



HAL
open science

Carcinome épidermoïde cutané: changement de paradigme grâce à l'immunothérapie

Shadé Floquet

► **To cite this version:**

Shadé Floquet. Carcinome épidermoïde cutané: changement de paradigme grâce à l'immunothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298120

HAL Id: hal-03298120

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298120v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

2020

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 mai 2020, sur un sujet dédié au :

Carcinome Epidermoïde Cutané : changement de paradigme grâce à
l'immunothérapie ?

Pour obtenir

Le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Par Shadé FLOQUET

Née le 05/06/1994

Membres du Jury

Présidente : Pr. Danièle BENSOUSSAN PU-PH, Pharmacien Faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Pr. Florent GRANGE, PU-PH dermatologue, CHU de REIMS

Dr. Alexandre HARLÉ, MCU-PH, Institut de cancérologie de Lorraine, Faculté de Pharmacie de Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Filière Hôpital

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSIC

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSAIA

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSGSI

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Xavier BELLANGER

Commission d'agrément des maîtres de stage

Igor CLAROT

ERASMUS

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDIAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
 CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAZ ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Julien GRAVOULET 86 Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Christophe COCHAUD 11 Anglais

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES
DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR
AUTEUR ».

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements les plus solennels et les plus sincères :

À l'ensemble de mon jury,

À ma Présidente de jury de thèse, Madame le Professeur Danièle BENSOUSSAN,

Professeur des Universités Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, PU-PH, Pharmacien Faculté de pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse et pour sa confiance quant à ce travail,

Pour avoir été un excellent professeur durant mes années d'enseignement à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Cet ouvrage est le témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

À mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Frédéric LE BRAS,

Directeur médical de Sanofi Genzyme France et directeur de ma thèse,

Pour son énorme soutien dans le développement de mon sujet, sa patience pour me relire et ses conseils importants pour m'aider à prendre de la hauteur pendant ma rédaction.

J'en profite pour le remercier également pour sa confiance et sa bienveillance tout au long de mon expérience au sein de son service.

Ici se trouve le témoignage de mes plus sincères remerciements et du plus grand des respects.

À mon co-directeur de thèse, Monsieur le Docteur Alexandre HARLÉ,

MCU-PH, Institut de cancérologie de Lorraine, Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger ce sujet,

Pour m'avoir donné l'envie au travers de ses enseignements
d'évoluer dans le domaine de l'oncologie,

Pour son professionnalisme et son regard pertinent sur mon
sujet,

Je lui témoigne mon plus profond respect et ma sincère
reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Florent GRANGE,

PU-PH, dermatologue au CHU de REIMS,

Pour accepter de venir juger cette thèse,

Il me fait l'honneur d'apporter à ce travail son regard de clinicien
et son engagement dans cette pathologie.

Je le remercie également pour la qualité de nos échanges sur le
sujet et ses conseils pour que je finalise au mieux ce travail.

C'est un immense privilège qu'il soit présent pour cette thèse.

Au laboratoire Sanofi Genzyme et à l'ensemble de mes collègues,

Au groupe pharmaceutique mondial, Sanofi Genzyme,

Pour m'avoir accueillie au sein de sa structure. Cette entreprise m'a permis d'effectuer ma dernière année d'études en alternance et de m'ouvrir ensuite les portes vers une expérience internationale, à Boston.

À l'équipe médicale oncologie France, pour m'avoir donné l'opportunité de prolonger à la suite de mon alternance l'aventure cémiplimab à leurs côtés, avec un contrat temporaire. Cette entité et le domaine thérapeutique m'ont inspiré pour rédiger ma thèse de fin d'étude sur la thématique qui est présentée au travers de cet écrit.

À Madame Radhia LAFORE, médecin produit oncologie au sein de Sanofi Genzyme France, pour son soutien émotionnel et sa grande gentillesse à mon égard durant mon expérience qui m'ont permis de rester motivée dans l'accomplissement de ma mission et de mes objectifs professionnels futurs.

À Madame Marthe VUILLET, responsable médicale oncologie au sein de Sanofi Genzyme France pour sa patience infinie et sa volonté de m'aider dans l'accomplissement de mon projet professionnel, toujours avec une note d'humour et beaucoup de professionnalisme.

À Madame Céline ARNAC, cheffe de produit oncologie au sein de Sanofi Genzyme France, pour son aide précieuse dans l'élan de ma prochaine expérience professionnelle et toute sa bienveillance lors de mon expérience au sein de l'équipe oncologie. Je la remercie particulièrement d'avoir rendu mon quotidien parisien plus facile et de m'avoir partagé ses bons plans.

À Madame Justine WERQUIN, cheffe de projets transverses au sein de Sanofi Genzyme France, pour sa bonne humeur et ses conseils avisés au quotidien. Cela m'a aidé à réaliser au mieux mes missions professionnelles au sein de l'équipe.

À l'ensemble de mes proches mais tout particulièrement à ceux qui m'ont aidé dans la concrétisation de cette thèse,

À Stéphanie FLOQUET, ma tante, pour sa patience et sa relecture exhaustive de mon travail. Je suis ravie qu'elle assiste à ma soutenance orale.

À Mickael MAURICE, un ami très cher, pour ses conseils précieux afin de me garder motivé et me faire sourire quand je n'y croyais plus. Il a également contribué à la relecture de certaines parties et s'est montré d'un réel soutien durant l'écriture de ce travail.

À Vanessa PAGET, ma meilleure amie, pour son soutien psychologique dans cette année mouvementée et ses conseils de reformulation de certaines parties de mon travail (et d'avoir sauvé ma table des matières !). Elle fait partie de mes piliers à chaque étape importante de ma vie.

À mes superbes amies de la faculté de pharmacie, Alice BELISSA, Charlyne BRAKTA HIOUL, Mélanie FRANÇOIS, Karen GEOFFROY, Camille GILLET et Charlotte HELMSTETTER qui ont largement contribué à rendre ces années d'études mémorables. C'est avec un grand plaisir que je partage avec eux ma joie de devenir docteur en pharmacie (la première d'entre nous, quel honneur !)

À mes fidèles et loyales amies d'enfance Laila ALLAL, Assy FALL, Hophélie HUMBERT, Anaëlle MARC et Camille SANTAGADA, pour m'avoir soutenu moralement pendant l'écriture de cette thèse. Elles m'ont permis également d'organiser une fête post-soutenance en visio-conférence. C'est avec beaucoup d'émotion que je vais soutenir ce sujet en leur présence.

À mes trois meilleurs amis, Fabien BECKER, Erwan CUGNEY et Antoine WOLFERSBERGER, qui me soutiennent depuis le début et ont toujours cru en moi malgré les difficultés que j'ai pu rencontrer lors de mon parcours. C'est avec fierté que je vais leur présenter ce beau projet.

À ma mère Madame Armelle DECORCELLES et ma grand-mère Madame Anne-Marie FLOQUET qui me soutiennent dans tous les projets que j'entreprends. Elles ont toujours été à l'écoute et de bons conseils pour mes choix aussi bien personnels que professionnels. C'est avec toute ma gratitude que et ma plus profonde admiration que je leur dédie mon travail.

À mon père Monsieur Patrice FLOQUET pour m'avoir inspiré sur le choix de ma carrière dans le domaine de la santé, par sa volonté et son implication aux autres, dans son projet humanitaire.

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction générale.....	21
II.	CEC et prise en charge	27
II.1.	La pathologie.....	27
II.1.1.	Définition d'un Carcinome Epidermoïde Cutané	27
II.1.2.	Différents stades de la maladie	29
II.1.3.	Place du CEC dans l'ensemble des cancers	32
II.1.4.	Place du CEC au sein des cancers cutanés	33
II.1.5.	Données épidémiologiques du CEC.....	34
II.1.6.	Principaux facteurs de risque	36
II.2.	Le diagnostic.....	38
II.2.1.	Diagnostic clinique	38
II.2.2.	Diagnostic différentiel	39
II.2.3.	Diagnostic histologique.....	40
II.3.	Le pronostic.....	42
II.3.1.	Facteurs de mauvais pronostic.....	42
II.3.2.	Classification TNM et stadification associée	43
II.3.3.	Examens complémentaires	46
II.3.4.	Dans la pratique, prise en charge sous-optimale (Deilhes <i>et al</i> , 2019) (2)	46
II.4.	Les traitements disponibles dans le CEC	48
II.4.1.	Généralités sur la prise en charge thérapeutique du CEC	48
II.4.2.	Chirurgie, traitement curatif de référence.....	49
II.4.3.	Radiothérapie, une alternative ou un complément à la chirurgie.....	54
II.4.4.	Traitements systémiques, prise en charge des stades avancés	55
II.4.5.	Traitements systémiques en synthèse (Crahmer <i>et al</i> , 2010) (F.F Gellrich <i>et al</i> , 2019)	64
III.	Émergence des anti-PD1 dans le CEC	66
III.1.	Le rôle clé du système immunitaire dans le cancer	66
III.1.1.	Concept de l'immunosurveillance	66
III.1.2.	Cycle de l'immunité contre le cancer	67
III.1.3.	Échappement tumoral face à l'immunité	69
III.1.4.	Points de contrôle de l'immunité (checkpoints).....	69
III.1.5.	Voie PD1/PD-L1	72
III.1.6.	Anti-PD-(L)1 ; l'immunothérapie prometteuse dans les cancers	73
III.1.7.	AMM Européennes des anti-PD1	74
III.1.8.	Rationnel des anti-PD1 dans le CEC.....	75
III.2.	Le développement du cémipimab (anti-PD1) dans le CEC avancé	77
III.2.1.	Le cémipimab premier anti-PD1 dans le CEC avancé	77

III.3.	L'accès au marché du cémiplimab dans le CEC avancé	86
III.3.1.	Dispositif ATU, une spécificité française	86
III.3.2.	AMM du cémiplimab.....	87
III.3.3.	AMM conditionnelle	88
III.3.4.	Dispositif post-ATU afin de garantir une continuité de la prise en charge	88
III.3.5.	Attente de remboursement et d'obtention d'un prix.....	89
III.4.	Le développement clinique des autres anti-PD1 dans le CEC avancé.....	90
III.5.	Les anti-PD1 dans les recommandations de prise en charge du CEC.....	91
III.5.1.	Revue des guidelines proposées par la littérature, par M.V Heppt <i>et al</i> , en 2019	91
III.5.2.	Le cémiplimab dans les recommandations américaines de 2020	92
IV.	Discussion.....	94
V.	Conclusion	98
VI.	Bibliographie	100
VII.	Annexes.....	106

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Développement des molécules par grands types d'indications, selon le rapport sur les progrès thérapeutique, du LEEM (8).....	25
Figure 2 : Structure et cellules de l'épiderme (21).....	28
Figure 3: Représentation clinique des différents stades d'évolution d'un Carcinome Epidermoïde Cutané, d'après Ratushny <i>et al</i> , de 2012 (23).....	29
Figure 4 : Représentation clinique de kératoses actiniques multiples du crâne (« champ de cancérisation »), l'une d'entre elles est devenue un carcinome malpighien invasif.....	30
Figure 5 : Carcinome in situ (maladie de Bowen) de la tempe droite (24).....	31
Figure 6 : Place du CEC au sein des cancers cutanés, adapté selon les données de l'INCa sur les cancers cutanés (4,28).....	34
Figure 7 : Rapport histologique des CEC lors du diagnostic issu des recommandations Européennes du CEC de 2015 (3).....	41
Figure 8 : Exemple de coupe histologique d'une forme de CEC invasif (35).....	41
Figure 9 : Distribution des déficiences de la prise en charge initiale des cas de CEC, adapté de l'étude de Deilhaes <i>et al</i> , (2).....	47
Figure 10 : Taux de complications associé à une intervention chirurgicale de la face (38).....	53
Figure 11 : Représentation clinique d'un patient traité par chimiothérapie, issu de l'article de l'article de Sadek <i>et al</i> , 1990 (47).....	58
Figure 12 : Représentation clinique d'un patient traité par chimiothérapie, issu de l'article de l'article de Sadek <i>et al</i> , 1990 (47).....	59
Figure 13 : Voie de signalisation des EGFR et anticorps associés (45).....	61
Figure 14 : Réponse partielle d'un patient au cetuximab avant la chirurgie, d'après l'étude de Maubec <i>et al</i> , de 2011 (52).....	64
Figure 15 : Cycle de l'immunité contre le cancer et les thérapies associées à chaque étape du cycle (54).....	68
Figure 16: Signaux coactivateurs et coinhibiteurs de l'immunité (56).....	70
Figure 17 : Schéma des mécanismes de résistance des cellules tumorales au système immunitaire (58).....	71
Figure 18 : Spectre des anti-PD1 dans le cancer et taux de réponse associées (58).....	73
Figure 19 : Charge mutationnelle des tumeurs en fonction du taux de réponse objective (ORR) avec un anti-PD1 ou anti-PD-L1 dans 27 types de tumeurs (62).....	76
Figure 20 : Étapes importantes du développement du cémipimab En France dans le CEC (6).....	77
Figure 21 : Développement clinique du cémipimab supportant la demande d'AMM et faisant l'objet de publications (6).....	79
Figure 22 : Réponse au cémipimab chez 2 patients atteints de CEC avancés (Midgen <i>et al</i> , 2018 (63)).....	83
Figure 23 : Schéma récapitulatif des effets immuno-induits en fonction de leur fréquence, adapté selon les données disponibles dans le RCP (64).....	85

Figure 24 : Circuit des médicaments ayant obtenu une ATU, d'après le rapport d'information du sénat sur les médicaments innovants, de 2018 (67).....89

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Aspect clinique histologique et évolution des deux différents types de carcinome cutanés, adapté selon le cours sur les tumeurs épithéliales du Collège Français des Pathologistes (22)	28
Tableau II : Les principaux facteurs de risque du CEC, adapté des recommandations européennes de 2015 (3)	37
Tableau III : Classification des phénotypes de la peau (I - VI) de Fitzpatrick (32)	38
Tableau IV : Facteurs pronostiques associés au CEC primaire à haut ou bas risque de récurrence ou de métastases, selon les recommandations françaises du CEC de 2009 (4).....	42
Tableau V : Classification TNM des CEC invasifs basée sur UICC (2009/2010) issue des recommandations Européennes de 2015 (3)	44
Tableau VI : Classification TNM des CEC invasifs basée sur AJCC (2010) issue des recommandations Européennes de 2015 (3)	45
Tableau VII : Stadification AJCC (Stade I - IV) en fonction du TNM, issue des recommandations Européennes de 2015 (3)	46
Tableau VIII : Facteurs de risque pronostique et évaluation des marges, d'après les recommandations Européennes de 2015 (3)	50
Tableau IX : Tableau des recommandations des marges chirurgicales en fonction de l'épaisseur verticale issu des Guidelines Européennes de 2015 (3)	51
Tableau X : Résumé des chimiothérapies anti-cancéreuse utilisée dans le CEC.....	56
Tableau XI : Tableau de données administratives du Cetuximab.....	62
Tableau XII : Caractéristiques combinées des 3 groupes de l'étude de phase II du cémiplimab (6).....	81
Tableau XIII : Données d'efficacité du cémiplimab dans l'étude de phase II (groupe 1 à 3) (6).....	82
Tableau XIV : Résumé des essais anti-PD1 dans le CEC avancé, issu d'un ciblage de la base clinical trial. Gouv fait le 31 janvier 2020	91
Tableau XV : Prise en charge des patients au stade localisé de la maladie, adapté selon les NCCN du CEC 2020 (72).....	92
Tableau XVI : Prise en charge des patients en cas d'atteinte ganglionnaire, adapté selon les NCCN du CEC 2020 (72)	92
Tableau XVII : Prise en charge des patients en cas d'atteinte métastatique à distance, adapté selon les NCCN du CEC 2020 (72)	93

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Tableau de synthèse des chimiothérapies dans le CEC, adapté des revues de la littérature

Annexe 2 : Tableau de synthèse des thérapies ciblées dans le CEC, adapté des revues de la littérature

Annexe 3 : Tableau de synthèse sur les immunothérapies dans le CEC, issu du rapport de l'INCa sur les immunothérapies spécifiques et mise à jour avec le cémipimab

Annexe 4 : Méthode de ciblage des essais cliniques des anti-PD1 dans le CEC avancé sur clinical trial

Annexe 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge des CEC, issu des recommandations Européennes de 2020

Annexe 6 : Tableaux des recommandations des thérapies utilisées dans le CEC avancé, selon les recommandations Européennes de 2020

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASMR : Amélioration de Service Médicale Rendu

Anti-EGFR : Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (Inhibiteur de facteur de croissance épidermique)

Ag : Antigène

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CART cells : Cellules T porteuses d'un récepteur à l'antigène chimérique

CBC : Carcinome Basocellulaire

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CEC : Carcinome Epidermoïde Cutané

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CMH : Complexe Majeur d'Histocomptabilité

CPI : Check Point Inhibitors (Inhibiteur de Point de Contrôle de l'Immunité)

DFS : Disease Free Survival (Survie Sans Maladie)

ECOG : Échelle de statut de *performance* de l'Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC QLQ-C30 : European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (Récepteur de facteur de croissance épidermique)

EPAR : Evaluation Publique Assessment Report (Rapport publique d'Evaluation Clinique)

KA : Kératose Actinique

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

ICR : Independant Central Review (Revue Indépendante Centralisée)

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

MAAR : Mesures Additionnelles de Réduction des Risques

NEJM : New England Journal of Medecine

ORR : Objective Response Rate (Taux de réponse objectif)

OS : Overall Survival (Survie globale)

PD1 : Programmed cell death 1 (Récepteur de mort cellulaire programmée-1)

PDL-1 : Programmed cell Death Ligand-1 (Ligand de mort cellulaire programmée-1)

PGR : Plan de Gestion des Risques

PFS : Progression Free Survival (Survie sans progression)

IUAC : International Union Against the Cancer

UICC : Union for International Cancer Control

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

RECIST 1.1 : Response Evaluation *Criteria* in Solid Tumors (Critères d'évaluation des tumeurs solides)

SMR : Service Médicale Rendu

TCR : T cells Receptor (Récepteur des lymphocytes T)

I. Introduction générale

Les stratégies classiques de traitement du cancer visent à détruire directement les cellules tumorales. L'immunothérapie, quant à elle, aide le système immunitaire à les reconnaître et à les détruire. Cette thérapie est un concept qui vise donc à réactiver le système immunitaire du patient pour qu'il lutte lui-même contre sa tumeur.

Véritable révolution dans la prise en charge des cancers, l'immunothérapie est devenue depuis plusieurs décennies l'un des axes phares de recherche. Cette importante découverte scientifique est à l'origine d'un changement d'approche thérapeutique majeur. Mais peut-elle impacter véritablement et durablement des pathologies cancéreuses couvertes de manière encore insatisfaisante par les thérapeutiques disponibles tel que dans le Carcinome Epidermoïde Cutané (CEC) que j'ai choisi de prendre en exemple.

En effet, le CEC, même s'il n'a pas la même image de sévérité que le mélanome, reste très mal connu à la fois du grand public mais probablement des professionnels de santé par manque d'expertise et de thérapeutique efficace (1,2).

La nouvelle approche que représente l'immunothérapie dans les cancers, et plus particulièrement dans le CEC, va sans doute pouvoir apporter une meilleure connaissance de la maladie et sa prise en charge.

Ce cancer est une tumeur maligne qui naît à partir des cellules squameuses de la peau, appelées kératinocytes. Ce cancer est caractérisé par « la prolifération maligne des kératinocytes dans l'épiderme et les autres annexes de la peau. Il peut provenir de lésions précurseurs telles que la kératose actinique ou la maladie de Bowen, mais aussi *de novo*, d'une peau irradiée ou enflammée (3). Les recommandations Européennes de 2015 relatives au CEC, l'évoquent comme un des cancers les plus communs dans la population caucasienne (3). La majorité des patients atteints sont des hommes (ratio de 2 :1), avec une moyenne d'âge au diagnostic de 76 ans (74 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme). À ce jour, il n'existe que peu de données épidémiologiques disponibles dans cette tumeur (4). Néanmoins, le CEC serait la deuxième tumeur cutanée en termes de fréquence et connaîtrait depuis ces 30 dernières années, une forte augmentation de son incidence allant de 50% à 200%. Cette évolution serait principalement liée à l'exposition chronique aux rayons ultra-violet et au vieillissement de la population (3). Une étude rétrospective de Hillen et al, de 2018 mentionne que, bien que la mortalité du CEC ne soit que de 1 à 3%, en prenant en compte sa fréquence plus importante, on estime que le nombre de décès par CEC est devenu similaire au mélanome (5).

Dans 90% des cas de CEC, un contrôle local de la maladie est obtenu par traitement chirurgical. La chirurgie est donc la première modalité de prise en charge au stade localisé. Cependant, elle peut s'avérer compliquée et très mutilante pour certains patients (âge et comorbidités, voir refus du patient) (5). En prenant en compte que les localisations principales sont dans 70% des cas la tête et le cou (3), l'opération peut en effet créer de forts préjudices esthétiques (défigurations, cicatrices visibles) et parfois des atteintes

fonctionnelles majeures (altérations des organes sensoriels). Par ailleurs, ce type de tumeur est associé à un pronostic très défavorable. Pour la forme métastatique, le taux de survie à 10 ans n'est plus que de 10% (5).

Depuis longtemps, aucun progrès thérapeutique majeur n'a été réalisé pour les patients atteints de cette maladie à un stade avancé. Les chimiothérapies et anti-EGFR utilisés dans le CEC sont des molécules ayant prouvé leur efficacité dans d'autres types de cancers épidermoïdes (digestifs, poumons ou encore ORL). Les essais menés dans le CEC avec les chimiothérapies et les anti-EGFR n'étaient pas assez robustes et n'ont pas amené un niveau de preuve suffisant pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le CEC avancé. Avant 2019, il n'existait donc aucune thérapie systémique approuvée par les autorités de santé dans cette indication (3,6).

En résumé, le CEC est un cancer mal documenté, connaissant actuellement une forte augmentation de son incidence. Au stade avancé, il est associé à un mauvais pronostic et ne dispose d'aucune alternative thérapeutique valide et reconnue. Il est donc compréhensible que les experts de la pathologie mentionnent le fait que « l'implication de cette maladie comme un phénomène de santé publique est largement sous-évaluée », au regard d'autres cancers pourtant moins fréquents (3,6).

Le domaine de l'oncologie, né au dix-neuvième siècle, a connu au fil des décennies des changements considérables dans la prise en charge des patients. Le tournant du vingt-et-unième siècle a marqué une accélération. Depuis maintenant une décennie, l'immunothérapie et plus particulièrement les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire révolutionnent la prise en charge d'un certain nombre de cancers, au premier rang desquels les cancers cutanés (7).

Pour rappel, le LEEM définit le cancer comme « *un groupe de maladies caractérisées par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Ces cellules, alors devenues cancéreuses, peuvent former une tumeur qui affecte l'organe porteur et aussi se propager vers d'autres parties du corps et y former des cancers secondaires ; on parle alors de métastases. L'initiation d'un cancer est due à des anomalies au niveau de l'ADN de la cellule, perturbant ainsi son cycle cellulaire et conduisant à une multiplication incontrôlée. Cette masse de cellules cancéreuses constituera petit à petit le départ du cancer dans l'organe* » (8).

Historiquement, le premier traitement utilisé dans les cancers a été la chirurgie. Elle a pour but l'ablation de la tumeur, des ganglions et de ses métastases quand celles-ci sont opérables (9). D'après le site de l'Institut National du Cancer (INCa) les premières ablations d'organes ont eu lieu vers la fin des années 1800 par le Dr A.T. Billroth. À la fin du XIXème siècle, les oncologues ont fait un double constat. D'une part, malgré une exérèse large les patients récidivaient localement ou dans d'autres parties du corps, on parle alors de localisations secondaires. Les cellules cancéreuses métastasaient à des localisations différentes suivant le type de tumeur. Fort de ce constat, d'autres thérapeutiques telles la chimiothérapie et la radiothérapie se sont développées pour venir compléter l'acte chirurgical (9). La chirurgie reste néanmoins le traitement de référence local en oncologie lorsqu'elle est réalisable.

L'application de la radiothérapie à visée thérapeutique a vu le jour en 1896, avec le Dr Despeignes qui traita un patient atteint de cancer par rayons X. L'amélioration de sa pratique médicale s'est faite grâce aux travaux de Pierre et Marie Curie en 1898 qui ont obtenu deux prix Nobel pour leurs découvertes d'éléments radioactifs, et la collaboration avec le Dr Claudius Regaud, histologiste, un des pionniers de la radiothérapie (10). La radiothérapie est un traitement loco-régional des tumeurs. Elle est utilisée seule ou en traitement concomitant avec la chirurgie ou les traitements systémiques. Ses rayonnements vont détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en épargnant les tissus sains périphériques. Aujourd'hui un patient sur deux est traité par radiothérapie lors de son parcours de soin (11).

La chimiothérapie a été découverte de manière indirecte en 1943 durant la seconde guerre mondiale. L'utilisation de gaz moutarde induisait une toxicité hématologique et les premiers essais cliniques ont confirmé cette observation dans les lymphomes. Les « chimios » sont des traitements systémiques qui ont pour objectif d'éliminer les cellules cancéreuses. Ces médicaments sont considérés comme cytotoxiques puisqu'ils vont agir sur les cellules cancéreuses en division. Ils peuvent être à l'origine de certaines toxicités car ils détruisent également les cellules saines en fonction de leur degré de multiplication (12). De ce fait l'utilisation de la chimiothérapie peut donc avoir des limites du fait des toxicités. Depuis 1950, à la suite de l'arrivée des chimiothérapies, le cancer a fait l'objet de nombreux travaux de recherche et de découverte de nouvelles thérapies innovantes.

À partir des années 1990, une amélioration des tests biologiques permet de tendre vers une médecine de précision appelée aussi médecine personnalisée. Elle a pour objectif de proposer le traitement le plus adapté en fonction du profil de la tumeur et de la génétique propre à chaque patient. Cette nouvelle approche de la médecine repose sur les thérapies dites ciblées et les immunothérapies spécifiques. Ces deux options viennent en complément des thérapies « plus conventionnelles » quand celles-ci ne s'avèrent plus suffisantes ou qu'elles n'ont pas fait preuve de suffisamment d'efficacité. Les thérapies ciblées agissent en bloquant les mécanismes de croissance ou de propagation de la tumeur en jouant sur les facteurs de croissance, les récepteurs ou les protéines impliqués dans les voies de signalisation ou encore le microenvironnement tumoral (13).

Les recherches sur le lien entre l'immunité et le cancer ne sont pas récentes. Elles voient cependant leur application concrète depuis quelques décennies seulement. Les stratégies thérapeutiques sont nombreuses ; vaccins contre le cancer, virus oncolytiques, CART cells (cellules T porteuses d'un récepteur à l'antigène chimérique) ou encore les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire de leur terminologie anglaise Checkpoint Inhibitors (CPI) (7).

L'immunothérapie va cibler le système immunitaire afin de l'aider dans sa lutte antitumorale en stimulant l'immunité du patient ou en levant les freins induits par le cancer. Trois approches principales sont utilisées par l'immunothérapie à visée anti-cancéreuse (14) :

- **La vaccination**, qui par un mécanisme d'immuno-stimulation active, va inciter la production de lymphocytes mémoires ou producteurs d'anticorps, afin d'obtenir une réponse efficace contre un

agent infectieux d'origine virale ou des antigènes tumoraux. Elle reste semblerait-il le mode d'action le plus connu du grand public (7).

- **Les thérapies cellulaires**, au travers de la greffe principalement. Les CAR T cells, où les cellules du patient lui-même sont modifiées génétiquement afin de reconnaître les cellules cancéreuses, font parties de cette approche (7).
- **Les inhibiteurs de points de contrôle**, permettant de stimuler le système immunitaire afin qu'il limite, lui-même, la prolifération des cellules cancéreuses. Effectivement, certaines tumeurs sont « malignes » et arrivent à déjouer notre immunité, en inhibant les lymphocytes T principaux défenseurs de notre immunité adaptative. Les CheckPoint Inhibitors vont lever ce frein tumoral et rétablir l'immunité physiologique (7).

En 2018, deux immunologistes, James Allison et Tasuku Honjo, ont obtenu le prix Nobel de médecine pour leurs travaux de recherches sur les protéines CTLA-4 et PD-1 qui ont un rôle dans l'inhibition de l'immunité. Actuellement, des essais cliniques et la commercialisation de certains anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab et cémipimab) dans différents types de cancers s'avèrent très prometteurs. Selon les tumeurs, on observe des taux de réponse supérieurs allant de 20 à 50% et des données de survie qui s'améliorent, notamment dans le mélanome (15).

D'après le livre blanc « des défis de l'immunothérapie en oncologie » rédigé par un panel d'experts en immunologie et/ou oncologie, l'arrivée de l'immunothérapie est considérée comme « un changement radical de paradigme en oncologie ». Ils ajoutent à cette affirmation deux raisons ; l'une de nature scientifique et l'autre d'ordre clinique. Premièrement, la cible thérapeutique a changé. La molécule ne cible plus directement la tumeur mais va au contraire stimuler l'immunité pour que l'organisme se défende lui-même contre sa tumeur. Deuxièmement, la pratique clinique a été amenée à changer avec ces thérapies. Les modalités d'administration sont simplifiées et la gestion de la toxicité est différente des chimiothérapies. Les anticorps sont simples à administrer et sans prémédication nécessaire. Les effets immuno-induits sont différents de ceux observés avec la chimiothérapie et vont amener l'oncologue et les autres professionnels de santé en charge du patient, à faire évoluer leur expertise (7).

L'Institut National du Cancer a publié en mai 2018 un état des lieux et des connaissances sur les immunothérapies spécifiques dans le traitement du cancer. Ce rapport mentionne le nombre d'essais cliniques actifs dans l'immunothérapie au travers de la base de données de *ClinicalTrial.gov* en date du 21 juillet 2017. Le rapport comptait un nombre d'essais cliniques assez importants pour les anti-PD1 : « 733 essais cliniques en cours, évaluant 15 anti-PD-1 différents et représentant environ 128 000 patients recrutés ». Plus spécifiquement, 83 essais pivots incluant des phases II / III menant ou pouvant mener à une AMM dans différents types de tumeurs et évaluaient 5 anti-PD-1 différents. Ces études concernaient 13 grandes localisations tumorales. Les deux cancers majoritairement ciblés étaient le cancer du poumon et le mélanome avec respectivement 25 et 17 essais. Ce sont les deux indications dans lesquelles les anti-PD-1 ont reçu leurs premières AMM en France. Ces données permettent d'appuyer l'engouement et toute l'activité

clinique autour de cette nouvelle classe thérapeutique. Ces essais cliniques de phase III utilisaient les anti-PD-1 à un stade avancé de la maladie dans 93% des cas (16).

Ceci reflète les stratégies de recherche et de développement des principaux laboratoires pharmaceutiques. Leurs efforts d'innovation se sont essentiellement concentrés sur l'oncologie avec le développement de la médecine personnalisée et de l'immunologie (Figure 1) (8).

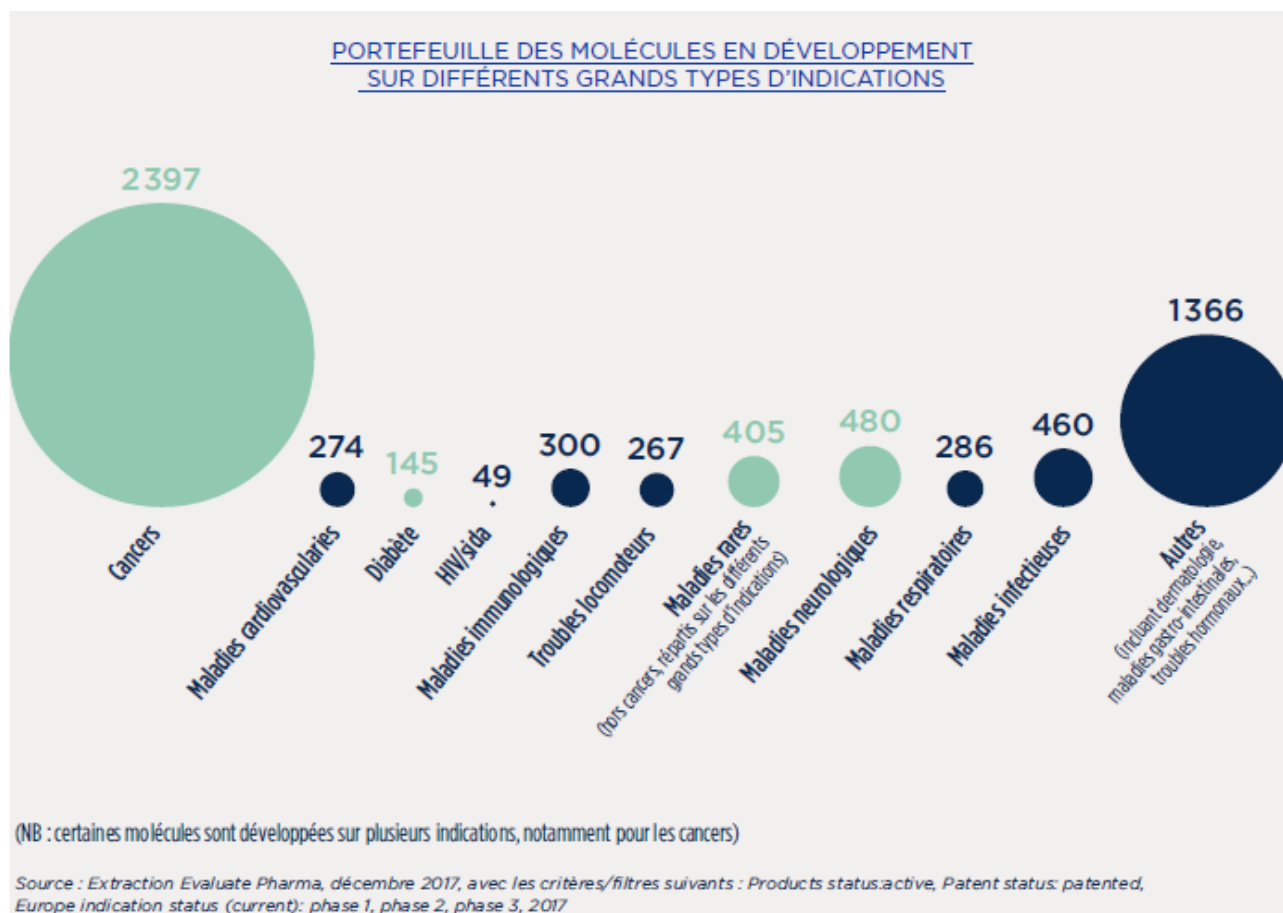


Figure 1 : Développement des molécules par grands types d'indications, selon le rapport sur les progrès thérapeutique, du LEEM (8)

Les priorités des laboratoires pharmaceutiques s'orientent vers les besoins médicaux non couverts ou de façon non satisfaisante. On peut y voir que plus de 6000 médicaments sont en cours de développement.

L'objet de cette thèse va être d'étudier l'avancée thérapeutique représentée par l'immunothérapie dans le domaine du cancer et en particulier des anti-PD1, appliquée au CEC. Ce cancer est en effet particulièrement intéressant dans ce cadre pour les raisons suivantes :

- Des raisons de besoins thérapeutiques : Comme évoqué précédemment, la population dans ce cancer est plutôt âgée avec souvent de nombreuses comorbidités associées (5). Si une grande majorité des patients atteints de CEC va pouvoir bénéficier d'un traitement local relativement satisfaisant et curateur, une proportion grandissante de patients va avoir besoin de traitements systémiques adaptés à une situation plus avancée et probablement palliative. En effet, les toxicités

induites par les chimiothérapies utilisées dans le CEC avancé limitent souvent leurs utilisations pour une efficacité non suffisamment satisfaisante (5). Jusqu'à juin 2019, aucun traitement n'avait obtenu l'AMM dans cette indication.

- Des raisons biologiques : le CEC se révèle être un bon candidat à l'immunothérapie. Ce dernier possède une charge mutationnelle très élevée et une augmentation de sa production de néoantigènes associée à des taux de réponses potentiellement plus élevés à l'immunothérapie (17).
- Des raisons d'actualité thérapeutique : les résultats récents des essais cliniques du cémplimab se sont révélés très prometteurs et ont conduit à une AMM européenne obtenue le 28 juin 2019 par les laboratoires Sanofi et Regeneron (18).

Nous proposons dans ce travail de thèse de réaliser un état des lieux clinique du CEC et de sa prise en charge. Nous évoquerons par la suite la place de l'immunothérapie dans les cancers et plus précisément de son développement dans le CEC avancé. Enfin, nous terminerons ce travail par une analyse de cette nouvelle avancée thérapeutique qui semble être « révolutionnaire » dans cette pathologie au besoin médicale non couvert. La discussion permettra de percevoir le changement de prise en charge dans les mois et années à venir.

Assistons-nous notamment dans le CEC, à une nouvelle révolution thérapeutique dans le cancer, comme celle des chimiothérapies il y a 30 ans ?

II. CEC et prise en charge

II.1. La pathologie

II.1.1. Définition d'un Carcinome Epidermoïde Cutané

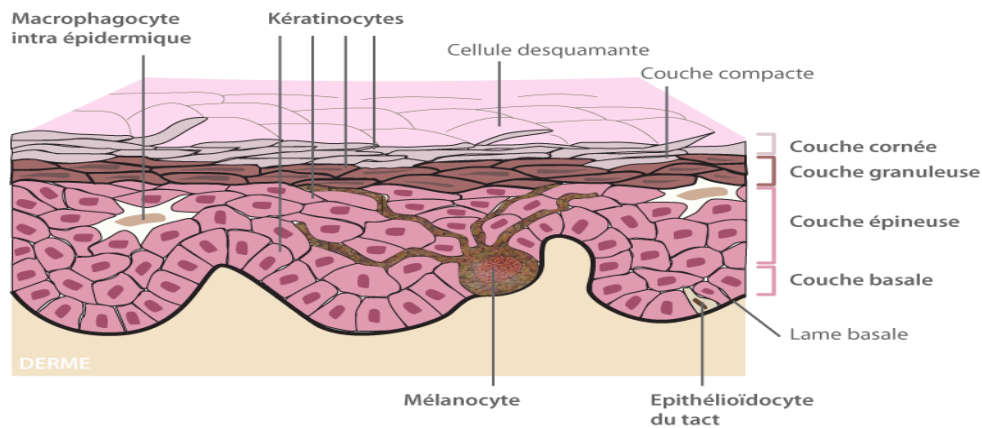
Le CEC a été précédemment défini dans l'introduction comme une tumeur maligne, qui prend son origine dans les cellules squameuses de la peau, appelées kératinocytes (19).

❖ L'organe de la peau

Cette tumeur touche donc l'organe de la peau. Cette dernière recouvre la totalité du corps, elle est constituée de plusieurs couches plus ou moins épaisses (20).

- **L'épiderme** est la couche la plus externe de la peau. C'est un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé. Il est composé lui-même en différentes couches : couche basale, couche épineuse, couche granuleuse et couche cornée de bas vers le haut. Les cellules qui le composent sont à 80% des kératinocytes. C'est de la transformation maligne de ces cellules de l'épiderme que découle les carcinomes. D'autres cellules appelées mélanocytes sont présentes surtout dans la couche basale. Ces dernières sont responsables de la pigmentation de la peau. Enfin, des cellules appelées cellules de Langherans sont également présentes et ont un rôle immunitaire et les cellules de Merkel un rôle neuro-endocrine (Figure 2).
- **Le derme** est la couche intermédiaire de la peau. Elle est plus ou moins épaisse selon les régions du corps (très fines au niveau de la paupière, plus épaisse au niveau des pieds).
- **L'hypoderme** est la couche sous-cutanée composée principalement d'adipocytes. Elle a pour rôle l'isolation de l'organisme, les réserves d'énergie et permet à la peau de glisser sur les différentes sections sous-jacentes (20).

La peau de façon générale possède quatre grandes fonctions de protection, d'homéostasie, d'élimination des déchets du corps et d'aide à la synthèse de vitamine D (20).



Les quatre populations cellulaires de l'épiderme

Figure 2 : Structure et cellules de l'épiderme (21)

Intéressons-nous à la terminologie de chaque mot qui constitue le terme CEC. Les carcinomes sont des tumeurs épithéliales malignes. Elles se développent au niveau des épithéliums de revêtement (peau ou muqueuse) ou des organes pleins (parenchymes). Les épithéliums qui nous intéressent ici sont ceux de type malpighien comme l'épiderme .

Les carcinomes cutanés regroupent deux grands genres : les carcinomes épidermoïdes anciennement appelés carcinomes spinocellulaires et les carcinomes basocellulaires (CBC) (Tableau I). Ces tumeurs sont différentes sur le plan clinique et histologique (22).

Tableau I : Aspect clinique histologique et évolution des deux différents types de carcinome cutanés, adapté selon le cours sur les tumeurs épithéliales du Collège Français des Pathologistes (22)

	Carcinome épidermoïde cutané	Carcinome basocellulaire
Macroscopie	Tumeur ulcéro-végétante, plus ou moins infiltrante	Tumeurs ulcérée
Histopathologie	Tumeur reproduisant la structure d'un épithélium malpighien kératinisé (+ ou – différencié)	Ressemblance avec les cellules basales de l'épiderme, organisation en lobules. Pas de différenciation épidermoïde, ni de maturation de la couche cornée
Evolution	Surtout locale, métastase très peu (3-5% des cas) souvent au niveau ganglionnaire plus rarement à distance	Ne métastase pas, mais extension locale en profondeur et en surface

Les Carcinomes Epidermoïdes Cutanés sont histologiquement semblables aux carcinomes épidermoïdes des muqueuses. Cependant ce sont deux cancers bien distincts. Leurs aspects cliniques et les facteurs de risque associés sont différents. Les carcinomes épidermoïdes des muqueuses concernent les voies aéro-digestives supérieures, les bronches, le col utérin ou encore l'œsophage (22).

II.1.2. Différents stades de la maladie

D'après les recommandations Européennes de 2015, « le Carcinome Epidermoïde Cutané est un cancer de la peau commun caractérisé par la prolifération maligne de kératinocytes épidermiques ». Ce cancer peut provenir d'une peau saine « *de novo* », d'une peau irradiée ou inflammée de façon chronique ou encore d'une lésion précancéreuse (kératose actinique ou maladie de Bowen) » (3). On distingue deux formes de CEC : les CEC « *in situ* » (maladie de Bowen) et les « *formes invasives* » caractérisées par un franchissement de la lame basale qui fait la jonction entre le derme et l'épiderme (3). Selon l'extension de la maladie, on différencie les formes primaires (CEC) plus fréquentes, des formes plus avancées (23) (Figure 3).



Figure 3: Représentation clinique des différents stades d'évolution d'un Carcinome Epidermoïde Cutané, d'après Ratushny *et al*, de 2012 (23)

❖ Les lésions-précancéreuses

La kératose actinique (KA) est une lésion pré-cancéreuse fréquente chez les peaux claires et les surfaces de la peau exposées au soleil (visage, dos, main, cuir chevelu). Les lésions sont croûteuses, généralement de 2 à 6 mm de diamètre, et leur couleur est très proche de celle de la peau saine (Figure 4) (24). Les KA peuvent être isolées en petit nombre mais la plupart des individus développent des kératoses multiples. Ces lésions sont dites dysplasiques (anomalie de développement d'un tissu ou d'un organe survenant au cours de la période embryonnaire) et sont constituées de kératinocytes manifestant des noyaux atypiques qui sont agrandis, irréguliers et hyperchromatiques. Les KA présentent une croissance désorganisée qui perturbe la différenciation et entraîne un épaissement de la couche cornée avec rétention des noyaux (24).

Leur diagnostic est clinique pour la majorité et le choix du traitement est local. Elles n'intéressent pas la totalité de l'épaisseur épidermique et sont accessibles à des traitements physiques (cryothérapie) ou chimiques ciblant les couches superficielles de l'épiderme. La KA peut régresser naturellement, persister ou se transformer en CEC. La transformation vers un CEC est cependant assez faible entre 0,025 et 16% par an pour les lésions individuelles (23).

En revanche, pour les patients ayant des kératoses multiples l'intervalle de risque serait bien plus large, entre 0,15 et 80% (23).



Figure 4 : Représentation clinique de kératoses actiniques multiples du crâne (« champ de cancerisation »), l'une d'entre elles est devenue un carcinome malpighien invasif

Collection du Pr F. GRANGE PU-PH

La maladie de Bowen est un autre type de lésion précurseur et de type hyperplasique (développement anormal d'un tissu, d'un organe par multiplication cellulaire). D'après les recommandations Françaises de 2009 sur les carcinomes spinocellulaires, ces données épidémiologiques sont mal connues en France et ailleurs également. Les recommandations indiquent que le risque d'évolution de ces lésions est très approximatif mais serait de l'ordre de 3 à 5%. La tumeur deviendrait alors ulcéreuse avec ultérieurement un potentiel métastatique plus élevé que la forme commune de CEC (4) (Figure 5).



Figure 5 : Carcinome in situ (maladie de Bowen) de la tempe droite (24)

Cette plaque érythémateuse mesure 3,0 cm sur 3,0 cm de diamètre et présente des bords nettement délimités.

❖ **Le Carcinome Epidermoïde Cutané**

Le carcinome cutané primitif (forme initiale) et non métastatique est la forme la plus communément observée. Cette dernière est habituellement la plus facile à traiter. Elle permettra de classer cette tumeur en fonction de son potentiel de récurrence ou de métastase, selon la classification des facteurs de pronostic clinique et histologique. Les zones les plus courantes du CEC sont toutes les zones de forte exposition au soleil : le visage, le cou, le haut du crâne pour les hommes, les avant-bras, les mains et la face antérieure des jambes, surtout chez les femmes (3,4).

❖ **CEC localement avancé**

Cette forme n'avait pas été clairement définie dans la littérature ou dans les recommandations rédigées par les sociétés savantes du domaine. En 2018, l'article de Hillen et al, définit le carcinome localement avancé comme une forme invasive et non métastatique qui n'est plus éligible à une chirurgie et/ou une radiothérapie à visée curative, sur la base d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Cette définition correspondait à la pratique clinique et aux critères d'inclusion dans les essais cliniques (5).

❖ **CEC métastatique**

D'après les recommandations Européennes de 2015, les formes métastatiques comprennent les atteintes loco-régionales (métastases locales (en transit) et métastases ganglionnaires) souvent traitées par curage ganglionnaire suivi de radiothérapie et enfin les métastases à distance. Ce dernier type de tumeur nécessite une décision thérapeutique prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elles seront prises en charge par chirurgie si accessible ou par radiothérapie mais souvent, une prise en charge par des traitements systémiques est proposée (3).

Ces tumeurs avancées sont dans 85% des cas accompagnées d'atteintes ganglionnaires et seulement 15% sont des métastases à distance. Ces métastases à distance incluent les métastases pulmonaires, hépatiques, cérébrales, de la peau et des os (3).

II.1.3. Place du CEC dans l'ensemble des cancers

À l'échelle mondiale, d'après un communiqué de presse de l'OMS daté de 2018, il y aurait près de 18,1 millions de nouveaux cas de cancer par an. Les cancers les plus fréquents en termes d'incidence seraient les cancers du poumon et du sein (2,1 millions chacun). En revanche, aucune mention sur les cancers cutanés n'y est faite (25). Les données de la littérature quand elles sont disponibles placent les cancers cutanés autres que mélanome parmi les cancers les plus fréquents en termes d'incidence. D'après l'OMS, 2 à 3 millions de cancers cutanés non-mélanome sont enregistrés chaque année dans le monde. Les statistiques sont marquantes car elles annoncent qu'un cancer sur trois est un cancer de la peau et un américain sur cinq présenterait un cancer cutané au cours de sa vie (26). Le CEC pris de manière isolée représenterait un des cancers les plus fréquents dans la population caucasienne (3).

En France le rapport de l'INCa de 2019 ne fait aucune mention aux cancers cutanés, hormis le mélanome. D'après cette analyse basée sur les données de 2018, les cancers sont estimés à 382 000 nouveaux cas par an dans la population française. Les localisations les plus fréquentes sont : la prostate (50 430 nouveaux cas estimés en 2015), devant le cancer du poumon (31 231 cas estimés en 2018) et le cancer colorectal (23 216 cas estimés en 2018) (27). Concernant le CEC, le peu de données épidémiologiques dont nous disposons en France proviennent de registres départementaux. L'estimation de l'incidence du CEC serait de 30/100 000 nouveaux cas par an (4), ce qui ramené à la population actuelle en France (67 millions) équivaldrait à environ 20 000 nouveaux cas par an environ.

II.1.4. Place du CEC au sein des cancers cutanés

Sur le même modèle d'autres cancers d'organe (poumon), les cancers cutanés se divisent en différents groupes. Ils diffèrent tant par leur histologie, leur manifestation clinique, leur fréquence et le pronostic qui leur est associé. Ils se développent en revanche tous au niveau des cellules de la peau (Figure 6).

On distingue :

- Les carcinomes sont des tumeurs épithéliales, appelés aussi cancer de la peau non-mélanocytaire ou cancer de la peau non-mélanome. Ils représentent 90% des tumeurs cutanées. Parmi eux, les carcinomes basocellulaires, qui se développent à partir des kératinocytes des couches basales de l'épiderme, sont les tumeurs cutanées les plus fréquentes. Leur incidence continue d'augmenter ces dernières années. Ils représentent 70% des cancers cutanés, avec en France une incidence de 70/100 000 patients par an. Le CBC est associé à un bon pronostic quand l'exérèse de la tumeur est complète. Ce cancer ne métastase que très peu mais il possède un potentiel invasif local variable mais potentiellement important, pouvant conduire à des délabrements majeurs et parfois létaux (28). Les CEC sont au deuxième rang et représentent 20% des cancers cutanés après le CBC. Ils se développent à partir des kératinocytes des couches plus superficielles de la peau, Dans 90% des cas, ils sont contrôlés par un traitement local, habituellement la chirurgie. Cependant ils ont la capacité d'envahir les ganglions lymphatiques puis de métastaser ou encore de récidiver (3). Ces deux types de tumeurs épithéliales ont longtemps été considérées comme importantes quant à la fréquence, mais jugées de bon pronostic puisque la plupart du temps elles restent locales. Elles ont cependant tendance à récidiver et touchent essentiellement les personnes âgées. L'expérience actuelle des dermatologues français, partagée dans de nombreux pays développés, est celle d'une importante augmentation de la fréquence des formes graves. Le contexte actuel en fait donc un problème de santé publique (3). Il existe d'autres carcinomes de la peau plus rares, de type carcinome annexiel et carcinome neuroendocrine appelé plus communément carcinome de Merkel. Ils représentent moins de 1% de ces cancers (28).
- Les mélanomes sont des cancers qui touchent les cellules pigmentaires de la peau appelées mélanocytes. Ils ne représentent que 10% des tumeurs cutanées (28). Ce sont les seuls cancers cutanés à figurer dans les rapports de données d'incidence au niveau National. Comme les autres cancers de la peau, l'incidence du mélanome a fortement augmenté ces dernières décennies. En 2018, le nombre de nouveaux cas est de 7 886 cas et 1 335 décès par an (27). Ils sont de bons pronostics s'ils sont détectés à temps. Ils sont relativement bien pris en charge par la chirurgie, néanmoins un diagnostic tardif diminue fortement le taux de survie. (Ex : mélanome métastasé survie à 5ans, 15%) (28). En 2015, l'arrivée des anti-PD1 dans le mélanome avancé, suivant de peu celle

des thérapies ciblées mais non restreinte l'absence fréquente d'une mutation cible, à contribuer à améliorer largement le pronostic de ces patients, avec en particulier l'obtention de réponses durables, suggérant la possibilité de réelles guérisons (8).

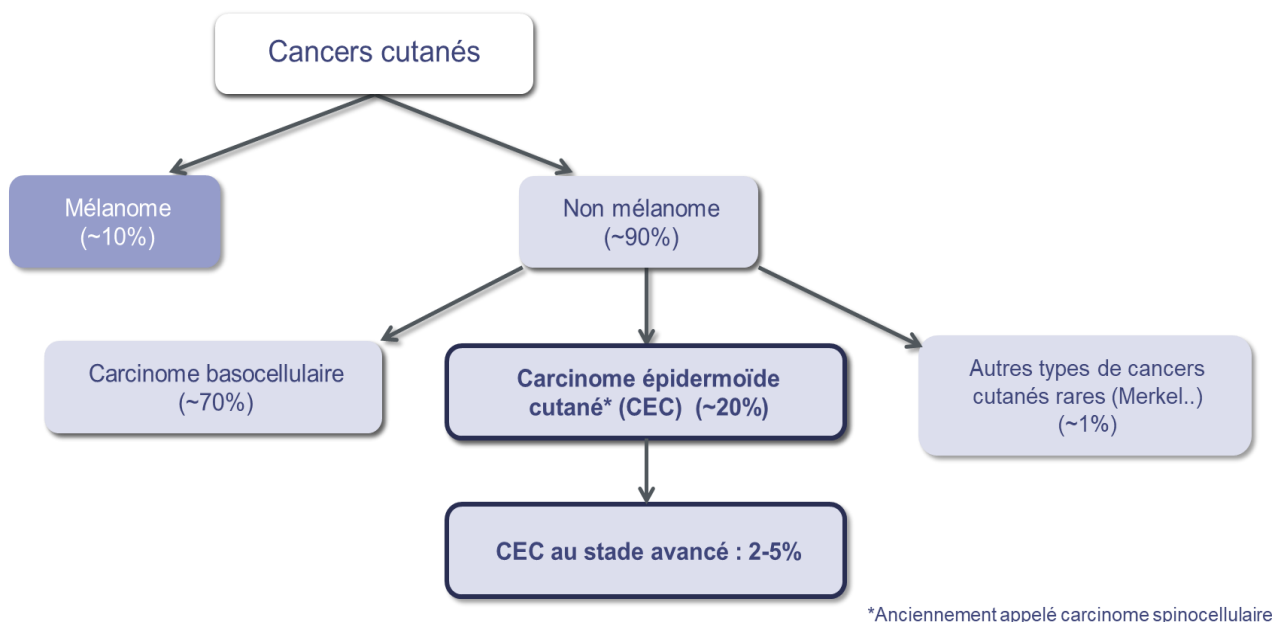


Figure 6 : Place du CEC au sein des cancers cutanés, adapté selon les données de l'INCa sur les cancers cutanés (4,28)

II.1.5. Données épidémiologiques du CEC

Dans le monde, très peu de données épidémiologiques existent sur les cancers cutanés non-mélanomes et quand celles-ci sont disponibles elles ont déjà plusieurs années. En 2020, il n'existe pas de registres nationaux systématisés qui permettraient d'obtenir des données solides sur cette population et encore plus sur le CEC. La difficulté d'obtenir des données précises d'incidence est en majeure partie liée au manque de cohérence des pratiques d'enregistrement du CEC dans les pays. L'incidence élevée et le faible taux mortalité contribuent au fait que les registres du cancer ne fournissent pas de données fiables. Ces registres n'inscrivent souvent que le premier diagnostic quand celui-ci est comptabilisé. Compte tenu de l'absence de données fiables, l'importance du CEC est largement sous-estimée alors que cette maladie représente un véritable problème de Santé publique (29).

Nous savons aujourd'hui que le vieillissement de la population et l'exposition chronique au soleil sont les principaux facteurs de risques responsables du CEC. Ils sont fortement corrélés à l'augmentation du taux d'incidence (3). Il est donc intéressant de regarder ces données d'incidence et celle de la mortalité par zones géographiques (Etats-Unis, Europe et France).

Aux États-Unis, un million de nouveaux cas de CEC sont diagnostiqués chaque année. Le nombre de décès est estimé environ à 15 000 cas par an, soit deux fois plus que le nombre de décès par mélanome qui lui est d'environ 7 320 par an (1). En 2012, une variation importante du taux d'incidence chez l'homme uniquement, en fonction de la zone géographique avec : 46,3 à 134,5 cas pour 100 000 personnes et par année pour les zones latitudes Nord, et 232,2 à 497,1 cas pour 100 000 personnes et par année pour les zones en latitude Sud (3).

En Europe, les taux d'incidence pour 100 000 patients ont été reportés entre 1978-2007 pour le Royaume-Unis (31,7 cas pour 100 000 personnes et par année), la Suisse (28,9 cas pour 100 000 personnes et par année) et la Croatie (8,9 cas pour 100 000 personnes et par année). Une étude des Pays-Bas publiée 2012, estime le taux Européen Standardisé entre 22,2 à 35,4 cas pour 100 000 habitants de sexe masculin et de 7,9 à 20,5 cas pour 100 000 habitants de sexe féminin entre 1989 et 2008 (3). Entre 2013 et 2015 une base de données nationale au Royaume-Uni a identifié 1 566 cas de patients métastatiques. Un très mauvais pronostic était associé car 93% des métastases étaient développées avec un taux de survie de 49% à 3 ans (17).

La France comme les autres pays, ne dispose pas de données systématiquement recueillies dans des registres Nationaux. Cependant, les dernières recommandations françaises datant de 2009, indiquent que deux départements le Doubs (depuis 1983) et Haut-Rhin (depuis 1991) ont systématiquement recueilli les données d'incidence du CEC. Dans ces deux départements, les taux d'incidence sont plus élevés chez l'homme que chez la femme (ratio de 2 : 1). Si nous regroupons les données nous observons une augmentation du taux d'incidence d'environ 15 à 30% chez l'homme et 5 à 15% chez la femme sur les périodes considérées. En 2001, une étude prospective en Champagne-Ardenne a estimé l'incidence du CEC brute à 30/100 000 dans la population générale soit 20 000 nouveaux cas selon l'estimation ci-dessus (4).

À l'inverse des stades plus précoces, le CEC au stade avancé est relativement rare. Les données de la littérature estiment approximativement le taux de patients au stade avancé entre 2 à 5% par an (3,4,17). Ramené à la population générale française, approximativement 1000 nouveaux patients par an seraient donc atteints d'un CEC au stade avancé.

II.1.6. Principaux facteurs de risque

D'après l'OMS, « un facteur de risque est tout attribut caractéristique ou d'exposition qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme » (3). On distingue deux grands types de facteurs de risque (30) :

- Les facteurs liés à l'environnement, tel que le climat, les substances toxiques, le tabac ect, L'exposition aux rayons UV (naturelle ou artificielle) de façon chronique est le facteur de risque principal du CEC (3).
- Les facteurs de risque intrinsèques, c'est-à-dire liés à l'individu, à sa génétique, ses prédispositions, ses comorbidités associées. L'âge élevé et le sexe masculin sont les facteurs individuels les plus importants dans le CEC (3).

Les recommandations européennes de 2015 abordaient les principaux facteurs de risque, voici un tableau de synthèse résumant les données (Tableau II)

Tableau II : Les principaux facteurs de risque du CEC, adapté des recommandations européennes de 2015 (3)

Types de facteurs	Description
Facteurs environnementaux	
L'exposition aux rayons UV	Le facteur principal est l'exposition chronique aux rayons du soleil. Quand la protéine P53 qui est un gène suppresseur de tumeur subit une mutation, la protéine devient non fonctionnelle et les cellules (les kératinocytes) dont l'ADN est endommagé dans le CEC pourront se développer (3). L'exposition peut-être plus ou moins importante en fonction de la localisation géographique (zones de fort ensoleillement comme le sud des Etats-Unis, l'Australie) (3). En fonction du mode de vie (vacances dans des zones balnéaire, habitudes vestimentaires, absence de protections solaires, exposition aux rayons artificiels dans les cabines à UV) L'activité professionnelle (métiers d'extérieurs comme l'agriculture, la pêche, ect.) (31).
Substances toxiques / chimiques	Substances chimiques toxiques, les hydrocarbures, le goudron (31).
Tabac	Risque de CEC 2* plus élevé, possibilité de CEC sur les lèvres ou atteinte des muqueuses (31).
Facteurs intrinsèques	
L'âge	L'âge avancé, très peu de personnes développent un CEC en dessous de 45 ans âge au moyen au diagnostic 76 ans (3,4).
Le genre	Majorité d'hommes (sexe ratio de 2 :1).
L'origine ethnique	Population caucasienne plus à risque (4).
Le phototype	Phototype I et II, roux aux yeux clairs, peau blanche qui ne bronze pas et rougit à la suite d'une exposition (3).
Les atteintes génétiques (genodermatoses)	- <i>L'albinisme</i> maladie autosomique récessive caractérisé par l'absence de pigments mélanique des mélanocytes (3). - <i>Xeroderma pigmentosum</i> , maladie autosomique récessive, caractérisée par une altération du système de réparation de l'ADN entraînant une sensibilité extrême aux ultraviolets et induisant des lésions cutanées et oculaires, avec fréquente apparition de CECs multiples dès les 1ères années de vie (3).
Le statut immunodéprimé	Patients immunodéprimés (HPV, VIH), patients greffés ou avec une maladie auto-immune ont une augmentation du risque de 100 à 250 fois de développer un CEC et de métastaser (17).

La classification de Fitzpatrick décrit 6 phototypes en tenant compte de ces critères (tableau III) :

Tableau III : Classification des phénotypes de la peau (I - VI) de Fitzpatrick (32)

Phototype	Couleur de la peau	Couleur des yeux	Couleur des cheveux	Réaction à la suite d'une exposition au soleil
1	Très claire	Bleu, verts	Blond, roux	Brûle toujours, ne bronze jamais
2	Très claire	Bleu, verts	Blonds, châtain clair	Brûle toujours, bronze difficilement
3	Claire	Clairs ou marrons	Blonds, châtain	Brûle parfois, mais bronze progressivement
4	Mâte	Foncés	Châtain foncé, brun	Brûle rarement, bronze facilement
5	Foncée	Foncés	Bruns, noirs	Bronze facilement
6	Noire	Noirs	Noirs	N'a jamais de brûlure, bronze vraiment facilement

**Le phototype permet de classer des sujets en fonction de la couleur de leur peau, des cheveux et des yeux, de la capacité à bronzer et à prendre des coups de soleil. Plus le phototype est faible (phototype I ou II), plus le sujet est sensible aux effets du soleil et plus il devra se protéger.*

II.2. Le diagnostic

II.2.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique peut-être posé par le médecin généraliste pour une lésion primitive. Toute lésion suspecte doit être signalée à un dermatologue pour une analyse plus détaillée. Un examen complet du corps, à la recherche d'autres cancers cutanés ou de métastases en transit, doit être fait. En effet les métastases en transit sont souvent visibles à l'œil nu ou palpables et peuvent être détectées. Par ailleurs, une palpation ganglionnaire est requise pour rechercher tout signe d'envahissement ganglionnaire (29).

Lors du diagnostic d'un CEC primitif, une description de la lésion et un enregistrement des symptômes doivent être effectués. La mesure du diamètre de la lésion est nécessaire avant la biopsie et chirurgie. Le dernier paramètre est vraiment important pour classer et évaluer le stade d'avancement de la tumeur. Des photographies de la peau sont fortement recommandées (29).

Le carcinome peut survenir sur peau saine ou une lésion pré-cancéreuse (kératose actinique). Il se manifeste dans les zones du corps exposées au soleil. Selon les stades d'évolution décrits précédemment le CEC peut se manifester de différentes manières (29) :

- **Lésions pré-cancéreuses**, les kératoses actiniques sont des lésions kératosiques non infiltrantes. Elles forment des plaques ou des papules brunes ou grisâtres ou de la couleur de la peau, râpant sous le doigt. (aspect écailleux, rugueux au toucher) (29) .
- Les **CEC *in situ*** ou Bowen sont des lésions rosées ou hyperkératosiques pouvant ressembler à une lésion inflammatoire (eczéma, psoriasis), mais fixes. Ces lésions sont parfois difficilement différenciables des KA (29).
- Les **CEC primitifs** sont la forme la plus commune du CEC. Ils se manifestent par des lésions ulcéro-bourgeonnantes, infiltrées, verruqueuses. Selon leur degré de différenciation ils sont plus ou moins faciles à diagnostiquer. La forme très différenciée est hyperkératosique, verruqueuse et plus ou moins avec un aspect de cratère. La forme indifférenciée non kératosique est une lésion rosée et ulcérate. Cette dernière peut être confondue avec une certaine forme de mélanome (notamment le mélanome achromique) ou le carcinome de Merkel (29).
- Les **CEC métastatiques** qui sont les formes les plus évoluées peuvent se manifester par des métastases ganglionnaires, en transit ou à distance. Des examens d'imageries complémentaires seront nécessaires pour poser le diagnostic en plus de l'examen clinique (29). En règle, les métastases à distance ne surviennent qu'après envahissement préalable du relais ganglionnaire régional.

II.2.2. Diagnostic différentiel

Le dermatoscope est une méthode non invasive moins utilisée en pratique. Cet outil permet d'examiner la lésion de façon plus précise. Il permet de visualiser les vaisseaux pouvant former des glomérules et de mieux distinguer les formes différenciées et indifférenciées (29).

La tomographie en cohérence optique (TCO) est une méthode d'imagerie médicale, très peu utilisée en routine (limite de la pénétration de son laser). Elle peut néanmoins aider à différencier les CEC des CBC et les CEC *in situ/invasif* (29).

La microscopie confocale *in vivo* est une méthode d'imagerie médicale utile au diagnostic des formes précoces (maladie de Bowen, CECs superficiels ou micro-invasifs), susceptible parfois de remplacer des biopsies, mais elle est peu contributive dans les formes hyperkératosiques qui limitent la visibilité de la couche épidermique sous-jacente.

II.2.3. Diagnostic histologique

L'examen histologique réalisé par l'anatomopathologiste est considéré comme l'examen formel permettant de confirmer le diagnostic d'un CEC. Il est indispensable aussi pour différencier les formes *in situ* des formes invasives. L'histologie joue également un rôle important dans l'identification des différents sous-types et de leurs sévérités ce qui permettra de classer les CEC en deux groupes ; bas risque et haut risque de récurrence/métastatique (34). Les paramètres suivants seront analysés dans le compte rendu pour poser le pronostic de la tumeur (Figure 7) (3) :

- La taille de la tumeur,
- Le degré de différenciation (les tumeurs bien différenciées ont un faible risque métastatique et celles indifférenciées sont plus agressives),
- La profondeur de l'invasion tumorale (Niveau de Clark V étant le plus agressif),
- Le niveau d'épaisseur de la tumeur,
- Les sous -types histologiques (desmoplastique, acantholytique et adénoquameux sont associés à un risque de récidiver ou métastaser plus élevé),
- L'évaluation des marges chirurgicales,
- L'atteinte péri-nerveuse,
- Les embolies lymphatiques,
- Qualité des marges chirurgicales lors de l'exérèse,

HISTOPATHOLOGIC REPORT		
Histologic subtype:	<input type="checkbox"/> Common <input type="checkbox"/> Verrucous <input type="checkbox"/> Desmoplastic <input type="checkbox"/> Acantholytic	<input type="checkbox"/> Adenosquamous <input type="checkbox"/> Basosquamous <input type="checkbox"/> Other:
Histological grade	<input type="checkbox"/> Well differentiated <input type="checkbox"/> Moderately differentiated <input type="checkbox"/> Poorly differentiated <input type="checkbox"/> Undifferentiated	
Maximum tumour thicknessmm	
Clark level	<input type="checkbox"/> <IV (above subcutaneous fat) <input type="checkbox"/> >IV(below subcutaneous fat)	
Perineural invasion	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	
Lymphatic/vascular invasion	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	
Complete excision:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Minimum lateral margin:mm	
Minimum deep margin:mm	

Figure 7 : Rapport histologique des CEC lors du diagnostic issu des recommandations Européennes du CEC de 2015 (3)

Pour illustrer le propos, voici un exemple de coupe histologique d'un CEC bien différencié formant des globes de kératinocytes et infiltrant la membrane basale pour s'étendre plus en profondeur au niveau du derme (Figure 8) (35).

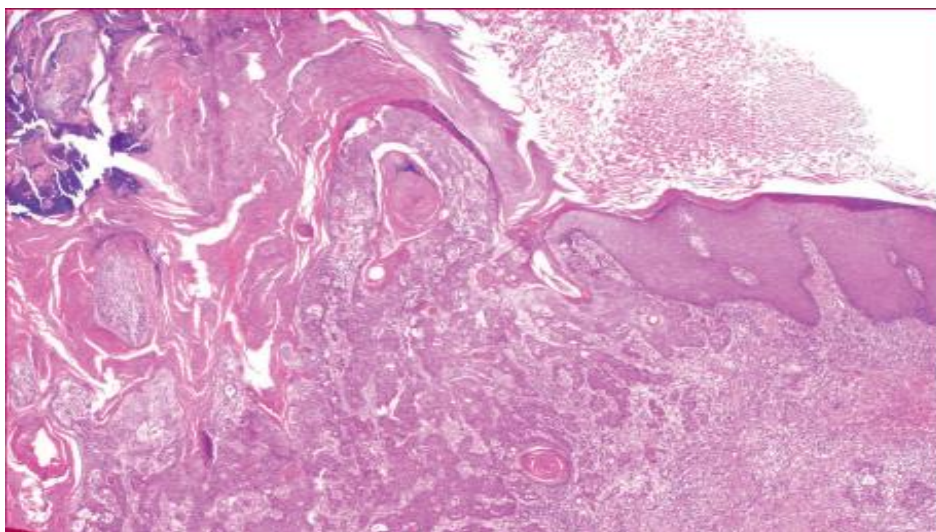


Figure 8 : Exemple de coupe histologique d'une forme de CEC invasif (35)

Dans la pratique clinique quotidienne, le diagnostic clinique associé à la confirmation histologique vont permettre de grader la tumeur et d'associer le traitement en fonction de sa sévérité (34).

II.3. Le pronostic

II.3.1. Facteurs de mauvais pronostic

Lors du premier diagnostic d'une tumeur, des facteurs cliniques et histologiques sont identifiés et associés à un bon ou mauvais pronostic de la tumeur. Les facteurs incluent la localisation et taille de la tumeur, son sous-type histologique, son degré de différenciation et d'invasion, son épaisseur, son invasion péri-nerveuse et le statut immunitaire du patient. D'après les recommandations Françaises de 2009, la détermination de ces facteurs permettra de considérer les patients comme ayant des CEC à haut ou bas risque de récurrence et/ou de métastases (Tableau IV). Néanmoins la population définie comme étant à haut risque est très hétérogène puisqu'un seul de ces facteurs suffit pour être inclus dans ce groupe de patient. Le pronostic associé à la tumeur est important puisqu'il va avoir un impact sur la prise en charge chirurgicale du patients et son suivi (4).

Tableau IV : Facteurs pronostiques associés au CEC primaire à haut ou bas risque de récurrence ou de métastases, selon les recommandations françaises du CEC de 2009 (4)

Critères	Groupe 1 : Bas risque	Groupe 2 : Haut risque
Cliniques		
Primitif vs récurrence	Primitif	Récurrence
Degré d'infiltration clinique	Absence	Adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	<10 mm en Zone R+** <20 mm en zone R-*	≥10 mm en Zone R+** ≥20 mm en zone R-*
Anatomo-pathologiques		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Très différencié	Moyennement ou indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme	CEC desmoplastique, muco-épidermoïde, acantholytique
Profondeur (niveau de Clark)	< 3 mm	≥ 3 mm

**Zone à risque significatif (R+) : les zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe paupières), les zones non insolées (périnée, sacrum, plantes des pieds, ongles) ou sur radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation chronique, ulcères chroniques.

*Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres (zones photo-exposées).

II.3.2. Classification TNM et stadification associée

Le stade TNM s'établit lors du diagnostic du patient. Il va permettre d'évaluer le degré de sévérité de l'atteinte tumorale ainsi que la prise en charge adaptée (4). Cette dernière sera discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les formes à haut risque ou patients de stade avancé (Stade III ou IV) (5).

Dans les recommandations Françaises de 2009, il était mentionné que la classification commune des tumeurs n'était pas adaptée au CEC : « La classification TNM développée par l'AJCC/IUAC/UICC*, commune à tous les cancers cutanés hors mélanome, n'est pas adaptée au CEC. Elle ne prend pas en compte de multiples critères pronostiques identifiés dans la littérature » (4).

La classification proposée dans le CEC est basée sur les systèmes TNM récents de UICC (2009) / l'AJCC (2010). Ces systèmes de classification ne sont pas non plus optimaux puisqu'ils ont été développés pour les cancers de la tête et du cou qui sont des tumeurs différentes quant à leur agressivité. De plus, dans la classification TNM/UICC certains stades ont été définis avec une significativité variable, exemple T1 bas risque diamètre horizontale de la tumeur < 2cm et T2 haut risque >2cm. Elle classe les atteintes ganglionnaires en 3 groupes (N1,N2,N3), comprenant seulement les paramètres de la taille et du nombre de ganglions affectés. La classification AJCC a donc défini des stades plus précis dans le bas risque et le haut risque. Elle considère également la différenciation histologique, le diamètre de la tumeur, l'invasion péri-nerveuse mais aussi sous-cutanée des tissus. Cette classification catégorise également les atteintes ganglionnaires en 5 groupes (N1, N2a, N2b, N2c, N3) basée sur le nombre de ganglions touchés (un ou plusieurs), la localisation (homolatérale ou controlatérale) et la taille du ganglion (≤ 3 cm, 3-6cm) (Tableau V et Tableau VI) (4).

Les systèmes de classification classent les cas de cancer selon trois paramètres :

- **T** : Taille, localisation et profondeur de la tumeur primitive
- **N** : Atteinte des ganglions lymphatiques
- **M** : Présence ou absence de métastases.

Tableau V : Classification TNM des CEC invasifs basée sur UICC (2009/2010) issue des recommandations Européennes de 2015 (3)

Stade T	Description
T- Tumeur primitive	
T1	Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm dans la plus grande dimension
T3	Profondeur de la tumeur (muscles squelettiques, cartilage, os)
T4	Invasion de la base du crâne ou de la colonne vertébrale
N- Atteinte régionale ganglionnaire	
Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions ganglionnaires régionales
N1	Métastase ganglionnaire unique avec un diamètre maximum de < 3 cm
N2	Métastase ganglionnaire unique avec un diamètre maximum de > 3cm jusqu'à 6 cm, multiple atteinte ganglionnaire, dont le diamètre maximum ≤ 6cm
N3	Métastase ganglionnaire > 6 cm
M- Métastases à distance	
M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastase à distance

Cette classification exclue la paupière, le pénis et la vulve

Tableau VI : Classification TNM des CEC invasifs basée sur AJCC (2010) issue des recommandations Européennes de 2015 (3)

Stade	Description
T- Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T ₀	Aucune évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension avec + 0-1 facteur de haut risque
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est ≤ 2 cm avec +2-5 facteurs de haut risque ou tumeur > 2cm dans sa plus grande dimension
T3	Invasion des os de la face et du crâne
T4	Invasion du squelette osseux ou de la base du crâne
N- Atteinte régionale ganglionnaire	
Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions ganglionnaires régionales
N1	Métastase ganglionnaire homolatérale unique ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
N2	Métastase homolatérale ganglionnaire unique > 3cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2a	Métastases homolatérales multiples avec un diamètre > 3cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales multiples ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N3	Métastase ganglionnaire > 6 cm dans sa plus grande dimension
M- Métastases à distance	
M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastase à distance

Cette classification exclue la paupière, le pénis et la vulve

L'AJCC propose une stadification en 4 stades différents en fonction du TNM. Les tumeurs sont d'emblées de stade III dès qu'elles ont un T>2, ou un N+ < 3 cm. De la même façon, elles sont de stade IV dès qu'il y a des métastases ganglionnaires > 3 cm, ou un envahissement osseux sous-jacent ou des métastases à distance (M1) quel que soit le T ou le N (Tableau VII).

Tableau VII : Stadification AJCC (Stade I - IV) en fonction du TNM, issue des recommandations Européennes de 2015 (3)

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IVa	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Quel que soit N	M0
Stade IVb	Quel que soit T	Quel que soit N	M1

II.3.3. Examens complémentaires

En cas d'atteinte ganglionnaire incertaine une échographie des ganglions lymphatiques est fortement recommandée, en particulier dans les tumeurs à haut risque. En cas de suspicion clinique ou de résultats positifs à l'imagerie une confirmation histologique doit être effectuée (3,4).

En cas de tumeurs infiltrantes avec atteintes des structures profondes (tissus mous et os) des examens d'imageries complémentaires tels que les scanners ou IRM sont requis pour évaluer le degré d'envahissement profond qui conditionne le caractère résécable ou non de la tumeur (3,4).

II.3.4. Dans la pratique, prise en charge sous-optimale (Deilhaes *et al*, 2019) (2)

Le département de dermatologie du CHU de Toulouse a publié une étude rétrospective, monocentrique, de 109 patients atteints de CEC avancé. L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs épidémiologiques associés au CEC avancé. Sur une période de 3 ans, de janvier 2012 à décembre 2015, 1 622 cas ont été identifiés lors de réunions de concertation pluridisciplinaires. Cent-neuf patients ont été retenus quand ils étaient non éligibles à une chirurgie simple ou avec présence de métastases. Le sex-ratio (H / F) était de 2 :1, l'âge médian était de 83 ans, soit des patients plus âgés que dans les autres études. Les lésions étaient principalement localisées au niveau de la tête et du cou dans plus de 70% des cas. Les patients venaient d'un milieu rural (33%) semi-rural (42%) ou urbain (25%). Les patients étaient pour les trois quarts dans un bon état général (ECOG=1) bien que 60% avaient des atteintes cardio-vasculaires, 18% étaient immunodéprimés et 9% greffés d'organes. Seul 14% des patients ont eu une prise en charge correcte, avec un défaut de procédure pour 41% des patients.

Les auteurs pensent qu'il y a globalement une prise en charge sous-optimale du patient, notamment un manque d'efficacité dans la caractérisation du CEC et de son diagnostic mais également de sa prise en charge thérapeutique (Figure 9).

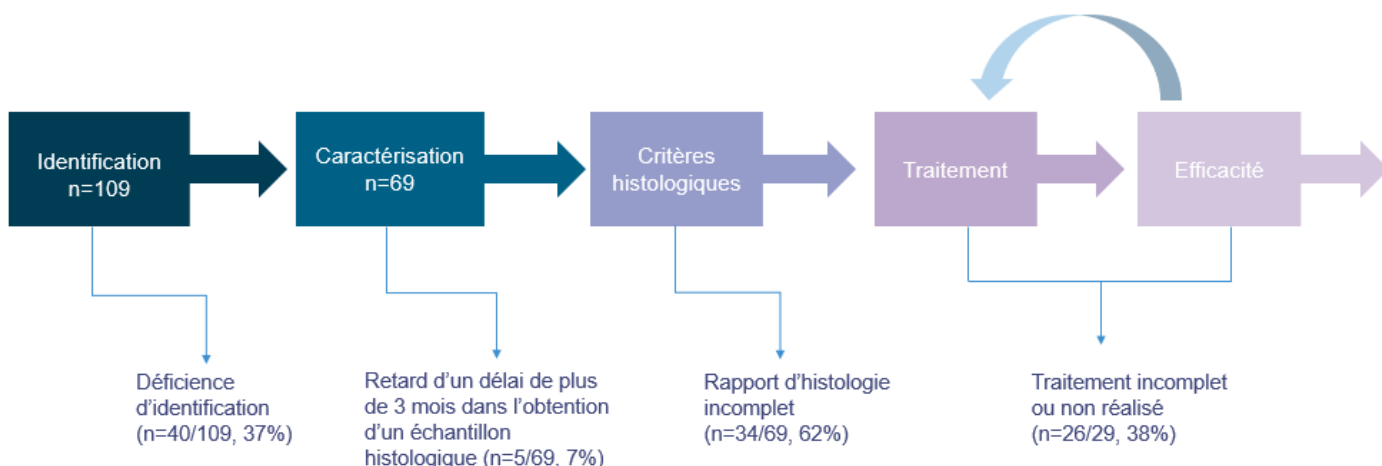


Figure 9 : Distribution des déficiences de la prise en charge initiale des cas de CEC, adapté de l'étude de Deilhaes *et al*, (2)

L'étude permet de prouver qu'une large majorité de patients ont une prise en charge initiale sous-optimale de leur tumeur primaire. Le passage à un stade avancé ne résulte de l'agressivité de la tumeur que dans 35% des cas (dans les conditions de bonne prise en charge théoriques). Ce qui signifie que le pronostic est fortement lié aussi à la prise en charge initiale. Il a été relevé également un manque d'accès à « l'expertise dermatologique » qui conduirait à une sous-estimation de l'agressivité des CEC et/ou de la prise en charge médicamenteuse (2).

En 2019, la France connaît une baisse régulière du nombre de dermatologues conventionnés, avec un nombre de 3 341. Elle a perdu plus de 10% de ses effectifs en 10 ans, avec pas moins de 5 dermatologues pour 100 000 habitants et une proportion de 1,3 pour 100 000 habitants dans les zones rurales. Dans certains départements les dermatologues n'acceptent plus de nouveaux patients et dans beaucoup de zones rurales (la Creuse, l'Ariège, la Meuse) le délai d'obtention d'un rendez-vous est supérieur à 100 jours (37). Ce sous-effectif pourrait expliquer le manque d'expertise et la difficulté de l'accès au soin de qualité.

II.4. Les traitements disponibles dans le CEC

Nous aborderons uniquement la prise en charge des CEC invasifs, caractérisés par un franchissement de lame basale et un envahissement du derme quelle que soit la profondeur de l'invasion (4). L'immunothérapie n'intervient pas dans la prise en charge des CEC *in situ* à faible risque. Ces derniers ont un taux de guérison élevé grâce aux traitements à visée locale (cryothérapie, curetage-électrocoagulation, Fluorouracile (5-FU), photothérapie dynamique (PDT) (4). L'intérêt de ce paragraphe est de se focaliser sur les thérapies systémiques et les associations utilisées en pratique clinique pour les stades avancés (localement avancé, métastases ganglionnaires et à distance) avant l'émergence des anti-PD1 dans le CEC. Nous évoquerons néanmoins le traitement curatif de référence des CEC de forme commune (haut risque et bas risque), par la chirurgie +/- la radiothérapie, afin d'en comprendre également les limites et la nécessité de passer dans certains cas à un traitement systémique à la suite d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (5).

II.4.1. Généralités sur la prise en charge thérapeutique du CEC

Les traitements en fonction des stades sont les suivants :

❖ **Au stade localisé**

Lorsqu'un patient est pris en charge pour un CEC primaire, l'objectif va être l'ablation complète de la tumeur par la chirurgie. Les modalités de traitements vont ensuite se définir en fonction du stade de la maladie et du risque pour le patient de récidiver ou de métastaser, comme défini dans la classification évolutive des CEC à haut-risque et bas-risque (4).

La radiothérapie est proposée en monothérapie lorsque le patient n'est plus éligible à la chirurgie, ou en adjuvant pour éviter le risque de récurrence à la suite d'une opération incomplète ou faisant persister un haut risque de récurrence locale. Elle peut être utilisée en association d'une chimiothérapie ou d'un anti-EGFR (3).

❖ **Au stade avancé**

La chimiothérapie a été utilisée dans le CEC à la suite de ses AMM dans d'autres cancers. Peu de données sont disponibles dans le CEC. Les essais sont hétérogènes et restreints en termes d'effectifs et de données d'efficacité recueillies. De nombreuses associations de chimiothérapies ont été testées dans le traitement du CEC (6). Cependant, la toxicité associée aux chimiothérapies n'est pas négligeable, surtout quand on regarde le profil des patients atteints de CEC avancé (âge et comorbidités associés) (3,5). Les chimiothérapies de référence sont des monothérapies ou des associations à base de sels de platine (3).

L'utilisation des anti-EGFR dans le traitement des CEC, a été transposée de l'AMM dans les cancers épidermoïdes. Ces thérapies ciblées n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'essais dans le CEC avancé. De plus, les essais étaient hétérogènes et incluaient un nombre restreint de patients (6). La plupart d'entre eux concernaient le cetuximab en monothérapie ou en association avec la radiothérapie ou la chimiothérapie.

Récemment l'émergence des anti-PD1 dans le CEC offre une nouvelle option thérapeutique pour les patients au stade avancé. Nous développerons l'intérêt de cette nouvelle option thérapeutique dans la troisième partie de ce travail.

II.4.2. Chirurgie, traitement curatif de référence

❖ Intérêts et objectifs

La chirurgie reste malgré les innovations thérapeutiques, le traitement de référence dans la plupart des cancers. D'après les recommandations Européennes de 2015, elle est aussi le traitement de première intention du CEC au stade localisé. L'objectif principal de cette technique est l'exérèse complète de la tumeur en garantissant des marges chirurgicales saines (R_0). Un contrôle local de la maladie est observé dans 90% des cas et un bon pronostic est associé à l'intervention (3).

Cependant dans 70% des cas, les CEC se localisent au niveau de la tête et du cou (3). Les zones d'ablation du CEC peuvent donc toucher des localisations sensibles fonctionnellement comme la bouche, le nez, les yeux et les oreilles. L'objectif juste après la survie du patient sera de limiter l'atteinte de ces zones, mais également de minimiser le préjudice esthétique ou fonctionnel à la suite à ces interventions qui peuvent s'avérer très mutilantes (3). Souvent une chirurgie réparatrice est à prévoir pour reconstruire les zones endommagées. La reconstruction peut avoir lieu uniquement après une confirmation de marges histologiques saines. Ces interventions doivent être réalisées par des chirurgiens possédant une expertise appropriée, tels que les dermato-chirurgiens, chirurgiens plasticiens ou chirurgiens des cancers ORL. Il existe deux modalités opératoires : la chirurgie standard et la chirurgie de Mohs (3).

❖ La chirurgie standard

Lors d'un mode opératoire standard, le chirurgien va chercher à évaluer les marges de sécurité clinique en amont de l'opération puis réaliser un contrôle histologique de ces marges en post-opératoire. Les marges sont là pour établir un pronostic fiable de l'évolution du cancer et limiter le risque de récurrence locale et/ou de métastases. Si elles sont positives, des cellules tumorales sont persistantes et donc un risque de récurrence est important. À l'inverse, si elles sont négatives c'est que la tumeur a été réséquée en totalité et que les tissus périphériques sont sains. En revanche cela ne prévient pas à 100% le risque de récurrence. Les marges sont établies en fonction de l'agressivité de la tumeur et des facteurs de risques présentés dans la classification du CEC primaire en haut risque ou bas risque de récurrence et de métastase. Un facteur clinique important à prendre en compte est la taille de la tumeur (> 2cm) et un facteur histologique est l'épaisseur (> 6mm). Cependant, le groupe « à haut risque » est très hétérogène, et d'autres facteurs cliniques ou histologiques sont essentiels à prendre en compte, comme l'immunosuppression ou l'invasion des tissus sous-jacents qui peuvent encore majorer considérablement ce risque (Tableau VIII) (3).

Tableau VIII : Facteurs de risque pronostique et évaluation des marges, d'après les recommandations Européennes de 2015 (3)

Prognostic risk factors in primary cutaneous squamous cell carcinoma.

	Tumour diameter	Location	Depth/level of invasion	Histologic features	Surgical margins	Immune status
Low risk	Less than 2 cm	Sun exposed sites (except ear/lip)	Less than 6 mm/ invasion above subcutaneous fat	Well-differentiated Common variant or verrucous	Clear	Immuno-competent
High risk	More than 2 cm	Ear/lip Non-sun exposed sites (sole of foot) SCC arising in radiation sites, scars, burns or chronic inflammatory conditions Recurrent SCCs	More than 6 mm/ invasion beyond subcutaneous fat	Moderately, or poorly differentiated grade Acantholytic, spindle, or desmoplastic subtype Perineural invasion	Incomplete excision	Immunosuppressed (organ transplant recipients, chronic immunosuppressive disease or treatment)

Les experts préconisent des marges chirurgicales en fonction de la profondeur verticale de la tumeur. Une marge de minimum 5mm doit être réalisée pour les tumeurs à bas-risque et ayant une épaisseur verticale de 6mm et aucun facteur de haut risque. Pour les tumeurs ≤ 6 mm de profondeur avec des facteurs de haut risque associés une extension des marges de 10mm voir plus est recommandée (Tableau IX). Des marges profondes impliquant l'hypoderme doivent être effectuées à condition de respecter les aponévroses, le périoste ou le périchondre s'ils ne sont pas envahis par la tumeur (3).

Tableau IX : Tableau des recommandations des marges chirurgicales en fonction de l'épaisseur verticale issu des Guidelines Européennes de 2015 (3)

Recommended excisional margins on the basis of vertical tumour thickness of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC).

Level of risk	Tumour characteristics	Metastatic rates	Excisional margins, European Dermatology Forum (EDF)–European Association of Dermato-Oncology (EADO)–European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations
Minimal risk	Vertical tumour thickness ≤ 2 mm	0%	5 mm
Low risk*	Vertical tumour thickness 2.01–6 mm	4%	5 or 10 mm (depending on additional risk factors)
High risk	Vertical tumour thickness > 6 mm	16%	10 mm

* Should be managed as high risk tumours when combined with additional unfavourable prognostic factors, such as >2.0 cm in clinical diameter, high histological grade and localisation on ear or lip, perineural invasion, recurrence and immunosuppression.

Une radiothérapie per-opératoire (durant l'intervention) ou post-opératoire (adjuvante) doit être considérée si la résection complète de la tumeur n'est pas réalisable (3).

❖ La chirurgie de Mohs

La chirurgie micrographique de Mohs est une technique opératoire réalisée sous anesthésie locale. L'exérèse tumorale se fait par couches horizontales successives parfaitement repérées (d'où le terme micrographique) jusqu'à l'obtention d'un tissu sain par contrôle microscopique. Chaque strate est analysée sur une coupe en congélation de tissus frais, ce qui permet la visualisation de la totalité de la marge chirurgicale (3).

D'après les recommandations Françaises de 2009, l'intervention de Mohs est plus laborieuse que l'intervention classique. Elle mobilise plus de chirurgiens et d'anatomopathologistes et nécessite une coupe et une lecture assidue. Son retentissement sur les délais d'intervention ainsi qu'une équipe spécialisée disponible sur place expliquent un coût plus élevé (4).

❖ Les métastases opérables

D'après les recommandations Françaises et Européennes :

- Les **métastases en transit**, situées avant le premier relais ganglionnaire sont cliniquement observables et doivent être confirmées par contrôle histologique. Elles vont être opérables si ces dernières ont une localisation, une extension, un nombre et une taille adéquate avec des marges cliniques réalisables et macroscopiques saines. Une radiothérapie seule ou en association avec la chimiothérapie est une alternative à la chirurgie quand celle-ci n'est pas réalisable (4).
- Les **métastases ganglionnaires** sont associées à une survie à 5 ans de 30% seulement. Les curages ganglionnaires systématiques et sélectifs sont utilisés dans les cancers ORL mais n'ont pas montré de bénéfices transposables dans le CEC et ne peuvent donc pas faire l'objet de recommandations. La technique du ganglion sentinelle (repérage scintigraphique, exérèse et analyse histologique du premier ganglion de drainage permettant de détecter une invasion ganglionnaire microscopique) est surtout utilisée dans le cadre d'essais clinique pour les patients avec un CEC à très haut risque (4).

❖ Les complications de la chirurgie

La chirurgie à visée curative peut parfois être la cause de complications importantes. Les préjudices esthétiques et la perte fonctionnelle d'un organe peuvent être les suivants : nécroses, cicatrices, hématomes, défigurement et/ou perte de l'odorat, paralysie faciale, altération de la vision, ou encore troubles de l'audition. Les cicatrices défigurantes sont spécifiques suivant la localisation. Elles peuvent créer une distorsion de la ligne des cheveux ou des sourcils, une rétraction des paupières ou un ectropion (retournement de la muqueuse conjonctivale vers l'extérieur), une déformation des contours nasaux ou encore provoquer leur obstruction, une asymétrie de la face importante ou même une atteinte des voies orales. Ces risques doivent être considérés avant l'intervention (Figure 10) (38).

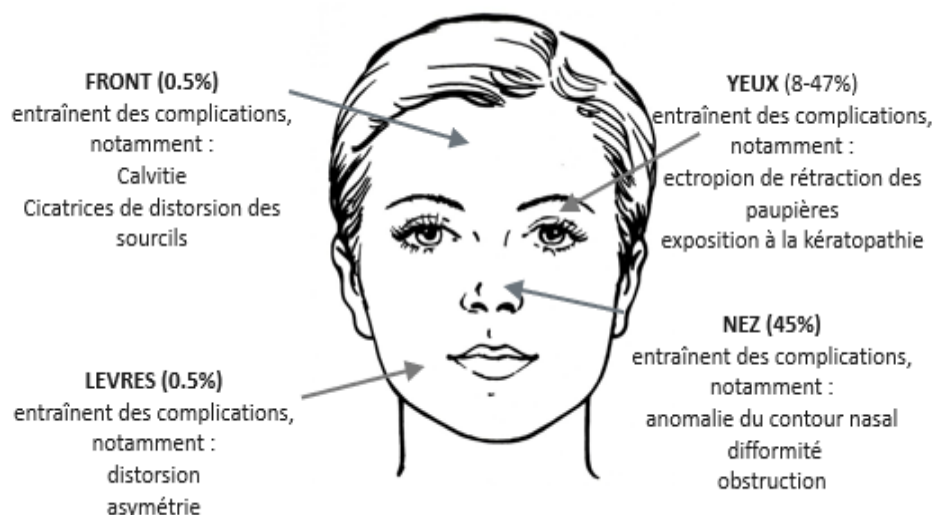


Figure 10 : Taux de complications associé à une intervention chirurgicale de la face (38)

Une étude sur les complications de la chirurgie de Mohs de la face évoque la reconstruction et mentionne le fait que si celle-ci est réussie elle permet le plus souvent au patient de revenir à son état physique d'avant la maladie et le maintien de la fonction (38). Certaines précautions doivent être envisagées lors de chaque reconstruction de Mohs, telles que l'utilisation d'antibiotiques per-opératoires, une technique stérile, une hémostase méticuleuse, une dissection sous-cutanée et de sutures profondes pour minimiser la tension de la plaie. La greffe de cartilage peut minimiser la déformation et l'obstruction nasale. La reconstruction près de la paupière inférieure doit utiliser des sutures de suspension périostée pour minimiser la tension vers le bas et la rétraction des paupières. Les complications péri-orales telles que la microstomie (petitesse anormale de la bouche) et l'incapacité de s'exprimer, s'améliorent généralement avec le temps et une thérapie. Il faut parfois envisager des procédures secondaires telles que la dermabrasion (décollement de la couche superficielle de la peau), l'injection de stéroïdes, la révision de la cicatrice et le resurfaçage au laser pour aider à optimiser le résultat esthétique (38).

Ces préjudices peuvent porter largement atteinte à la qualité de vie du patient. Une étude publiée en 2011 par un département d'étude psychiatrique et sociale indienne, a évalué l'impact du défigUREMENT dû au cancer et à son impact sur la qualité de vie. Cette étude aborde le fait que la chirurgie à la suite d'un cancer porte atteinte à toutes les dimensions humaines du patient ; son anxiété, sa vie sociale (isolement), ses relations, son état psychologique, sa motivation à se rendre à son lieu de travail, son appréciation de lui-même. L'altération physique à la suite de l'opération bien qu'elle soit mal vécue par les deux sexes, était plus bouleversante chez les femmes dans cette étude (39).

II.4.3. Radiothérapie, une alternative ou un complément à la chirurgie

❖ Principe

La radiothérapie vise à détruire les cellules cancéreuses par irradiation locale (rayons X, gamma, photons de base ou haute énergie ou électrons). Les séances de radiothérapie se font habituellement par séances quotidiennes pendant plusieurs semaines. Une confirmation diagnostique histologique est requise avant le début des séances de radiothérapie. Le choix du type de séance et des machines utilisées doit être fait par un radio-oncologue expérimenté. La dose recommandée pour une radiothérapie à visée curative est de 45-55 Gray par fraction quotidienne de 2,0-2,5 Gy pour un CEC de moins de 2cm. Une dose totale de 60-66 Gy par fraction de 2 Gy ou 50-60 Gy par fractions de 2,5 Gy est recommandée pour les tumeurs de taille supérieure à 2 cm. Une adaptation individuelle est néanmoins possible selon le jugement clinique du praticien (3).

❖ Cas d'utilisation

Comme dans beaucoup de cancers, la radiothérapie est utilisée en traitement local quand la chirurgie n'est pas ou plus possible. Ces raisons peuvent être liées au patient (refus, âge, comorbidités associées) ou à la tumeur elle-même (localisation compliquée, agressivité, extension rendant impossible une exérèse carcinologiquement satisfaisante) (3). La radiothérapie peut aussi être utilisée en adjuvant du traitement chirurgical quand celui-ci est suboptimal (marges étroites, embolies vasculaires, infiltration péri-nerveuse, multi-récidives, atteinte ganglionnaire avec ou sans effraction capsulaire). Elle a également sa place à visée palliative (« tumorostatique », antalgique, hémostatique), avec dans ce cas des doses moindres, un hypo-fractionnement et des séances moins nombreuses. Enfin, elle peut avoir à un stade avancé un rôle synergique avec les traitements systémiques, en particulier anti-EGFR ou anti-PD1.

II.4.4. Traitements systémiques, prise en charge des stades avancés

II.4.4(a) Les chimiothérapies

❖ Intérêts des chimiothérapies dans le CEC

Aucune des chimiothérapies utilisées en pratique dans le CEC, n'a d'AMM spécifique dans ce cancer. Les thérapies utilisées sont celles ayant obtenu leur AMM et conduit leur développement notamment dans les cancers de type épidermoïde tels que les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage et les cancers à cellules squameuses avancés (3). Par analogie avec ces cancers épithéliaux, ces chimiothérapies ont été utilisées dans le CEC et quelques essais ont évalué leur efficacité et leur toxicité.

❖ Mécanisme d'action et toxicités associées

La chimiothérapie anticancéreuse comme les antimétabolites, les pyrimidines ou encore les taxanes interviennent sur la croissance cellulaire en agissant sur l'ensemble du cycle cellulaire ou seulement sur certaines phases. Elles agissent selon deux modes d'action principaux. Elles peuvent intervenir sur le fonctionnement cellulaire pour conduire à l'apoptose (mort cellulaire programmée) ou sur l'arrêt de la prolifération cellulaire. On parle alors de médicaments cytotoxiques ou médicaments cytostatiques (40).

Les chimiothérapies dans les cancers vont être utilisées en association entre elles. Cela permettra d'obtenir un effet additif ou encore synergique, à condition de les associer en tenant compte de leurs toxicités respectives. En effet les cytotoxiques ont une fenêtre thérapeutique étroite. Contrairement aux thérapies ciblées, elles ne ciblent pas spécifiquement les cellules tumorales et atteignent donc les cellules saines. Les tissus sains concernés sont souvent ceux avec un potentiel prolifératif élevé. Quand la moelle osseuse est touchée cela provoque des toxicités d'origines hématologiques comme les anémies, thrombopénie, leucopénie ou pancytopenie. L'altération des cellules de la muqueuse digestive provoque notamment des mucites ou encore des diarrhées qui sont très fréquentes avec les chimiothérapies. D'autres effets comme les vomissements, l'alopécie et des atteintes importantes sur la fertilité sont à prendre en compte (40).

❖ Classes thérapeutiques et indications

Les molécules présentées ci-dessous ont fait l'objet d'essais cliniques et/ou sont utilisées dans la pratique clinique courante en traitement du CEC. Selon la classification ATC, ce sont des antinéoplasiques et immunomodulateurs. Ces médicaments de liste I sont considérés comme des substances dangereuses et sont donc soumis à surveillance particulière. Le cisplatine peut être administré en monothérapie ou en association et comme évoqué précédemment, il est souvent la molécule de référence utilisée dans le CEC. La bléomycine en revanche doit être administrée en association à d'autres cytostatiques et/ou à la radiothérapie (Tableau X).

Tableau X : Résumé des chimiothérapies anti-cancéreuse utilisée dans le CEC

	Fluorouracile (41)	Cisplatine (42)	Bléomycine (43)	Doxorubicine (44)
Classification pharmacocinétiques (code ATC)	Antimétabolites (L : antinéoplasique et immunomodulateurs) (L01BC02)	Autres agents antinéoplasiques, dérivés du platine (L01XA01)	Autres antibiotiques cytostatiques (L01DC01)	Antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L01DB01)
Indications thérapeutiques	Adénocarcinomes digestifs évolués, Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes, Adénocarcinomes ovariens, Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.	Cancer du testicule avancé ou métastaté, Cancer de l'ovaire avancé ou métastaté, Carcinome de la vessie avancé ou métastaté, Carcinome à cellules squameuses avancé ou métastaté de la tête et du cou, Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté, Carcinome pulmonaire à petites cellules avancé ou métastaté, En association avec une radiothérapie pour le traitement du carcinome du col de l'utérus.	Les carcinomes à cellules squameuses de la tête et du cou, des organes génitaux externes et du col de l'utérus, La maladie de Hodgkin, Les lymphomes non hodgkiniens de malignité élevée et intermédiaire chez l'adulte, Les carcinomes testiculaires (tumeurs séminomateuses et non séminomateuses), Le traitement intra-pleural de l'épanchement pleural malin.	Cancers du sein, Sarcomes des os et des parties molles, Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, Tumeurs solides de l'enfant, Cancers du poumon, Leucémies aiguës et chroniques, Cancers de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac.
Statut / condition de délivrance	Liste I Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou au médecins compétents en cancérologie. Soumis à une surveillance particulière pendant le traitement			

❖ L'utilisation clinique des chimiothérapies

La chimiothérapie est administrée par cures afin de permettre aux cellules saines de se régénérer tout en diminuant le nombre de cellules tumorales. On peut en pratique essayer de réduire ces effets toxiques via des cytoprotecteurs ou des facteurs de croissances hématopoïétiques.

Elle va être utilisée de différentes manières :

- À visée curative, lorsque la chimiothérapie peut potentiellement suffire à faire disparaître la tumeur,
- En néoadjuvant, avant le traitement loco-régionales (chirurgie et/ou radiothérapie),
- En adjuvant, à la suite d'une chirurgie ou de séances de radiothérapie afin de garantir l'élimination des résidus tumoraux,
- Concomitante à la radiothérapie où à visée palliative, le cisplatine et le 5-FU sont alors utilisés car radio-sensibilisant dans les traitements notamment des cancers des voies aérodigestives,
- À visée palliative, pour améliorer la qualité de vie du patient et son confort (40).

❖ Les essais cliniques des chimiothérapies menés dans le CEC

Entre 1976 et 2000, la communauté scientifique a essayé de démontrer l'activité clinique significative de la polychimiothérapie dans le CEC. Ce sont pour la plupart des observatoires prospectifs avec un nombre restreint de patients et une population hétérogène en termes de ligne de traitement (6,46,47) . D'autres essais plus robustes ne sont pas venus confirmer les résultats obtenus dans les articles précédents. Tous les essais n'ont pas réalisé d'estimation de la survie par des méthodes adéquates de type Kaplan-Meier. Pour rappel, aucun agent cytotoxique testé dans ces essais n'a obtenu d'AMM dans le Carcinome Épidermoïde Cutané. Un tableau récapitulatif de ces essais basé sur les revues systématiques de la littérature est disponible en Annexe 1.

Une présentation plus détaillée d'un essai mené par Sadek *et al*, en 1990 a été faite pour illustrer deux cas de patients répondant à la chimiothérapie (Figure 11 et Figure 12) (47).

En 1990, Sadek *et al*, ont réalisé un observatoire prospectif de 14 patients atteints d'un CEC avancé dont 13 étaient évaluables. Les traitements utilisés étaient le cisplatine en bolus IV et l'association du 5-fluorouracile (5-FU) et de la bléomycine en 5 jours de perfusion. Un taux de réponse de 84% avec 30% de réponses complètes et 54% de réponses partielles a été observé. La durée médiane de réponse était de 11,7 mois. Le contrôle local de la maladie après radiothérapie définitive et/ou de chirurgie a été obtenu chez 7/11 patients. Concernant la tolérance, 6 patients sont décédés de maladie pendant le suivi. Divers effets secondaires tels que des nausées, vomissements, modifications cutanées transitoires et anomalies hématologiques ont été signalés. Dans un cas, une fibrose pulmonaire a entraîné la mort. Cet article pilote suggérait l'intérêt de l'association des chimiothérapies entre elles pour améliorer les résultats médiocres obtenus par les mono-chimiothérapies chez les patients atteints de CEC avancé. Les auteurs ont aussi cherché à démontrer l'intérêt de l'utilisation de la chimiothérapie en néoadjuvant de la chirurgie et/ou de la radiothérapie (47).

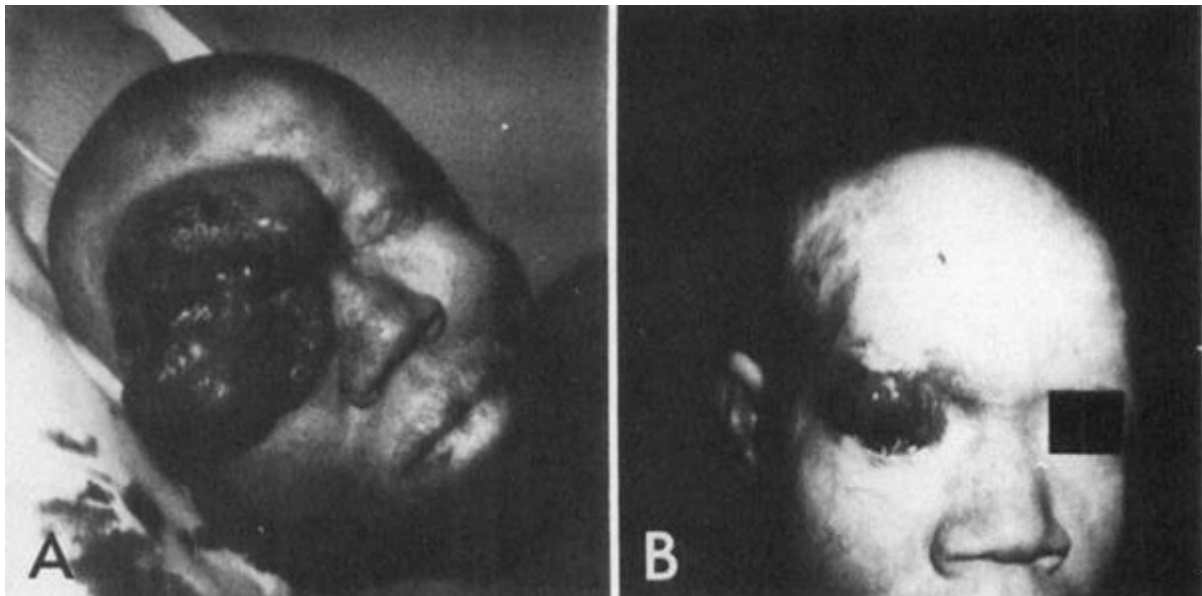


Figure 11 : Représentation clinique d'un patient traité par chimiothérapie, issu de l'article de l'article de Sadek *et al*, 1990 (47)

Figure A Patient avant la chimiothérapie et Figure B patient après 3 cycles de chimiothérapie (biopsies négatives multiples). À noter que le patient était en réponse complète mais qu'il est mentionné dans l'essai qu'il est mort de sa maladie après 19 mois.

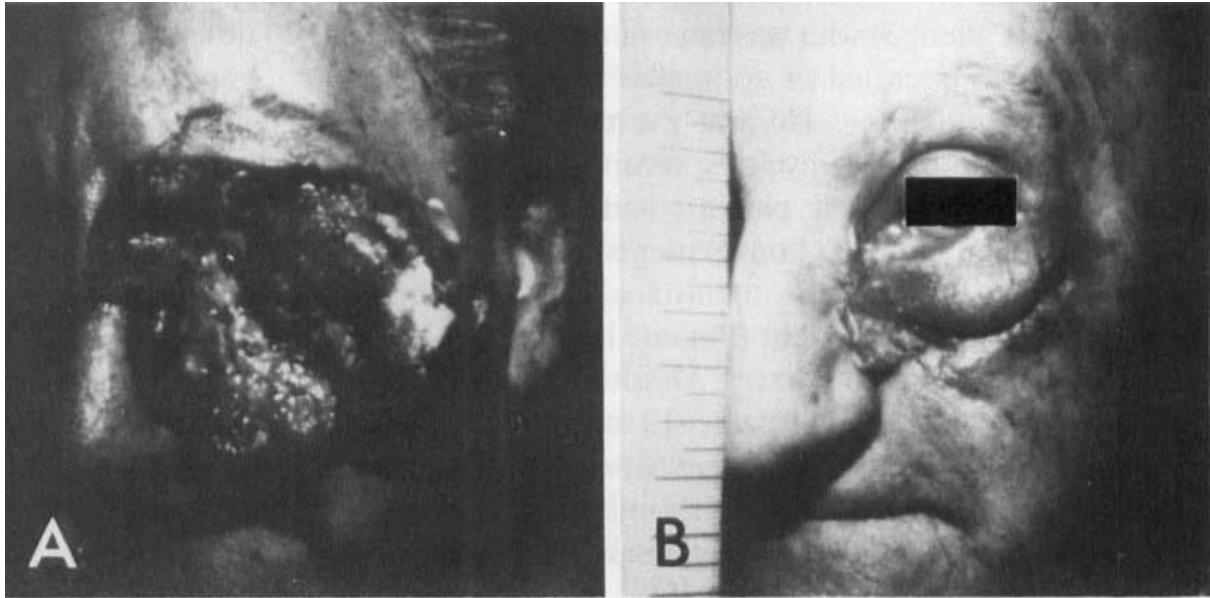


Figure 12 : Représentation clinique d'un patient traité par chimiothérapie, issu de l'article de l'article de Sadek et al, 1990 (47)

Figure A : Patient avant chimiothérapie Figure B : après 3 cycles de chimiothérapie, exérèse chirurgicale exempte de tumeur histologiquement. Le patient était en réponse complète et avec une absence de maladie évaluable, 22 mois après sa chimiothérapie.

❖ **EGFR et cancers**

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire qui va jouer un rôle important dans le processus tumorale (48).

De nombreux cancers surexpriment l'EGFR à la surface de leurs cellules (cancer du poumon, cancer colorectal, cancer épidermoïde de la tête et du cou et du pancréas) (6). Ces récepteurs sont très exprimés dans les tumeurs de types épithéliales, notamment dans les carcinomes épidermoïdes muqueux. Dans ce type de tumeur, ces glycoprotéines seraient de mauvais pronostics et auraient un impact sur la survie sans maladie (DFS). On peut noter une surexpression de ces derniers aux stades avancés et dans les formes indifférenciées (48).

L'expression d'EGFR à la surface des cellules tumorales agit en :

- Augmentant la prolifération cellulaire ;
- Inhibant l'apoptose ;
- Stimulant l'angiogénèse ;
- Facilitant le processus de métastases (46,48) ;

L'inhibition de ces récepteurs empêche leur croissance ou la progression de la tumeur exprimant ces récepteurs à surface. Il existe deux types de molécules possibles pour le blocage de l'EGFR (Figure 13) :

- Les anticorps monoclonaux tels que le cetuximab (Erbix[®]) qui est un anticorps monoclonal chimérique, ou le panitumumab (Vectibix[®]) inhibant l'EGRF par inhibition du domaine extracellulaire EGFR (49).
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que le géfitinib (Iressa[®]) qui est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase. Elle inhibe la liaison au site de liaison à l'ATP de EGFR, ce qui l'empêche l'autophosphorylation et l'activation du récepteur (50).

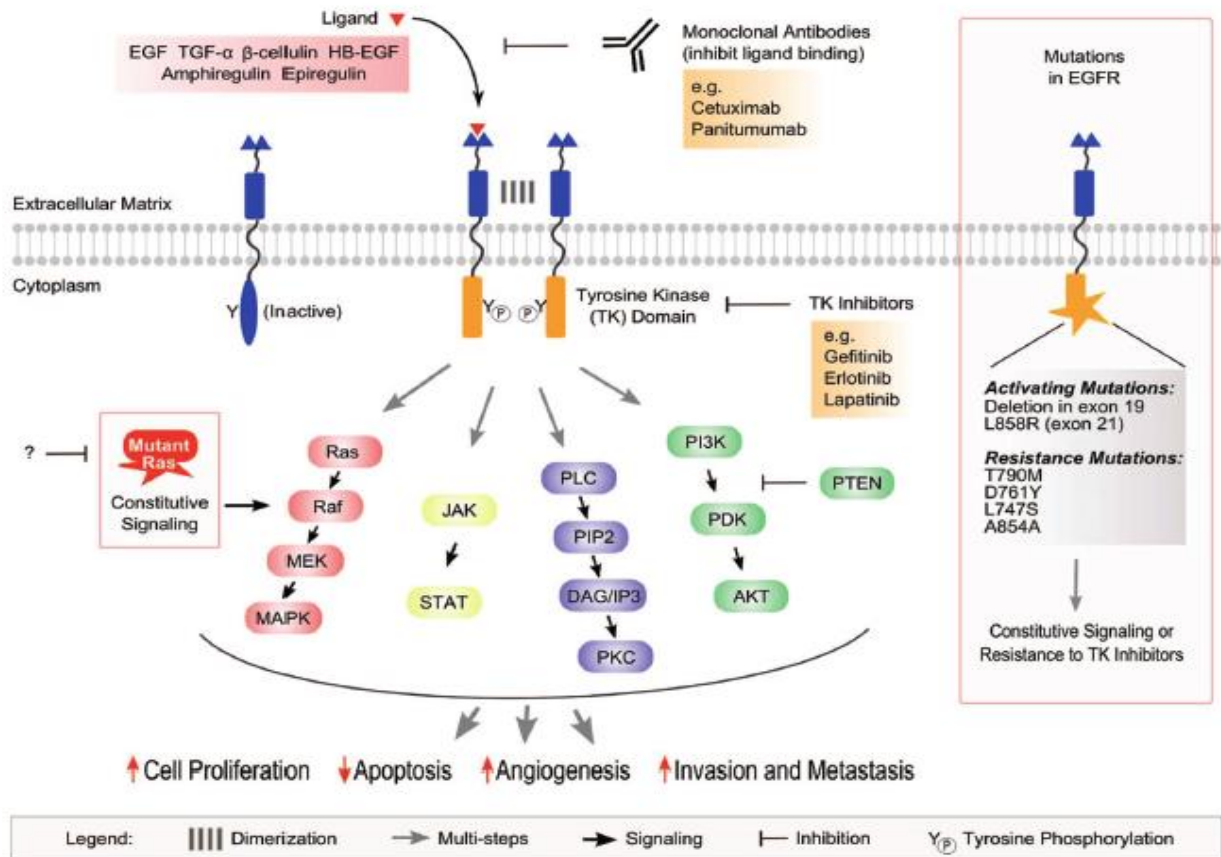


Figure 13 : Voie de signalisation des EGFR et anticorps associés (45)

Il existe de multiples possibilités d'inhiber la signalisation EGFR. Par exemple, les anticorps monoclonaux (cetuximab et panitumumab) interagissent avec le domaine extracellulaire de l'EGFR en empêchant l'induction de ligands et l'activation du récepteur. Les inhibiteurs à petites molécules (Gefitinib, erlotinib et lapatinib) bloquent l'activation de la TK empêchant l'induction des voies de signalisation de l'EGFR. Des mutations spécifiques de l'EGFR peuvent entraîner une activation constitutive de l'EGFR indépendamment de la liaison du ligand et/ou de la résistance de l'EGFR aux effets des inhibiteurs de la TK. **Abbreviations:** DAG, diacylglycerol; EGFR, epidermal growth factor receptor; IP3, inositol triphosphate; JAK, Janus kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, MAPK/extracellular signal-related kinase; PDK, 3-phosphoinositide-dependent protein kinase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PIP2, phosphatidylinositol bisphosphate; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C; PTEN, phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten; STAT, signal transducer and activator of transcription; TGF, transforming growth factor; TK, tyrosine kinase.

❖ Classe thérapeutique et indication(s)

Dans la pratique clinique, le cetuximab est un médicament approuvé dans le cancer métastatique de la tête et du cou (Tableau XI). C'est la thérapie ciblée la plus utilisée en clinique (hors-AMM) dans le CEC. D'après les recommandations européennes de 2015, elle intervient en deuxième ligne de traitement systémique en cas d'échec à la chimiothérapie ou de progression de la maladie. Les essais avec les anti-EGFR ont été encouragés par la prise en compte de la toxicité des chimiothérapies utilisées et de la fragilité des sujets âgés. Des essais ont également été menés avec le panitumumab, le géfitinib et erlotinib (3).

Tableau XI : Tableau de données administratives du Cetuximab

	Cetuximab (Erbix®)
Indication(s) thérapeutique(s) *	- Cancer colorectal métastatique - Cancer épidermoïde de la tête et du cou localement avancé ou métastatique (49)
Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC06 cetuximab (51)
Statut / Condition de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie (51)

**pour plus de simplification dans la lecture de ce tableau, les libellés exacts des AMM ne sont pas mentionnés. Pour plus d'informations se référer au RCP respectifs des thérapies décrites.*

❖ Intérêt dans le CEC

Les études sur l'expression des récepteurs EGFR sont peu nombreuses. L'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques évaluant les anti-EGFR dans le CEC n'étaient pas conditionné à l'expression de EGFR. Dans l'étude de Maubec *et al*, 72% des patients inclus avaient une expression élevée et la réponse n'était pas corrélée pas à cette expression.

❖ Les essais des anti-EGFR dans le CEC avancé

Les essais menés avec les thérapies ciblées dans le CEC sont plus récents que ceux avec la chimiothérapie. Les essais synthétisés dans le tableau ci-dessous sont ceux retrouvés dans les revues de la littérature de 2010 et 2019 (*Annexe 2*) (6,47). Les séries de cas publiées avec les anti-EGFR ne sont pas déclinées ici. En revanche la présentation plus détaillée de l'essai mené par le Pr MAUBEC en 2011 a été faite pour illustrer un cas de réponse partielle d'un patient sous cetuximab (*Figure 14*).

Maubec *et al*, ont publié en 2011, le premier essai prospectif de phase II, du cetuximab. Il a été réalisé chez 36 patients atteints de CEC non résécable. La moyenne d'âge des patients était de 79 ans. L'efficacité représentée par le taux de réponse objective (ORR) était de 28%, avec une durée de contrôle de la maladie (DCR) de 69%. Les données de survie montraient une médiane survie sans progression (PFS) de 4,1 mois et une médiane de survie globale (OS) de 8,1 mois. Aucun décès lié au traitement et trois effets indésirables graves (liés à la perfusion et une pneumonie interstitielle) étaient rapportés. L'essai démontre l'efficacité du cetuximab en monothérapie dans les CEC avancés. Néanmoins un essai de phase III devait venir confirmer l'intérêt particulier de cette molécule chez les patients âgés non éligibles aux chimiothérapies, mais cet essai n'a pu être réalisé (52).



Figure 14 : Réponse partielle d'un patient au cetuximab avant la chirurgie, d'après l'étude de Maubec et al, de 2011 (52)

Un homme de 64 ans avec une tumeur T4, à qui une amputation partielle du pied a été initialement proposée avant qu'il soit finalement inclus dans l'étude. Il a présenté une réponse partielle à la semaine 12 et a subi une exérèse chirurgicale de la tumeur résiduelle respectant son pied, après traitement par le cetuximab. Il était toujours sans récurrence de la maladie (DFS) 3 ans plus tard.

II.4.5. Traitements systémiques en synthèse (Crahmer *et al*, 2010) (F.F Gellrich *et al*, 2019)

D'après la revue de la littérature faite par Cramer *et al*, en 2010, il existe des obstacles importants à l'évaluation rigoureuse des stratégies pour traiter le CEC avancé. Les patients atteints de CEC avancés sont relativement rares mais des essais multicentriques doivent être menés pour obtenir des résultats chiffrés conséquents (45).

L'article critique notamment le manque de données de référence fiables concernant l'efficacité des traitements couramment utilisés dans le CEC. Ils font référence en partie au carboplatine et au paclitaxel, largement utilisés dans d'autres types de tumeurs mais sans données dans le CEC. Les études menées devraient dans l'idéal être comparatives avec les traitements plus récents par anti-EGFR. Enfin, les résultats positifs devraient être confirmés dans des essais randomisés correctement conduits, accompagnés par des études translationnelles à la recherche des biomarqueurs d'efficacité. Les auteurs de l'article mentionnaient ainsi en 2010, soit avant la publication des premières études prospectives sur les traitements systémiques du CEC que : « ce n'est qu'ainsi que les changements de paradigmes de traitement pourront s'établir dans la stratégie thérapeutique » (45).

Dans leur revue de la littérature faite en 2019, Gellrich et al considèrent que le manque d'essais prospectifs de phase III évaluant et comparant l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies, anti-EGFR et anti-PD1 ne permettent pas d'établir une recommandation finale sur les traitements systémiques des CEC localement avancés et métastatiques. La conclusion de cet article évoquait cependant les résultats prometteurs des anti-PD1, qui semblaient obtenir des taux de réponse plus élevés que les anti-EGFR et des durées de réponse supérieures à la chimiothérapie et aux anti-EGFR. Par ailleurs, le profil de toxicité des anti-PD1 s'avère être plus favorable que celui des chimiothérapies (46).

III. Émergence des anti-PD1 dans le CEC

III.1. Le rôle clé du système immunitaire dans le cancer

Nous savons que le système immunitaire (SI) nous permet de nous défendre face aux agressions virales et bactériennes auxquelles il peut être confronté. De nombreux chercheurs ont également réussi à prouver son importance dans le cancer. Il va être un élément crucial par son action antagoniste. Il peut en effet, à la fois lutter contre la tumeur mais aussi dans certains cas favoriser sa progression par deux mécanismes distincts : « l'immunosurveillance » et « l'immun édition » (53).

III.1.1. Concept de l'immunosurveillance

L'immunosurveillance est un mécanisme physiologique qui va « sonder » l'organisme à la recherche d'organismes étrangers ou de tumeurs. Le SI va ainsi être capable de reconnaître les cellules tumorales avant qu'elles ne prolifèrent mais également de les éliminer. Au cours de leur transformation les cellules tumorales vont être reconnues par les différents acteurs de la réponse immunitaire innée (Cellules Natural killer, cellules dendritiques et macrophages). Les cellules tumorales contrairement aux cellules normales sont génétiquement très instables et possèdent de ce fait un grand nombre de mutations. Elles vont ainsi être également la cible des lymphocytes T (immunité adaptative) via les antigènes spécifiques trouvés à leur surface (53).

Comme évoqué dans l'introduction, cette notion date d'un demi-siècle. Le concept a été consolidé par de nombreuses expériences chez des souris immunodéficientes, versus des souris immunocompétentes, qui montraient que les souris immunodéprimées développaient plus de tumeurs. Par ailleurs, d'autres études ont permis de démontrer le rôle de certains acteurs tels que les lymphocytes T et Natural killers dans la prévention de ces tumeurs. Chez l'homme cette hypothèse a pu être confortée par l'observation des patients immunodéficients. Les patients greffés sous immunosuppresseurs, les patients immunodéprimés atteints de lymphomes ou de d'infection VIH ont en effet un risque bien plus élevé de développer un cancer (53).

III.1.2.Cycle de l'immunité contre le cancer

Dans les conditions physiologiques normales, ce processus va permettre au système immunitaire de lyser les cellules cancéreuses de façon efficace. Le cycle de l'immunité se déroule en 7 étapes successives depuis la reconnaissance des antigènes jusqu'à la destruction des cellules tumorales sur site de la tumeur elle-même (Figure 15) (54).

Etape 1 : La libération des antigènes spécifiques de la tumeur

Les cellules dendritiques vont capturer les antigènes spécifiques de la tumeur. Des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs libérés par les cellules tumorales vivantes vont être des signaux immunogènes.

Etape 2 : La présentation au complexe majeur d'histocompatibilités (CMH)

Après la capture de ces antigènes, ils vont être décomposés en petits fragments pour être présentés sur les CMH aux Lymphocytes T. Cette étape a lieu dans les ganglions lymphatiques.

Etape 3 : L'activation

La liaison du récepteur des lymphocytes T à l'antigène (TCR) au complexe CMH-Ag va activer les LT contre les Ag de la tumeur. Ce sont les LT CD8 cytotoxiques qui vont ensuite être impliqués.

Etape 4 : Le trafic

Les LT activés quittent les ganglions lymphatiques pour se rapprocher du site de la tumeur, prêts à identifier les Ag spécifiques de la tumeur.

Etape 5 : L'infiltration

Les LT activés s'infiltreront dans le lit tumoral à la recherche des Ag spécifiques de la tumeur.

Etape 6 : La reconnaissance

Une fois le lit tumoral infiltré par les Lymphocytes (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL) ces lymphocytes sont prêts à reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses grâce à l'interaction TCR-CMH-Ag

Etape 7 : La destruction

Les LT cytotoxiques liés aux cellules cancéreuses vont alors les détruire. Cette action va libérer les autres antigènes de la tumeur ce qui va engendrer une augmentation du signal et ainsi amplifier le cycle.

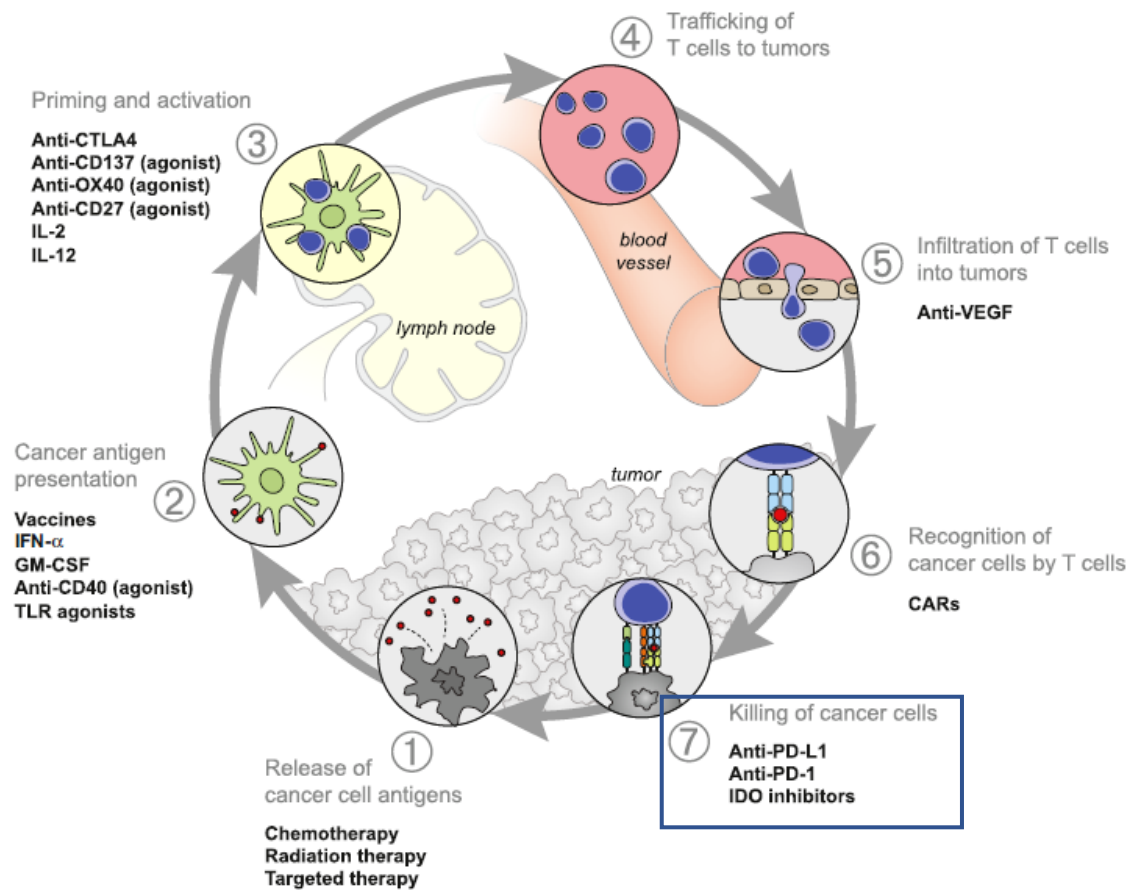


Figure 15 : Cycle de l'immunité contre le cancer et les thérapies associées à chaque étape du cycle (54)

Les nombreux facteurs qui entrent en jeu dans le cycle de l'immunité contre le cancer fournissent un large éventail de cibles thérapeutiques potentielles. Cette figure met en évidence des exemples de certaines des thérapies actuellement en cours d'évaluation préclinique ou clinique. Les principaux points forts sont que les vaccins interviennent principalement à l'étape 2 du cycle, les anti-CTLA4 agissent à l'étape 3 du cycle et les anticorps anti-PD-L1 ou anti-PD-1 joue principalement sur l'étape 7 du cycle. Bien qu'ils ne soient pas développés en tant qu'immunothérapies, la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées peuvent principalement favoriser l'étape 1 du cycle, et les anti-VEGF peuvent potentiellement favoriser l'infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs à l'étape 5 du cycle.

Abbreviations : GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; CARs, chimeric antigen receptors

III.1.3.Échappement tumoral face à l'immunité

Bien que le système immunitaire soit capable de détruire les cellules cancéreuses, celles-ci sont capables de déjouer notre immunité et cela par plusieurs processus (54,56) :

- **L'immun sélection** est la modification des antigènes exprimés à la surface de la cellule tumorale pour éviter la reconnaissance par les cellules de l'immunité adaptative. Ce processus permet d'induire une résistance aux réponses immunitaires.
- **L'immunosubversion** est la tolérance immunitaire via les LTreg (lymphocytes T régulateurs) et les cellules dendritiques face aux Ag de la tumeur. Les LTreg vont réguler la réponse immunitaire à la baisse et créer une tolérance face aux Ag tumoraux. Ils vont produire des cytokines inhibitrices (IL-10 et IL-35) limitant la réponse immunitaire. Les cellules dendritiques quant à elles, en absence de signal de stimulation, vont rester à l'état immature. En restant dans cet état, elles vont induire une tolérance des LT face aux Ag en les éduquant pour ne pas réagir.
- **L'altération du micro-environnement tumoral** afin d'inhiber les lymphocytes T activés. Ce mécanisme d'échappement va protéger la tumeur des réponses immunitaires ou réorienter ces réponses pour permettre une poursuite de la croissance tumorale. Il existe en particulier deux mécanismes clé dans ce processus. Le premier, la production de molécules inhibant la réponse immunitaire, via notamment l'accumulation de cellules myéloïdes suppressives qui inhibent les LT, mais aussi par la présence d'enzymes inhibant l'action des LT. Le second est l'activation des points de contrôles de l'immunité.

III.1.4.Points de contrôle de l'immunité (checkpoints)

Les checkpoints vont jouer un rôle crucial sur l'action des cellules de notre immunité.

La rencontre d'un lymphocyte T avec son antigène spécifique, reconnu par son récepteur antigénique spécifique (TCR), ne va pas suffire à l'activer. Effectivement d'autres acteurs vont être nécessaires à ce processus d'équilibre. Des points de contrôle vont agir comme modulateurs au niveau de la réponse immunitaire afin de limiter son intensité et sa durée. À la surface d'une cellule il existe en effet des signaux coactivateurs et coinhibiteurs. Ce sont ces récepteurs qui vont déterminer si la cellule immunitaire va s'activer ou non. Cette action va limiter les réactions d'auto-immunité ou encore l'emballement du système immunitaire quand celui-ci s'est déclenché. Les principaux points de contrôle immunitaires, tels que le couple CTLA4/CD80, LAG-3/Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et le couple PD1/PD-L1 vont inhiber l'activité du LT tandis que les CD28/CD86 et le signal du TCR/CMH vont activer le lymphocyte T (Figure 16) (56).

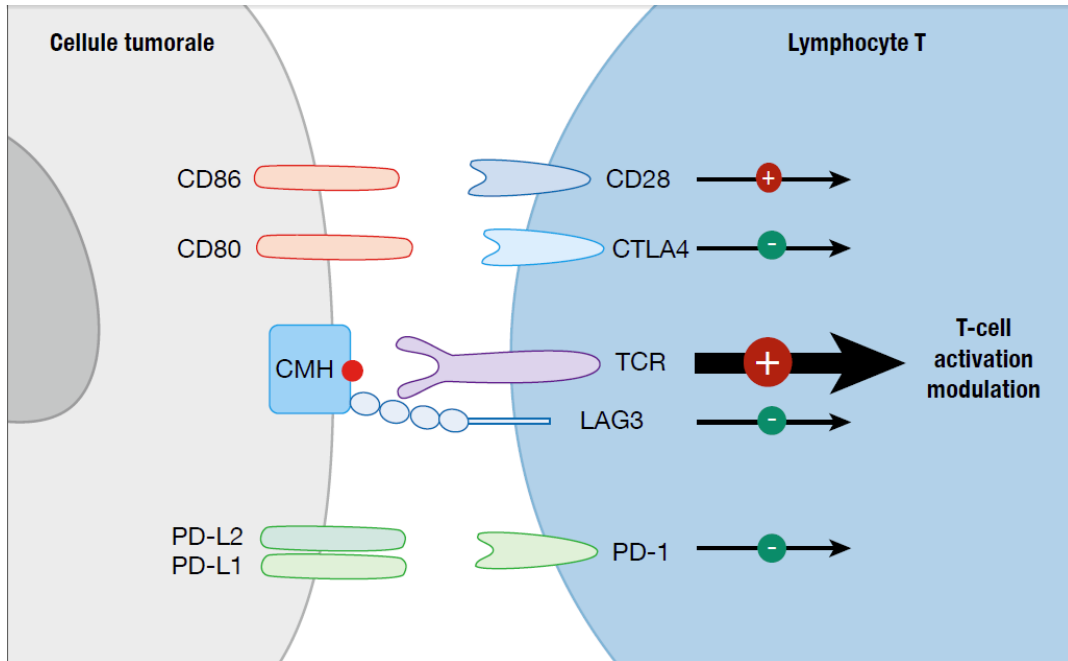


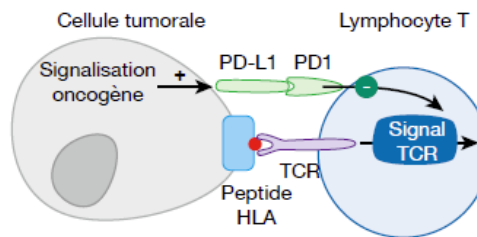
Figure 16: Signaux coactivateurs et coinhibiteurs de l'immunité (56)

Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires. Reconnaissance antigénique du lymphocyte T par son récepteur spécifique le TCR. Les checkpoints tels que PD1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 ou CTLA 4 modulent l'activation du lymphocyte T.

Cependant ce mécanisme physiologique peut être détournés par les cellules cancéreuses à leur profit et cela par deux mécanismes ; la **résistance innée** et la **résistance adaptative** (Figure 17).

Résistance innée

La signalisation constitutive de la tumeur induit l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales



Résistance adaptative

L'activation des cellules T induit une régulation à la hausse de PD-L1

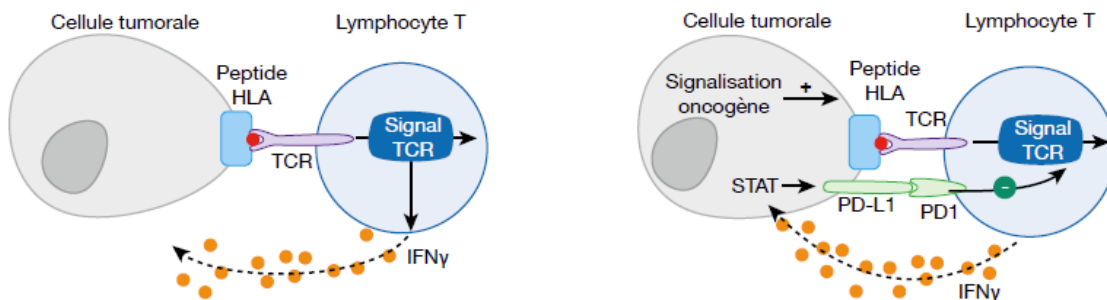


Figure 17 : Schéma des mécanismes de résistance des cellules tumorales au système immunitaire (58)

Ces dernières décennies, la communauté scientifique a élucidé le mécanisme d'action de ces points de contrôle de l'immunité, ce qui a permis le développement d'anticorps ciblant spécifiquement ces récepteurs. Cette approche nouvelle révolutionne les thérapeutiques conventionnelles du cancer. Elle va permettre de réactiver notre système immunitaire pour qu'il lutte lui-même contre son cancer (14,58) .

En 2020, les principaux checkpoints inhibiteurs disponibles en oncologie sont les anti-CTLA4 et les anti-PD1. Les premières générations d'anti-checkpoint, les anti-CTLA4, agissent à des stades plus précoces de l'activation du LT que les anti-PD1. Les récepteurs CTLA4 sont activés en effet en amont du cycle de l'immunité. Ce signal intervient dès la rencontre des LT avec les cellules dendritiques présentant l'antigène dans les ganglions lymphatiques. Les récepteurs PD1 quant à eux agissent plus tardivement dans le cycle, au front de la tumeur, quand les lymphocytes ont déjà gagné les tissus périphériques et le microenvironnement tumoral (14,59).

III.1.5.Voie PD1/PD-L1

Le récepteur de mort cellulaire programmé PD-1 (Programmed Death-1) est présent à la surface des cellules de l'immunité : lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules dendritiques. Ces deux ligands sont le PD-L1 (Programmed DeathLigand-1) aussi connu comme B7-H1 ou CD274, et PD-L2 (Programmed DeathLigand-2) aussi appelé B7-DC ou CD273. Les ligands PD-L1 sont aussi bien présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) que des cellules tumorales (56). Cette voie est utilisée à l'état physiologique pour limiter l'action des cellules immunitaires sur les tissus périphériques durant les phénomènes d'inflammation et prévenir des maladies auto-immunes. En cas de cancer, la tumeur va utiliser cette voie d'échappement au système immunitaire, en surexprimant les ligands PD-L1 à leur surface. Ce phénomène, par inactivation lymphocytaire, va induire une tolérance immunitaire vis-à-vis de la tumeur (56).

Différentes études précliniques chez la souris et cliniques chez l'homme, notamment chez des patients atteints d'un mélanome, ont montré un lien de corrélation très élevé entre le niveau d'expression des PD-L1 à la surface des cellules tumorales et la réponse immunitaire antitumorale. Ce rationnel a permis de développer l'utilisation d'anticorps bloquant la liaison PD1-PDL1 pour rétablir la réponse immunitaire (57).

III.1.6. Anti-PD-(L)1 ; l'immunothérapie prometteuse dans les cancers

Les anti-PD(L)1, contrairement aux autres thérapies conventionnelles utilisées dans le cancer, possèdent un spectre d'activité très large. En 2019, des chercheurs (PD-Loma) ont publié un article dans le British Journal of Cancer dans lequel il est mentionné que les anti-PD(L)1 ont une efficacité antitumorale dans plus de 30 types de tumeurs, telles que le mélanome, le cancer du poumon, le cancer du rein, la vessie et d'autres tumeurs solides (58).

En revanche on peut observer des réponses hétérogènes en fonction du type de tumeur. Les cancers cutanés, et en particulier le carcinome épidermoïde (skin SCC sur le schéma, taux de réponse de l'ordre de 50%) sont parmi les meilleurs répondeurs (Figure18) (58).

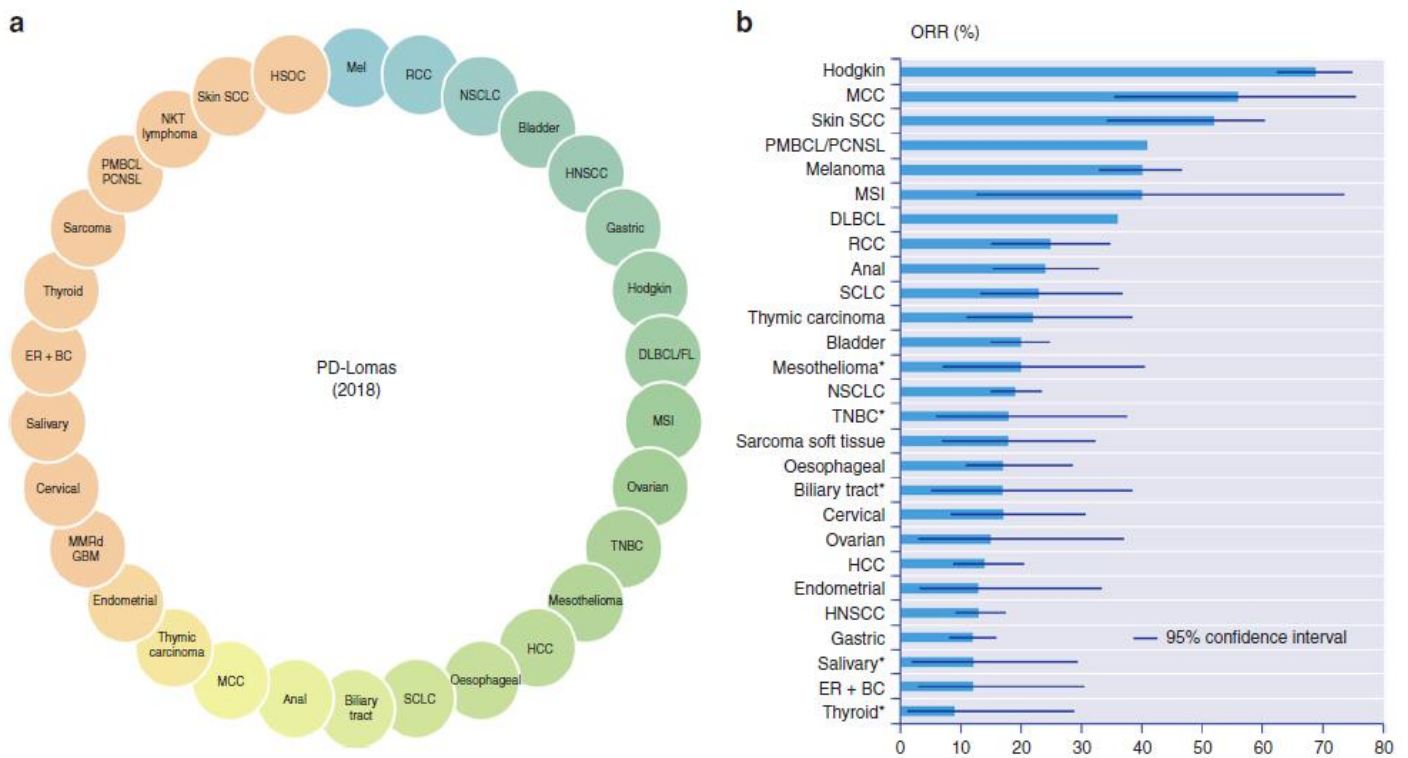


Figure 18 : Spectre des anti-PD1 dans le cancer et taux de réponse associées (58)

*PD-Lomas: cancers with known sensitivity for anti-PD-(L)1 monotherapies. a Tumour types where some clinical activity of anti-PD-(L)1 has been reported. *ORR for cancer histotypes with PD-L1 positivity, defined by expression in $\geq 1\%$ of tumour cells by immunohistochemistry. b Objective response rates per cancer histotype upon anti-PD-(L)1 monotherapy.*

Mel melanoma; RCC renal cell carcinoma; NSCLC non-small cell lung cancer; HNSCC head and neck squamous cell carcinoma; DLBCL diffuse large B-cell lymphoma; FL follicular lymphoma; MSI CRC microsatellite instability-high colorectal cancer; TNBC triple negative breast cancer; HCC hepatocellular cancer; SCLC small-cell lung cancer; MCC Merkel cell carcinoma; MMRd GBM mismatch repair-deficient glioblastoma; ER+BC oestrogen receptor-positive breast cancer; PMBCL primary mediastinal B-cell lymphoma; PCNSL primary central nervous system lymphoma; NKT lymphoma natural Killer/T cell lymphoma; SCC squamous cell carcinoma; HSOC high-grade serous ovarian cancer; ORR objective response rate

Il y a moins d'essais dans la littérature évaluant les anti-PDL1, mais ceux-ci semblent également prometteurs.

D'après le rapport de l'INCa de 2017, sur les immunothérapies spécifiques, 733 essais cliniques avec 15 molécules différentes étaient en cours, ce qui correspondait à 128 000 patients recrutés. Depuis d'autres essais ont été menés mais seulement 3 anti-PD1 ont obtenu une AMM en France en 2020 : nivolumab, pembrolizumab et plus récemment REGN2810 (cémipimab) (16,18).

III.1.7. AMM Européennes des anti-PD1

En juin 2015, le nivolumab est le premier anti-PD1 commercialisé. Il obtient une première AMM Européenne dans le mélanome avancé. En juillet 2015, il est suivi du pembrolizumab pour une indication similaire. Ces deux médicaments ont fait l'objet d'un programme d'ATU de cohorte pour une mise à disposition accélérée (16). Ils ont depuis obtenu des indications dans plusieurs autres types de tumeurs. Les premières indications sont à des stades avancés de la maladie, en cas de rechute, ou en situation réfractaire aux traitements conventionnels (59,60) (*Annexe 3*).

On peut constater que le développement clinique des anti-PD1 se fait dans une indication et une situation très spécifique, découlant des essais thérapeutiques, et que l'AMM qui en découle est très précise. Contrairement aux chimiothérapies plus anciennes, l'obtention d'une AMM plus large est compliquée à obtenir, et le remboursement également. (Exemple d'une AMM large : « cisplatine est indiqué dans le cancer de l'ovaire » (42) ; et d'une AMM spécifique : « KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou du gène Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA » (60). D'autre part, comme l'ont relevé les représentants de l'INCa, l'AMM peut être très pointue et plus restreinte dans ces indications que l'ATU (Autorisation Transitoire d'Utilisation), en raison notamment de la volonté des industriels de « sécuriser » le dossier de demande d'AMM en ciblant celle-ci sur les indications dans lesquelles les résultats des essais sont les plus solides. La prescription hors-AMM peut alors devenir indispensable pour répondre aux besoins de certains patients (16).

III.1.8. Rationnel des anti-PD1 dans le CEC

Comme évoqué dans l'introduction, le CEC avancé est un bon candidat d'un point de vue biologique pour le traitement par immunothérapie (17).

❖ Mutation due à l'exposition au soleil

L'exposition au soleil contribue fortement à la carcinogenèse cutanée. Les rayonnements UVA et UVB sont mutagènes et cancérigènes pour la peau humaine. Les UVB (280-315 nm) causent des dommages directs à l'ADN, le plus souvent par le biais de substitutions C → T. L'exposition aux UVA (315 - 400 nm) est mutagène par des mécanismes indirects, notamment :

- La production d'espèces réactives d'oxygène,
- La formation de 8-oxo-guanine, qui entraîne des transversions G -T lors de la réplication,
- Les aberrations chromosomiques,
- Les altérations des protéines et des lipides cellulaires,

L'exposition aux UV provoque également une inflammation et une immunosuppression dans les tissus environnants (61). Des données suggèrent que le rayonnement UV entraîne une instabilité génomique génératrice de cancers, principalement due aux mutations dont la signature associée au rayonnement UV (C>T ou CC>TT).

Dans les tumeurs cutanées tels que le mélanome ou le CBC et notamment le CEC, les mutations liées aux UV sont particulièrement fréquentes et 5 à 15 fois plus importantes que dans les tumeurs non cutanées (61).

❖ Charge mutationnelle élevée

Les tumeurs cutanées sont hautement immunogènes. Elles sont en effet associées à une très forte charge mutationnelle (Tumor Mutational Burden :TMB) entraînant la formation de néoantigènes et conduisant à la reconnaissance tumorale par le système immunitaire (62). Le CEC est associé à une charge mutationnelle élevée (45 mutations par mégabase), soit trois fois plus que celle du mélanome (Figure 19 : échelle logarithmique). Cette antigénicité joue un rôle dans la réponse immunitaire et représente une étape critique du processus de l'immunosurveillance (62).

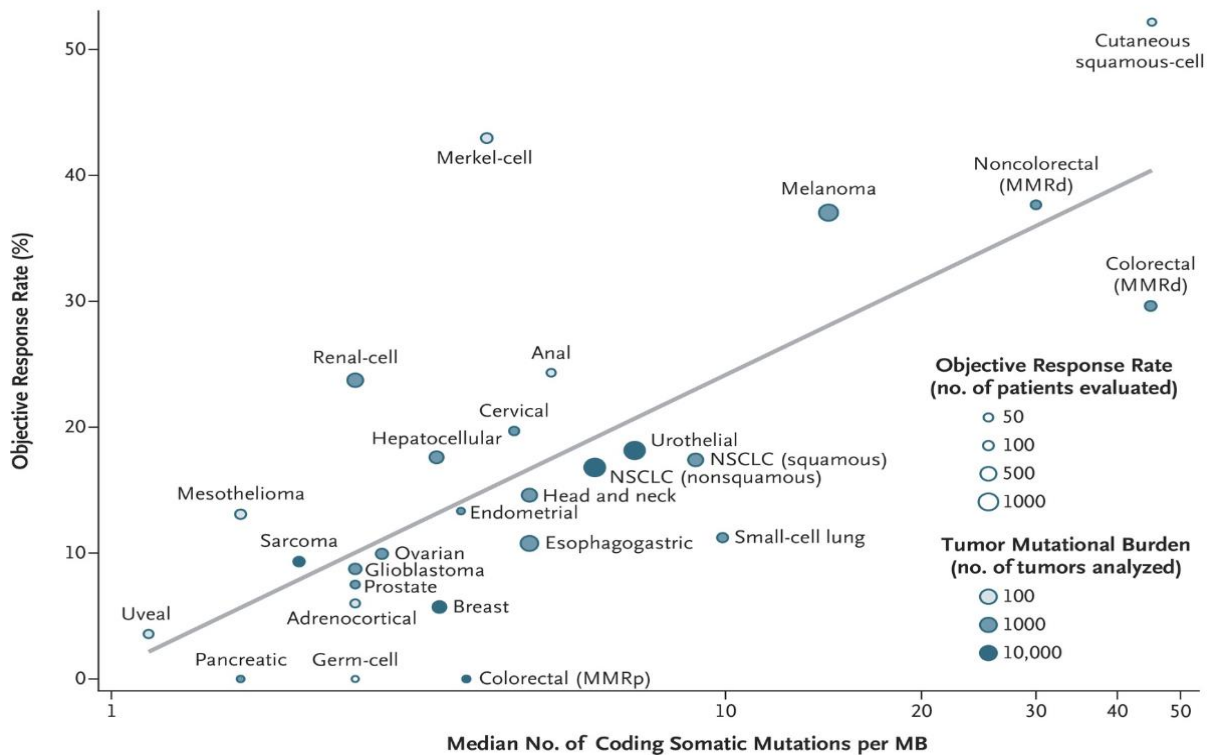


Figure 19 : Charge mutationnelle des tumeurs en fonction du taux de réponse objective (ORR) avec un anti-PD1 ou anti-PD-L1 dans 27 types de tumeurs (62)

Ce graphique représente le nombre médian de mutations somatiques codantes par mégabase (Mb) d'ADN dans 27 types de tumeurs ou sous-types, chez les patients qui ont reçu des inhibiteurs de la protéine de mort programmée 1 (PD-1) ou de son ligand (PD-L1), tel que décrit dans des études publiées pour lesquelles des données concernant le taux de réponse objectif sont disponibles. Le nombre de patients qui ont été évalués pour le taux de réponse objective est montré pour chaque type de tumeur (taille du cercle), avec le nombre d'échantillons de tumeur qui ont été analysés pour calculer la charge mutationnelle de la tumeur (intensité de la couleur du cercle). Les données sur l'axe des x sont affichées sur une échelle logarithmique.

MMRp : denotes mismatch repair-deficient, MMRd : mismatch repair-proficient, and NSCLC : non-small-cell lung cancer.

❖ Taux d'expression des PD-L1 à la surface des tumeurs

Contrairement aux autres tumeurs répondant à l'immunothérapie telle que le cancer du poumon ou les carcinomes de la tête et du cou (60), il n'a pas été prouvé dans le CEC de corrélation entre le taux d'expression des PD-L1 à la surface de la tumeur et le taux de réponse aux anti-PD1. Ceci doit néanmoins être confirmé (demande de données complémentaires, par les autorités de santé dans l'étude 1540 du cémiplimab (6)). Le taux d'expression de PD-L1 n'apparaît pas non plus comme un facteur restrictif pour la prescription des anti-PD1 dans le mélanome cutané.

III.2. Le développement du cémipimab (anti-PD1) dans le CEC avancé

III.2.1. Le cémipimab premier anti-PD1 dans le CEC avancé

Le développement clinique du cémipimab a été mené dans le CEC pour les raisons biologiques citées ci-dessus. Par ailleurs comme évoqué dans l'introduction, la décision de Sanofi Genzyme et de Regeneron de co-développer cette molécule était également un choix stratégique qui s'alignait avec les valeurs du laboratoire : une innovation thérapeutique dans une indication avec un besoin médical non couvert.

À la suite de l'essai de phase II, cet anti-PD1 a obtenu une AMM conditionnelle. En 2020, il est le seul traitement à avoir une approbation des autorités de santé dans le traitement du CEC au stade avancé. Comme les autres anti-PD1 déjà commercialisés, le cémipimab a fait l'objet d'une ATU. À la fin de ce programme, un dispositif réglementaire (article 48, loi de financement de la sécurité sociale), a été mis en place. Ce système dérogatoire garanti la continuité de la prise en charge du médicament, en attente de la fixation de son prix et de son remboursement. Les paragraphes suivants nous renseignent, de façon non exhaustive, sur la découverte de cette innovation technologique, les dispositifs mis en place par le système français pour lui garantir un accès rapide, jusqu'aux étapes relatives à son remboursement (Figure 20).

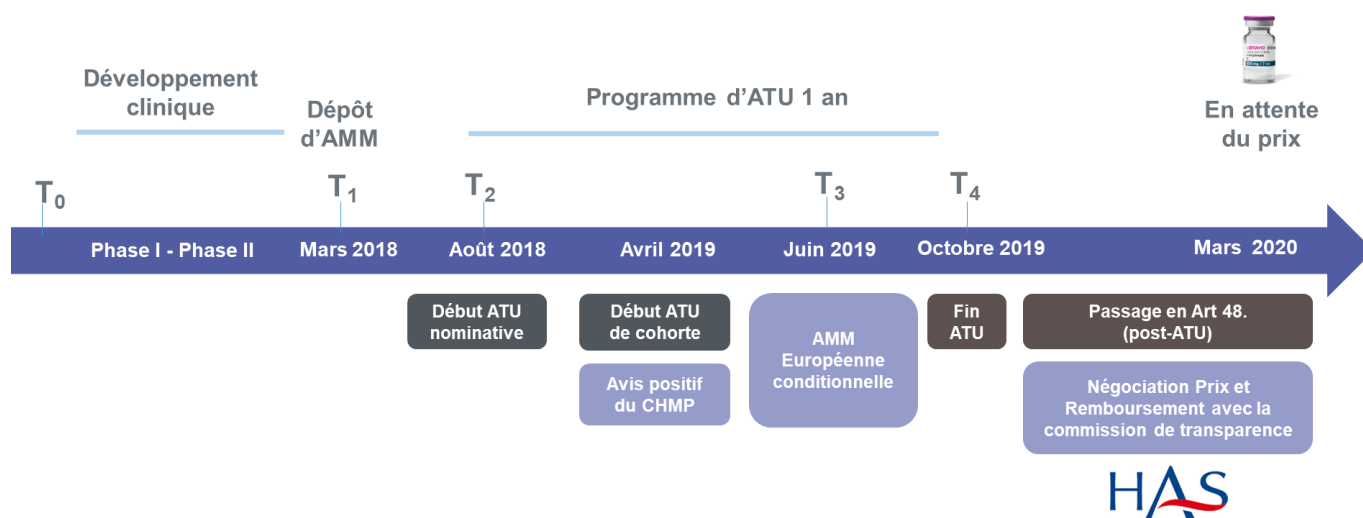


Figure 20 : Étapes importantes du développement du cémipimab En France dans le CEC (6)

III.2.1(a) Le cémipimab une Innovation thérapeutique

❖ **VelocImmune: une technologie unique**

REGN2810 de son nom de molécule est un anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain. Ce clone est généré par l'utilisation de la technologie VelocImmune® développée par les laboratoires REGENERON. VelocImmune, technologie unique qui permet de produire des anticorps monoclonaux complètement humains. Cette technique va permettre de produire une large quantité de candidats anticorps, médicaments provenant de souris immunisées.

Des souris knock-in, contenant des segments variables humains vont être immunisées grâce à des protéines recombinantes humaines : les PD-1. La souris va alors développer des anticorps chimériques, avec une partie murine constante et une partie humaine variable. Le segment murin va être remplacé par une partie humaine constante dans des ovaires d'hamster chinois (CHO). Le but est ensuite d'isoler l'anticorps complètement humain ainsi produit.

III.2.1(b) Plan de développement clinique du cémipimab

Les essais de phase I ont été conduits en deux parties :

- Une première partie dédiée à la sélection de la dose. La dose retenue était de 3mg/kg toutes les deux semaines.
- Une seconde partie pour tester la molécule dans différents types de tumeurs solides de stades avancés qui n'ont pas de traitement de référence (26 cohortes, (n= 338)), dont deux cohortes (7 et 8) dédiées respectivement au CEC métastatique (n=10) et au CEC localement avancé (n=16) (6).

La phase II est composée de 6 groupes de patients. Les 3 premières cohortes incluant 193 patients au total ont été reportées dans le dossier fourni aux autorités Européennes et ont permis d'obtenir l'AMM du cémipimab.

- Le groupe 1 (n=59) et le groupe 3 (n=56) composés de patients métastatiques qui ont reçu respectivement la dose de 3mg/kg toutes les deux semaines et la dose de 350mg toutes les 3 semaines (dose de l'AMM).
- Le groupe 2 (n=78) composé de patients localement avancés qui ont reçu la dose de 3mg/kg toutes les deux semaines.
- Les groupes 4 (n=63) et 5 (n=10) ont été prévus au protocole mais n'ont pas été inclus dans le dossier d'AMM. Les doses testées ont été respectivement de 600 mg toutes les 4 semaines et 438

mg toutes les 3 semaines en sous-cutané, avec un bolus en intra-veineux de 350mg. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant ces deux groupes.

- Le groupe 6 (n=63) est une demande des autorités de santé, dans le cadre de l'AMM conditionnelle, afin d'obtenir des données cliniques complémentaires à la dose de l'AMM (6). Le recrutement est actuellement en cours.

Les études de phase I et II (groupes 1 à 3) ont déjà fait l'objet de publications et ont été éditées dans les documents administratifs du médicament (dossier d'AMM, RCP, rapport d'évaluation clinique (EPAR)) (Figure 21).

- Publication dans le New England Journal of Medicine, le 5 juin 2018 par le Pr Midgen *et al*, des deux cohortes 7 et 8 de la phase I, relatives au CEC, ainsi que le groupe 1 de patients métastatiques de la phase II (63).
- L'ensemble des 3 premières cohortes de la phase II sont disponibles dans le RCP de juin 2019 et le dossier d'AMM (64).
- Publication récente, en janvier 2020 dans Lancet Oncology, de la cohorte de patients localement avancés (65).

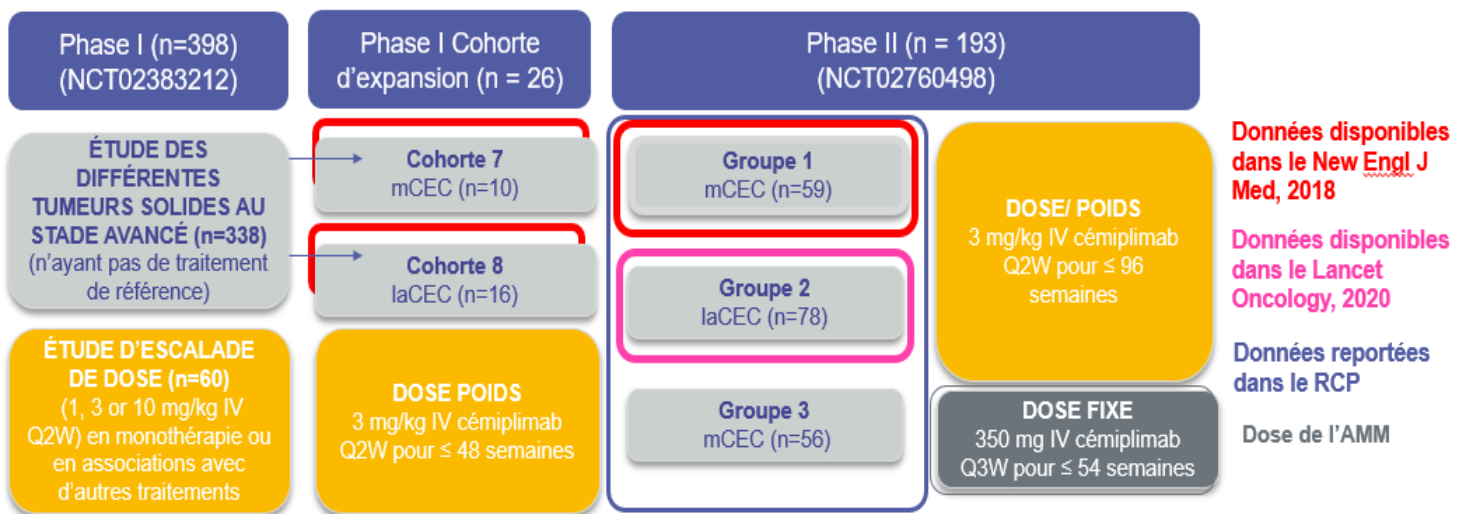


Figure 21 : Développement clinique du cémpiimab supportant la demande d'AMM et faisant l'objet de publications (6)

Abbréviations : CEC, carcinome épidermoïde cutané ; la, localement avancé ; m, métastatique ; Q2W, toutes les 2 semaines ; Q3W, toutes les 3 semaines ; IV, intraveineuse

III.2.1(c) Développement de la phase II

Les données principales présentées dans les chapitres suivants sont celles de la phase II (groupe 1 à 3) qui ont permis l'obtention de l'AMM du cémipimab.

❖ Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude de phase II était d'évaluer le bénéfice clinique du cémipimab chez les patients atteints d'un CEC au stade avancé incluant des patients localement avancés ou métastatiques (6).

❖ Méthodologie et critères de jugement

Cette étude de phase II a permis d'évaluer le cémipimab en monothérapie dans le CEC avancé. Cet essai était international (Australie, Allemagne, Etats-Unis), multicentrique (55 centres), en ouvert, non contrôlé, non randomisé. Il a inclus 219 patients dans 3 cohortes différentes. Les cohortes 1 et 3 incluaient des patients atteints de CEC métastatiques (métastases ganglionnaires ou à distance). La cohorte 2 incluait des patients localement avancés. Comme évoqué dans le paragraphe précédent, dans les groupes 1 et 2 les patients ont reçu une dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines validée lors de la phase I d'escalade de dose. La dose d'exposition du groupe 3 était de 350mg toutes les 3 semaines qui est la dose de l'AMM (6).

Le bénéfice clinique a été mesuré par le critère de jugement principal qui était le taux de réponse objectif (ORR), évalué par revue indépendante centralisée (ICR) toutes les 8 semaines pour les cohortes 1 et 2 et toutes les 9 semaines pour la cohorte 3.

Les critères secondaires sont :

- La durée de réponse (temps entre la première réponse et la première date de récurrence ou de progression),
- L'évaluation de l'ORR par l'investigateur,
- Le délai de réponse par ICR,
- La survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) par ICR, deux critères de jugement majeurs en oncologie,
- L'estimation des réponses complètes par ICR,
- L'évaluation de la tolérance au cémipimab,
- L'évaluation de la pharmacocinétique du cémipimab,
- L'évaluation de l'immunogénicité du cémipimab,
- L'évaluation de l'impact du cémipimab sur la qualité de vie par le questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) (6).

❖ Principaux critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus étaient atteints d'un CEC avancé, localement avancé ou métastatique. Ils avaient un Performance Statut ECOG de 0 ou 1, au moins une lésion mesurable par RECIST 1.1 et une fonction adéquate des organes (moelle osseuse, rein, foie). Les patients étaient exclus s'ils avaient été traités avec un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 de façon antérieure présentaient une maladie auto-immune en cours ou récente (moins de 5 ans) et nécessitant un traitement immunosuppresseur, ou un antécédent de transplantation d'organes solides. La présence de tumeurs malignes concomitantes (à moins d'être indolentes ou de ne pas être considérées comme mettant la vie en danger ; par exemple le carcinome basocellulaire) ou de tumeurs malignes hématologiques étaient également un critère d'exclusion (6).

* Pour plus de détail sur les critères d'inclusion ou d'exclusion se référer au rapport public d'évaluation clinique (EPAR)

❖ Caractéristiques combinées de la population

Les patients inclus étaient plutôt âgés, avec une moyenne d'âge de 72 ans. La majorité était des hommes (83%). Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 ou 1). Les patients étaient métastatiques dans 60% des cas, avec des métastases à distance pour la majorité d'entre eux (77%). Quasiment la totalité de la population avait été traité par chirurgie (90%) et 34% avaient reçu au moins un traitement systémique (Tableau XII) (6).

Tableau XII : Caractéristiques combinées des 3 groupes de l'étude de phase II du cémipimab (6)

Caractéristiques à l'inclusion		N=193
Âge médian, ans (écart type)		72 ans (38–96)
≥ 65 ans		144 (75%)
Hommes		161 (83%)
Score ECOG PS		
0		86 (45%)
1		107 (55%)
CEC localisation		
Métastatique		115 (60%)
Localement avancé		78 (40%)
Extension de la tumeur		
Métastases à distance		88 (77%)
Atteinte régionale uniquement (ggl)		27 (23%)

Traitements reçus		N=193
Chirurgie préalable		174 (90%)
Traitement systémique préalable ≥ 1		65 (34%)
Radiothérapie préalable		130 (68%)

❖ Données d'efficacité

Au moment de la clôture des données mentionnées dans le dossier d'AMM, (septembre 2018 pour le groupe 1 et 2 et octobre 2018 pour le groupe 3), les patients du groupe 1 et 2 avaient été suivis pendant 16,5 mois et ceux du groupe 3 pendant 8,1 mois (6).

Le critère principal était le taux de réponse (ORR). Il variait de 39 à 49% selon les groupes. Pour la moitié des patients une réponse (partielle ou complète) était observée dans les 2 mois environ. Des réponses persistantes au-delà de 12 mois ont été observées chez plus de 85% des patients dans les groupes 1 et 2. Le groupe 3 n'a pas un suivi assez long au moment de la clôture pour recueillir cette donnée à 12 mois. À 12 mois, la survie globale (OS) variait de 76 à 93% et la survie sans progression (SSP) de 44 à 58% selon les groupes (Tableau XIII) (6).

Tableau XIII : Données d'efficacité du cémipimab dans l'étude de phase II (groupe 1 à 3) (6)

	Groupe 1 CEC métastatique Cémipimab 3 mg/kg Q2W* N=59	Groupe 2 CEC localement avancé Cémipimab 3 mg/kg Q2W* N=78	Groupe 3 CEC métastatique Cémipimab 350 mg Q3W N=56
Taux de réponse objectif en % [IC 95%]	49,2% [35,9, 62,5%]	43,6% [32,4, 55,3%]	39,3% [26,5, 53,2%]
Délai médian d'obtention d'une réponse en mois (Min - Max)	1,9 mois (1,7-6,0 mois)	1,9 mois (1,8-8,8 mois)	2,1 mois (2,0-8,3 mois)
Durée médiane de réponse en mois (DoR) (Min-Max)	NA	NA	NA
Estimation de la durée de réponse par la méthode de Kaplan-Meier, à 12 mois [95% IC]	88,9% [69,3-96,3%]	87,8% [66,7-95,9%]	NE
Survie sans progression (PFS) à 12 mois, [95% IC]	53,1% [39,1; 65,2%]	58,1% [43,7; 70,0%]	44,6% [26,5; 61,3%]
Survie globale (OS) à 12 mois, [95% IC]	81,3% [68,7; 89,2%]	93,2% [84,4; 97,1%]	76,1% [56,9; 87,6%]
Durée de suivi médian (en mois)	16,5 mois	9,3 mois	8,1 mois

Abbréviations : DCR : disease control rate, DDCR : durable disease control rate, NA : non atteint, NE : non évaluable, IC: intervalle de confiance, Q2W: toutes les deux semaines; Q3W; toutes les 3 semaines; IV: intra-veineux

Pour illustrer les données d'efficacité du cémiplimab, voici deux cas de réponses cliniques visuelles issues de la publication de Midgen *et al*, dans le NEJM de juin 2018. Les deux patients présentaient des CEC localisés au niveau de la tête et du cou et ont répondu dans les 2 premiers mois au traitement (Figure 22) (63).

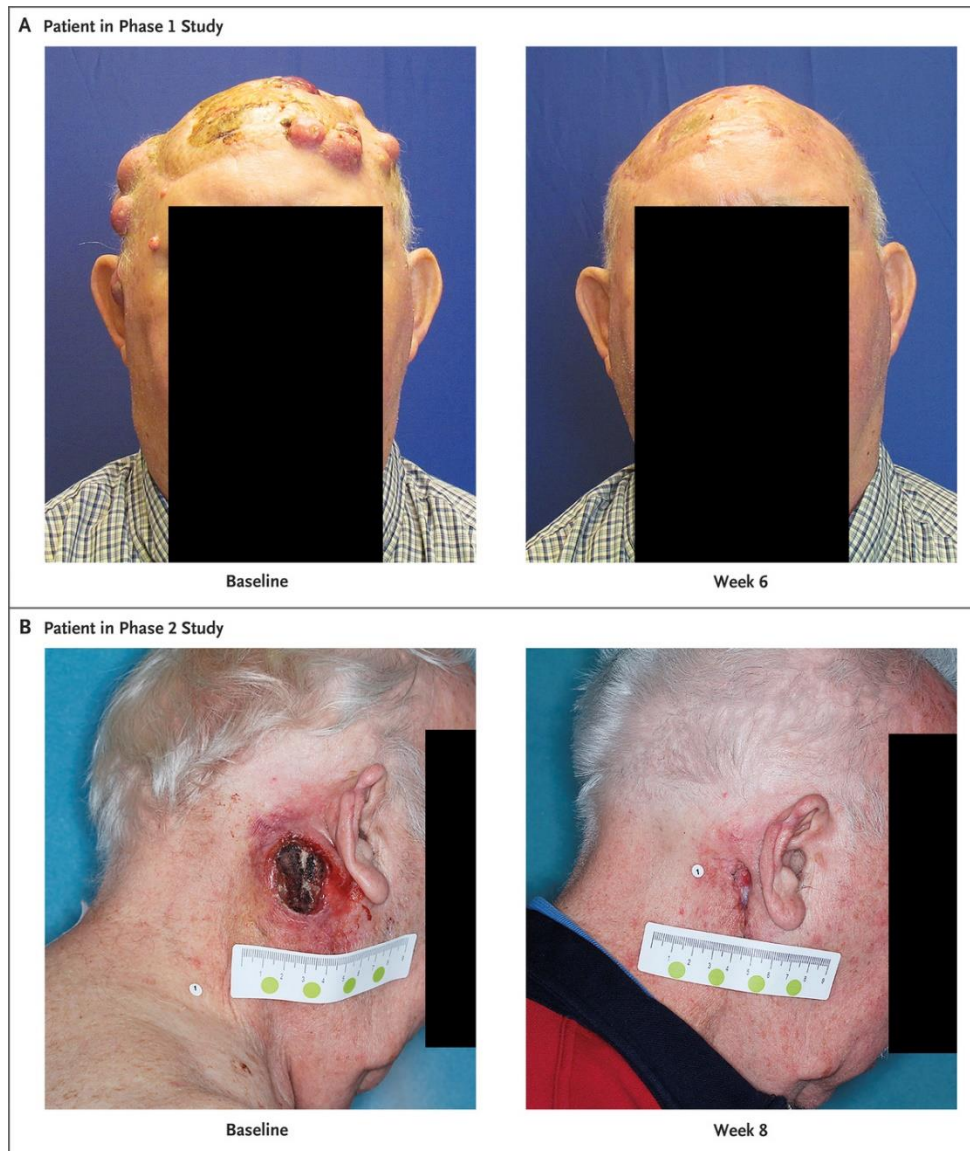


Figure 22 : Réponse au cémiplimab chez 2 patients atteints de CEC avancés (Midgen *et al*, 2018 (63))

Le premier patient est un homme de 62 ans atteint d'un CEC situé à la base du crâne. Les deux clichés représentent son l'évolution de son cancer après 6 semaines de traitement par cémiplimab. Le deuxième patient est un homme de 83 ans, avec un CEC localisé derrière l'oreille qui a reçu de multiples chirurgies. Les deux photos représentent l'évolution de sa tumeur après 8 semaines de traitement par cémiplimab.

❖ **Données de tolérance : focus sur les effets immuno-induits**

La tolérance a été recueillie chez 591 patients de l'étude de phase 1 et 2. Elle a été évaluée chez 372 patients toutes tumeurs solides avancées et 219 patients atteints de CEC avancé (Phase I dans les cohortes d'expansions dédiées au CEC et phase II groupe 1 à 3). La proportion d'effets indésirables était globalement faible. D'après le résumé caractéristique du produit (RCP) du cémipimab, « les effets indésirables observés les plus fréquents étaient : la fatigue, les éruptions cutanées, les diarrhées et le prurit, dans respectivement 23,3%, 21,5% 13,2%, 12,3% des cas (64).

Comme évoqué dans l'introduction, les mécanismes d'action de ces nouveaux traitements sont différents des traitements classiques utilisées dans le cancer. Ces anticorps, anti-PD1, modulent l'activité du système immunitaire. Des effets indésirables d'origine immunologique sont apparus chez 20,1% des patients traités par le cémipimab. Les patients atteints d'un EI immuno-induit de grade 3, 4 et 5 n'ont pas excédé 10%, (6,1%, 4,2% et 0,7% dans les 3 groupes), entraînant un arrêt définitif chez 4,4% des patients (64).

Les effets indésirables immuno-induits les plus fréquents étaient les hypothyroïdies (7,1%), les pneumonies inflammatoires (3,7%), les effets indésirables cutanés d'origine immunologique (2,0%), les hyperthyroïdies et les hépatites (toutes les deux pour 1,9% des cas) (Figure 23) (64).

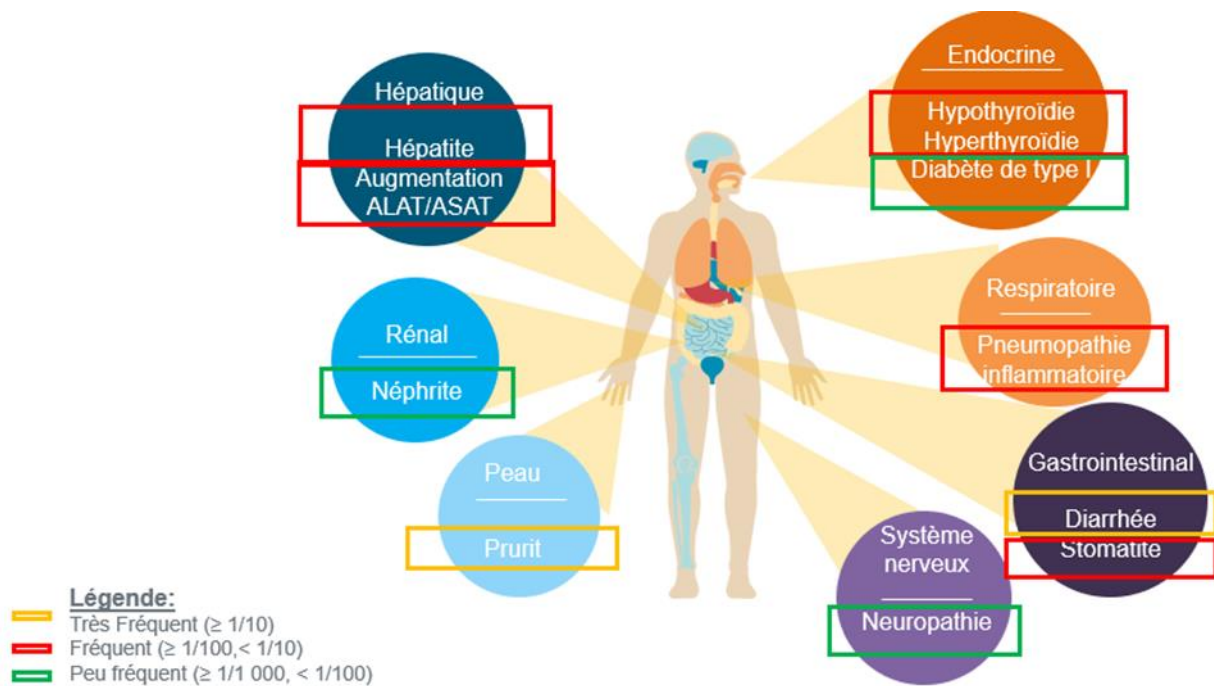


Figure 23 : Schéma récapitulatif des effets immuno-induits en fonction de leur fréquence, adapté selon les données disponibles dans le RCP (64)

III.2.1(d) Une meilleure gestion des toxicités

En France, des plans de gestion des risques sont mis en place dans beaucoup de domaines, notamment dans celui du médicament.

D'après la définition du site du ministère de la santé : « Le plan de gestion des risques vise, dans une démarche proactive, à mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation » (66).

Dans le cadre de l'utilisation des nouvelles immunothérapies dans le cancer, le Plan de Gestion de Risque (PGR), appelé Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (MARR) est un programme éducatif sur ces nouveaux agents. Il va permettre de mieux appréhender et de gérer les effets immuno-induits. Pour les deux premiers anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) commercialisés avant dans d'autres tumeurs, un guide était remis aux professionnels de santé pour les accompagner concernant les nouveaux effets cette classe thérapeutique. Le plan de gestion (PGR) du cémiplimab est proposé à titre informatif et repose essentiellement sur une carte d'alerte et un guide à destination du patient. Il va permettre au patient d'avoir conscience de plusieurs éléments importants lors de sa prise en charge par cémiplimab (64) :

- Les principaux signes et symptômes d'origine immunologique ainsi que les réactions liées à la perfusion y sont décrits ;
- L'importance d'informer immédiatement son médecin traitant de la survenue de symptômes, de ne pas se soigner soi-même, de garder sa carte d'alerte patient et de la montrer à tous les professionnels de santé lors de consultations médicales et le rappel des effets indésirables à déclarer aux autorités.

La carte d'alerte patient, d'un format de carte de crédit doit toujours être en possession du patient. Elle contient les éléments suivants :

- Un message d'alerte pour rappeler que le patient est traité par cémipimab, en cas d'urgence
- La description des effets immuno-induits et liés à la perfusion avec l'importance de les déclarer au médecin référent.
- Les coordonnées du médecin prescrivant le cémipimab (64).

III.3. L'accès au marché du cémipimab dans le CEC avancé

III.3.1. Dispositif ATU, une spécificité française

La France offre depuis 1994 un accès précoce aux molécules les plus innovantes, grâce à un dispositif spécifique du pays, l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). C'est un dispositif de dérogation à la procédure d'AMM défini par l'article L 5121-12 du Code de la Santé Publique (67).

Pour rappel, une ATU peut être octroyée de la part des autorités que dans certaines conditions :

- Un médicament dans une maladie rare ou grave,
- L'absence de traitement approprié dans la pathologie,
- Les innovations dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques (68).

Il est mentionné dans le rapport sur le progrès thérapeutique du LEEM que ce type de programme a permis depuis 2012 à près de 140 000 patients d'avoir accès à des innovations avant même l'obtention de leur AMM (8).

Le cémipimab a pu bénéficier d'une ATU nominative sur la période du 2 août 2018 au 8 avril 2019 et d'une ATU de cohorte du 8 avril au 9 octobre 2019. Le libellé définissant les patients pouvant bénéficier du traitement était plus restrictif que le libellé de l'AMM : « Patients adultes atteints d'un CEC localement avancé ou métastatique non éligible à la chirurgie ou à la radiothérapie curative, ayant un ECOG 0 ou 1 et ayant une contre-indication aux sels de platines ou en ayant reçu ».

Près de 450 demandes d'ATU ont été faites durant cette période, provenant de 90 centres répartis sur l'ensemble du territoire. Cela montre l'intérêt des professionnels de santé à disposer d'une nouvelle option thérapeutique dans le CEC avancé et le réel besoin médical sous-jacent.

III.3.2.AMM du cémiplimab

En 2017, aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a attribué au cémiplimab la désignation de « *Breakthrough therapy* » dans le traitement des CEC avancés. Cette désignation vise à accélérer le développement et l'examen des médicaments pour les affections graves ou mortelles (69). Les critères d'obtention de ce titre exigent des preuves cliniques préliminaires qui démontrent que le médicament peut présenter une amélioration substantielle sur au moins un critère d'évaluation cliniquement significatif par rapport aux thérapies disponibles (69). Une désignation de thérapie innovante présente toutes les caractéristiques d'un programme de procédure accélérée. Ce dernier permet des conseils plus intensifs de la FDA pour un programme efficace de développement de médicament et un engagement organisationnel impliquant les cadres supérieurs et l'éligibilité pour une révision continue et prioritaire (69).

En septembre 2018, aux États-Unis, la FDA a octroyé une AMM au cémiplimab en tant que premier et seul traitement disponible dans le Carcinome Epidermoïde Cutané de stade avancé. Il est le 3^{ème} anti-PD1 approuvé aux Etats-Unis. Le cémiplimab obtient une indication dans un des cancers cutanés les plus fréquents en termes d'incidence aux États-Unis.

Le 28 juin 2019, en Europe, le cémiplimab a obtenu une AMM Européenne conditionnelle. Le libellé est le suivant : « indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un Carcinome Epidermoïde Cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie curative » (64).

La posologie validée par les autorités de santé est la dose fixe de 350mg toutes les 3 semaines, pendant 30 min, par voie intra-veineuse. Il n'y a aucun ajustement de dose prévu. Le traitement doit être continué jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les prescripteurs de ce traitement doivent être qualifiés et expérimentés dans le domaine de l'oncologie (64).

III.3.3.AMM conditionnelle

Une AMM conditionnelle est accordée en situation de bénéfice pour la santé publique comme objectif majeur. Ce cas se produit dans les maladies graves ou rares sans alternative thérapeutique. La balance bénéfice-risque doit cependant toujours être positive, avec une demande explicite des autorités de fournir des données complémentaires avec un calendrier établi lors de son octroi (70).

Le cémiplimab a obtenu son AMM conditionnelle en date du 28 juin 2019. Regeneron/Sanofi se sont engagés à fournir les données cliniques supplémentaires, demandées par les autorités, suivantes :

- Le 31 octobre 2022, le laboratoire devra fournir le rapport final de son étude de phase II sur les groupes 1 à 3 précédemment décrits.
- En mars 2023 le laboratoire s'engage également à fournir des données complémentaires avec la posologie de l'AMM (350mg toutes les trois semaines) via une 6^{ème} cohorte de patients métastatiques et localement avancés. Les biomarqueurs seront également investigués, afin de confirmer l'absence de corrélation entre l'efficacité et le taux d'expression des PD-L1 dans cette tumeur (6,66).

III.3.4.Dispositif post-ATU afin de garantir une continuité de la prise en charge

Le délai entre l'obtention de l'AMM, la fixation des prix des médicaments et leur remboursement a entraîné des problèmes de coordination. Le problème de continuer de garantir l'accès au produit, pendant cette période de transition, aux patients ayant été traités lors de l'ATU s'est posé. Ce dispositif couvre la période entre la date de fin de l'ATU et l'inscription du produit au remboursement. Il permet à tout médicament ayant bénéficié d'une ATU de continuer à être délivré dans les établissements de soin en étant pris en charge par l'assurance maladie. L'indemnité est fixé par le laboratoire (67). La figure ci-dessous permet d'illustrer les différentes étapes et les délais entre la mise en place d'une l'ATU, l'obtention d'une AMM, le passage en commission de transparence et la publication du prix et du remboursement (Figure 24).

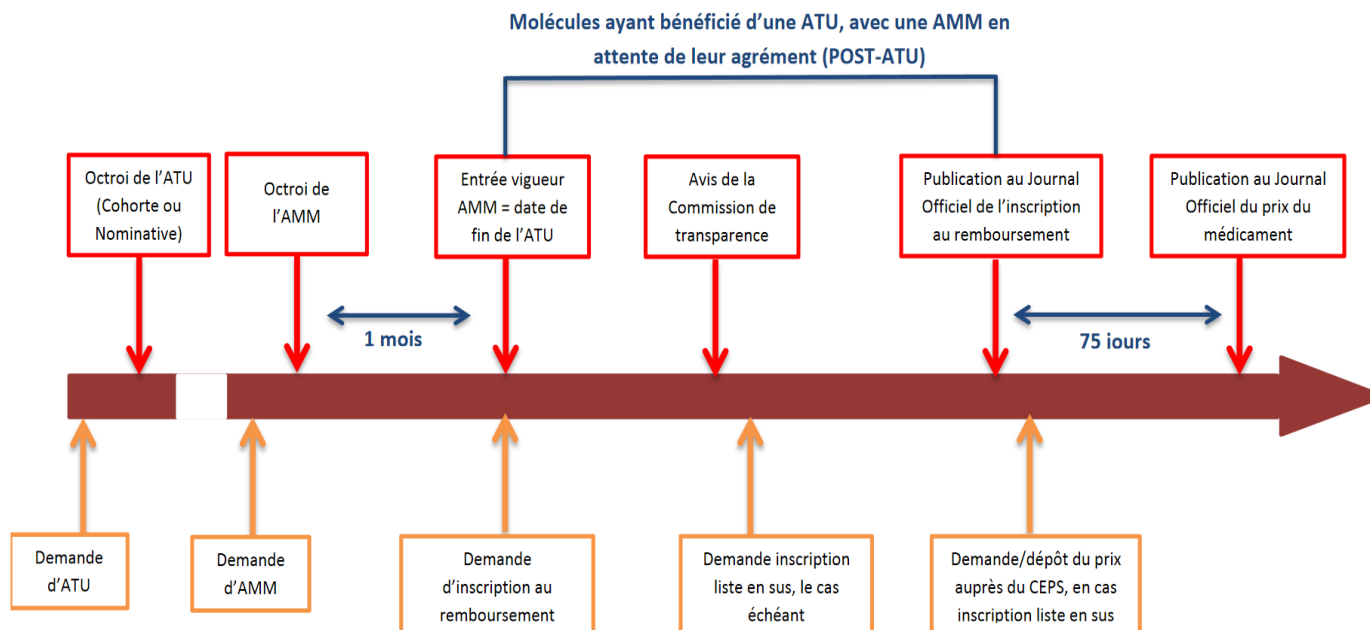


Figure 24 : Circuit des médicaments ayant obtenu une ATU, d'après le rapport d'information du sénat sur les médicaments innovants, de 2018 (67)

En encadré orange sont représentées les démarches administratives effectuées par le laboratoire lors de la mise sur le marché de son médicament lorsqu'il a bénéficié d'une ATU. En encadré rouge sont représentés les octrois, avis et publications faites par le gouvernement en réponse aux demandes du laboratoire.

Le cémiplimab bénéficie de ce dispositif depuis le 8 octobre 2019. Il garantit sa prise en charge par l'assurance maladie à l'ensemble de patients pris en charge dans le cadre de l'ATU. Il permet également aux autres patients, respectant les mêmes critères que les patients inclus dans l'ATU, de bénéficier de ce traitement.

III.3.5. Attente de remboursement et d'obtention d'un prix

L'évaluation du prix et remboursement d'un médicament se fait en fonction du niveau de deux critères. Le Service Médical Rendu (SMR) et L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) sont définis de la manière suivante (8) :

- **Service Médical Rendu** est un critère qui va prendre en compte la gravité de la pathologie mais aussi les données du médicament en elles-mêmes. (Efficacité, effets indésirables, intérêt de santé publique et place dans la stratégie thérapeutique). Trois niveaux de SMR existent : SMR important, SMR modéré ou faible mais remboursable et SMR insuffisant. Ce paramètre est amené à évoluer en fonction de l'environnement de la pathologie (exemple : arrivée de nouveaux traitements plus efficaces). L'assurance maladie se basera ensuite sur le niveau d'ASMR pour fixer son taux de remboursement.

- **Amélioration du Service Médical Rendu** ASMR détermine le prix de remboursement d'un médicament. Il est évalué en fonction du progrès thérapeutique par rapport aux produits existant dans la pathologie. Cinq niveaux d'ASMR sont définis : ASMR I majeure, ASMR II important, ASMR III modérée, ASMR IV mineure, ASMR V inexistant (absence de progrès thérapeutique) (8).

Le cémplimab est en attente d'évaluation de prix et de son taux de remboursement. Il sera intéressant de voir quel niveau de SMR et d'ASMR les autorités lui octroieront.

III.4. Le développement clinique des autres anti-PD1 dans le CEC avancé

Un ciblage de la base de données de « clinical trial.gov » à l'aide d'une recherche avancée a permis de faire l'état des lieux des essais en cours et disponibles dans le CEC. La méthodologie est détaillée en Annexe 4.

Un développement est en cours avec d'autres anti-PD1 dans le CEC avancé toujours en monothérapie. Des essais cliniques globalement similaires en termes de méthodologie sont développés par un autre anti-PD1, le pembrolizumab dans le CEC avancé en monothérapie, appelé CARSKIN (essai à promotion académique) et KEYNOTE (essai à promotion industrielle) incluant respectivement 39 et 155 patients. Ces deux essais feront prochainement l'objet de publication et le laboratoire commercialisant la molécule dans d'autres indications n'a pas encore demandé l'AMM pour celle-ci. Le nivolumab n'a pas encore de cohorte significative dans le CEC, ni d'actualité en congrès, néanmoins une cohorte de 24 patients a été ouverte au recrutement (Tableau XIV).

**Tableau XIV : Résumé des essais anti-PD1 dans le CEC avancé, issu d'un ciblage de la base clinical trial.
Gouv fait le 31 janvier 2020**

Molécules	Essais	Statut actuel
Cémiplimab	Phase 2 (NCT02760498)	AMM conditionnelle dans le CEC avancé Etude pivot de phase II (données complémentaires à fournir) 2 publications, actualités congrès*
Pembrolizumab	Phase 2 (NCT02883556) Phase 2 (NCT03284424)	Essais cliniques dans le CEC avancé (en cours) Publication en attente, actualités congrès *
Nivolumab	Phase 2 (NCT03834233)	Essai en cours de recrutement (Petit nombre de patients inclus)

*ESMO et ASCO, depuis 2017 pour cémiplimab et 2018 pour pembrolizumab

III.5. Les anti-PD1 dans les recommandations de prise en charge du CEC

III.5.1. Revue des guidelines proposées par la littérature, par M.V Hept *et al*, en 2019

En 2019, une revue systématique des différentes recommandations de prise en charge du CEC a été publiée dans le journal européen de dermatologie et vénéréologie (J Eur Acad Dermatol Venereol). Elle reprenait les recommandations Américaines de 2018, Canadiennes de 2015, Anglaises de 2016, Européennes de 2015 et Italiennes de 2018. Dans la discussion la revue soulignait déjà le fait que les anti-PD1 ont obtenu des résultats encourageants dans plusieurs études. Elle évoquait le fait que le pembrolizumab et le nivolumab devraient être utilisés à ce jour hors-AMM tandis que le cémiplimab a été approuvé au stade inopérable/métastatique en Europe et aux Etats-Unis à la suite de l'essai de phase II. Les auteurs formulaient l'hypothèse que les anti-PD1 améliorent le pronostic du CEC et devraient changer le standard de prise en charge des CEC avancés. Ils abordaient le fait que les guidelines nationales et internationales devront bientôt être mises à jour suite à l'arrivée des CPI (71).

III.5.2. Le cémipimab dans les recommandations américaines de 2020

Dans la version 2020 des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), le cémipimab est intégré dans les arbres décisionnels de prise en charge. On peut le retrouver mentionné dans la situation des patients localement avancés non éligibles à la chirurgie et à la radiothérapie, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Lors d'atteinte régionale il est proposé en traitement systémique seul, lorsque le patient devient inopérable ou que la résécabilité est incomplète. Le cémipimab est aussi évoqué comme le traitement privilégié (« preferred ») si le patient a un CEC récidivant ou métastatique non opérable ou non éligible à la radiothérapie (Tableau XV à XVII) (72).

Tableau XV : Prise en charge des patients au stade localisé de la maladie, adapté selon les NCCN du CEC 2020 (72)

Stade localement avancé éligible à la chirurgie	
<ul style="list-style-type: none"> • Traitement systémique non recommandé 	
Stade localement avancé non éligible à la chirurgie	
En combinaison avec la radiothérapie	Traitement systémique seul
<ul style="list-style-type: none"> • Option à considérer en RCP en combinaison avec radiothérapie • pour les patients ayant une maladie résiduelle et potentiellement non éligible à la chirurgie <ul style="list-style-type: none"> ✓ Essais cliniques ✓ Chimiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Option à considérer en RCP • pour les cas compliqué de localement avancé qui ne seraient pas éligibles à la chirurgie et à la radiothérapie curative <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cémipimab (préféré) ✓ Essais cliniques

Tableau XVI : Prise en charge des patients en cas d'atteinte ganglionnaire, adapté selon les NCCN du CEC 2020 (72)

Maladie avec atteinte régionale		
Pour la plupart des patients ayant une résécabilité complète: ➤ Le traitement adjuvant systémique n'est pas recommandé, sauf dans le cadre d'essais cliniques.	Pour les patients avec résécabilité complète de l'EEC ou maladie à haut risque localisée: ➤ La radiothérapie ± traitements systémiques en essais cliniques sont à considérer.	Pour les patients inopérables ou avec résécabilité incomplète de l'atteinte régionale: ➤ En association avec radiothérapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatine ± 5FU ▪ EGFRi ▪ Carboplatine ➤ Traitement systémique seul si radiothérapie non faisable <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cémipimab ▪ Essais cliniques ▪ Si non éligible anti-PD1 et aux essais cliniques: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatine ± 5FU ○ EGFRi ○ Carboplatine

Tableau XVII : Prise en charge des patients en cas d'atteinte métastatique à distance, adapté selon les NCCN du CEC 2020 (72)

Récidive régionale ou maladie métastatique à distance
<ul style="list-style-type: none">▪ Cémiplimab (privilegié) si chirurgie et radiothérapie non réalisable▪ Essais cliniques▪ Si non éligibles anti-PD1 et aux essais cliniques:<ul style="list-style-type: none">○ Cisplatine ± 5FU○ EGFRi○ Carboplatine

EGFRi: Epidermal Growth Factor Inhibitor; **PD-1:** ProgrammedDeath-1

L'arrivée des anti-PD1 étant récente, le recul n'est pas suffisant pour affirmer définitivement leur place de traitement majeur. Les recommandations abordent aussi bien la chimiothérapie que les anti-EGFR, mais le manque de données cliniques solides ne permet pas de préconiser une thérapie plus que l'autre. Par ailleurs la toxicité des chimiothérapies limite leur utilisation chez les patients âgés et/ou avec importantes comorbidités, ce qui est très fréquent dans cette pathologie (72).

IV. Discussion

Si dès le XXème siècle, l'immunothérapie appliquée au domaine du cancer a fait l'objet de nombreux travaux de recherche, c'est seulement à partir des années 1970 que son utilisation est devenue concrète dans le domaine de l'oncologie (avec notamment la découverte de l'interleukine-2 en 1972) (7). Mais qu'il s'agisse de l'immunothérapie cellulaire adaptative (amplification de lymphocytes T infiltrant la tumeur, TIL), de la vaccination par des cellules dendritiques ou des peptides antigéniques, ou de la lutte contre l'immunotolérance par des molécules cytokiniques (interférons, interleukines), aucune approche immunologique, malgré de très nombreux essais et un engagement parfois majeur des équipes académiques et industrielles, n'était parvenue à modifier en profondeur la prise en charge des cancers, et en particulier du mélanome. Ce n'est que récemment que l'émergence d'une nouvelle classe d'immunothérapie spécifique, les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (CPI) a transformé le paysage pronostique et thérapeutique du cancer (7). En 2020, la communauté scientifique décrit unanimement l'immunothérapie comme une révolution dans la prise en charge des cancers. Comment expliquer cette évolution ?

Pour rappel, le cancer est un véritable enjeu de santé publique en France et dans le monde. En 2018, il touchait en France plus de 382 000 personnes et entraînait 157 400 décès. Il se place depuis plusieurs décennies au deuxième rang des causes de décès après les maladies cardiovasculaires (27). Par ailleurs, certaines formes, comme le mélanome ou le CEC, résistant à toute approche thérapeutique classique, et en particulier aux chimiothérapies, avaient un pronostic catastrophique aux stades avancés. Dans ce contexte, l'immunothérapie, comme l'autre approche innovante majeure que constitue les thérapies ciblées, est effectivement en train de bouleverser ces données. Les médecins spécialisés en oncologie disposaient depuis des décennies de trois grandes approches principales : la chirurgie (résection tumorale), la radiothérapie (irradiation de la tumeur ou de la zone péri-tumorale) et la chimiothérapie (blocage de la prolifération cellulaire).

Les travaux initiés en parallèle par deux immunologistes *James Allison*, américain, et *Tasuku Honjo* japonais, relayés par de nombreuses équipes et couronnés par un prix Nobel de Médecine conjoint en 2018, offrent une approche thérapeutique nouvelle. En effet, ils proposent des thérapies venant stimuler le système immunitaire et particulièrement les lymphocytes T, qui face aux différentes « stratégies » mutationnelles et immunosuppressives des cellules tumorales, n'arrivaient pas à les détecter et donc à les détruire (15). Selon le livre blanc « les défis de l'immunothérapie en oncologie », cette nouvelle approche amène à faire évoluer en profondeur voire à bouleverser les pratiques cliniques. Elle conduit les médecins qui l'utilisent à développer une nouvelle expertise, concernant notamment les modalités d'administration et la gestion des toxicités. Si l'immunothérapie semble relativement bien tolérée et sans doute mieux que les chimiothérapies conventionnelles avec moins de 5% de toxicités sévères, les effets secondaires de type réactions inflammatoires ou auto-immunes différentes des thérapies conventionnelles nécessitent une adaptation de la surveillance, voire une réorganisation en profondeur des circuits de vigilance et de prise en charge (7).

Ces adaptations déjà importantes sont en pleine extension, puisque environ une trentaine d'histotypes de tumeurs seraient sensibles aux anti-PD(L)1 aux premiers rangs desquels les mélanomes, certains cancers pulmonaires et rénaux, certains lymphomes et les cancers épidermoïdes (58). Dans ces indications, les réponses observées vont de 20 à 70% et sont parfois durables, entraînant des files actives croissantes de patients traités (le département d'innovations thérapeutiques de l'Institut Gustave Roussy (IGR, Villejuif) signale de nombreux patients répondeurs à plus de 5 ans de leur traitement dans le mélanome) (56). Un développement clinique très actif de la part des laboratoires pharmaceutiques en découle.

Le CEC est un cancer largement sous-estimé d'un point de vue de son impact épidémiologique et de santé publique. Si environ 90% des patients présentant un CEC sont traités facilement par chirurgie ou radiothérapie, se pose depuis plusieurs décennies la problématique de l'absence d'alternative thérapeutique systémique valide pour les patients au stade avancé non éligibles aux traitements locaux à visée curative (chirurgie et radiothérapie) (17). Divers schémas de polychimiothérapies et de thérapies ciblées (anti-EGFR) se sont imposés en pratique sans qu'aucun développement clinique suffisamment robuste n'ait permis l'obtention d'une AMM. A côté de l'absence de robustesse des études, ces traitements ont d'importantes limites : les patients atteints de CEC avancé sont souvent âgés (78 ans en moyenne), et présentent de nombreuses comorbidités associées, conduisant à récuser les chimiothérapies en réunion de concertation pluridisciplinaire ou à les arrêter pour toxicité. Les patients sont alors traités de façon palliative (5).

Le cémiplimab a démontré des résultats cliniques très prometteurs dans le CEC au travers d'études de phase I et de phase II (18). Cette biothérapie a reçu aux Etats-Unis en 2017 la dénomination de « *breakthrough therapy* » par la FDA (73). Ce label vise à accélérer le développement et l'examen des médicaments prometteurs dans les affections graves ou mortelles.

Avec des taux de réponse de l'ordre de 50%, un délai médian de réponse 2 mois, la persistance de cette réponse à 12 mois chez près de 90% des patients, une survie globale estimée à 12 mois allant de 76,1% à 93,2% (64) le cémiplimab suscite un intérêt majeur. Nous pouvons en prendre pour preuve l'engouement des cliniciens à prescrire cémiplimab dans le cadre du programme d'ATU. Enfin, le cémiplimab permet également de traiter la grande majorité des patients ne relevant pas de traitements curatifs locaux, avec peu de restriction liée à l'âge et aux comorbidités et un nombre limité de restrictions par manque de données (patients immunodéprimés, greffés, hémopathies)

Dès mars 2020, et alors que le cémiplimab n'est pas encore disponible dans tous les pays Européens, les principales sociétés savantes Européennes en onco-dermatologie ont actualisé leurs recommandations sur la prise en charge du CEC. Ces recommandations introduisent ainsi les résultats des études impliquant le cémiplimab et l'obtention de son AMM dans la rubrique dédiée aux options des traitements systémiques des CEC avancés (74). Les différentes sociétés savantes représentées s'accordent pour parler d'un taux de réponse significativement plus élevé que celui des autres options de traitements des CEC métastatiques. Elles abordent également le fait que le pembrolizumab, un autre anti-PD1, poursuit un développement clinique dans cette même indication. Les experts attribuent une recommandation de grade A (fortement

recommandé) de l'utilisation des anti-PD1 en première intention de traitement systémique pour les patients atteints d'un CEC avancé, avant la chimiothérapie et les anti-EGFR (Annexe 5 et 6) (74).

Bien que les anti-PD-1 conduisent à taux de réponse significativement plus élevé que tout autre traitement des CEC métastatiques, les données restent très limitées chez les patients sous traitement immunosuppresseur (patients greffés, maladie auto-immune) et aucune information complète n'est disponible chez les patients atteints d'hémopathies sous-jacentes telles que la LLC. Néanmoins, les experts considèrent les anti-PD1 comme « la future thérapie de référence pour la grande majorité des patients atteints d'un CEC localement avancé ou métastatique » (74).

Peut-on parler, pour le CEC, d'une véritable révolution ou s'agit-il d'une simple avancée thérapeutique ?

En effet si les résultats cliniques sont importants, l'AMM obtenue par le cémipimab est conditionnée à une nécessité de fournir des données complémentaires, notamment en l'absence d'étude comparative (6).

Néanmoins, les experts européens ayant rédigé le rapport d'évaluation clinique (EPAR) du cémipimab ont conclu que « *les avantages pour la santé publique de la disponibilité immédiate du produit l'emportent sur les risques inhérents au fait que des données supplémentaires soient encore nécessaires* » (6). Ils ont tenu compte du besoin thérapeutique car « *il n'existe actuellement aucune norme de soins ou de thérapies approuvées pour les CEC au stade avancé. Les patients ont généralement été traités avec des anti-EGFR et/ou une chimiothérapie qui se sont révélés produire de faibles taux de réponses et aucun effet sur d'autres paramètres importants tels que la survie sans progression et la survie globale, qui sont de très courtes durées* ». Le cémipimab dans ce contexte est la première option de traitement pour laquelle de tels bénéfices ont été démontrés. Lors de l'évaluation du cémipimab, aucun effet secondaire inattendu n'a été observé par rapport au profil de tolérance connu pour cette classe médicamenteuse (6).

En raison de cette AMM conditionnelle octroyée avec une balance bénéfique/risque positive, le laboratoire s'est engagé à fournir les données complémentaires aux autorités. Ces données, obtenues avec plus de recul, auront l'avantage de venir consolider les précédentes déjà très encourageantes et donc de valider l'intérêt et l'utilisation pérenne de cette immunothérapie dans le CEC avancé.

Cette conditionnalité s'appliquera également en France et nombreuses sont les structures académiques qui mettent en place des registres prospectifs non interventionnels. C'est ainsi que le Groupe de Cancérologie Cutanée (GCC) a mis en place sous le label de l'INCa et en s'appuyant sur le réseau de centres experts en dermatologie appelé CARADERM, des cohortes prospectives en vie réelle dans les cancers cutanés rares (75). Ces cohortes permettront de recueillir des données épidémiologiques, un descriptif de la population et des données sur l'utilisation des molécules, et enfin de produire des recommandations. Sur ce modèle, le GCC envisage de créer un registre similaire enregistrant les données des patients atteints de CEC avancés et traités par voie systémique. En parallèle, le laboratoire Sanofi a mis en place un projet de collecte de données en vrai vie dans le CEC, le projet CASE (CemiplimAb Survivorship and Epidemiology).

Le rationnel est le manque de données collectées par les registres Nationaux, le manque de connaissance de la maladie, le manque de recul sur des populations particulières recevant le médicament « en vie réelle » (type immunodéprimés, transplantés, patients avec hémopathies ou autres tumeurs malignes associées) (76).

Ces données de vraie vie seront très attendues par les autorités de santé mais aussi par les médecins spécialisés. Elles permettront de renforcer les connaissances et l'expertise des médecins sur cette nouvelle approche thérapeutique.

Si le cémipimab a déjà modifié la prise en charge du CEC au stade avancé, on peut également s'attendre à voir son utilisation s'étendre à d'autres situations cliniques dans le CEC.

L'une des perspectives de l'utilisation des anti-PD1 dans le CEC serait leurs utilisations aux stades plus précoces de la maladie. Des essais sont actuellement menés avec le cémipimab et le pembrolizumab en adjuvant et en néoadjuvant (77,80,81).

Par ailleurs, l'intérêt du cémipimab est de pouvoir être utilisé dans d'autres types de carcinomes cutanés dits immuno-sensibles. Un essai mené par les laboratoires Sanofi Genzyme et Regeneron sont actuellement en cours chez les patients atteints d'un carcinome basocellulaire avancé/inopérable. Et plus largement, nous pouvons imaginer des essais cliniques visant à évaluer l'utilisation de ces médicaments chez tous les patients atteints d'un cancer de type épidermoïde puisque qu'ils sont histologiquement similaires.

Enfin, il y a un intérêt thérapeutique exprimé par les dermatologues et oncologues à explorer la place de l'immunothérapie en association avec d'autres molécules dans le CEC. En effet, les anti-PD1 sont déjà associés à de la chimiothérapie (pembrolizumab + cisplatine dans le cancer ORL) en vue d'une synergie des effets. Cette association peut également s'envisager avec la radiothérapie dont l'effet synergique avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a été montré dans différents cancers dont le mélanome...

V. Conclusion

Cette thèse posait la question : L'immunothérapie, nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des cancers, peut-elle également modifier le paradigme de prise en charge du Carcinome Epidermoïde Cutané ?

Après avoir étudié l'apport de l'immunothérapie dans les cancers, identifié le besoin thérapeutique spécifique dans les Carcinomes Epidermoïdes Cutanés avancés non opérables au vu des traitements utilisés jusqu'à présent, et détaillé les résultats cliniques du premier anti-PD1, le cémipimab, développé dans cette indication et validé par les nouvelles recommandations des sociétés savantes, nous concluons à une modification majeure, dès à présent, de la prise en charge thérapeutique de ces carcinomes avancés et anticipons un véritable changement de paradigme.

Si les données actuellement disponibles sur le cémipimab restent à confirmer à plus long terme et sur une population plus large, le bénéfice rapporté par les oncodermatologues semble significatif non seulement sur la tolérance et la réponse mais également sur la survie. La réalité de terrain exprimée par les experts que j'ai pu rencontrer conforte réellement l'idée d'une avancée thérapeutique majeure, permettant de traiter un plus grand nombre de patients que le permettait la chimiothérapie. C'est une des raisons pour lesquelles les recommandations Européennes de 2020 placent l'immunothérapie comme le traitement systémique de première ligne des CEC avancés.

Cette thèse, centrée sur les résultats thérapeutiques disponibles en mars 2020, comporte des limites. Il serait intéressant de poursuivre l'analyse par une approche holistique de la prise en charge des patients atteints de CEC, depuis le diagnostic des formes communes jusqu'à la prise en charge multimodale des formes graves, avec des données de vie réelle. Dans ce cadre l'impact de l'immunothérapie sur l'organisation des soins dans le CEC, l'impact médico-économique et enfin le point de vue du patient seraient à évaluer et à discuter.

Cette thèse se place dans le mouvement de la révolution thérapeutique apportée par l'immunothérapie en cancérologie. Elle analyse les perspectives apportées par le cémipimab dans le traitement du CEC avancé, avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. Elle préfigure une extension du champ d'investigation et des indications de l'immunothérapie dans les carcinomes cutanés, véritable enjeu de santé publique au XXI^{ème} siècle, intégrant les résultats déjà obtenus par d'autres molécules dans d'autres indications (exemple de l'avélumab dans le carcinome de Merkel), ou à venir dans d'autres situations, comme les risques élevés de rechute des carcinomes à haut risque (traitements adjuvants) ou le carcinome basocellulaire résistant aux traitements classiques.

La conclusion de cette thèse intervient au moment où la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID19 bouleverse les pratiques et les prises en charge dans la plupart des domaines de la médecine, reléguant au second plan toute situation non vitale, urgente ou à haut risque. Au cœur de cette crise, les échanges avec les médecins membres du Groupe de Cancérologie Cutanée de la Société Française de Dermatologie témoignent que la prise en charge des CEC à tous les stades de leur évolution reste une priorité qui ne doit pas être différée, au même titre que celle du mélanome.

VI. Bibliographie

1. CSCC-Survey-Research-Summary_Final.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.skincancer.org/wp-content/uploads/CSCC-Survey-Research-Summary_Final.pdf
2. Deilhes F, Boulinguez S, Pagès C, Paul C, Meyer N. Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Suboptimal Initial Management in a Cohort of 109 Patients. *Dermatology*. 2019;235(6):516-21.
3. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*. 2015;51(14):1989-2007.
4. INCa , Institut National du Cancer, SFD, Société Française de Dermatologie, HAS, Haute Autorité de Santé. Carcinome épidermoïde cutané - prise en charge diagnostique et thérapeutique rapport intégral [Internet]. 2009 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau>
5. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European Journal of Cancer*. 2018; 96:34-43.
6. Czarska-Thorley D. Libtayo-EPAR-Plublication Assessment Report [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 9 mars 2020].
Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
7. Cercle de réflexion immuno-oncologie [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.crio-immunotherapie.com/>
8. LEEM, Les entreprises du médicament. Bilan du progrès thérapeutique, édition 2018 [Internet]. 2018 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/bilan-du-progres-therapeutique-edition-2018>
9. INCa, Institut National du Cancer. Un traitement local - Chirurgie [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Un-traitement-local>
10. Musée Curie. Histoire radiothérapie [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://musee.curie.fr/decouvrir/documentation/histoire-radiotherapie>
11. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Radiothérapie [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>
12. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
13. Médecine de précision : thérapies ciblées et immunothérapie spécifique - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision>

14. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BioMed Central*. 2016;14(1):73.
15. FUTURA santé. Brève | Prix Nobel de médecine 2018 : l'immunothérapie récompensée [Internet]. 2018 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/breves/medecine-prix-nobel-medecine-2018-immunotherapie-recompensee-4/>
16. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bulletin du Cancer*. 2019;106(1):37-47.
17. Leigh IM. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma – a pressing case for treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(S8):3-5.
18. Sanofi Genzyme. Communiqué de presse : Libtayo (cémiplimab) approuvé dans l'Union européenne pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané au stade avancé [Internet]. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2019/2019-07-01-16-00-00>. 2019 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2019/2019-07-01-16-00-00-1876748>
19. Wells GL. Carcinome malpighien - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2017 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/cancers-cutané/carcinome-malpighien>
20. Histologie de la peau et de ses annexes, Collège des Enseignants en Dermatologie de France [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://lyonsud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402908117
21. Voyage au cœur notre peau = l'épiderme [Internet]. Alternative beauté. 2015 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <http://alternativebeaute.com/voyage-coeur-peau-lepiderme/>
22. Tumeurs épithéliales-Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2014 [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_10/site/html/cours.pdf
23. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(2):464-72.
24. Alam M, Ratner D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(13):975-83.
25. Centre international de Recherche sur le Cancer, Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Communiqué de presse n°263 : « Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 ». 2018;3.
26. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Cancers cutanés [Internet]. WHO. World Health Organizations ; [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/fr/>
27. INCa, Institut National du Cancer. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCNAT2019 [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>

28. INCa, Institut National du Cancer. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. 2019 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
29. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics, and prevention. European Journal of Cancer [Internet]. 2020 [cité 2 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920300186>
30. OMS | Facteurs de risque [Internet]. WHO. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/risk_factors/fr/
31. Howell JY, Ramsey ML. Cancer, Squamous Cell of the Skin - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. NCBI pubmed. 2019 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441939/>
32. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/549509>
33. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics, and prevention. European Journal of Cancer [Internet]. 2020 [cité 2 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920300186>
34. Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019;33(S8):11-5.
35. Ortonne N. Histopathologie des carcinomes cutanés [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20766.pdf>
36. INCa, Institut National du Cancer, SFD, Société Française de Dermatologie, HAS, Haute Autorité de Santé. Carcinome épidermoïde cutané - prise en charge diagnostique et thérapeutique rapport intégral [Internet]. 2009 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau>
37. Le Guide Santé. Épisode 4 – Dermatologues : les délais d'attente par ville [4/6] [Internet]. 2020 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.le-guide-sante.org/actualite/526-trouver-un-dermatologue-quelles-solutions-pour-2020-ep-4.html>
38. Berens AM, Akkina SR, Patel SA. Complications in facial Mohs defect reconstruction. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2017;25(4):258-64.
39. Arunachalam D, Thirumoorthy A, Devi S, Thennarasu. Quality of Life in Cancer Patients with Disfigurement due to Cancer and its Treatments. Indian Journal of Palliative Care. 2011;17(3):184-90.
40. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
41. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit du 5-Fluorouracile [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0306675.htm>
42. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit du Cisplatine [Internet]. 2013 [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220760.htm>

43. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit de la Bléomycine [Internet]. 2013 [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222812.htm>
44. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit de la Doxorubicine [Internet]. 2011 [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202161.htm>
45. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of Unresectable and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 2010;15(12):1320-8.
46. Gellrich FF, Hüning S, Beisert S, Eigentler T, Stockfleth E, Gutzmer R, et al. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(S8):38-43.
47. Sadek H, Azli N, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, Guillaume JC, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer*. 1990;66(8):5.
48. Sweeny L, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Helman EE, Hyde SO, et al. EGFR expression in advanced head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2012;34(5):681-6.
49. Erbitux-epar-product-information [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_fr.pdf
50. Iressa-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_fr.pdf
51. Avis de CT du ERBITUX [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14100_ERBITUX_PIC_REEV_Avis3_CT14100.pdf
52. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II Study of Cetuximab As First-Line Single-Drug Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3419-26.
53. Caux C. Preuves de l'immunosurveillance antitumorale chez l'homme et... [Internet]. 2015 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-theranostic/preuves-immunosurveillance-antitumorale-chez-homme-strategies-immunotherapie>
54. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
55. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1284(1):1-5.
56. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*. 2018;6.
57. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
58. Hirsch L, Zitvogel L, Eggermont A, Marabelle A. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *British Journal of Cancer*. 2019;120(1):3-5.
59. European Medicines Agency. Opdivo [Internet]. 2018 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>

60. RCP de KEYTRUDA (pembrolizumab) 2019 [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
61. Dotto GP, Rustgi AK. Squamous cell cancers: a unified perspective on biology and genetics. *Cancer Cell*. 2016;29(5):622-37.
62. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2500-1.
63. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(4):341-51.
64. RCP de Libtayo (cémipimab) 2019 [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_fr.pdf
65. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncology*. 2020;21(2):294-305.
66. Dicom_Lisa.C. Plan de gestion des risques (PGR) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/plan-de-gestion-des-risques-pgr>
67. Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. Sénat- un site au service du citoyens. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html
68. ANSM. Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
69. Research C for DE and. Frequently Asked Questions: Breakthrough Therapies. FDA [Internet]. 2020 [cité 23 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/frequently-asked-questions-breakthrough-therapies>
70. Prescrire. Article en une, Europe et médicament AMM conditionnelle janvier 2005. [cité 26 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeAMMconditionnelle.php>
71. Heppt MV, Steeb T, Berking C, Nast A. Comparison of guidelines for the management of patients with high-risk and advanced cutaneous squamous cell carcinoma – a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(S8):25-32.
72. Schmults CD, Alam M, Chen P-L, Daniels GA, DiMaio D, Farma JM, et al. NCCN Guidelines - Squamous Cell Skin Cancer. 2019;86.
73. NASDAQ. Sanofi : La FDA approuve Libtayo® (cemiplimab) en tant que premier et seul médicament indiqué dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané au stade avancé [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.boursorama.com/bourse/actualites/sanofi-la-fda-approuve-libtayo-cemiplimab-en-tant-que-premier-et-seul-medicament-indique-dans-le-traitement-du-carcinome-epidermoide-cutane-au-stade-avance-34aa09c3b95aa2625e1d7c17df8f1a12>

74. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2020 [cité 3 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920300198>
75. CARADERM : Nos objectifs [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.caraderm.org/caraderm-objectifs.php>
76. Migden MR, Chandra S, Rabinowits G, Chen C-I, Desai J, Seluzhytsky A, et al. CASE (CemiplimAb-rwlc Survivorship and Epidemiology) study in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncology*. 2020;16(4):11-9.
77. Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969004>
78. Study of Cemiplimab in Patients With Type of Skin Cancer Stage II to IV Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04154943>
79. Guthrie TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(2):342-6.
80. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1991;67(8):2030-2.
81. Lippman SM, Itri LM, Weber RS, Ota DM, Krakoff IH, Gutterman JU, et al. 13-cw-Retinoic Acid and Interferon a-2a: Effective Combination Therapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992;84(4):7.
82. Bleomycin in advanced squamous cell carcinoma: a random controlled trial. Report of Medical Research Council Working Party on Bleomycin. *British Medical Journal*. 1976;1(6003):188-90.
83. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, Wan F, Tang X, Wistuba II, et al. A Phase II Study of Gefitinib for Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(5):1435-46.
84. Heath CH, Deep NL, Nabell L, Carroll WR, Desmond R, Clemons L, et al. Phase I Study of Erlotinib Plus Radiation Therapy in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2013;85(5):1275-81.
85. Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BGM, Meakin J, Thomson D, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):2047-52.
86. Gold KA, Kies MS, William WN, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial: Erlotinib in Advanced Cutaneous SCC. *Cancer*. 15 mai 2018;124(10):2169-73.
87. Search of: Recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation, Terminated Studies | Cutaneous Squamous Cell Carcinoma | Phase 2, 3, 4 - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cutaneous+Squamous+Cell+Carcinoma&Search=Apply&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=h&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&phase=2&phase=3

VII. Annexes

Annexe 1 : Tableau de synthèse des études des chimiothérapies utilisées dans le CEC (48,82,83,84,85)

Références	Design de l'essai	N=	Population	Traitements	Posologie	Ligne de traitement	ORR	DOR	Survie	Toxicités
Aucun auteurs listés (1976)	Phase III prospective randomisée	70	Carcinome épidermoïde avancé, 50 épidermoïde de la tête et du cou, 20 du périnée ou de de la peau	Bléomycine jusqu'à 10 semaines si bien tolérée. Vs les autres cytotoxiques	Bléomycine : 30mg en i.m 2 fois par semaines jusqu'à 300mg	1 ^{ère} ligne *	39%	NR	Médiane de survie atteint au bout de 200 jours dans les deux groupes	Bléomycine bien tolérée, vincristine 2 pts neurotoxicité secondaire, Méthotrexate 1 pt diarrhée, cyclophosphamide 1 pt diarrhée
Guthrie et al, (1990)	Observatoire prospectif	12	CEC avancé,	Cisplatine et Doxorubicine toutes les 3 semaines	Cisplatine, 75 mg/m ² i.v. 1er jour 1 ; Doxorubicine, 50 mg/m ² i.v. on day 1	En partie en néoadjuvant/en 1 ^{ère} ligne	57% [4 CR (33%) et 3 PR (25%)]	4-82 mois	5/12 avec une progression de la maladie dont 1 décès et 4/12 sans preuve de maladie lors du rapport	El pris en charge, 5 entraînant un arrêt, GI, toxicité rénale et cardiaque
Sadek <i>et al</i> , (1990)	Observatoire prospectif	14/13 évaluable	CEC avancé,	Cisplatine et 5-FU/ bléomycine, répétés tous les 21-28 jours	Cisplatine, 100 mg/m ² i.v. jour 1; 5-FU, 650 mg/m ² i.v. en continue jours 1-5 ou 1 g/m ² jour 1-3; Bléomycine, bolus 16 mg i.v. jour 1 ; Bléomycine, i.v. continue 16 mg/m ² par jour les jours 1-5 ou 25 mg/m ² par jour le jour 1-3	Prétraité	84% [4 CR (30%) / 7 PR 54%]	NR	1 patient toujours en réponse complète après 22 mois de chimiothérapie et un autre sans évidence de maladie 13 mois après la chimiothérapie ; 6/13 sont morts de la maladie et 6 autres n'ont plus eu de preuve de la maladie	Hématologique de Grade 4 et Grade 3, Gastro-intestinal de grade 3 et 4, une toxicité pulmonaire, mucosité

Références	Design de l'essai	N=	Population	Traitements	Posologie	Ligne de traitement	ORR	DOR	Survie	Toxicités
Khansur <i>et al</i> , (1991)	Observatoire prospectif	7	CEC locorégional et métastatique	Cisplatine et 5-FU tous les 21 jours	Cisplatine, 100 mg/m ² jour 1, 5-FU à 1g/m/jours	1 ^{ière} ligne *	86% [3 CR (43%) / 3 PR 43%]	mDOR = 1 an pour 1/3 patient en CR	1 patient en vie sans maladie à 2 ans	Nausée et vomissement de grade 1 et 2, problème auditif
Cartei <i>et al</i> , (2000)	Observatoire prospectif	14	CEC avancé récidivant	5 FU (VO)	5-FU dose quotidienne de 175mg/m ² pour 3 semaines toutes les 5 semaines	1 ^{ière} ligne *	[2 CR (14,3%) / 4 SD	7 mois	NA	NA
Lippmann <i>et al</i> , (1992)	Observatoire prospectif	32/28 évaluable	CEC avancé	13-cRA et IFN-α	13-cRA (1mg/kg/jour) et IFN a (3millions unités par jours)	1 ^{ière} ligne *	68% [7 CR (25%)]	5 mois	NA	Multiplés toxicités, dont fatigue de grade > 3, aucun EI ne menaçaient la vie des patients.

mDOR : médiane Duration Of Response (médiane de durée de réponse) ; *VO* : voie orale ; *FU* : Fluorouracile ; *CR* : complete response (réponse complète) ; *SD* : Stable Disease (maladie stable) ; *cRA* : cis-rétinoïque ; *IFN* : interféron ; *NR* : Non renseigné, *NA* : Non acquis

Annexe 2 : Tableau de synthèse des études des thérapies ciblées utilisées dans le CEC (53,83,84,85,86)

Références	Design de l'essai	N =	Population	Traitements	Posologie	Ligne de traitement	ORR / DCR	DOR	Survie	Toxicités
Maubec et al (2011)	Phase II, non contrôlé	36	CEC métastatique, naïfs de chimiothérapie	Cetuximab	400 mg/m ² (dose initiale) suivi d'une dose de 250mg/m ²	1 ^{ère} ligne *	28% (8 PR et 2 CP) / DCR 69%	6,8 mois	mOS 8,1 mois, mPFS 4,1 mois	Aucun décès lié au cetuximab, 3 EIG (2 grades 4 de réaction liée à la perfusion et 1 grade 3 pneumonie interstitielle)
Lewis (2012)	Phase II, prospective	23/22 évaluable	CEC agressif localisation tête et cou	Géfitinib	2 à 30 jours de cycle de 250mg de Géfitinib	Néoadjuvant de la chirurgie et/ou radiothérapie (induction) , puis maintenance 12 mois	45,5% (4CR, 6 PR et 5SD et 7 PD)	NR	À 2 ans, OS 72,1%, DSS 63,6% et PFS 72,1%	Grade 2-3 de toxicité chez 59,1% patients des patients, les EI les plus commun de grade 1, diarrhée, fatigue, rash acnéiforme et nausée
Heath et al (2013)	Essai de phase I non randomisé, en bras unique	15	CEC avancé localisation tête et cou	Erlotinib	150mg par jour pendant 14 jours	En association avec de la thérapie adjuvant en post-chirurgie	NR	NR	À 2ans OS 65% et DFS à 60%, médiane de récurrence 10,5 mois	Grade 2-3 réaction dermatologique 100% des patients, 87 mucosités, diarrhée 20%
Foote et al, (2014)	Phase II	16	CEC incurable	Panitumumab	6mg/kg en IV pendant 60 min	1 ^{ère} ligne ou 2 ^{ème} ligne	31% (3 PR et 2 CR)	8 mois	mPFS 8 mois et mOS 11 mois , 10 décès dû à une progression de la maladie	Grade 3-4 toxicités cutanés chez 5 patients
Gold et al, (2018)	Essai de phase II	39/29 évaluable	CEC métastatique et récidivant loco-régionalement	Erlotinib	150 mg / jour	1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne*	10% / DCR 72%	NR	mPFS de 4,7 mois et mOS de 13 mois	Pas d'effet de toxicité inattendue

NR : non renseigné ; mPFS : median Progression Free Survival (médiane Survie Sans Progression) ; mOS : median Overall Survival (médiane de Survie Globale) ; NR : Non Reach

Annexe 3 : Tableau de synthèse des anti-PD1 (Nivolumab et Pembrolizumab) et de leurs indications (16,59,60)

DCI /Nom commercial / code ATC	Dates et indications	Expérience d'ATU
Nivolumab / OPVIDO (L01XC17)	<p>19/06/2015 : AMM initiale dans le mélanome avancé en monothérapie</p> <p>20/07/2015 : extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure</p> <p>04/04/2016 : extensions d'indications dans le CBNPC de type non épidermoïde ainsi que dans le cancer du rein métastatique (faisant l'objet d'avis séparés).</p> <p>11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab (objet de la présente évaluation)</p> <p>21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin</p> <p>28/04/2017 : extension d'indication dans le cancer des voies aérodigestives supérieures « tête et cou »</p>	ATU dans le mélanome (déc 2014 à déc 2015) et le CBNPC (ATU janv 2015-ATUc dec 2016) 10 621 patients
Pembrolizumab / KEYTRUDA (L01XCV18)	<p>17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)</p> <p>29/07/2016 : extension d'indication (EI) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure</p> <p>27/01/2017 : EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK .</p> <p>02/05/2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.</p> <p>24/08/2017 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>24/08/2017 : modifiée le 06/07/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).</p> <p>04/09/2018 : en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>04/09/2018 : EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 12/06/2019).</p> <p>12/12/2018 : EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (indication à évaluer).</p>	07/2018 RTU en adjuvant dans le mélanome avancé

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; TPS : Score de proportion tumorales ; LHc : Lymphome de Hodgkin classique

Annexe 4 : Méthode de ciblage des essais cliniques des anti-PD1 dans le CEC avancé sur clinical trial (87)

La méthodologie de la recherche était la suivante :

1– Recherche de toutes les essais cliniques menés dans le CEC

Date de la recherche : 31 janvier 2020

Les recherches ont été effectuées dans « Advanced search » de l'onglet « Find studies »

Les critères de recherches :

- **Disease or condition** “cutaneous squamous cell carcinoma”, **Study result** “all “, Study phase “excluded Early phase 1 and phase I”, **Recruitment** “recruiting”, “enrolling by invitation”, “terminated”, completed and excluded “ suspended”, “Withdrawn”, “Unkown status”, “Active not recruiting

Résultats obtenus 50 études toutes thérapeutiques confondues

Cémiplimab, paclitaxel, Nivolumab, Avelumab (anti-PDL1), Avelumab + RTX, Erlotinib, Pembrolizumab, Capecitabine, Gefitinib, Dasatinib, STP705, ZD1839, API 3510, Atezolizumab + NT-17, Pembrolizumab, TVEC, Rigozertib

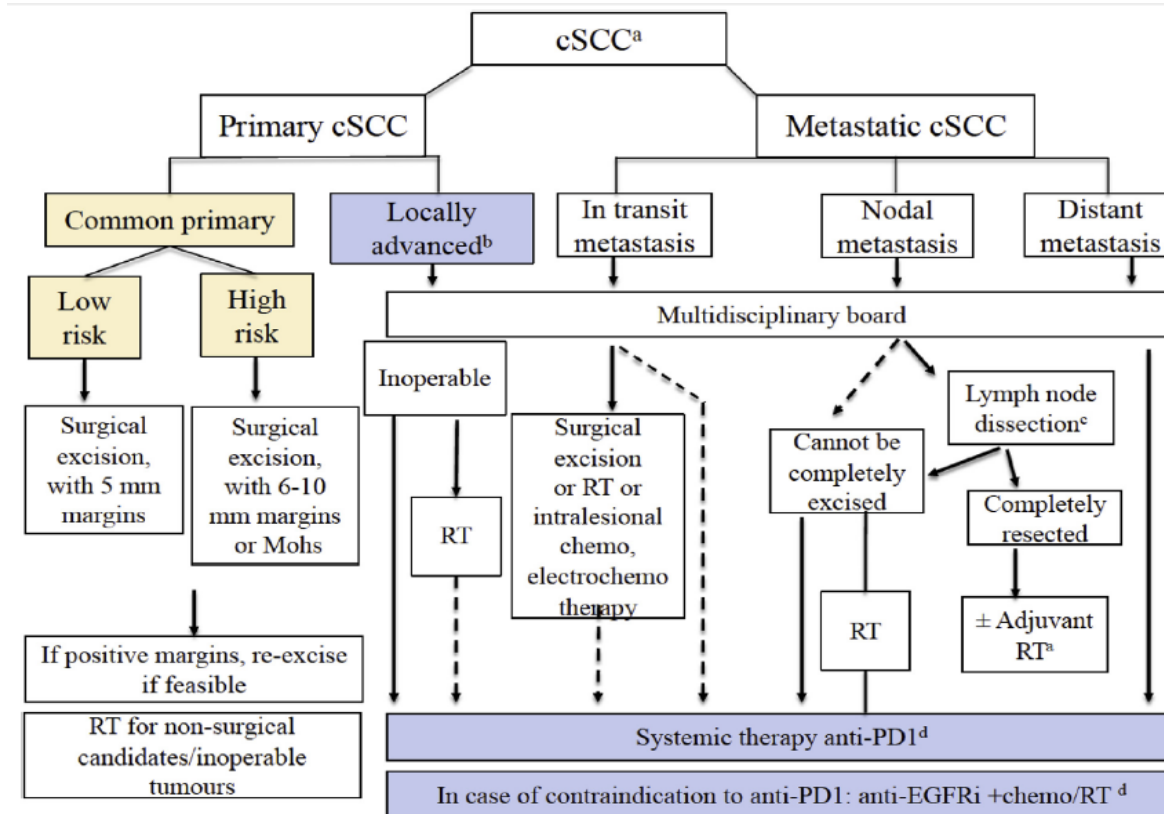
2– Recherche ciblée sur les anti-PD1 dans le CEC avancé (excluant les essais néoadjuvant et adjuvant)

Sélection des essais avec les anti-PD1 et exclusivement dans les tumeurs CEC avancés (exclusion des essais toutes tumeurs avancées) ; incluant au minimum 30 patients.

Résultats obtenus 5 études incluant des anti-PD1 au stade avancé de la maladie

Cémiplimab (2 études), Pembrolizumab (2 études), Nivolumab (1 étude)

Annexe 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge des CEC issu des recommandations européennes de 2020 (74)



Force du consensus : 90%.

a. Pour des indications détaillées et les recommandations de traitement, se référer à la section pertinente des recommandations.

b. Localement avancé par définition, non éligible à la chirurgie curative ou à la RT curative.

c. Lymphadénectomie indiquée

d. Tous les traitements systémiques ne figurent pas dans l'encadré, sauf le cémplimab, un agent anti-PD-1, qui est approuvé par la FDA/EMA pour les patients atteints d'un CEC localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie curative.

cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma **RT**, radiotherapy **EGFRi**, epidermal growth factor receptor inhibitors **FDA**, Food and Drug administration **EMA**, European Medicines Agency.

Annexe 6 : Tableaux des recommandations Européennes de 2020 sur la prise en charge du CEC au stade avancé 2020, (74)

***Définitions des grades issues de ces recommandations :**

Grade A : fortement recommandé, Grade B : recommandé, Grade : faiblement recommandé, X : ne devrait pas être recommandé, 0 ; recommandation en attente. Actuellement pas disponible ou insuffisante pour créer une recommandation en faveur ou contre.

Recommandation 10 : Place des immunothérapies, inhibiteurs de checkpoint, dans les CEC avancés

Immunothérapie pour les patients métastatiques et localement avancés	Niveau de preuve de la recommandation
Grade de recommandation A	Les patients atteints d'un Carcinome Epidermoïde Cutané métastatique ou d'un CEC localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie curative doivent recevoir un traitement de première ligne avec un anti-PD1.
Niveau de preuve 2	Phase 1 et 2 du cémiplimab. Phase 1 et 2 du pembrolizumab.
	Force du consensus : 100 %

Recommandation 11 : Place des chimiothérapies dans les CEC avancés

Chimiothérapie pour les patients métastatiques et localement avancés	Niveau de preuve de la recommandation
Grade de recommandation C	La chimiothérapie peut être utilisée lorsque les patients ne répondent pas ou sont intolérants à l'immunothérapie anti-PD-1. Les agents à base de platine peuvent être préférés. La chimiothérapie peut être plus efficace lorsqu'elle est utilisée en association avec des inhibiteurs de l'EGFR ou une radiothérapie
Niveau de preuve 3-4	Revue systématique de 60 cas métastatiques traités au Cisplatine
	Force du consensus : 90 %

Recommandation 12 : Place anti-EGFR dans les CEC avancés

Anti-EGFR pour les patients métastatiques et localement avancés	Niveau de preuve de la recommandation
Grade de recommandation C	<p>Le cetuximab peut être utilisé chez les patients atteints d'un CEC localement avancé et métastatique, qui n'ont pas répondu ou sont intolérants à l'immunothérapie.</p> <p>Le cetuximab associé à la chimiothérapie ou à la radiothérapie est préférable par rapport à la monothérapie par le cetuximab</p>
Niveau de preuve 3	<p>Petit nombre de patients dans les essais prospectifs.</p> <p>Un petit nombre de patients atteints d'un CEC métastatique ont été traités. Seulement deux études prospectives non randomisées sur un petit nombre de patients.</p> <p>Un petit nombre de patients issus d'études rétrospectives.</p>
	Force du consensus : 80 %

N° d'identification :

TITRE

Carcinome Epidermoïde Cutané : changement de paradigme grâce à l'immunothérapie ?

Thèse soutenue le 15/05/2020 Par : Shadé FLOQUET

VIII. RESUMÉ :

Dans le livre blanc « défis de l'immunothérapie en oncologie » l'immunothérapie anti-cancéreuse est définie comme une véritable « innovation médicale de rupture » à la fois par les autorités de santé, les professionnels de santé mais aussi les patients. Par son mécanisme d'action nouveau, la classe des inhibiteurs de points de contrôle (CPI), agit sur la stimulation du système immunitaire et révolutionne d'ores et déjà la prise en charge de plusieurs cancers. Ce travail démontre l'intérêt de cette nouvelle classe thérapeutique et plus précisément des anti-PD1 dans le Carcinome Épidermoïde Cutané (CEC) au stade avancé : indication dont le besoin médical était non couvert. Longtemps sous-estimé en termes de santé publique et d'épidémiologie, le CEC connaît une forte hausse de son incidence due au vieillissement de la population et à nos habitudes d'exposition chronique aux rayonnements UV. Si 90% des patients présentant une forme locale obtiennent un contrôle de leur maladie par la chirurgie, environ 5% évoluent vers une situation avancée ou métastatique et leur pronostic devient très défavorable. L'analyse détaillée de la littérature, des revues systématiques disponibles et des recommandations des sociétés savantes confirme l'importance en termes de santé publique du CEC et l'absence de traitement efficace des formes avancées. Les anti-PD1 obtenant de très bons taux de réponses dans les cancers ayant une charge mutationnelle élevée, le CEC, par sa charge mutationnelle très élevée, était biologiquement un candidat privilégié pour ce type de traitement. Les résultats du cémipimab, premier anti-PD1 dans cette indication, sont très prometteurs avec des taux de réponse allant jusqu'à 50%. Ces réponses semblent durer et avoir un impact sur la survie nettement supérieur à celui des traitements systémiques utilisés jusque-là (chimiothérapies à base de sels de platine et anti-EGFR). Le cémipimab a également un profil de tolérance plus favorable que les chimiothérapies et permettrait donc de traiter un plus grand nombre de patients, incluant les patients âgés et fragiles fréquents dans la population touchée. L'engouement des oncodermatologues et l'édition de recommandations européennes en 2020, plaçant le cémipimab en première intention de traitement systémique chez les patients atteints d'un CEC avancé non éligible à la chirurgie et à la radiothérapie à visée curative, présagent que nous sommes à l'aube d'une « révolution thérapeutique ». Des données cliniques plus matures et de « vie réelle » sont nécessaires afin de confirmer ce changement de paradigme. Un développement de ces nouvelles immunothérapies à des stades plus précoces de la maladie et des associations thérapeutiques visant à potentialiser leurs effets devront être envisagés dans un futur proche.

MOTS CLÉS : IMMUNOTHÉRAPIE - ANTI-PD1 - INNOVATION THÉRAPEUTIQUE - CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉ AVANCÉ – « UNMEET NEED »

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Frédéric LE BRAS	Laboratoire Sanofi Genzyme	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament


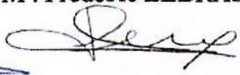


4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 mai 2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présentée par : Shadé FLOQUET</p> <p><u>Sujet</u> : Carcinome Épidermoïde Cutané : changement de paradigme grâce à l'immunothérapie ?</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme. Danièle BENSOUSSAN, (PU-PH) Directeur : M Frédéric LEBRAS, (Médecin) Juges : M. Alexandre HARLE, (MCU-PH) Pr Florent GRANGE (PU-PH, Dermatologue)</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 23/04/2020</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. Danièle BENSOUSSAN M. Frédéric LEBRAS</p>   <p align="center">M. Alexandre Harlé</p> 
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 28 avril 2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine</p>   <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement :</p>