.

Ainsi, différents anticorps ont obtenu l'approbation de la FDA dans le cadre du traitement des carcinomes urothéliaux de vessie localement avancés ou métastatiques en première ou deuxième ligne après chimiothérapie par sels de platine :

- Atezolizumab (mai 2016)
- Nivolumab (février 2017)
- Pembrolizumab (mai 2017)
- Durvalumab (mai 2017)
- Avelumab (mai 2017)

Actuellement, aucun de ces traitements ne possède d'AMM en France.

2.1 Atezolizumab / Tecentriq©

Une première étude de phase I (NCT01375842) dans le cadre de ces TVIM métastatiques a donné lieu à une publication en 2014 (39). Il s'agissait d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'Atezolizumab chez 67 patients inclus. Après 6 semaines de suivi, les patients présentant une expression élevée de PD-L1 (définie comme > 5%) par les cellules tumorales ou immunitaires péri tumorales (classée IHC 2/3) présentaient un taux de réponse de 43%. Les patients classés IHC 0/1, et présentant donc une expression faible de PD-L1, avaient un taux de réponse de 11%. Il existait une réponse tumorale totale chez 25% des patients. Le traitement était bien toléré avec 57% d'effets indésirables de tout grade (classification des effets indésirables selon la CTCAE v4.0).

L'Atezolizumab a par la suite été étudié dans l'essai IMvigor 210 (NCT02108652), étude multicentrique de phase II chez les patients présentant une progression tumorale après première ligne de chimiothérapie (40). Chez 310 patients, le taux de réponse était de 15% avec une médiane de survie globale de 7,9 mois. 16% des patients ont développé des effets indésirables de grade 3 ou 4 en lien avec le traitement et 5% ont développé des EI de grade 3 ou 4 liés à l'immunité.

Cet essai lui a permis d'être le premier anticorps anti PD-L1 à obtenir l'approbation de la FDA en mai 2016 dans le traitement des patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie par sels de platine ou s'est aggravée dans les 12 mois suivant une chimiothérapie à base de platine administrée en traitement néoadjuvant ou adjuvant. La posologie est de 1200mg IV toutes les trois semaines.

L'Atezolizumab a ensuite été étudié en première ligne chez les patients non éligibles à la chimiothérapie par Cisplatine (41). L'évaluation thérapeutique reposait sur la réponse tumorale selon les critères RECIST chez 119 patients. Le taux de réponse objective était de 23%, avec un taux de réponse complète à 9%, une médiane de survie de 15,9 mois et une survie sans progression de 2,7 mois.

Suite à ces résultats, la FDA a accordé son approbation en tant que traitement de première ligne en cas de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et inéligible à la chimiothérapie par Cisplatine.

Les résultats de l'étude de phase III IMvigor 130, comparant l'Atezolizumab en monothérapie en première ligne chez les patients localement avancés ou métastatiques, versus associé à la chimiothérapie, sont en attente.

Enfin les résultats préliminaires de l'étude de phase III IMvigor 211, comparant l'Atezolizumab versus chimiothérapie chez les patients en échec de chimiothérapie de première ligne par Cisplatine, sont contradictoires avec les études précédentes. Les auteurs n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de l'Atezolizumab contre chimiothérapie en terme de survie globale. Les résultats définitifs sont eux aussi en attente.

2.2 Nivolumab / Opdivo©

Le Nivolumab est un anticorps monoclonal anti PD-1 développé par Brystol-Myers Squibb dont l'efficacité après échec d'une première ligne de chimiothérapie a été évaluée dans deux essais. Dans l'étude CheckMate 032, étude multicentrique de phase I/II, 78 patients ont été inclus et ont reçu l'anticorps en monothérapie tous les quinze jours (42). Le taux de réponse était de 24,4%. Le traitement a été stoppé chez 3% des patients présentant un effet indésirable grave telle qu'une thrombocytopénie ou pneumonie. La médiane de survie globale était de 9,7 mois. Dans le second essai CheckMate 275, multicentrique, de phase II, dont le suivi est toujours en cours, le taux de réponse était de 19,6% des 265 patients (43). 17% ont obtenu une réponse partielle contre 2% de réponse totale. Le traitement a été interrompu chez 5% des patients du fait d'effet indésirable.
Sur la base de ces résultats, la FDA a donné son approbation en février 2017 pour le Nivolumab en deuxième ligne de traitement après chimiothérapie.

2.3 Pembrolizumab / Keytruda©

Le Pembrolizumab est un anticorps anti PD-1 développé par le laboratoire Merck dont l'efficacité a été évaluée dans l'étude de phase III KEYNOTE-045 (44). Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée comparant l'efficacité de cet anticorps versus Docetaxel, Paclitaxel ou Vinflunine en deuxième ligne de traitement après progression sous chimiothérapie par sels de platine. La médiane de survie globale dans le bras Pembrolizumab était significativement meilleure que dans le bras chimiothérapie : 10,3 mois vs 7,4 mois. De façon similaire, le taux de réponse était de 21,1% dans le groupe anticorps vs 11,4% dans le groupe chimiothérapie. Il s'agit du premier anticorps ayant montré un avantage en terme de survie globale comparé à la chimiothérapie.
Enfin, dans cette étude, l'évaluation de la qualité de vie des patients traités par immunothérapie a montré un bénéfice par rapport à la chimiothérapie, avec néanmoins des effets indésirables auto-immuns propres à ce traitement (colite, endocrinopathie, pneumopathie) nécessitant une connaissance et une prise en charge spécifiques.
Il a été approuvé en mai 2017 par la FDA en deuxième ligne pour les patients progressant après une première ligne de chimiothérapie mais également en première ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie par sels de platine.

2.4 Durvalumab / Imfinzi©

Dans une étude de phase I-II, le Durvalumab, anticorps anti PD-L1 développé par le laboratoire Astrazeneca, 61 patients présentant une tumeur de vessie localement avancée ou métastatique et ayant reçu ou non un traitement préalable, ont été évalués. Le taux de

réponse était de 31%, 46.4% dans le sous-groupe PD-L1 positif vs 0% dans le sous-groupe PD-L1 négatif. L'anticorps était bien toléré avec des effets indésirables de grade 3 chez moins de 5% des patients et aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 (45).
La FDA a donné son approbation en mai 2017 en tant que traitement de deuxième ligne.

2.5 Avelumab / Bavencio©

L'Avelumab est un anticorps monoclonal anti PD-L1 développé par le laboratoire Pfizer dont la sécurité et l'efficacité a été évaluée dans une étude de phase I dont les résultats ont été publié en juillet 2017. Chez 44 patients suivis pendant 16 mois, le taux de réponse était de 18.2% avec un traitement bien toléré (6.8% présentant des effets indésirables de grade 3 ou 4). 7 patients sur les 8 répondeurs avaient une tumeur PD-L1 positive (46).

Tableau des différents anticorps approuvés par la FDA dans le traitement des cancers de vessie métastatiques ou localement avancés.

Immunothérapie	Phase	Taux de réponse	Médiane de survie (mois)	Survie sans progression (mois)	EI sévères	Approuvé
Atezolizumab	II	15%	7.9	2.1	16%	1e et 2e ligne
Nivolumab	II	19.6%	8.7	2.0	5%	2e ligne
Pembrolizumab	III	21.1%	10.3	2.1	15%	1e et 2e ligne
Durvalumab	I/II	31%	non évaluée	non évaluée	4.9%	2e ligne
Avelumab	I	18.2%	13.7	11.6	6.8%	2e ligne

2.6 Etudes en cours

	Etude	Phase	Traitement
Première ligne	DANUBE	III	Durvalumab vs Durvalumab + Tremelimumab vs Chimiothérapie
	IMvigor 130	III	Carboplatine ou Cisplatine/Gemcitabine + Atezolizumab ou placebo
	KEYNOTE 361	III	Pembrolizumab vs Pembrolizumab + Gemcitabine + Cisplatine/carboplatine
Entretien	JAVELIN 100	III	Avelumab vs traitement palliatif
Deuxième ligne	IMvigor 211	III	Atezolizumab vs chimiothérapie
	Checkmate 032	I/II	Nivolumab vs Nivolumab + Ipilimumab

3. Expression de PD-L1 et réponse thérapeutique

Face à l'efficacité et à la bonne tolérance de ces traitements, la question essentielle reste de trouver un marqueur pronostic permettant de comprendre pourquoi certains patients ne répondent pas au traitement.
L'utilisation de l'expression de PD-L1 en tant que facteur pronostic ou prédictif unique reste controversée selon les données actuelles de la littérature.

En effet parmi les cancers répondant bien au traitement par anti PD-L1, il existe une grande variabilité d'expression de PD-L1 : le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules présentent une expression élevée, à l'inverse du cancer colo rectal et du sarcome.
De plus, parmi les patients ne présentant pas d'expression de PD-L1, il existe un taux non négligeable de répondeurs au traitement (ex : 11% de patients PD-L1 négatifs répondeurs au traitement pour l'Atezolizumab ; dans le cas du mélanome, 20% de patients PD-L1 négatifs répondent au traitement).
Dans le cas particulier de l'Atezolizumab dans les tumeurs de vessie métastatiques, il a été montré une association statistiquement significative entre la réponse tumorale et l'expression de PD-L1 par les cellules du stroma péri tumoral (43% pour le groupe PD L1+ vs 11%), cette association n'ayant pas pu être démontrée pour l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (37, 39). Les auteurs laissent donc penser qu'on pourrait prédire la réponse thérapeutique par une évaluation première du statut PD-L1 de l'infiltrat inflammatoire péri tumoral.
Toutefois pour le Nivolumab ou le Durvalumab, la réponse thérapeutique est indépendante de l'expression de PD-L1 par la tumeur. En effet, chez les patients présentant une expression < 1%, le taux de réponse était de 16,1% (43).
Enfin il a été démontré un lien entre l'expression élevée de PD-L1 par les cellules inflammatoires du stroma et une meilleure survie globale : 23 mois vs 12 mois dans le groupe PD-L1 négatifs (47).

Le tableau suivant rapporte le lien entre l'expression de PD-L1 et le taux de réponse dans les différents essais cliniques portant sur les TVIM métastatiques.

	Seuil de positivité PD-L1	Taux réponse (%) PD-L1 + / -	Conclusion	réf.
PEMBROLIZUMAB	TC > 1% TC + IC > 1%	14 / 27 24 / 0	Association entre réponse et expression	*48*
ATEZOLIZUMAB	IC > 5%	43 / 11	Association statistiquement significative entre expression et réponse	*39*
DURVALUMAB	TC ou IC > 25%	27,6 / 5,1	Réponse indépendante de l'expression	*49*
NIVOLUMAB	TC > 1%	23,8 / 16,1	Réponse indépendante de l'expression	*43*
AVELUMAB	TC> 5%	53,8 / 4,2	Tendance à l'association entre réponse et expression	*46*

Il faut préciser que c'est uniquement dans le cas du Pembrolizumab pour le cancer du poumon non à petites cellules, qu'un test d'expression de PDL1 est demandé et indispensable avant l'introduction du traitement : Tumor Proportion Score (pourcentage de cellules tumorales viables marquées) > 50% pour une première ligne et >1% en seconde ligne.

Dans le cas des TVIM métastatiques ou localement avancées, utiliser PD-L1 comme seul marqueur pronostic ne semble donc pas pertinent.
Néanmoins, identifier précocement les patients potentiellement répondeurs à ce type d'immunothérapie semble un enjeu majeur à l'heure actuelle, afin de limiter la toxicité et les coûts liés au traitement.

RATIONNEL SCIENTIFIQUE DE NOTRE ETUDE

Devant la nécessité de trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques chez les sujets présentant une récidive précoce après le traitement d'attaque par BCG et d'identifier un nouveau marqueur pronostic fiable dans le cadre des TVNIM, l'idée d'évaluer la place de l'expression de PD-L1 en tant que biomarqueur pronostic dans le cas des TVNIM à haut risque récidivant après instillations endo-vésicales de BCG s'est donc imposée.

L'immunothérapie par anticorps anti PD-L1 dans les TVNIM n'a été que très peu étudié.
L'hypothèse d'une potentielle efficacité de celle-ci a d'abord été testée dans des études pré cliniques sur des souris, chez qui l'effet de l'Avelumab sur des TVNIM non métastatiques a été étudié. Les cellules tumorales présentaient une expression élevée de PD-L1 et l'administration de l'anticorps a entrainé une réduction tumorale statistiquement significative associée à une survie plus longue (50). Chez ces mêmes souris, l'association BCG + Avelumab n'entrainait pas de réduction additionnelle de volume tumoral contre l'Avelumab seul.
L'anticorps anti PD-L1 aurait donc une efficacité anti tumorale en cas de TVNIM.

Quant à l'expression de PD-L1 dans le cadre des TVNIM, il n'y a que très peu de données dans la littérature.
Une étude comparait l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et les cellules inflammatoires du stroma entre TVNIM et TVIM. Il a été montré que cette expression était semblable pour les cellules inflammatoires du stroma. Toutefois l'expression par les cellules tumorales était plus élevée en cas de TVIM (32% vs 6% en cas de TVNIM) (51). A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature sur le lien entre réponse thérapeutique et expression de PD-L1 dans les TVNIM.

Deux études sont en cours afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce type d'immunothérapie : l'étude KEYNOTE 057 évaluant le Pembrolizumab en cas de TVNIM à haut risque réfractaires au BCG et inéligibles ou refusant le traitement chirurgical (résultats attendus en 2019) et l'étude NCT02451423 évaluant l'Atezolizumab chez la même population de patients (résultats attendus en 2018).

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer s'il existe une différence d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et les cellules inflammatoires du stroma péri-tumoral entre deux groupes de sujets : bons répondeurs et mauvais répondeurs au traitement d'attaque par instillations endo-vésicales de BCG, dans le cadre des TVNIM à haut risque.

NOTRE SERIE : SERIE RETROSPECTIVE BICENTRIQUE

I/ Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude bicentrique rétrospective incluant l'ensemble des patients du Centre Hospitalo–Universitaire (CHU) de Rouen et du CHU du Kremlin-Bicêtre présentant une TVNIM à haut risque survenue de novo de 2000 à 2015 et ayant reçu un traitement d'attaque complet par 6 instillations endo- vésicales de BCG, avec un suivi minimum de 6 mois.
Ces patients ont été classés en deux groupes selon l'évolution après traitement d'attaque : bon répondeur (BR) et mauvais répondeur (MR) au BCG définit par une récidive tumorale précoce visualisée sur la fibroscopie de contrôle après 6 instillations endo-vésicales de BCG d'attaque.

1. Sélection des patients et des lames

Les cas potentiels ont été sélectionnés à partir de la base de données Apix (TechniData) en fonction des codes d'archivage correspondant définis par l'association pour le développement de l'information en cytologie et en anatomie pathologique (ADICAP).
Pour les deux centres, chaque dossier a ensuite été lu et les données ont été collectées si le patient remplissait les critères d'inclusion précédemment cités.
Les patients présentant un antécédent de TVNIM de risque faible ou intermédiaire, un antécédent de tumeur urothéliale du haut appareil, un traitement antérieur par BCG ou par chimiothérapie, ou n'ayant pas reçu un traitement d'attaque complet (6 instillations) ont été exclus.
Pour chaque patient, les données démographiques (âge au diagnostic, sexe, exposition professionnelle, tabagisme), les données cliniques (taille et nombre de lésions lors de la première résection, réalisation d'une RTUV de second look, traitement d'entretien, récidive après traitement d'attaque, progression) ont été recueillies.

Ils ont été classés en deux groupes : bons répondeurs (BR) et mauvais répondeurs (MR) au BCG définit par une récidive tumorale précoce après 6 instillations d'attaque. Ces derniers ont bénéficié d'une nouvelle RTUV à visée diagnostique, tandis que les patients ont été classés BR si la fibroscopie de contrôle après BCG était normale.
Tous les patients ont ensuite été suivis afin d'évaluer s'il existait à distance une récidive sous forme de TVNIM, ou une progression, définie comme l'apparition d'une TVIM.

Pour la cohorte de patients du CHU de Rouen, le matériel tumoral provient de tissus étudiés et archivés au sein du département de Pathologie du CHU de Rouen.

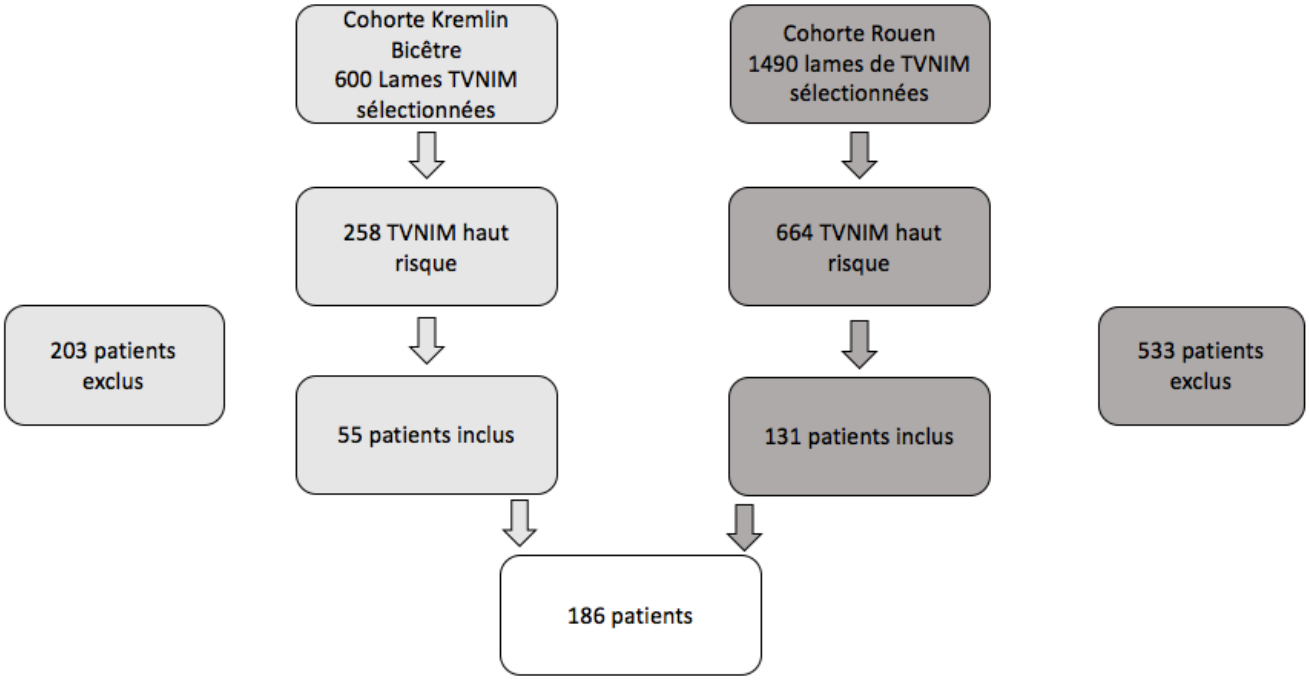
Pour la cohorte de patients du CHU du Kremlin-Bicêtre, les lames ont été désarchivées, les zones d'intérêt sélectionnées puis envoyées au CHU de Rouen pour analyse.
Le matériel de résection a été fixé au formol tamponné et inclus en paraffine au moment du diagnostic.
Pour chaque patient la première lame de résection et la lame de contrôle après BCG en cas de récidive tumorale ont préalablement été relues, les tumeurs faisant l'objet d'un reclassement selon les critères OMS 2016, référençant ainsi le type histologique, le grade, le stade, la présence d'emboles vasculaires et l'importance de l'infiltrat inflammatoire coté en 4 catégories (0 : absence, 1 : faible, 2 : modéré, 3 : fort) puis groupé en deux familles (infiltrat faible : score 0 et 1, infiltrat dense : score 2 et 3).

2. Immunohistochimie et scoring

L'étude immunohistochimique a été réalisée par l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Rouen, en pleine lame sur un bloc représentatif sélectionné à partir des lames HES d'archive.
L'épaisseur de coupe des blocs paraffinés s'effectue à 5µm. Le produit de coupe est immunomarqué de manière automatique (BenchMark© ULTRA IHC/ISH staining Module Ventana© Medical Systems) avec un anti corps mono clonal de lapin anti PD-L1 Humain clone E1L3N (Rabbit mAb #13684 Cell Signaling Technology© dilution 1/100), révélé par un anticorps secondaire directement couplé à un substrat peroxydase DAB (3,3' Diamononbenzidine) de coloration marron (Ultra View Universal DAB Detection Kit, Ventana©, 760-500).
Un témoin positif externe est placé sur chaque lame sous la forme d'un punch de tissu placentaire, choisi pour sa disponibilité et sa positivité à PD-L1.
Chaque lame a été lue de manière indépendante par deux pathologistes (un junior et un senior) en aveugle du devenir clinique.
L'évaluation se porte sur le pourcentage de cellules marquées au niveau des cellules tumorales (TC) et des cellules inflammatoires du stroma péri tumoral (IC).
Le marquage est considéré comme positif si membranaire, négatif si cytoplasmique.
Enfin le marquage a été classé en 4 catégories, pour les cellules tumorales et les cellules inflammatoires du stroma, de la façon suivante :

Score	% de cellules exprimées par les TC	% de cellules exprimées par les IC
0	< 1%	< 1%
1	≥ 1% - < 5%	≥ 1% - < 5%
2	≥ 5% - < 50%	≥ 5% - < 10%
3	≥ 50%	≥ 10%

3. Flow chart



4. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal de notre étude était la récidive tumorale vésicale après traitement d'attaque par 6 instillations endo-vésicales de BCG.
Nous avons étudié l'expression de PD-L1 par les TC et les IC en tenant compte des variabilités du scoring : en effet, devant l'absence de consensus existant dans la littérature sur le seuil de positivité de PD-L1, nous avons choisi de tester ces deux seuils : $\geq 1\%$ et $\geq 5\%$.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'évaluation du lien entre l'expression de PD-L1 et l'infiltrat inflammatoire sur la tumeur initiale
- L'évolution de l'expression de PD-L1 entre la tumeur initiale et la récidive chez les sujets mauvais répondeurs
- L'évaluation du lien entre l'expression de PD-L1 et le stade histologique initial
- L'évaluation du lien entre l'expression de PD-L1, la récidive et la progression

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du département de bio-statistiques du CHU de Rouen, à l'aide du logiciel R (version 3.4.0).
Le seuil de significativité a été fixé à $p<0,05$.
L'analyse principale contient 4 critères de jugement : l'évaluation de l'expression de PD-L1 par les TC avec un seuil à 1% et 5%, et l'évaluation de l'expression de PD-L1 par les IC avec un seuil à 1% et 5%. Pour cette analyse, des tests hiérarchiques ont été effectués. Le seuil de 1% sera privilégié dans l'ordre des tests devant la petitesse des effectifs du groupe 5%. Les mesures du senior sont prises pour référence. Les analyses seront bilatérales au risque alpha de 5%. Les analyses seront faites avec une variante du test exact de Fisher, la méthode dite « centrale mid-P » équivalente à deux tests unilatéraux au risque alpha de 2,5%, en prenant une p-value de type mid-P.
Pour toutes les autres analyses, le seuil de positivité de 1% a été choisi devant le faible effectif des groupes $\geq$ 5%.
Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées par des tests exacts de Fisher.
La comparaison des âges a été réalisée selon le test de Student.
La comparaison du marquage des TC et IC par l'anticorps anti PD-L1 entre la tumeur initiale et la récidive a été effectuée selon le test des signes, et leur concordance selon le kappa de Cohen pondéré.

II/ Résultats

1. Caractéristiques cliniques et histologiques

186 patients ont été inclus dans notre étude, dont 25 femmes avec un sex ratio de 6,4/1.
La moyenne d'âge était de 68 ans, similaire dans les deux groupes. 79,3% des patients (n=73) étaient âgés de plus de 70 ans dans le groupe BR, contre 20,7% (n=19) dans le groupe MR (p=0,50).
Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1.

38 patients ont été classés MR (20,4%) et 148 BR (79,5%). Parmi les 38 patients MR, un seul a été classé ainsi devant la présence de tumeur à la fibroscopie de contrôle après BCG et pour lequel l'histologie n'est pas disponible, la RTUV n'ayant pas été réalisée au vu de l'altération de son état général.
Chez les sujets MR, la récidive était presque uniquement sous forme de tumeur de haut grade (n= 36 ; 97,3%) avec 1 seul patient ayant récidivé sous forme de tumeur de bas grade.
Le délai moyen de réalisation de la RTUV après traitement d'attaque par BCG était de 6,40 mois (+/- SD : 1,64).

La résection de second look a été réalisée dans 54,3% (n=101) des cas, et était manquante chez 85 patients dont 77 dans le groupe BR (90,5%).
Le CIS de façon isolé ou associé a été retrouvé chez 41,9% des patients, 24,4% (n=19) chez les mauvais répondeurs et 75,6% (n=59) des bons répondeurs, avec une différence non statistiquement significative (p=0,27).
16,2% des patients du groupe MR vont récidiver d'emblée sous forme infiltrante (n=6).
25% des patients (n=6) des patients présentant des emboles vasculaires appartenaient au groupe MR contre 75% (n=18) dans le groupe BR (p=0,59).
Les caractéristiques histologiques des tumeurs initiales et des récidives sont répertoriées dans les tableaux 2 et 3.

Les facteurs statistiquement liés à la récidive tumorale retrouvés dans notre étude étaient le sexe féminin (p=0,01 ; OR=0,32 ; IC95[0,12 ; 0,88]), la réalisation du second look (p=0,008 ; OR = 0,25 ; IC95 [0,09 ; 0,60]) et la présence de tumeur en cas de réalisation de second look (p=0,01 ; OR = 0,32 ; IC95[0,12 ; 0,85]).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients

	Bons répondeurs (%)		Mauvais répondeurs (%)		Total	*Valeur de p*
	148	(79,5)	38	(20,4)	186	
Age						
Moyenne +/- SD	68,39 +/- 11,4		68,82 +/- 11,77		68 +/- 11	
>70 ans	73	(79,3)	19	(20,7)	92	*0,5*
Sexe						***0,01***
Féminin	15	(60)	10	(40)	25	
Masculin	133	(82,6)	28	(17,4)	161	
Tabac						*0,09*
Actif	39	(88,6)	5	(11,4)	44	
Sevré	39	(76,5)	12	(23,5)	51	
Jamais	58	(75,3)	19	(24,7)	77	
NC	12		2		14	
Exposition professionnelle						*0,73*
Oui	10	(76,9)	3	(23,1)	13	
Non	138	(79,8)	35	(20,2)	173	
Nombre de lésion						*0,72*
Unique	87	(80,6)	21	(19,4)	108	
Multiple	61	(78,2)	17	(21,8)	78	
Taille tumorale						*0,06*
<3 cm	97	(84,3)	18	(15,7)	115	
≥3 cm	51	(71,8)	20	(28,2)	71	
Présence de tumeur au 2nd look						
Réalisé :	71	(70,3)	30	(29,7)	101	***0,0008***
Oui	21	(55,3)	17	(44,7)	38	***0,01***
Non	50	(79,4)	13	(20,6)	63	
Non réalisé	77	(90,5)	8	(9,4)	85	
Traitement d'entretien						
Oui	95	(96)	4	(4)	99	
Non	49	(59,7)	33	(40,3)	82	
NC	4		1		5	

Tableau 2. Caractéristiques histologiques des tumeurs initiales

	Bons répondeurs (%)		Mauvais répondeurs (%)		Total
Emboles vasculaires					
Oui	18	(75)	6	(25)	24
Non	130	(80,2)	32	(19,8)	162
Type histologique des tumeurs initiales					
Ta	49	(80,3)	12	(19,7)	61
T1 non précisé	23	(76,7)	7	(23,3)	30
T1a	38	(82,6)	8	(17,4)	46
T1b	26	(76,5)	8	(23,5)	34
CIS seul	12	(80)	3	(20)	15
CIS associé	47	(74,6)	16	(25,4)	63
total CIS	59	(75,6)	19	(24,4)	78

Tableau 3. Caractéristiques histologiques en cas de récidive précoce

Type histologique des récidives		Mauvais répondeurs (%)
STADE	Ta	10 (27)
	T1 non précisé	7 (19)
	T1a	6 (16,2)
	T1b	3 (8,1)
	CIS seul	5 (13,5)
	CIS associé	6
	total CIS	11
	T2 ou plus	6 (16,2)
GRADE	bas grade	1 (2,7)
	haut grade	36 (97,3)
	NC	1

2. Expression de PD-L1 sur la tumeur initiale

Parmi le groupe MR, 31 patients étaient classés TC 0, 5 patients TC 1, 2 patients TC 2 et aucun patient TC 3.
Pour le marquage des IC du groupe MR, 15 sujets étaient classés IC 0, 16 patients IC 1, 6 patients IC 2 et 1 patient IC 3.
Le tableau 4 rapporte les résultats du marquage de PD-L1 pour les TC et IC en fonction du groupe.

Tableau 4. Expression de PD-L1 par les TC et IC en fonction du groupe

	Bons répondeurs	Mauvais répondeurs	Total
	n (%)	n (%)	
TC			
TC 0	120 (79,5)	31 (20,5)	151
TC 1	22 (81,5)	5 (18,5)	27
TC 2	4 (66,7)	2 (33,3)	6
TC 3	2 (100)	0	2
IC			
IC 0	63 (80,8)	15 (19,2)	78
IC 1	59 (78,7)	16 (21,3)	75
IC 2	19 (76)	6 (24)	25
IC 3	7 (87,5)	1 (12,5)	8

Pour un seuil de positivité des TC à 1%, le taux de sujets MR PD-L1 négatifs était de 20,5 % contre 20% PD-L1 positifs, avec une différence non significative (p=0,97 ; OR=0,97 ; IC95 [0,36 ; 2,37]).

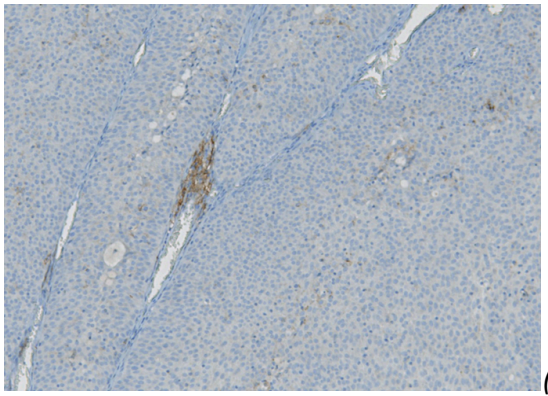
Comme prévu dans l'analyse statistique, la séquence des tests hiérarchiques est interrompue dès le premier test dès lors que le résultat n'est pas significatif.
Même si l'analyse s'est prématurément terminée, on constate que les groupes sont bien équilibrés et qu'aucune autre analyse n'aurait pu être statistiquement significative. En effet, parmi les MR, pour un seuil de positivité à 5%, 25% sont TC PD-L1 positifs contre 20,2% de TC PD-L1 négatifs, témoignant d'un bon équilibre au sein du groupe.

Le tableau 5 rapporte les résultats de positivité de PD-L1 en fonction du seuil choisi et du groupe.

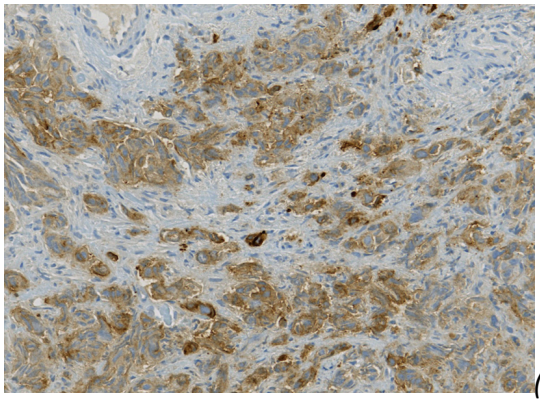
Tableau 5. Positivité de PD-L1 en fonction du seuil choisi et du groupe

	Bons répondeurs n (%)		Mauvais répondeurs n (%)		Total
	PD-L1 -	PD-L1 - / +	PD-L1 -	PD-L1 - / +	
Seuil 1%					
TC	120 (79,5)	28 (80)	31 (20,5)	7 (20)	151 / 35
IC	63 (80,8)	85 (78,7)	15 (19,2)	23 (21,3)	78 / 108
Seuil 5%					
TC	142 (79,8)	6 (75)	36 (20,2)	2 (25)	178 / 8
IC	122 (79,7)	26 (78,7)	31 (20,3)	7 (21,2)	153 / 33

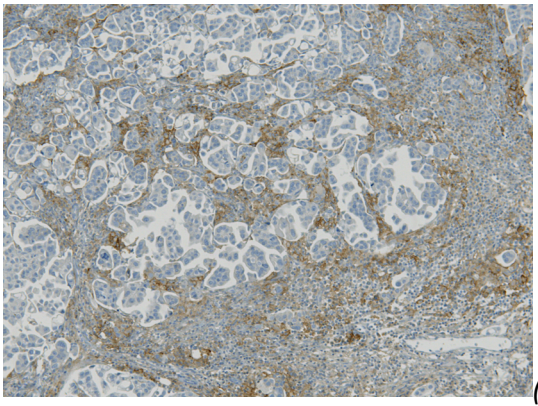
Image 1. Représentation du marquage par IHC de l'anticorps anti PD-L1 sur lame. (a) marquage TC0/IC1, (b) marquage TC3, (c) marquage IC3



(a)

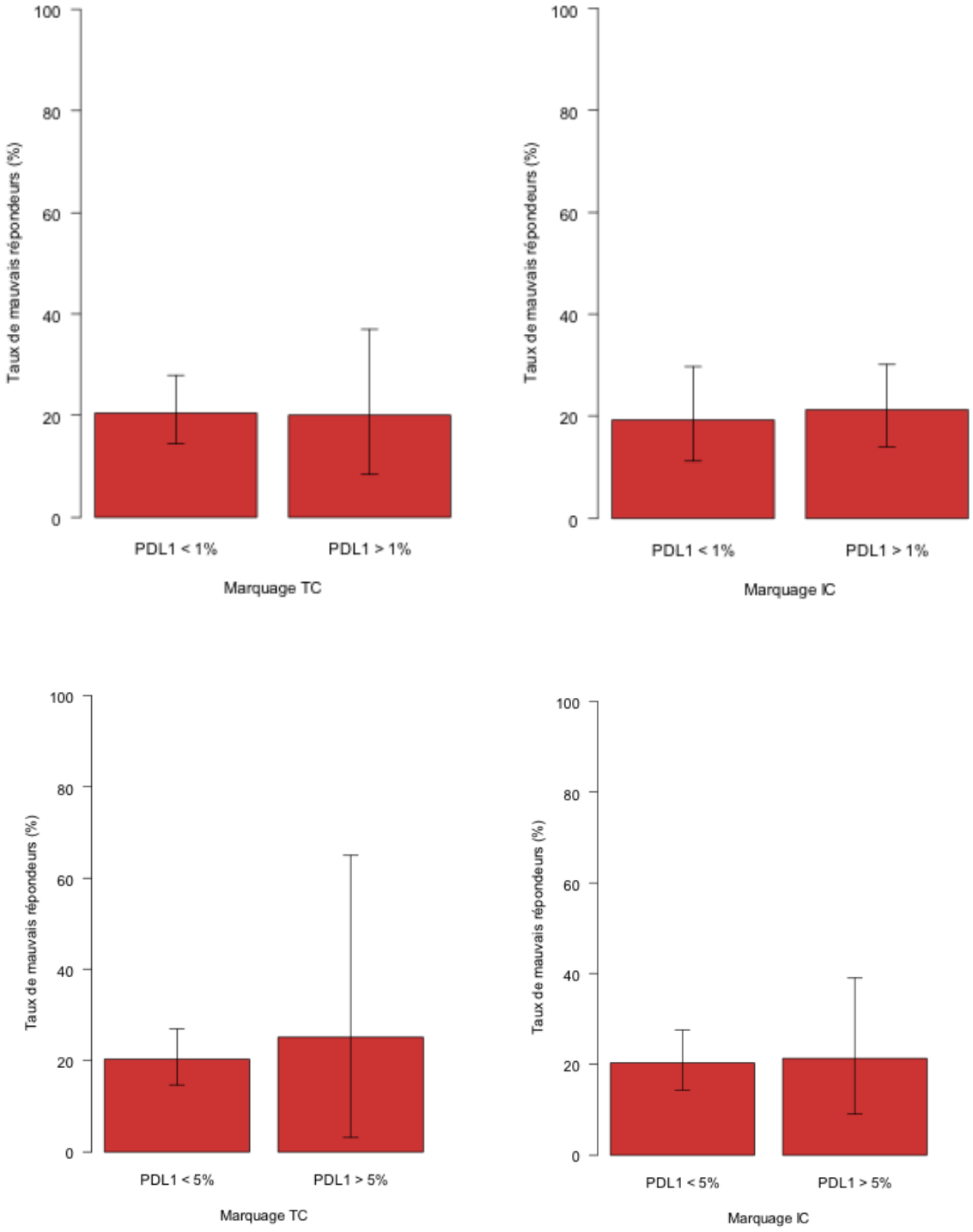


(b)



(c)

Figure 1. Répartition du marquage TC et IC de la tumeur initiale chez les mauvais répondeurs, aux seuils 1% et 5%. Les barres horizontales représentent les sujets individuels et les moustaches verticales représentent l'intervalle de confiance.



3. Expression de PD-L1 en fonction du stade histologique initial

Nous avons cherché à savoir s'il existait un lien entre l'expression de PD-L1 et le stade tumoral initial chez l'ensemble des sujets. Le seuil de positivité choisi est ≥ 1%.
Dans notre étude, parmi les sujets PD-L1+ pour les TC, 13 patients présentaient du CIS sur la lame initiale (37,1 %) contre 2 patients (5,7%) dont l'histologie initiale était du Ta et 20 patients du T1 (57,1%) (cf. Tableau 6).

Tableau 6. Expression de PD-L1 en fonction du stade tumoral initial

		Ensemble des sujets (n)			Total
	STADE	Ta seul	T1 seul	CIS isolé ou associé	
Expression de PDL1 : TC					
PDL1 -/+		46 / 2	40 / 20	65 / 13	151 / 35
Expression de PDL1 : IC					
PDL1 -/+		24 / 24	24 / 36	30 / 48	78 / 108

En comparant l'expression de PD-L1 par les TC en fonction des différents stades histologiques, nous avons pu mettre en évidence une différence statistiquement significative d'expression de PD-L1 entre ces trois stades, pT1 étant celui marquant le plus PD-L1 (pTa vs pT1 : p < 0,0001 ; OR = 0,09 ; IC95 [0,01 ; 0,32]. CIS vs pT1 : p=0,023 ; OR = 0,40 ; IC95 [0,18 ; 0,88]).
Il s'agit d'une analyse exploratoire, dont les résultats nécessitent confirmation dans de nouvelles études.

Dans notre étude, 48 patients étaient classés pTa de haut grade sur la tumeur initiale. Ces derniers ont reçu un traitement d'attaque par BCG devant leur grade cellulaire uniquement.
Au vu du nombre important de patients bons répondeurs (79,5%), il nous a semblé pertinent de réaliser ces analyses en excluant les patients classés pTa.

Après exclusion des patients classés pTa, 21% des patients (n=29) étaient classés MR.
Pour un seuil de positivité ≥1%, le taux de MR PD-L1 négatifs par les TC était de 21 % contre 21,2% PD-L1 positifs, avec une différence non significative (p=0,96 ; OR= 1,02 ; IC95 [0,37 ; 2,61]).
Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'expression de PD-L1 par les IC aux seuils 1% et 5% et pour les TC au seuil 5% (cf. tableau 7).
On constate qu'il existe également un bon équilibre au sein des groupes.

Tableau 7. Positivité de PD-L1 en fonction du seuil choisi et du groupe, après exclusion des sujets pTa

	Bons répondeurs n (%)		Mauvais répondeurs n (%)		*Valeur de p*
	PD-L1 -	PD-L1 +	PD-L1 -	PD-L1 +	
Seuil 1%					
TC	83 (79)	26 (78,8)	22 (21)	7 (21,2)	*0,96*
IC	43 (79,6)	66 (78,6)	11 (20,4)	18 (21,4)	*0,89*
Seuil 5%					
TC	103 (79,2)	6 (75)	27 (20,8)	2 (25)	*0,75*
IC	89 (79,5)	20 (76,9)	23 (20,5)	6 (23,1)	*0,76*

4. Expression de PD-L1 et infiltrat inflammatoire sur la tumeur initiale

Nous avons évalué s'il existait un lien entre la densité de l'infiltrat inflammatoire de la tumeur initiale et l'expression de PD-L1 sur l'ensemble des sujets.
9,7% des patients (n= 14) étaient TC PD-L1+ avec un infiltrat inflammatoire faible sur la tumeur initiale contre 50% des patients (n=21) avec un infiltrat inflammatoire dense (p< 0,05 ; OR = 9,13 ; IC95 [4,04 ; 21,20]).
Le résultat était similaire pour les IC avec 47,2% des patients (n=68) IC PD-L1+ possédant un infiltrat faible contre 95,2% (n=40) avec un infiltrat dense (p<0,05 ; OR = 22,07 ; IC95 [5,37 : 194,99]).

Tableau 8. Expression de PD-L1 en fonction de l'infiltrat inflammatoire

	Infiltrat faible	Infiltrat dense	*Valeur de p*
TC PD-L1 -/+	130 / 14	21 / 21	*p < 0,05*
IC PD-L1 -/+	76 / 68	2 / 40	*p < 0,05*

A l'inverse, il n'existait pas de lien entre la densité de l'infiltrat inflammatoire de la tumeur initiale et la réponse aux instillations endo-vésicales de BCG.
En effet, dans le groupe MR, 18,8% des patients présentaient un infiltrat inflammatoire faible contre 26,2% avec un infiltrat inflammatoire dense (p=0,30 ; OR= 1,53 ; IC95 [0,66 ; 3,41]).

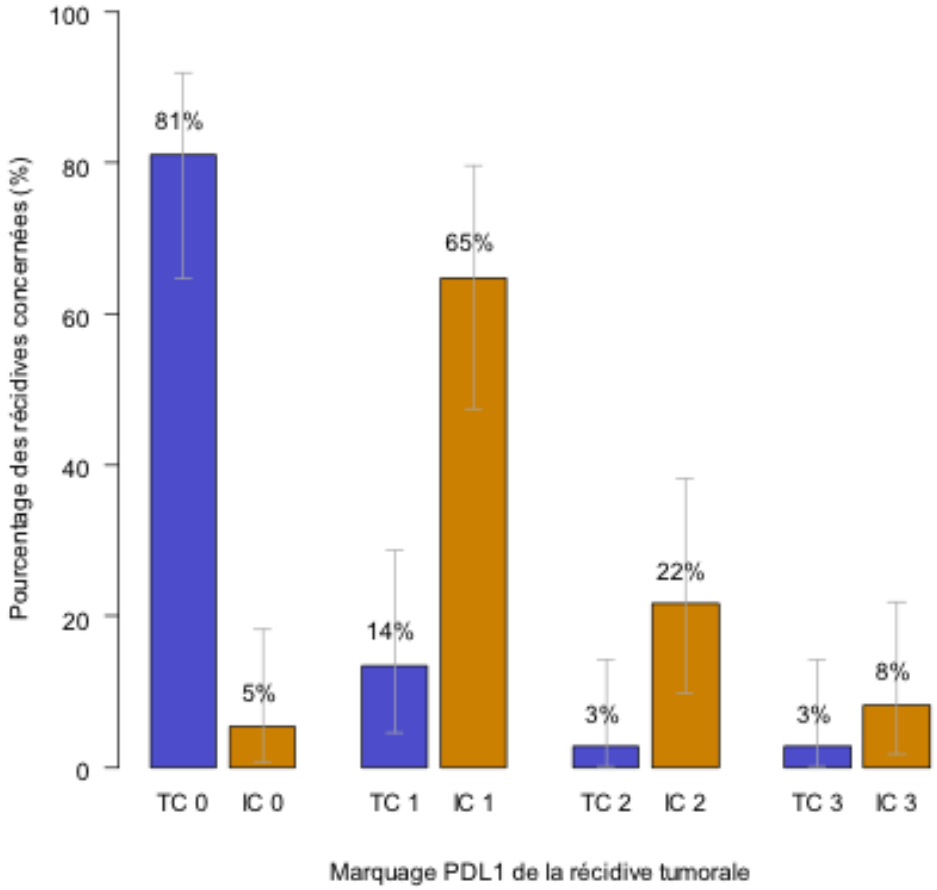
5. Expression de PD-L1 sur la récidive tumorale

Dans notre série, 81,1% des patients (n=30) du groupe MR présentaient un marquage TC 0 tandis que pour le marquage des IC, 64,9% étaient classés IC 1 (n=24) et 21,6% IC 2 (n=8).
Le tableau 9 rapporte les résultats de marquage de PD-L1 sur les récidives tumorales des sujets MR.

Tableau 9. Expression de PD-L1 sur la récidive tumorale

	Mauvais répondeurs	
	n	(%)
TC		
TC 0	30	(81,1)
TC 1	5	(13,5)
TC 2	1	(2,7)
TC 3	1	(2,7)
NC	1	
IC		
IC 0	2	(5,4)
IC 1	24	(64,9)
IC 2	8	(21,6)
IC 3	3	(8,1)
NC	1	

Figure 2. Répartition du marquage par les TC et les IC de l'anticorps sur les récidives tumorales. Les barres horizontales représentent les sujets individuels et les moustaches verticales représentent l'intervalle de confiance.



Nous avons cherché à évaluer s'il existait une modification de l'intensité d'expression de PD-L1 entre la tumeur initiale et la récidive pour les TC et les IC.

Pour les TC, la majorité des patients ne présentaient pas d'évolution de marquage (31 patients/37), 4 patients présentaient une élévation d'expression contre 2 patients chez qui une baisse d'expression de PD-L1 a été relevée. Il n'y avait pas de variation statistiquement significative (p=0,45).

A l'inverse pour les IC, 20 patients ont présenté une majoration de l'expression de PD-L1 entre la tumeur initiale et la récidive, contre 6 baisses. Cette hausse d'expression de PD-L1 sur les IC entre tumeur initiale et récidive est statistiquement significative (p=0,006).

Les modifications d'expression de PD-L1 sont rapportées dans les tableaux 10 et 11.

Tableaux 10 et 11. Evolution de l'expression de PD-L1 par les IC et les TC entre tumeurs initiales et récidives tumorales dans le groupe MR

Évolution : IC (pts)	-2	-1	0	+1	+2
Nb de sujets concernés	0	6	11	15	5

Évolution : TC (pts)	-2	-1	0	+1	+2
Nb de sujets concernés	0	2	31	4	0

6. Expression de PD-L1, récidive et progression

Dans notre série, 33,9% des patients (n=63) ont récidivé à distance, sous forme de TVNIM (61,9%) ou sous forme infiltrante (38,1%).
Parmi les 24 patients ayant progressé sous forme infiltrante, 14 patients appartiennent au groupe MR (58,4%).
14 sujets ayant secondairement progressé avaient du CIS sur leur histologie initiale lors de la première RTUV (soit 18,4%), contre 62 patients avec du CIS n'ayant pas progressé sous forme TVIM (81,6%), cette différence n'étant pas statistiquement significative (p=0,08).
Le délai médian de progression dans notre étude est de 10,8 mois.
Le délai médian de récidive depuis la première résection est de 8,2 mois pour l'ensemble des patients.
Les données sont manquantes pour 3 patients : 1 patient dans le groupe MR, dont l'état général n'a pas permis la réalisation d'une RTUV à visée diagnostique puis décédé, et 2 patients dans le groupe BR, perdus de vue au cours du suivi.

Tableau 12. Suivi et devenir des patients en fonction des groupes

	Bons répondeurs		Mauvais répondeurs		Total
	n	(%)	n	(%)	
Progression sous forme TVIM	10	(41,6)	14	(58,4)	24
Récidive sous forme TVNIM	16	(41)	23	(59)	39
Absence de récidive	120		0		120
NC	2		1		3

Nous avons étudié le lien entre l'expression de PD-L1 par les TC et les IC et l'évolution de l'ensemble de la cohorte.
15,1% (n=5) des sujets TC PD-L1+ ont présenté une progression sous forme infiltrante contre 18,2% (n=6) ayant récidivé sous forme de TVNIM.
Nous n'avons pas déterminé de lien statistique entre la progression et le statut PD-L1 : parmi les sujets PD-L1+ pour les TC, 15,1% ont progressé sous forme TVIM contre 84,8% sans progression (p=0,77 ; OR = 1,23 ; IC95[0,33 ;3,80]).
Parmi les sujets PD-L1+ pour les IC, 9,4% ont progressé contre 90,6% sans progression (p=0,12 ; OR = 0,47 ; IC95[0,17 ;1,22]).

De même pour l'expression de PD-L1 et la récidive à distance sous forme de TVNIM, nous n'avons pas pu établir de lien statistique (les sujets ayant progressé ne sont pas pris en compte) : parmi les patients TC PD-L1+, 18,2% ont récidivé contre 66,7% sans récidive (p=0,81 ; OR = 0,81 ; IC95[0,25 ;2,30]).

Le tableau 13 rapporte les résultats de l'expression de PD-L1 respectivement pour les TC et les IC en fonction de la récidive ou de la progression.

Tableau 13. Expression de PD-L1 en fonction de la récidive ou de la progression sur l'ensemble des patients

	Récidive n (%)	Progression n (%)	Aucune récidive n (%)
PD-L1 TC+/-	6 (18,2) / 33 (22)	5 (15,1) / 19 (12,7)	22 (66,7) / 98 (65,3)
PD-L1 IC +/-	26 (24,5) / 13 (17)	10 (9,4) / 14 (18,1)	70 (60,1) / 50 (64,9)

III/ Discussion

1. Expression de PD-L1

1.1 Taux d'expression global de PDL1

Dans notre étude, 18,8% des patients étaient considérés TC PD-L1+ pour un seuil de positivité ≥ 1% et 4,3% en considérant un seuil de positivité ≥ 5%.
Dans la littérature, l'expression de PD-L1 dans les TVNIM a été peu étudiée.
Dans leur étude, Wankowicz et al obtiennent un taux de positivité pour les TC à 4,3%, identique au nôtre, avec un seuil de positivité à 5%, cette étude portant sur une population

de patients semblable à notre étude (TVNIM T1 de haut grade) (51). Le Goux et al ont obtenus un taux de patients PD-L1+ de 30% en utilisant un seuil de positivité de 1% pour les TC et le même anticorps E1L3N (52).
Toutefois dans ces deux études, le taux de TC PD-L1+ restait malgré tout inférieur aux patients PD-L1+ en cas de TVIM (respectivement 69% et 32%). Le Goux et al avancent l'hypothèse d'un rôle mineur de PD-L1 et autres inhibiteurs de checkpoint au stade précoce de la carcinogénèse dans le cas du carcinome urothélial : en effet, ils ont également étudié l'expression de l'ARN messager de PD-L1 sur les TVNIM, n'obtenant aucune différence en la comparant avec du tissu vésical sain. Néanmoins, contrairement à notre étude, étaient inclus les TVNIM de risque faible et intermédiaire en plus des risques élevés.
Il existe donc une grande hétérogénéité dans la littérature en terme de résultats de positivité de PD-L1.

1.2 Influence de l'expression de PD-L1 sur la réponse au BCG

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre l'expression de PD-L1 par les TC ou les IC et la récidive tumorale vésicale, pour des seuils de positivité à 1 et 5%.
Dans la littérature, seule l'expression de PD-L1 par les *IC* est corrélée à la réponse thérapeutique dans les carcinomes urothéliaux métastatiques ou localement avancés traités par anticorps anti PD-L1 (39, 53).
En effet, Powles et al obtiennent un taux de réponse de 43% chez les patients IC PD-L1 + (avec un seuil de positivité choisi à 5%), tandis qu'aucun lien entre la réponse thérapeutique et l'expression de PD-L1 par les TC n'a pu être établi. De plus, le taux de patients répondeurs au traitement et classés PD-L1 négatifs était de 11%.
Toutefois pour le Nivolumab ou le Durvalumab, la réponse thérapeutique est indépendante de l'expression de PD-L1 par la tumeur. Chez les patients présentant une expression < 1%, le taux de réponse était de 16,1% (43).
Devant la grande variabilité d'expression de PD-L1 et l'absence de consensus actuel sur le lien entre expression et réponse thérapeutique, la valeur de PD-L1 en tant que marqueur pronostic évalué en IHC semble donc être imparfaite.

1.3 Evolution de l'expression de PD-L1 sur les récidives tumorales : Modification de l'intensité d'expression de PD-L1 par les IC

Dans notre série, nous avons pu mettre en évidence une majoration statistiquement significative de l'intensité de l'expression de PD-L1 par les IC après BCG thérapie : 20 patients ont présenté une majoration de l'expression de PD-L1 entre la tumeur initiale et la récidive, contre 6 diminutions. Ceci est cohérent avec la littérature.

En effet, PD-L1 est un marqueur dynamique comme l'ont montré Inman et al dans leur étude évaluant le rôle de PD-L1 dans une cohorte de TVNIM traités par BCG et de cystectomie pour TVIM (54). L'expression de PD-L1 varie avec le temps et selon les traitements. En effet, il existait une augmentation de l'expression de PD-L1 après BCG thérapie.
De plus, dans la même étude, PD-L1 était fortement exprimé au sein des granulomes des patients présentant une récidive après BCG (> 90% des cellules PD-L1+). Ceci pourrait contribuer à la diminution de l'efficacité du BCG, expliquée par une accumulation de PD-L1 au niveau des granulomes, diminuant l'interaction des LT avec les cellules présentatrices d'antigènes et aboutissant donc à une diminution de l'efficacité du BCG.
Cette hypothèse laisse également penser que l'immunothérapie par anticorps anti PD-L1 serait efficace après échec de BCG thérapie, ceci nécessitant d'être étudié dans des études futures, aboutissant peut être au développement de traitement combiné BCG/puis Anticorps anti PD-L1.
Actuellement plusieurs protocoles dans le cadre des TVNIM vont dans ce sens : protocole ALBAN (débutera en 2018 et comportera deux bras : BCG vs BCG + Atezolizumab), protocole MAINDURVA à l'étude.

1.4 Influence du stade tumoral initial sur l'expression de PD-L1

Dans la littérature, le principal facteur lié à l'expression de PD-L1 est histologique (54-56) : dans l'étude d'Inman et al (54), l'expression de PD-L1 augmentait en fonction du stade (7% pour les pTa, 16% pT1, 23% pT2), indépendamment du grade, le plus haut taux étant obtenu dans le cas du CIS (45%). Les résultats étaient similaires pour Boorjian et al (56), avec 95% des patients PD-L1+ ayant des tumeurs pT2 ou plus.
Enfin Nakanishi et al (63) ont démontré le lien entre l'expression de PD-L1 et l'agressivité de la tumeur en terme de stade et de grade.
Dans notre étude, 13 patients PD-L1 TC+ (seuil 1%) présentaient du CIS sur la lame initiale (37,1 %) contre 2 patients (5,7%) classés initialement pTa et 20 patients pT1 (57,1%). Nous avons mis en évidence une différence d'expression de PD-L1 statistiquement significative entre ces trois groupes, le groupe pT1 semblant marquer le plus PD-L1.
Toutefois notre résultat découle d'une analyse exploratoire, étant donc par nature incertaine et nécessitant d'être confirmée par d'autres études ultérieures.

1.5 Influence de l'infiltrat inflammatoire sur l'expression de PD-L1

Herbst et al ont montré qu'il existait un lien entre la réponse thérapeutique et la densité de l'infiltrat inflammatoire (37) : en effet, les patients ne répondant pas au traitement et étant PD-L1 négatifs présentaient une densité inflammatoire faible.

Ceci est lié au fait que l'expression de PD-L1 est induite par les cellules inflammatoires du stroma péri tumoral et notamment par les LT, via l'interféron gamma (voie « induite »).
Donc en cas de faible infiltrat inflammatoire et donc de présence faible de LT, les patients n'exprimant pas PD-L1 par la voie « constitutive » oncogénique, seront donc PD-L1 négatifs.
Les résultats de notre étude confortent cette hypothèse dans le cas des TVNIM à haut risque puisque nous avons mis en évidence un lien entre l'expression de PD-L1 par les IC et la densité de l'infiltrat inflammatoire : 95,2% des sujets PD-L1+ avec infiltrat dense contre 47,2% avec infiltrat faible.
Ces résultats appuient donc l'intérêt d'associer à l'expression de PD-L1 l'évaluation de l'infiltrat inflammatoire et des LT en tant que marqueur pronostic.
La meilleure réponse thérapeutique serait alors probablement obtenue chez des sujets PD-L1+ avec un infiltrat inflammatoire fort, comme l'avancent Ribas et al (70). C'est l'hypothèse de l'« inflamed tumor ».
Une hypothèse dans la modification de la stratégie thérapeutique chez les patients PD-L1 négatifs serait l'introduction de LT producteurs d'interféron gamma au sein de la tumeur afin de rendre réversible leur absence d'expression de PD-L1 (70). C'est dans ce sens que sont développés des traitement combinés anti PD-1 (Nivolumab) et anti CTLA-4 (Ipilimumab) dans le cas du mélanome, avec néanmoins une toxicité non négligeable en cas de traitement combiné. Ceci nécessiterait d'être étudié dans le cas du carcinome urothélial.

2. Influence des caractéristiques cliniques et histologiques sur la récidive tumorale après BCG

2.1 Taux de mauvais répondeur

Dans notre étude, 20,4% des sujets sont considérés MR après 6 instillations endo-vésicales de BCG en traitement d'attaque. Ce taux est concordant avec les limites basses des données de la littérature, variant de 20 à 50%. Dans leur étude, Lamm et al. (10) obtenaient un taux de récidive de 17% chez 37 patients traités par RTUV + BCG pour TVNIM.
Notre faible taux peut être expliqué par différentes hypothèses.
Après exclusion des sujets pTa (n=48), dans l'hypothèse d'un biais lié à la présence d'un nombre important de sujets classés à haut risque uniquement sur le grade cellulaire (pTa de haut grade), le taux de MR restait stable à 21%. Néanmoins, en ne prenant en compte dans notre série que les patients pT1b + CIS, considérés à très haut risque, 5 patients/16 étaient MR, soit 31%. Ce chiffre s'approche des chiffres obtenus dans la série de Herr et al où 43% des patients récidivent après 6 instillations de BCG (81). Ce chiffre est à pondérer devant le biais du centre de référence qu'est le Memorial Sloan-Keterring Cancer Center (MSKCC).
De même, notre faible taux de MR peut être expliqué par la précocité de notre évaluation post BCG, réalisée après les 6 instillations endo-vésicales. Herr et al précisent que parmi les

43% de patients récidivant après les 6 instillations de BCG, 72% n'auront pas de tumeur sur une nouvelle évaluation à 6 mois (81).
Enfin, parmi nos 38 patients mauvais répondeurs, 36 récidivent de façon précoce (6 mois) sous la forme d'une tumeur de haut grade et pouvant donc être définis comme *réfractaires* au BCG selon la définition de l'IBCG ou *récidive précoce* selon les recommandations du CCAFU 2016.

2.2 Influence du second look

Dans notre étude, la résection de second look a été réalisée dans 54,3% des cas.
Ceci est à mettre en relation avec la date de début d'inclusion. En effet, nous avons inclus tous les patients présentant une TVNIM à haut risque de 2000 à 2015. Or, la réalisation du second look n'est présente dans les recommandations onco-urologiques de l'AFU que depuis 2010, recommandation basée sur les résultats de Divrik et al montrant une diminution de récidive et de progression en cas de réalisation d'une RTUV de second look pour les T1 (59).
Nous avons pu mettre en évidence un lien entre la présence de tumeur au second look lorsqu'il était réalisé et la récidive tumorale après 6 instillations de BCG : dans le groupe MR, 44,7% des patients présentaient de la tumeur au second look contre 20,6% (p=0,01). Il s'agit bien dans notre série d'un second look et pas d'une re-résection.
De plus, parmi les 38 patients présentant de la tumeur sur le second look, la majorité étaient pT1 sur leur histologie initiale (n=25, soit 65,8%) comme l'avaient montré Divrik et al, soulignant la persistance de carcinome urothélial chez 33 à 55% des patients classés T1 initialement (59).
Le stade tumoral du second look est un facteur pronostic défavorable, comme l'ont mis en évidence Dalbagni et al (82).

2.3 Influence de l'âge

Nous avons cherché à savoir si l'âge avait une influence sur la récidive tumorale. Ceci est basé sur le principe de l'immunosenescence, c'est-à-dire que la réponse immunitaire médiée par les LT diminue à partir de 60 ans lorsqu'on la compare à un groupe de personnes de moins de 25 ans (57). On suppose donc que l'effet du BCG, qui dépend de l'immunité de l'hôte, va diminuer avec l'âge. Oddens et al ont montré que chez les patients de plus de 70 ans, le délai de progression, la survie globale et la survie spécifique étaient plus courts (58). A l'inverse, l'âge n'avait pas d'effet sur la récidive.
Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'âge > 70 ans et la récidive tumorale, ce résultat étant concordant avec les résultats d'Oddens et al.

2.4 Influence de la présence de CIS

Les principaux facteurs pronostiques connus dans la littérature, que sont l'âge, la taille tumorale > 3 cm et le CIS ne sont pas ressortis comme facteurs liés à la récidive tumorale dans notre étude, même si une tendance entre la taille tumorale ≥3 cm et la récidive tumorale semblait exister : 71,8% dans le groupe BR contre 28,2% dans le groupe MR (p=0,06).
Ceci est probablement dû au manque de puissance de notre série, comportant un faible effectif dans le groupe MR.
Une autre hypothèse serait la variabilité inter pathologistes dans le diagnostic de CIS, où une concordance n'est retrouvée que dans 70 à 80% des cas (85).
Enfin, le CIS a été identifié par Sylvester et al comme un facteur de risque de progression. Néanmoins leur étude, qui portait sur plus de 2500 patients avec un recul de 5 ans et retrouvant un risque de progression à 5 ans de 74% en cas de CIS associé, présentait des résultats sur le lien entre CIS et récidive non statistiquement significatifs (65).

2.5 Influence du sexe féminin

Dans notre étude, nous avons retrouvé un lien entre le sexe féminin et la récidive tumorale après traitement d'attaque par BCG : en effet, 10 femmes étaient classées MR contre 28 hommes. Il ne faut pas méconnaître ici le risque de fausse significativité devant le manque de puissance de notre étude.
Néanmoins, il est connu que les femmes se présentent plus fréquemment avec une tumeur plus avancée lors du diagnostic, comparativement aux hommes (3). Dans leur étude portant sur l'impact pronostic du genre féminin sur le devenir oncologique des patients traités par cystectomie totale pour TVIM, Dabi et al ont mis en évidence que le sexe féminin était un facteur pronostic indépendant associé à la survenue d'une récidive tumorale et d'une mortalité spécifique (72).
Dans le cas des TVNIM à haut risque, plusieurs études ont montré que le sexe féminin était un facteur de risque de récidive (78-79), lié à des différences anatomiques (absence de fascia de Denonvilliers, épaisseur plus faible du muscle detrusor), diagnostiques (erreur diagnostique : infection urinaire basse, douleurs d'origine gynécologique) ou moléculaires (dégradation différente des carcinogènes) (80).

3. Progression

3.1 Influence des caractéristiques histologiques sur la progression

Dans notre étude, 34% des patients vont récidiver ou progresser secondairement.
Les principaux facteurs de progression reconnus dans la littérature sont le stade, le grade tumoral et la présence de CIS.
Chez les patients présentant du CIS, selon l'EAU, 66% des mauvais répondeurs vont progresser vers une forme infiltrante, contre 10% à 20% des bons répondeurs (6).
Dans notre série, nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre la présence de CIS sur la lame initiale et la progression sur l'ensemble de la cohorte : en effet, 18,4% des sujets présentant du CIS ont secondairement progressé contre 81,6% des CIS n'ayant pas progressé sous forme infiltrante (p=0,08), même si une tendance pourrait être évoquée.
Parmi les 16 patients classés à très haut risque (pT1b+CIS), 6 vont progresser, soit 30%.

3.2 Influence de l'expression de PD L1 sur la progression

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre le marquage positif de l'anticorps anti PD-L1 et la progression.
A l'inverse, dans leur étude, Inman et al ont montré que le facteur déterminant prédictif de progression tumorale était le taux d'expression de PD-L1 (54). L'expression de PD-L1 est majoritairement associée à un mauvais pronostic dans la littérature.
Néanmoins, Bellmunt et al ont mis en évidence que l'expression PD-L1 par les cellules inflammatoires peri tumorales était liée à une meilleure survie globale en cas de TVIM métastatique (47) tandis que son expression par les cellules tumorales est corrélée à une évolution défavorable.
L'expression de PD L1 par les TC est donc un facteur pronostic indépendant (63) dont la valeur semble plus grande que le grade tumoral.
Ceci a été également souligné par Xylinas et al chez les patients traités par cystectomie pour TVIM chez qui l'expression de PDL1 est associée à un sur-risque de mortalité globale (76).
Il faut donc souligner que les données actuelles de la littérature sont malgré tout discordantes, ne permettant pas d'établir un lien certain entre l'expression de PD-L1 et la progression ou la survie.
Dans le cas des TVNIM, à notre connaissance, aucune étude de la sorte n'a été réalisée.

4. Influence des paramètres immunohistochimiques

4.1 Choix du seuil de positivité

Dans notre étude, nous avons choisi d'évaluer les deux seuils de positivité les plus utilisés dans la littérature : ≥ 1% et ≥ 5%, le seuil de 1% ayant été choisi en premier dans l'analyse devant le faible nombre de patients analysables au seuil de 5%.
En effet, dans les études de phase I/II évaluant les principaux anticorps anti PD-L1 utilisés dans les TVIM métastatiques, le choix du seuil varie : ≥ 1% pour le Pembrolizumab et le Nivolumab, ≥ 5% pour l'Atezolizumab et l'Avelumab, sans qu'il ait pu être montré de supériorité de l'un par rapport à l'autre.
Dans le cadre du cancer du poumon, Khunger et al ont établi dans leur méta analyse que le seuil optimal d'expression était de 5% pour les TC. Toutefois, ceci nécessiterait d'être évalué dans le carcinome urothélial.
Pour les deux seuils choisis, nous n'avons pas pu montrer de différence significative entre les groupes BR et MR.
Il existe donc une grande hétérogénéité pouvant expliquer les résultats discordants des différentes études.

4.2 Choix de l'anticorps, du système d'amplification et de détection

L'anticorps utilisé dans notre étude est l'E1L3N de Cell Signaling©.
Les nombreux choix possibles d'anticorps, de systèmes d'amplification et de détection renforcent l'hétérogénéité de la littérature concernant les résultats d'expression de PD-L1. En effet dans les différentes études multicentriques ayant permis d'obtenir l'approbation des anti PD-L1 par la FDA, le choix du test compagnon est toujours différent :

- Etude IMvigor 210 : SP142 (Atezolizumab)
- Keynote 045 : 22C3 (Pembrolizumab)
- Checkmate 275 : 28-8 (Nivolumab)
- MEDI 4736 : SP 263 (Durvalumab)

L'étude Blueprint avait pour objectif de comparer les différents anticorps utilisés en recherche clinique dans le cadre du cancer du poumon non à petites cellules (22C3 et 28-8 de Dako©, SP263 et SP142 de Ventana©), afin d'évaluer leurs performances analytiques et comparabilités cliniques, pour d'harmoniser les études et faciliter le choix (60).
Cette étude a montré que 3 anticorps (22C3, SP263 et 28-8) étaient semblables en terme de performance analytique pour le marquage des TC. L'évaluation des IC aboutissait à une plus grande variabilité dans les résultats. D'autres études portant sur le cancer du poumon non à petites cellules sont actuellement en cours.
A notre connaissance, aucune étude similaire n'a été débutée pour le carcinome urothélial de vessie.

4.3 Choix de la cellule marquée

Une difficulté supplémentaire se trouve dans le choix de la cellule marquée (cellules tumorales ou cellules inflammatoires du stroma péri tumoral).
Pour le Nivolumab, la réponse thérapeutique est correlée à l'expression de PD-L1 par les TC, tandis que pour l'Atezolizumab, elle est liée à l'expression de IC (39).
S'ajoute à cela la difficulté d'identifier précisément la cellule marquée au sein de la lame. En effet, parmi les IC ne sont pas comptabilisées les cellules inflammatoires au sein des cellules tumorales, étant « noyées » dans le marquage positif, mais uniquement celles du stroma péri tumoral.
Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur le choix de la cellule marquée à privilégier.

4.4 Choix du matériel histologique et délai

L'évaluation de l'expression de PD-L1 par IHC pose également un problème spatial et temporel.
Sur le plan spatial, le choix du matériel pour la réalisation de l'IHC est fondamental. Dans notre étude, il s'agit de copeaux de RTUV et non de pièce opératoire comme dans le cas des TVIM. Toutefois, Rosenberg et al ont obtenus des taux d'expression de PD-L1 similaires sur les pièces opératoires (39%) vs sur les fragments de résection (34%), avec une expression plus faible en cas de simple biopsie (17%) (40).
Sur le plan temporel, PD-L1 étant un marqueur dynamique, il existe une variabilité entre les lames de résection du fait de l'absence de précision quant au délai écoulé entre la résection et la fixation, avec une possible dégradation du matériel.
De même, notre étude porte sur des patients dont le diagnostic de TVNIM a été porté sur une résection datant parfois de plus de 15 ans. Nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucune information sur l'influence de l'ancienneté de l'échantillon pour le marquage par anticorps anti PD-L1 dans le cadre du carcinome urothélial. Quelques pistes peuvent être trouvées à travers l'analyse faite par Madore et al dans le mélanome, pour lequel l'ancienneté du prélèvement n'influençait pas le marquage par PD-L1 (74).

4.5 Choix du témoin externe

Dans notre étude il s'agit d'un punch placentaire, choisi pour sa disponibilité et sa positivité à PD-L1. Toutefois le tissu placentaire contient uniquement des cellules épithéliales, sans cellules inflammatoires. Dans la littérature, le choix du témoin externe se porte principalement sur de l'amygdale. Il s'agit donc d'un biais dans notre étude, ne permettant pas d'assurer avec certitude la réalisation d'un marquage efficace des IC sur la lame chez les patients classés IC 0.

4.6 Limites de l'IHC

Ces différentes variables soulignent donc bien le problème majeur actuel qu'est l'absence de consensus international concernant la technique immunohistochimique dans l'évaluation de l'expression de PD-L1, posant un problème de reproductibilité et de robustesse pour une application clinique. Il s'agit ici du principal biais de notre étude, associé à son aspect rétrospectif et à notre manque de puissance.
Ceci rappelle les mêmes limitations retrouvées dans l'étude d'autres biomarqueurs tel que p53 en IHC, aboutissant au développement d'autres techniques d'évaluation (86).

5. Autres biomarqueurs pronostiques et techniques de mesure en cours d'évaluation

D'autres marqueurs et techniques d'évaluation pouvant être utilisés dans le cadre du carcinome urothélial, en association avec l'expression IHC de PD-L1, sont en cours d'évaluation.

5.1 Séquencage de l'ARN messager

Le séquençage de l'ARN messager pourrait jouer un rôle dans la sélection des patients.
En effet, il a été montré dans l'étude IMvigor 210 que pour un certain phénotype tumoral (luminal II, selon la classification du TCGA – The Cancer Genome Atlas), la réponse tumorale était meilleure. Dans le cas de l'étude Checkmate 275 portant sur le Nivolumab, la réponse tumorale était meilleur en cas de sous type basal I. Le TCGA permet de classer les tumeurs en fonction de leur profil d'expression moléculaire, afin d'individualiser des sous types distincts parmi les tumeurs infiltrantes : « luminal », « basal » et « p53 like » (87).
D'autre part, dans une autre étude rétrospective comparant l'expression de l'ARNm et l'expression immunohistochimique de PD-L1, il a été montré une bonne corrélation entre ces deux mesures de PD-L1 dans les TVNIM et TVIM (52). Il s'agit d'une technique sensible, rapide mais non utilisable à l'heure actuelle en routine.
Dans cette même étude, dans le cas spécifique des TVNIM, l'expression de l'ARNm de PD-L1 était évaluée à 4,2% vs 60% dans les TVIM.
Les résultats de la littérature laissent penser que l'expression de PD-L1 évaluée via le séquençage de son ARNm pourrait jouer un rôle pronostic, mais les discordances dans ces résultats nécessitent la réalisation de nouvelles études.

5.2 <u>Altérations génomiques et charge mutationnelle</u>

Le carcinome urothélial de vessie est l'un des cancers répondant le mieux à l'immunothérapie car il possède une importante charge mutationnelle.
Dans l'étude IMvigor 210 portant sur des TVIM, un nombre élevé d'altérations génomiques était associée à une meilleure réponse et survie globale (40, 41). En effet, chez les répondeurs au traitement, il avait été mis en évidence 12,4 mutations/Mb vs 6,4 mutations/Mb chez les non répondeurs.

L'association de l'expression de PD-L1 en IHC, du séquençage génétique via le TCGA et de la recherche de mutations permettrait donc d'apporter des informations complémentaires et de sélectionner les patients potentiellement répondeurs au traitement par immunothérapie anti PD-L1, l'objectif étant de limiter la toxicité et les coûts liés au traitement.
Ceci nécessite d'être étudié dans le cadre des TVNIM.

CONCLUSION

Notre série rétrospective bicentrique étudiant la place de l'expression de PD-L1 par immunohistochimie en tant que biomarqueur pronostic dans les TVNIM à haut risque récidivant de façon précoce après traitement d'attaque par 6 instillations endo-vésicales de BCG n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre la positivité de PD-L1 et la récidive tumorale vésicale après BCG.

Elle souligne les limites de l'évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie, ne pouvant être utilisée comme seul facteur pronostic dans le cadre des TVNIM et TVIM. D'autres études portant sur l'association du séquençage génétique et de la charge mutationnelle devraient être menées dans le cadre des TVNIM.

Le lien entre infiltrat inflammatoire et positivité de PD-L1 dans notre série nous permet toutefois d'asseoir l'intérêt d'associer à l'expression de PD-L1 l'évaluation de la densité de l'infiltrat inflammatoire et des LT en tant que marqueur pronostic.

Enfin, nous avons pu mettre en évidence une intensification de l'expression de PD-L1 par les cellules inflammatoires péri tumorales après BCG thérapie, ceci confortant la pertinence des protocoles à venir combinant des instillations endo-vésicales de BCG à un anticorps anti PD-L1 dans la prise en charge des TVNIM à haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, Houédé N, Larré S, Pignot G, Puech P, Roumiguié M, Xylinas E, Méjean A . Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2016 ; 27 suppl 1 : S67-S91.
2. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer 2009; 115: 68–74.
3. Bryan RT, Evans T, Dunn JA, Iqbal G, Bathers S, Collins SI, James ND, Catto JWF, Wallace DMA. A Comparative Analysis of the Influence of Gender, Pathway Delays, and Risk Factor Exposures on the Long-term Outcomes of Bladder Cancer. Eur Urol Focus. 2015 Aug;1(1):82-89.
4. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2014 Apr 2;110(7):1862-70.

5 Montella M, Di Maso M, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, Giudice A, Libra M, Serraino D, La Vecchia C, Tambaro R, Cavalcanti E, Ciliberto G, Polesel J. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. BMC Cancer. 2015 Oct 16;15:720.

6 Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BW, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R. EAU guidelines on non muscle invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol 2017 Mar;71(3):447-461.

7 Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. Eur Urol. 2010 Aug;58(2):185-90.

8 Chopin DK, Saint F, Gattegno B. Immunothérapie endovésicale : le Bacille de Calmette-Guérin. Prog Urol., 2001, 11 : 1065-115.

9 Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976 Aug;116(2):180-3.

10 Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol. 1980 Jul;124(1):38-40.

11 Neuzillet et al. Molecular, preclinical and clinical comparative data regarding different strains of bacillus Calmette-Guerin : Review by the French Urological Association Oncology Committee. Prog Urol 2016 Feb; 26(2): 121-8.

12 Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, Gsponer JR, Bisiaux A, Wet- terauer C, et al. Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. Eur Urol 2014;66:677—88.

13 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2002 Nov;168(5):1964-70.

14 F. Saint. Mécanismes d'action du BCG. Prog Urol 2000, 10 : 1118-1126.

15 Irani J. Treatment of non-muscle infiltrating tumours of the bladder. Prog Urol. 2009 Apr;19(4):248-53.

16 Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000 Apr;163(4):1124-9

17 Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol. 2013 Mar;63(3):462-72.

18 Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int. 2001 Aug;88(3):209-16

19 Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol. 2003 Jan;169(1):90-5.

20 Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009 Aug;56(2):247-56.

21 Gontero et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 nmibc patients initially treated with bcg: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. Eur Urol 2015 Jan;67(1):74-82.

22 Fukumoto et al. Lymphovascular invasion status at transurethral resection of bladder tumors may predict subsequent poor response of T1 tumors to BCG. BMC Urol 2016 Jan 19;16:5.

23 Jallad S, Goubet S, Symes A, Larner T, Thomas P. Prognostic value of inflammation or granuloma after intravesival BCG in non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2014 May;113(5b):E22-7.

24 Saint et al. Urinary IL 2 assay for monitoring intravesical BCG response of superficial bladder cancer during induction course and maintenance therapy. Int j cancer 2003 Nov 10;107(3):434-40.

25 Saint et al. Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. J Urol 2002 Jan;167(1):364-7.

26 Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, Lucca I, Mathieu R, Rouprêt M, Briganti A , Karakiewicz PI, Klatte T. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2016 Nov;34(11):483.e17-483.e24.

27 Busato Júnior WF, Almeida GL, Ribas CA, Ribas Filho JM, De Cobelli OEORTC Risk Model to Predict Progression in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Safe to Use in Clinical Practice? Clin Genitourin Cancer. 2016 Apr;14(2):176-82.

28 Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, Lotan Y, Trinh QD, Karakiewicz PI, Holmang S, Scherr DS, Zerbib M, Vickers AJ, Shariat SF.Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Br J Cancer. 2013 Sep 17;109(6):1460-6.

29 Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Ojea A, Portillo J, Montesinos M, Gonzalez M, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñeiro JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico.The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol. 2011 Sep;60(3):423-30.

30 Mahir Maruf, Sam J. Brancato, and Piyush K. Agarwal Nonmuscle invasive bladder cancer: a primer on immunotherapy. Cancer Biol Med. 2016 Jun; 13(2): 194–205.

31 Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, Buckley R, Persad R, Palou J, Soloway M, Witjes JABCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. Nat Rev Urol. 2017 Apr;14(4):244-255.

32 Chanu T, Neuzillet Y, Butreau M, Bach C, Rouanne M, Lebret T. Predictive factors and prognostic consequences of perioperative complications of radical cystectomies for urothelial carcinoma in patients of 80 years or more. Prog Urol. 2016 May;26(6):331-8.

33 Cookson MS, Chang SS, Lihou C, Li T, Harper SQ, Lang Z, Tutrone RF .Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladdercancer, including carcinoma in situ of the bladder. Ther Adv Urol. 2014 Oct;6(5):181-91.

34 Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol. 2013.

35 Correa AF, Theisen K, Ferroni M, Maranchie JK, Hrebinko R, Davies BJ, Gingrich JR .The Role of Interferon in the Management of BCG Refractory Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. Adv Urol. 2015;2015:656918.

36 Morales A, Herr H, Steinberg G, Given R, Cohen Z, Amrhein J, Kamat AM .Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. J Urol. 2015 Apr;193(4):1135-43.

37 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):563-7.

38 Ortmann CA, Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Future Oncol. 2013 Nov;9(11):1637-51.

39 Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):558-62.

40 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, Srinivas S, Retz MM, Grivas P, Joseph RW, Galsky MD, Fleming MT, Petrylak DP, Perez-Gracia JL, Burris HA, Castellano D, Canil C, Bellmunt J, Bajorin D, Nickles D, Bourgon R, Frampton GM, Cui N, Mariathasan S, Abidoye O, Fine GD, Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016 May 7;387(10031):1909-20.

41 Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan

S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.

42 Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaika M, Azrilevich A, Rosenberg JE. - Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1590-1598.

43 Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.

44 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.

45 Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, Curiel TJ, Colon-Otero G, Hamid O, Sanborn RE, O'Donnell PH, Drakaki A, Tan W, Kurland JF, Rebelatto MC, Jin X, Blake-Haskins JA, Gupta A, Segal NH. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2016 Sep 10;34(26):3119-25.

46 Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, Mega AE, Britten CD, Ravaud A, Mita AC, Safran H, Stinchcombe TE, Srdanov M, Gelb AB, Schlichting M, Chin K, Gulley JL. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol. 2017 Jul 1;35(19):2117-2124.

47 Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, Fay AP, Callea M, Leow JJ, Taplin ME, Choueiri TK, Hodi FS, Freeman GJ, Signoretti S. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma.- Ann Oncol. 2015 Apr;26(4):812-7.

48 Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, Lunceford J, Saraf S, Perini RF, O'Donnell PH. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):212-220.

49 Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, Lee JL, Ong M, Sridhar SS, Vogelzang NJ, Fishman MN, Zhang J, Srinivas S, Parikh J, Antal J, Jin X, Gupta AK, Ben Y, Hahn NM. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol. 2017 Aug 17:e172411.

50 Vandeveer AJ, Fallon JK, Tighe R, Sabzevari H, Schlom J, Greiner JW Systemic Immunotherapy of Non-Muscle Invasive Mouse Bladder Cancer with Avelumab, an Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor. Cancer Immunol Res. 2016 May;4(5):452-62.

51 Wankowicz SAM, Werner L, Orsola A, Novak J, Bowden M, Choueiri TK, de Torres I, Morote J, FreemanGJ, SignorettiS, BellmuntJ
Differential Expression of PDL1 in High Grade T1 vs Muscle Invasive Bladder Carcinoma and Its Prognostic Implications. J Urol. 2017 May 6.

52 Le Goux C, Damotte D, Vacher S, Sibony M, Delongchamps NB, Schnitzler A, Terris B, Zerbib M, Bieche I, Pignot G. Correlation between messenger RNA expression and protein expression of immune checkpoint-associated molecules in bladder urothelial carcinoma: A retrospective study. Urol Oncol. 2017 May;35(5):257-263.

53 Ghasemzadeh A, Bivalacqua TJ, Hahn NM, Drake CG. New Strategies in Bladder Cancer: A Second Coming for Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2016 Feb 15;22(4):793-801.

54 Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. Cancer 2007;109:1499–505.

55 Wang Y, Zhuang Q, Zhou S, Hu Z, Lan R. Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2009 Feb;29(1):77-9.

56 Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, Farmer SA, Lohse CM, Kuntz SM, Leibovich BC, Kwon ED, Frank I T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. Clin Cancer Res. 2008 Aug 1;14(15):4800-8.

57 Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchaiyud U, et al. Ageing, immune response, and mortality. Lancet 1974;2:368–70.

58 Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G, de Reijke TM, Prescott S, Witjes JA, Oosterlinck W. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. Eur Urol. 2014 Oct;66(4):694-701.

59 Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with nexly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease specific survival: a prospective randomised clinical trial. Eur Urol 2010 Aug;58(2):185-90.

60 Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J , Jansson M, Kulangara K, Richardson W, Towne P, Hanks D, Vennapusa B, Mistry A, Kalamegham R, Averbuch S, Novotny J, Rubin E, Emancipator K, McCaffery I, Williams JA, Walker J, Longshore J, Tsao MS, Kerr KM. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J Thorac Oncol. 2017 Feb;12(2):208-222.

61 Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J. Urol. 2001 Oct;166(4):1296-9.

62 Farina MS, Lundgren KT, Bellmunt J. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives Drugs. 2017 Jul;77(10):1077-1089.

63 Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, Azuma M, Kikuchi K, Ueda S. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. Cancer Immunol Immunother. 2007 Aug;56(8):1173-82.

64 Mason-Lecomte A, Xylinas E, Colin P, Comperat E, Dubosq F, Houedee N, Larré S, Neuzillet Y, Pignot G, Puech P, Mejean A, Qvick B, Bes P, Rouprêt M. Pratique quotidienne et suivi des recommandations pour la prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : résultats d'une enquête du CCAFU auprès des urologues français. Prog Urol. 2015 Nov;25(13):758.

65 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancerusing EORTC risk tables. A combined analysis of 2596 patients from EORTC trials. Eur Urol. 2006 Mar;49(3):466-5.

66 Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D, Kogevinas M, Real FX. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. Lancet Oncol. 2005 Sep;6(9):678-86.

67 Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, Moskovitz B, van der Heijden AG, Witjes JA Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2016 Jun;69(6):1046-52.

68 Wu TT, Chen JH, Lee YH, Huang JK. The role of bcl-2, p53, and ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. J Urol. 2000 Mar;163(3):758-60.

69 Rodríguez-Alonso A, Pita-Fernández S, González-Carreró J, Nogueira-March JL. p53 and ki67 expression as prognostic factors for cancer-related survival in stage T1 transitional cell bladder carcinoma. Eur Urol. 2002 Feb;41(2):182-8; discussion 188-9.

70 Ribas A, Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? J Exp Med. 2016 Dec 12; 213(13): 2835–2840.

71 Alexander Sankin, Deepa Narasimhulu, Peter John, Benjamin Gartrell, Mark Schoenberg, Xingxing Zang. The expanding repertoire of targets for immune checkpoint inhibition in bladder cancer: What lies beneath the tip of the iceberg, PD-L1. Urol Oncol 2017 May 8. Pii:S1078-1439(17)30176-X.

72 Dabi Y, Rouscoff Y, Delongchamps NB, Sibony M, Saighi D, Zerbib M, Peyraumore M, Xylinas E. Impact prognostic du genre féminin sur le devenir oncologique des patients traités par cystectomie totale. Prog Urol 2016 Feb;26(2):83-8.

73 Nouhaud FX, Rigaud J, Saint F, Colombel M, Irani J, Soulie M, Pfister C. Final results of the phase III uro-BCG 4 multicenter study : efficacy and tolerance of one-third dose BCG maintenance in NMIBC. Anticancer Drugs 2017 Mar;28(3):335-340.

74 Madore J, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, Yearley JH, Kefford RF, Thompson JF, Long GV, Hersey P, Scolyer RA. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti PD-1/PD-L1 clinical trials. Pigment Cell Melanoma Res. 2015 May; 28(3):245-53.

75 Pfister C, Lacombe L, Vezina MC, Moore L, Larue H, Tetu B, Meyer F, Fradet Y. Prognostic value of the proliferative index determined by Ki-67 immunostaining in superficial bladder tumors. Hum Pathol 1999 Nov;30(11):1350-5.

76 Xylinas E, Robinson BD, Kluth LA, Volkmer BG, Hautmann R, Kufer R, Zerbib M, Kwon E, Thompson RH, Boorjian SA, Shariat SR. Association of T-cell co-regulatory protein expression with clinical outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Eur J Surg 2014 Jan;40(1):121-7.

77 Djulbegovic M, Mhaskar R, Reljic T, Ackerman RS, Miladinovic B, Lai A, Hozo I, Dahm P, Kumar

A. Intravesical therapy for NMIBC: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 July.

78 Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol 2012;62:118-25.

79 Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol 2008;53:992-1001.

80 Phillip Marks, Armin Soave, Shahrokh F. Shariat, Harun Fajkovic, Margit Fisch, and Michael Rink. Female with bladder cancer: what and why is there a difference? Transl Androl Urol. 2016 Oct; 5(5): 668–682.

81 Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. J Urol 2003 May ; 169(5) : 1706-8.

82 Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, Herr HW. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol. 2009 Dec;56(6):903-10.

83 Van rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, Kirkels WJ, Lockwood GA, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2010 Sep;58(3):433-41.

84 Van Rhijn BW, Catto JW, Goebell PJ, Knüchel R, Shariat SF, van der Poel HG, Sanchez-Carbayo M, Thalmann GN, Schmitz-Dräger BJ, Kiemeney LA. Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. Urol Oncol 2014 Oct;32(7):1078-87.

85 Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. Urology. 2006 Apr;67(4):751-5.

86 Pfister C, Flaman JM, Dunet F, Grise P, Frebourg T. p53 mutations in bladder tumors inactivate the transactivation of the p21 and Bax genes, and have a predictive value for the clinical outcome after bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 1999 Jul;162(1):69-73.

87 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014 Mar 20;507(7492):315-22.

RESUME

Introduction

Le BCG est le traitement de référence des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) à haut risque, avec un taux de récidive autour de 40%. Chez ces patients, deux problèmes majeurs existent : le manque de biomarqueur pronostic fiable et l'absence d'alternative thérapeutique conservatrice efficace. Récemment l'immunothérapie par anticorps anti PD-L1 dans le cadre des tumeurs de vessie infiltrantes a apporté des résultats prometteurs. L'expression de PD-L1 en immunohistochimie en tant que marqueur prédictif de réponse thérapeutique reste néanmoins controversée. L'objectif de notre étude était d'évaluer la place de PD-L1 en tant que biomarqueur pronostic dans les TVNIM à haut risque récidivant de façon précoce après instillations endo-vésicales de BCG.

Matériel et méthodes

Notre étude bicentrique (CHU de Rouen et CHU du Kremlin-Bicêtre) rétrospective a inclus 186 patients présentant une TVNIM à haut risque survenue de novo de 2000 à 2015, traités par 6 instillations endo- vésicales de BCG, puis classés en deux groupes : bons répondeurs (n=148) et mauvais répondeurs (n=38) au BCG, définis comme présentant une récidive tumorale précoce après le traitement d'attaque. Le lien entre la récidive tumorale et l'expression de PD-L1 en IHC par les cellules tumorales et les cellules inflammatoires du stroma péri tumoral a été étudié, via une variante du test exact de Fisher. Le lien entre l'expression de PD-L1 et l'infiltrat inflammatoire, le stade tumoral et la progression de même que l'évolution de PD-L1 entre tumeurs initiales et récidives ont été étudiés.

Résultats

Pour un seuil de positivité de PD-L1 pour les TC $\geq$1%, 20,5% des patients MR étaient PD-L1 négatifs contre 20% PD-L1 positifs (p=0,97). Les résultats étaient similaires pour les IC aux seuils 1% et 5%. La positivité de PD-L1 par les IC (seuil $\geq$1%) était corrélée à la densité de l'infiltrat inflammatoire péri tumoral (95,2% infiltrat dense vs 47,2% infiltrat faible, p<0,05), avec une hausse d'expression de PD-L1 par les IC après BCG thérapie (p=0,006). L'expression de PD-L1 par les TC (seuil $\geq$1%) était corrélée au stade tumoral initial, le stade pT1 marquant le plus l'anticorps (CIS vs pT1, p=0,023).

Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre la positivité de PD-L1 et la récidive tumorale précoce après traitement d'attaque par instillations endo-vésicales de BCG. Le lien entre infiltrat inflammatoire et positivité de PD-L1 dans notre série nous permet d'asseoir l'intérêt d'associer à l'expression de PD-L1 l'évaluation de la densité de l'infiltrat inflammatoire et des LT en tant que marqueur pronostic. L'intensification de l'expression de PD-L1 par les IC après BCG thérapie conforte la nécessité d'étudier les traitements combinés BCG/anticorps anti-PD-L1 dans les TVNIM récidivant précocement après BCG.

Mots clés : carcinome urothélial, BCG, PD-L1, marqueur pronostic.