

Les inhibiteurs des points de contrôle en immunothérapie, médicaments à cibles spécifiques et aux nombreuses particularités

Checkpoint inhibitors, drugs with specific targets and many particularities



Pr Étienne
Chatelut



Inserm UMR 1037, institut universitaire
du cancer de Toulouse-Oncopole
et université Paul-Sabatier, Toulouse.

L'immunothérapie antitumorale, par rapport aux autres groupes de médicaments anticancéreux (cytotoxiques, hormonothérapie, thérapies ciblées), au-delà d'avoir un mécanisme d'action tout à fait différent, présente des particularités pharmacologiques dont la pratique clinique doit tenir compte. L'une des caractéristiques est d'avoir, chez certains patients, une action extrêmement durable (qui dépasse la période d'administration) permettant d'observer des patients porteurs d'affections tumorales jusqu'alors incurables apparemment guéris, et, à l'inverse, de n'entraîner chez d'autres aucun effet (ni thérapeutique, ni indésirable). Cela justifiait qu'un numéro spécial de *La Lettre du Pharmacologue* leur soit consacré.

L'article de l'équipe de l'institut Gustave-Roussy éclaire ces diversités d'efficacité en décrivant les mécanismes de résistance mis en jeu. Ils sont de natures diverses; quelquefois ce peut être une question de quantité (statut mutationnel faible de la tumeur), d'autres fois, des mutations spécifiques semblent impliquées. Certains mettent en jeu le microenvironnement tumoral ou le microbiote. Nous lirons également dans cet article que ces résistances sont encore difficiles à prédire chez un patient, mais le niveau de connaissance progresse.

Cette variabilité de l'efficacité pousse à s'interroger sur les doses administrées en pratique clinique. Seraient-elles optimales pour certains, insuffisantes pour d'autres? Cliniciens et pharmaciens de l'institut universitaire du cancer de Toulouse répondent à cette question dans le deuxième article de ce dossier. Les relations entre pharmacocinétique et pharmacodynamie qui ont pu être décrites récemment pour différents inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 y sont abordées avec un éclairage permettant d'éviter des contre-sens encore trop souvent faits dans l'interprétation de ces relations.

Deux de ces cliniciens prolongent la description des particularités de l'immunothérapie antitumorale en discutant les critères d'évaluation de leur activité, critères cliniques et d'imagerie. Ce n'est pas la seule existence des "pseudorégressions" observées quelquefois pour l'immunothérapie qui oblige à reconsidérer les méthodes d'appréciation de l'efficacité de ces traitements chez un patient avec toutes les conséquences en termes de continuité de ce traitement. De nouveaux critères s'imposent pour tenir compte des "chronologies d'effet" possiblement différentes de celle des cytotoxiques.

Enfin, bien que l'immunothérapie présente des effets indésirables qui peuvent être parfois sévères, il est souvent possible de l'envisager chez des patients âgés fragiles pour lesquels une chimiothérapie classique (administration de cytotoxiques) ne peut pas être envisagée parce qu'elle s'accompagnerait d'un trop grand risque de dégradation de l'état général. L'équipe d'oncogériatrie toulousaine détaille les enjeux de l'immunothérapie chez ces patients dans le quatrième article de ce numéro spécial.

Un grand merci aux auteurs, et bonne lecture à tous!

E. Chatelut déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.