



**HAL**  
open science

# Effets indésirables des immunothérapies : incidence, prise en charge et impact sur la survie des patients dans un centre de lutte contre le cancer

Marie Bourgmayer

► **To cite this version:**

Marie Bourgmayer. Effets indésirables des immunothérapies : incidence, prise en charge et impact sur la survie des patients dans un centre de lutte contre le cancer. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04042751

**HAL Id: hal-04042751**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042751>**

Submitted on 23 Mar 2023

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2021**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE**

**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 10 novembre 2021

Par **Marie BOURGMAYER**

Née le 25 décembre 1992

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

Effets indésirables des immunothérapies : incidence, prise en charge et impact sur la survie des patients dans un centre de lutte contre le cancer

---

Membres du Jury

Président :	Professeur Danièle BENSOUSSAN	PU-PH, faculté de Pharmacie de Nancy
Directeurs :	Docteur Nadège NICOLAS	Pharmacien, Institut de Cancérologie de Lorraine
	Docteur Loïc REPPEL	MCU-PH, faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Docteur Jean-Baptiste AISENFARB	Oncologue, Institut de Cancérologie de Lorraine
	Professeur Mathieu BOULIN	PU-PH, faculté de Pharmacie de Dijon

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2020-2021**

**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**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

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 CONFERENCES HONORAIRES**

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

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

## **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	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 <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	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 <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	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 <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

## **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

## **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

# SERMENT DE GALIEN

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

**D'honorer ceux qui m'ont instruit 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.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## Remerciements

**A Madame le Professeur Danièle Bensoussan**, présidente du jury,

*Professeur des Universités à l'Université de Lorraine, Chef de service à l'Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance la plus profonde.

**A Madame le Docteur Nadège Nicolas**, directrice de ma thèse,

*Pharmacien à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,*

Pour votre présence au cours de mes deux semestres passés à l'ICL. Merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse à vos côtés.

**A Monsieur le Docteur Loïc Reppel**, co-directeur de ma thèse,

*Maitre de Conférence des Universités à l'Université de Lorraine, Praticien Hospitalier à l'Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus,*

Pour avoir accepté de co-diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité et vos conseils pointus.

**A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Aisenfarb**,

*Oncologue à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,*

Pour votre participation enthousiaste à ce jury de thèse. Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y avoir apporté votre expertise médicale.

**A Monsieur le Professeur Mathieu Boulin**,

*Professeur des Universités à l'Université de Bourgogne, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et pour l'intérêt que vous y avez porté, veuillez trouver ici ma sincère gratitude.

**A Madame Julia Salleron,**

*Département de biostatistiques, Institut de Cancérologie de Lorraine,*

Pour votre pédagogie et votre réactivité. Merci d'avoir pris du temps pour m'accompagner au cours de ce travail, votre aide m'a été très précieuse.

A Roni, Pinou et Simba.

**A mes co-internes favoris**, qui se reconnaîtront, merci d'avoir rempli cet internat de rires et de bonne humeur. Merci d'avoir été présents dans les moments plus difficiles aussi. Je vous souhaite tout le meilleur.

**A Élise, Andréa et Marie**, mes (re)découvertes de l'internat. Élise et Marie, je remercie l'internat de m'avoir donné une nouvelle chance d'apprendre à vous connaître. Andréa, je n'aurais pas pu rêver mieux comme co-interne pour démarrer cet internat.

Merci pour tous ces moments partagés ! Merci d'être de vraies amies sur qui je peux compter.

**A Sandra**, qui aurait cru qu'on se retrouverait là en commençant l'internat ! Même si tu as eu l'audace de m'abandonner en cours de route, tu es une des personnes qui a le plus compté au cours de ces quatre ans. J'ai de la chance d'avoir trouvé une amie comme toi. Merci pour toutes ces bières en terrasse et surtout pour m'avoir écouté râler sur tout et n'importe quoi.

**A Lucie**, mon cacou, ma deuxième sœur. Je n'ai pas de mots assez forts pour décrire ce lien qui nous unit maintenant depuis de nombreuses années. Tout simplement, merci de faire partie de ma vie et d'être la meilleure amie que je puisse demander.

**A mon amour, Alessandro**, merci d'être le « bon bruit » dans ma vie. Elle est plus belle depuis que je te connais. Il n'y a pas d'épreuve que nous ne puissions pas surmonter. Je t'aime.

**A ma sœur, Agathe**, tu es une personne exceptionnelle et tu as toujours été un exemple pour moi. Je suis tellement fière d'avoir une sœur comme toi. Merci pour ta bienveillance, je n'aurais pas pu espérer mieux tomber qu'avec toi gagathe !

**A mes grands-parents**, mami et papi, grand-maman et grand-papa, vous avez tous participé à forger la personne que je suis aujourd'hui, chacun à votre façon. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, j'espère vous rendre fiers.

**A mes parents**, merci pour tout. Vous m'avez donné toutes les chances de réussir grâce à votre soutien infaillible et inconditionnel. Je n'aurais jamais pu y arriver sans vous. Il n'y a rien de plus rassurant dans la vie que de se savoir aimé et entouré. Je vous aime très fort.

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>Partie 1 - L'immunothérapie en oncologie : rappels généraux</b> .....	<b>7</b>
<b>I. La pathologie cancéreuse</b> .....	<b>7</b>
1. Épidémiologie .....	7
2. Diagnostic et classification des cancers .....	8
3. Stratégie thérapeutique .....	9
4. Évaluation de la réponse au traitement .....	14
<b>II. Le système immunitaire</b> .....	<b>15</b>
1. Généralités .....	15
2. Immunité innée .....	15
3. Immunité adaptative .....	17
4. L'immunothérapie en oncologie .....	19
<b>III. Utilisation de l'immunothérapie en oncologie</b> .....	<b>23</b>
1. Indications et données d'efficacité .....	23
a. Nivolumab .....	24
b. Pembrolizumab .....	27
c. Atezolizumab .....	31
d. Durvalumab .....	32
e. Avelumab .....	33
f. Ipilimumab .....	33
2. Tolérance .....	34
a. Grade des effets indésirables .....	34
b. Effets indésirables non spécifiques .....	35
c. Effets indésirables spécifiques .....	35
d. Prise en charge des effets indésirables .....	38
<b>Partie 2 – Effets indésirables des immunothérapies : étude rétrospective de l'incidence, de la prise en charge et de l'impact de ces effets sur la survie des patients</b> .....	<b>42</b>

<b>I. Objectif de l'étude .....</b>	<b>42</b>
<b>II. Matériel et méthode.....</b>	<b>42</b>
1. Schéma de l'étude .....	42
2. Critères de jugement.....	42
3. Sélection des patients.....	43
4. Recueil des données.....	44
5. Analyse statistique .....	44
<b>III. Résultats descriptifs .....</b>	<b>46</b>
1. Population .....	46
a. Sélection des patients.....	46
b. Caractéristiques des patients .....	47
2. Traitements .....	48
3. Effets indésirables spécifiques.....	49
4. Prise en charge des effets indésirables .....	57
a. Avis spécialisé .....	57
b. Traitement des effets indésirables .....	63
c. Arrêt du traitement .....	66
<b>IV. Données d'efficacité.....</b>	<b>68</b>
1. Meilleure réponse.....	68
2. Survie sans progression.....	70
3. Survie globale .....	73
<b>V. Discussion .....</b>	<b>76</b>
<b>VI. Conclusion.....</b>	<b>82</b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>83</b>

## Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique  
AEG : Altération de l'état général  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
BCR : *B cell receptor*  
CBPC : Cancer bronchique à petites cellules  
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules  
CD4/CD8 : Cluster de différenciation 4 / 8  
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité  
CPA : Cellule présentatrice d'antigène  
CTCAE: *Common terminology criteria for adverse events*  
CTLA-4 : *Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*  
EGFR : *Epithelial growth factor receptor*  
EI : Effet indésirable  
ESMO : *European society for medical oncology*  
HER : *Human Epidermal growth factor receptor*  
HR : Hazard ratio  
IC95% : Intervalle de confiance à 95%  
ICL : Institut de cancérologie de Lorraine  
IPCI : Inhibiteur de point de contrôle immunitaire  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase  
LB : lymphocyte B  
LT: lymphocyte T  
NK : *Natural killer*  
PAMP : *Pathogen associated molecular pattern*  
PD-1 : *Programmed cell death 1*  
PD-L1 : *Programmed cell death ligand 1*  
PRR : *Pattern recognition receptor*  
RECIST : *Response evaluation criteria in solid tumors*  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
TCR : *T cell receptor*  
TEP : Tomographie par émission de positons  
TPO : Thyropéroxydase  
TSH : *Thyroid stimulating hormone*  
TNM : *Tumor Node Metastasis*  
VADS : Voies aérodigestives supérieures  
VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

## Liste des tableaux

Tableau I Caractéristiques de la population étudiée .....	47
Tableau II Statut PD-L1 dans les cancers du poumon.....	48
Tableau III Caractéristiques des traitements.....	48
Tableau IV Récapitulatif des patients ayant présentés 4 effets indésirables au cours de l'étude .....	51
Tableau V Traitement des EI cutanés.....	63
Tableau VI Analyse univariée des facteurs pronostiques de la survie sans progression .....	71
Tableau VII Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie sans progression...	72
Tableau VIII Analyse univariée des facteurs pronostiques de la survie globale .....	74
Tableau IX Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie globale .....	75
Tableau X Comparaison des EI .....	78
Tableau XI Comparaison des traitements par corticothérapie forte dose .....	79
Tableau XII Comparaison des EI menant à l'arrêt du traitement .....	80

## Liste des figures

Figure 1 Structure d'un anticorps .....	19
Figure 2 Mécanisme d'action de l'immunosurveillance .....	20
Figure 3 Mécanismes d'échappement des tumeurs.....	21
Figure 4 Mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire .....	23
Figure 5 Effets indésirables immuno-induits les plus fréquents .....	35
Figure 6 Flowchart d'exclusion des patients .....	46
Figure 7 Répartition des effets indésirables dans la population.....	49
Figure 8 Répartition des effets indésirables selon le grade .....	50
Figure 9 Répartition du nombre d'effet indésirable par patient .....	50
Figure 10 Répartition des effets indésirables par catégorie.....	52
Figure 11 Effets indésirables cutanés .....	52
Figure 12 Effets indésirables endocriniens .....	53
Figure 13 Effets indésirables gastro intestinaux .....	54
Figure 14 Effets indésirables musculo squelettiques .....	55
Figure 15 Pourcentage d'avis spécialisé selon la catégorie de l'effet indésirable.....	57
Figure 16 Pourcentage d'avis spécialisé selon le grade de l'effet indésirable .....	58
Figure 17 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI cutanés .....	59
Figure 18 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI endocriniens .....	60
Figure 19 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI gastro-intestinaux .....	61
Figure 20 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI musculo-squelettiques.....	62
Figure 21 Causes d'arrêt de l'immunothérapie .....	66
Figure 22 Meilleure réponse .....	68
Figure 23 Taux de meilleure réponse en fonction de la survenue d'un effet indésirable .....	69
Figure 24 Taux de meilleure réponse en fonction de la survenue d'un effet indésirable de grade 2 ou plus.....	69
Figure 25 Survie sans progression en fonction de la survenue d'effets indésirables .....	70
Figure 26 Survie globale en fonction de la survenue d'effets indésirables .....	73

## Introduction

L'utilisation des immunothérapies représente, depuis quelques années maintenant, une réelle révolution dans la prise en charge des patients atteints de cancer.

Ces thérapies peuvent permettre d'avoir des résultats très satisfaisants et prolongés dans le traitement de certains cancers, en comparaison avec les thérapies classiques connues depuis des dizaines d'années.

Ces traitements interagissent de façon indirecte avec les cellules tumorales (*via* le système immunitaire) et non plus de façon directe comme les chimiothérapies.

C'est pourquoi les immunothérapies sont considérées comme des traitements étant mieux tolérés par les patients. Cependant, il y a eu une émergence d'un nouveau type de toxicité : les toxicités immuno-induites. Ces dernières représentent un challenge pour les prescripteurs avec l'essor de ces nouveaux traitements. Certains de ces effets indésirables spécifiques sont considérés comme graves et peuvent mener à l'arrêt du traitement.

C'est pourquoi il est important d'identifier au mieux le risque pour le patient et les effets indésirables les plus fréquents, pour anticiper les toxicités et les prendre en charge précocement.

Ainsi, l'objectif de ce travail était dans un premier lieu de recenser l'incidence des effets indésirables immuno-induits chez les patients traités par immunothérapie. Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'impact de ces effets indésirables sur la survie des patients (survie globale et survie sans progression) et à leur prise en charge.

# Partie 1 - L'immunothérapie en oncologie : rappels généraux

## I. La pathologie cancéreuse

### 1. Épidémiologie

Le cancer est défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme « un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme, et dont la principale caractéristique est la prolifération de cellules anormales capables d'essaimer dans d'autres organes pour former des métastases » (« OMS. Organisation Mondiale de la Santé »).

C'est une des plus grandes préoccupations de santé publique au XXI<sup>ème</sup> siècle.

Selon les recherches de l'*International Agency for Research on Cancer*, en 2020, on estime que le nombre de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde est de 18,6 millions. Les cancers représentent la deuxième cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires. Cette grande pathologie a entraîné en 2015, 8,8 millions de décès soit 17% de l'ensemble des décès (« IARC. *International Agency for Research on Cancer* »).

Les localisations tumorales les plus fréquentes sont le poumon (12,7 %), le sein (10,9 %) et le côlon/rectum (9,4 %). Le taux de survie à 5 ans est, toutes localisations comprises, de 67 % dans les pays industrialisés.

Le taux de mortalité, pour 100000, chez l'homme est estimé à 141,8 et 77,5 chez la femme avec un ratio H/F de 1,82 (« InfoCancer - Épidémiologie du cancer »).

En France, en 2018, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer est de 382000 (54 % chez l'homme et 46 % chez la femme). Les taux d'incidence sont estimés à 330,2 pour 100000 hommes et 274,0 pour 100000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

Le nombre estimé de décès par cancer est de 157400 (57 % chez l'homme et 43 % chez la femme). Les taux de mortalité estimés sont de 123,8 pour 100000 hommes et 72,2 pour 100000 femmes. L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme.

Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez la femme, le cancer du sein se trouve en tête devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

En ce qui concerne la mortalité, chez l'homme, le cancer du poumon se place au premier rang devant le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Chez la femme, le cancer du sein reste la première cause de décès, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (« INC. Institut National du Cancer - Épidémiologie des cancers »).

## 2. Diagnostic et classification des cancers

Le diagnostic d'un cancer repose sur plusieurs axes (« Fondation ARC pour la recherche sur le cancer »).

Tout d'abord, le premier examen réalisé est clinique, s'orientant vers une auscultation plus spécifique selon la région potentiellement atteinte.

Pour compléter le bilan, un examen biologique est réalisé. Ce dernier permet de mesurer des paramètres reflétant l'état de santé général du patient, mais aussi certains marqueurs tumoraux. Les marqueurs tumoraux sont produits par les cellules cancéreuses et se retrouvent dans la circulation sanguine. En revanche, ces marqueurs ne sont pas toujours spécifiques d'une maladie cancéreuse.

Les examens d'imagerie permettent d'affirmer la présence d'une tumeur et de déterminer sa taille et sa localisation exacte. Ce sont des informations importantes pour décider de la meilleure prise en charge. Il existe plusieurs types d'imagerie :

- La radiographie
- L'échographie
- Le scanner
- L'imagerie par résonance magnétique ou IRM
- La scintigraphie osseuse
- La tomographie par émission de positrons ou TEP

Une fois la présence d'une tumeur confirmée, la biopsie permettra de poser le diagnostic et de spécifier la nature de la tumeur. C'est un examen essentiel qui consiste à prélever un échantillon de tissu suspect pour l'examiner. Un médecin anatomo-pathologiste réalisera les analyses à la recherche de spécificités histologiques qui permettront d'orienter la prise en charge.

Dans certaines situations, un bilan d'extension sera réalisé. Il a pour but d'objectiver l'avancement de la maladie en recherchant la présence de métastases. Ce dernier bilan permettra de classer le cancer et de choisir la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Actuellement, le mode de classification le plus utilisé au niveau international est la classification TNM pour *Tumor Nodes Metastasis*. Cette méthode de classification émane de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et de l'*Union for International Cancer Control* (UICC) et permet l'utilisation d'un langage universel pour la classification des cancers (« ACS. American Cancer Society »).

Cette classification repose sur trois critères (« Société Canadienne du Cancer ») :

- « T » pour tumeur : décrit la tumeur primitive, par son volume et/ou son extension locale. Sera suivi d'un chiffre de 1 à 4 : plus la tumeur est étendue plus le chiffre sera élevé
- « N » pour ganglion (node en anglais) : indique l'envahissement des ganglions environnants, allant de N0 à N3. L'absence d'envahissement sera représentée par N0
- « M » pour métastase : met en évidence la présence de métastases à distance de la tumeur primitive. M0 pour l'absence de métastases et M1 pour la présence de métastases

Chaque type de cancer aura sa propre classification TNM, les critères n'ayant pas forcément la même signification d'un cancer à l'autre.

Cette classification peut se faire au stade clinique, elle sera donc basée sur les résultats d'examens comme les examens d'imagerie réalisés au moment du diagnostic du cancer. L'instauration d'un traitement est souvent basée sur la classification au stade clinique, qui sera représenté par un « c » devant les lettres TNM.

Elle peut aussi se faire au stade pathologique, c'est-à-dire sur une pièce opératoire ou un tissu enlevé lors d'une chirurgie. Ce stade apporte souvent plus d'informations et est représenté par un « p » devant les lettres TNM.

Les lettres « yp » devant les lettres TNM signifient que la pièce opératoire a été examinée après traitement néo-adjuvant.

La lettre « x » après T, N ou M signifie que l'information n'est pas disponible.

Il arrive souvent que les stades cliniques et pathologiques d'un même cancer diffèrent, le stade pathologique étant souvent plus élevé.

### 3. Stratégie thérapeutique

En France, la prise en charge d'un patient atteint de cancer se discute en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) (« INC. Institut National du Cancer - Définition RCP »). Depuis 2009, grâce au Plan Cancer mis en place par le gouvernement, l'accent est mis sur le partage et la communication entre professionnels de santé. Ainsi, lors d'une RCP, des professionnels de santé de spécialités diverses se rassemblent pour présenter les cas cliniques et ainsi mettre en place un plan personnalisé de soins pour chaque patient. En oncologie, cette RCP est d'autant plus importante que la prise en charge relève de nombreuses spécialités médicales. La présence d'au minimum trois spécialités différentes est requise : chirurgien, radiothérapeute, oncologue, spécialiste d'organe, etc. Selon la situation, la stratégie la plus adaptée sera proposée : la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie,

la radiothérapie, les thérapies ciblées, l'immunothérapie ou une association (de façon concomitante ou séquentielle).

La chirurgie reste l'un des moyens les plus efficaces pour le traitement d'un cancer. Le traitement curatif a pour objectif l'exérèse de la tumeur et des ganglions locorégionaux si nécessaire. L'exérèse est dite totale si toute la masse tumorale a été enlevée et que les marges chirurgicales sont saines.

Plus la marge de sécurité est grande, moins le risque de rechute est élevé.

Il est possible aussi dans certains cas, d'utiliser la chirurgie pour diminuer la masse tumorale et améliorer l'efficacité du traitement ultérieur (radiothérapie et/ou chimiothérapie) (« INC. Institut National du Cancer - La chirurgie des cancers »).

Un curage ganglionnaire peut être réalisé. Cela consiste à retirer les ganglions lymphatiques se trouvant dans la zone touchée par le cancer, qui vont donc drainer la tumeur. Cela permet de limiter le risque de récurrence de la maladie, mais surtout d'établir le degré de dissémination du cancer et ainsi d'adapter la prise en charge.

La chimiothérapie est un des traitements historiques des cancers. Les molécules de chimiothérapie sont dites cytotoxiques, c'est-à-dire qu'elles vont détruire les cellules cancéreuses en division. Ces molécules peuvent être administrées selon différentes voies : principalement par voie intraveineuse et orale, mais aussi par voie sous-cutanée, intramusculaire, intrathécale ou intrapéritonéale.

Les agents cytotoxiques vont interagir avec les éléments essentiels à la division et à la survie cellulaire. La cible principale de ces molécules est l'ADN des cellules cancéreuses. Le manque de spécificité des agents cytotoxiques fait que les cellules normales de l'organisme, à division rapide, se retrouvent elles aussi détruites, provoquant alors des toxicités (« HEGP. Hôpital européen Georges-Pompidou - Chimiothérapie »).

Les situations d'administration peuvent différer selon le stade de la maladie :

- Chimiothérapie néo-adjuvante : avant une chirurgie, l'objectif étant de faire régresser la taille du cancer
- Chimiothérapie adjuvante : après une chirurgie, l'objectif étant cette fois-ci de détruire d'éventuelles cellules tumorales restantes (micro-métastases)
- Chimiothérapie palliative : lors de pathologies métastatiques, permet surtout de ralentir la croissance de la maladie et de soulager les douleurs pouvant être provoquées par la tumeur

Les toxicités aiguës principales sont :

- Toxicité hématologique : leuco-neutropénie, anémie et thrombopénie pouvant engendrer un risque majoré d'infections, d'asthénie et de syndrome hémorragique
- Toxicité digestive : nausées et vomissements, diarrhées, constipation et mucites
- Toxicité sur le système urinaire : toxicité rénale et toxicité vésicale
- Toxicité cutanée : alopecie, onycholyse et syndrome main-pied
- Toxicité neurologique : neuropathies périphériques et ototoxicité
- Réactions allergiques et inflammatoires

Il existe aussi des toxicités retardées, suivies sur le long terme, en particulier :

- Toxicité cardiaque
- Troubles hématologiques secondaires
- Fibrose pulmonaire
- Atteinte du système reproductif

Les molécules de chimiothérapies sont souvent associées en fonction de la localisation et du stade du cancer : c'est la polychimiothérapie. L'objectif étant de potentialiser l'activité des molécules administrées.

Le travail de l'oncologue est de trouver un équilibre entre l'efficacité d'une chimiothérapie et la tolérance du traitement chez le patient.

L'hormonothérapie peut être utilisée dans des cancers spécifiques appelés hormonosensibles. Il s'agit principalement des cancers du sein et de la prostate. L'hormonothérapie servira à bloquer la production hormonale ou à inhiber la fixation de l'hormone sur son récepteur cible pour éviter la prolifération tumorale.

Ce sont des molécules généralement bien tolérées (« IGR. Institut Gustave Roussy - Hormonothérapie »).

La thérapie ciblée est un concept plus récent. Les molécules développées visent à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses soit par interaction avec des récepteurs au niveau extracellulaire soit en bloquant les voies de signalisation intracellulaire, au niveau des récepteurs ou des protéines impliquées dans la cascade de signalisation (« HEGP. Hôpital européen Georges-Pompidou - Thérapies ciblées »). Les deux classes principales de thérapie ciblée sont les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux.

Les principales cibles de ces molécules sont actuellement :

- Les récepteurs de la famille *Epithelial Growth Factor Receptor* (EGFR) : impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire et dont la surexpression est corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreux cancers. Ces récepteurs constituent des cibles privilégiées selon deux modes d'action : soit par l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui vont inhiber l'interaction ligand-récepteur soit par l'inhibition de leur activité tyrosine kinase par fixation sur le site de phosphorylation du récepteur
- La transduction du signal et les seconds messagers : une molécule extracellulaire va interagir avec un récepteur, entraîner des modifications des molécules intracellulaires et engendrer ainsi une réponse de la cellule. Il s'en suit une cascade de signaux au niveau intracellulaire. Cette cascade aboutit à l'activation de facteurs de transcription qui vont permettre la transcription puis la traduction de gènes en protéines qui vont intervenir dans la survie, la prolifération et la croissance cellulaire. La dérégulation de ce processus participe souvent à la cancérogenèse.
- L'angiogenèse : processus permettant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, et ainsi de soutenir la croissance tumorale et de faciliter la dissémination des métastases. L'angiogenèse est régulée par un ensemble de facteurs dont le facteur de croissance vasculaire endothélial (*Vascular Endothelial Growth Factor* ou VEGF), qui sera donc une cible privilégiée. Les anti-angiogéniques n'agissent pas directement sur la tumeur, mais vont contrôler sa croissance

Dans le traitement des cancers, on peut citer par exemple le cetuximab (anti-EGFR), le bevacizumab (anti-VEGF) ou encore le trastuzumab (anti-HER2) qui a été une révolution dans le traitement des cancers du sein HER 2 positifs.

Théoriquement, les thérapies ciblées épargnent les cellules saines de l'organisme. Elles ne sont pour autant pas dénuées de toxicité. Les effets indésirables varient selon la molécule utilisée, la dose administrée et l'état de santé initial du patient. Ils se traduisent le plus souvent par une toxicité digestive, cardiaque, cutanée ou encore hématologique.

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité de division. Le but est de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant au maximum les cellules saines et les organes avoisinants (« INC. Institut National du Cancer - Radiothérapie »).

On fait la distinction entre radiothérapie externe et curiethérapie :

- Radiothérapie externe : les rayons sont émis par une source proche mais externe au patient, ils vont traverser la peau pour atteindre la tumeur
- Curiothérapie : les sources radioactives sont implantées directement dans l'organisme, à proximité de la tumeur

Il faut mentionner aussi la radiothérapie métabolique, consistant en l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques par voie orale ou par voie injectable. L'utilisation principale se fait dans les cancers de la thyroïde, traités par de l'iode radioactif allant détruire les cellules cancéreuses directement dans la thyroïde.

La radiothérapie n'est pas très spécifique, comme pour les chimiothérapies. On va donc irradier les tissus sains environnants et engendrer des effets indésirables. Ils varient selon les zones irradiées :

- Radiodermite
- Alopécie
- Mucites
- Sécheresse buccale et hyposialie
- Hypertension intracrânienne
- Toxicité digestive

L'immunothérapie est une voie thérapeutique qui connaît un véritable essor depuis une dizaine d'années, du fait de l'évolution des connaissances fondamentales sur l'immunologie du cancer. Elle va permettre d'aider l'organisme et le système immunitaire à détecter et détruire les cellules cancéreuses. La meilleure compréhension de l'environnement tumoral permet de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. Les traitements les plus couramment utilisés actuellement sont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) (« InfoCancer - Immunothérapie »).

Les cellules cancéreuses peuvent contourner les systèmes de contrôle du système immunitaire et ainsi éviter leur destruction. Pour cela, elles vont mettre en place des mécanismes inactivant les cellules immunitaires, et en particulier les lymphocytes T. L'organisme ne peut alors lutter convenablement contre la tumeur. Des éléments fondamentaux de ces mécanismes d'inactivation, appelés « points de contrôle » peuvent être ciblés par les IPCI. Ainsi, le blocage de ces points de contrôle va réactiver le système immunitaire pour une lutte plus efficace contre les cellules cancéreuses (« INC. Institut National du Cancer - Immunothérapie »).

Les IPCI sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines spécifiques des points de contrôle.

Par leur mécanisme d'action, ces nouvelles thérapeutiques ont amené avec elles un nouveau genre d'effets indésirables : les effets indésirables d'origine immunologique. Ces derniers peuvent être potentiellement graves et nécessiter une prise en charge spécifique. Les principaux EI retrouvés sont :

- Dermatologiques
- Digestifs
- Endocriniens
- Rhumatologiques
- Respiratoires

#### 4. Évaluation de la réponse au traitement

La réponse des patients au traitement se base sur les critères RECIST pour *Response Evaluation Criteria in solid Tumors*. C'est la méthode de référence, qui a été développée pour permettre de standardiser les critères d'évaluation de la réponse aux traitements lors des essais cliniques. Elle se base sur la mesure des lésions tumorales présentes chez le patient. Les critères RECIST sont mis à jour régulièrement, et la dernière version disponible est la version 1.1 (Eisenhauer, Therasse, Bogaerts, et al., 2009).

On décrit des lésions cibles, qui vont servir de référence. Cinq lésions cibles seront sélectionnées au maximum, avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.

Il y a aussi les lésions non-cibles, qui sont considérées comme non-fiables (« InfoCancer - RECIST »).

La réponse au traitement peut être classée en :

- Réponse complète (RC) : disparation de toutes les lésions cibles
- Réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 30 % des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme avant traitement
- Progression (PD) : augmentation de 20 % ou plus de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme renseignée depuis le début
- Stabilité (SD) : ni RC, ni RP, ni PD

La réponse globale prend en compte la réponse des lésions cibles, des lésions non-cibles ainsi que la survenue ou non de nouvelles lésions.

Les immunothérapies sont des molécules innovantes avec un mécanisme d'action différent, passant par l'activation du système immunitaire. Ce mode d'action entraîne une inflammation locale qui peut se traduire, en début de traitement, par une augmentation transitoire du volume tumoral ou l'apparition de nouvelles lésions. C'est la pseudo-progression (Wasielwski et Cortot, 2018).

Il a donc fallu adapter les critères RECIST en iRECIST, « i » pour immunothérapie. Les critères iRECIST s'appliquent lorsqu'une progression selon RECIST 1.1 est observée.

A ce moment, la catégorie de réponse passe en iUPD pour *immune Unconfirmed Progressive Disease*. Un contrôle rapproché à 4 à 8 semaines sera réalisé, et tout signe de progression supplémentaire confirmera la progression, la catégorie de réponse passant alors en iCPD pour *immune Confirmed Progressive Disease*. Sans confirmation de la progression, le traitement est poursuivi.

## II. Le système immunitaire

### 1. Généralités

Le système immunitaire représente la défense de l'organisme face aux éléments qui lui sont étrangers tels que les virus, les bactéries ou encore les cellules cancéreuses. Il comprend deux modes de fonctionnement :

- L'immunité innée
- L'immunité adaptative

L'immunité innée représente la première ligne de défense de notre organisme. Elle permet une défense immédiate. C'est une défense rapide, non-spécifique et qui n'engendre pas de mémoire immunitaire.

L'immunité adaptative ou acquise, est activée plus tardivement et est spécifique de l'antigène en cause.

Le système immunitaire fonctionne en faisant la différence entre les cellules du soi et du non-soi. Les molécules du non-soi vont activer la réponse immunitaire et ainsi être éliminées.

Pour faire cette distinction, il existe le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les molécules du CMH se trouvent à la surface de toutes les cellules nucléées pour le CMH de classe I et les cellules présentatrices d'antigène (CPA) pour le CMH de classe II.

### 2. Immunité innée

Les premières lignes de défense de l'organisme sont représentées par les barrières cutanéomuqueuses.

La peau représente une barrière efficace contre les micro-organismes, en empêchant leur adhésion. Elle se trouve sur toute la surface corporelle et est constituée d'un épiderme stratifié et kératinisé ainsi que d'un derme et d'un hypoderme. La peau joue le rôle de barrière mécanique, biologique et chimique.

Les muqueuses ne sont pas kératinisées et sont donc plus sensibles aux agressions.

Une fois la première barrière franchie, les agents pathogènes vont être reconnus par le système immunitaire. Il y a une interaction entre des motifs spécifiques présents sur les molécules du non-soi, les PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) et des récepteurs présents sur les cellules de l'immunité innée, les PRR (*Pattern Recognition Receptors*). L'agent pathogène va être phagocyté par une cellule phagocytaire ce qui va entraîner un signal de danger, qui va induire une réaction inflammatoire.

Les phagocytes sont les cellules principales du système immunitaire inné. Ce grand groupe est composé de différents types de cellules.

Le monocyte : il provient de la lignée leucocytaire, c'est une cellule qui circule dans le sang et qui va se différencier en arrivant dans les tissus. Il sera ainsi à l'origine des cellules dendritiques ou des macrophages.

Le macrophage : c'est une CPA. Son rôle principal est le nettoyage de l'organisme, c'est pourquoi il est présent dans tous les tissus.

La cellule dendritique : elle présente des expansions cytoplasmiques appelées dendrites et se trouve dans tous les tissus. C'est une cellule phagocytaire ainsi qu'une CPA, ce qui lui permettra d'activer les lymphocytes B (LB) et lymphocytes T (LT). Elle a aussi un rôle dans le maintien de la tolérance de l'organisme contre ses propres cellules.

Les polynucléaires : ils existent sous trois formes :

- Les polynucléaires neutrophiles : leur rôle majeur est celui de la phagocytose au niveau du lieu de l'agression
- Les polynucléaires basophiles : leur présence est essentielle dans les mécanismes allergiques
- Les polynucléaires éosinophiles : ils ont principalement une activité antiparasitaire, mais jouent aussi un rôle mineur dans l'allergie

La cellule « natural killer » (NK) : elle provient de la lignée lymphocytaire. Elle a la capacité de tuer les cellules anormales, en faisant intervenir les molécules du CMH. En effet, elle peut reconnaître les cellules n'exprimant pas le CMH de classe I.

Le mastocyte : il joue un rôle prépondérant dans les mécanismes allergiques et se trouve majoritairement dans les tissus conjonctifs ou dans le tissu pulmonaire. Il présente un récepteur membranaire aux immunoglobulines E.

Leur rôle est la phagocytose, c'est-à-dire qu'elles vont « ingérer » des particules, souvent des agents infectieux, et les éliminer. Elles vont donc nettoyer l'organisme.

Cette phagocytose se fait en plusieurs étapes menant à la vacuolisation de l'agent pathogène dans le phagocyte. Cette vacuole est appelée le phagosome, qui va fusionner avec le lysosome, entraînant finalement la digestion de l'agent infectieux.

Comme expliqué précédemment, la phagocytose va engendrer un signal de danger, qui va activer la réaction inflammatoire.

Des cytokines sont libérées à la suite de l'interaction PAMP-PRR. Il existe des cytokines pro-inflammatoires et des cytokines anti-inflammatoires, qui permettent la régulation de la réaction inflammatoire. Elles vont empêcher l'emballement de cette dernière.

La libération des cytokines engendre différents phénomènes :

- La vasodilatation des vaisseaux, permettant une augmentation de la perméabilité vasculaire
- L'expression de molécules d'adhésion sur les cellules de l'endothélium vasculaire, facilitant le processus de diapédèse (passage des cellules circulantes sanguines vers les tissus cibles)
- La coagulation locale, dans le but de limiter la propagation des microorganismes
- Le recrutement de cellules phagocytaires *via* le chimiotactisme induit par les chimiokines. En particulier des cellules dendritiques qui sont un élément clé de l'activation de la réponse immunitaire adaptative

### 3. Immunité adaptative

Si la réaction immunitaire innée n'est pas suffisante pour neutraliser l'agent pathogène, l'immunité adaptative prend le relais. C'est une réponse spécifique de l'antigène en cause. De plus, elle met en place une mémoire immunitaire, qui permettra par la suite à l'organisme de répondre plus rapidement et efficacement face au même antigène.

Elle nécessite un délai de mise en œuvre plus long que l'immunité innée.

L'immunité adaptative repose sur deux modes de fonctionnement :

- L'immunité adaptative à médiation cellulaire *via* les lymphocytes T
- L'immunité adaptative à médiation humorale *via* les lymphocytes B

Les lymphocytes T sont les cellules principales de l'immunité adaptative à médiation cellulaire.

Il en existe différentes formes :

- Les LT cytotoxiques : ils vont détruire les cellules infectées, qui présentent des antigènes spécifiques à travers le CMH de classe I. On les appelle aussi LT CD8 par la présence à leur surface du marqueur CD8
- Les LT auxiliaires : ils vont jouer un rôle d'intermédiaires dans la réponse immunitaire en aidant à réaliser d'autres fonctions lymphocytaires. Ces LT portent à leur surface un marqueur CD4

- Les LT régulateurs : ils vont prévenir l'activation de lymphocytes auto-immuns qui risquent de détruire les cellules de leur propre organisme. Ils sont nécessaires au maintien de l'homéostasie

Les LT possèdent un récepteur des cellules T (ou TCR) qui va reconnaître des peptides antigéniques présentés par le CMH (de classe I ou II). Chaque LT possède un seul TCR unique et spécifique.

Les LT naïfs vont rencontrer des CPA (des cellules dendritiques en grande majorité) avec qui ils vont interagir. S'ils possèdent un TCR spécifique de l'antigène présenté, ils s'activeront.

Pour que l'activation soit complète, il faut :

- L'activation du TCR *via* l'interaction spécifique avec le peptide présenté par le CMH des CPA
- La reconnaissance entre des molécules de co-stimulation exprimées sur les LT et leurs ligands présents sur les CPA
- La détection de certaines cytokines libérées par les CPA

En effet, l'interaction spécifique du TCR avec le CMH provoque un premier signal d'activation du lymphocyte qui va engendrer l'expression de molécules à sa surface (comme le CD28). Ces molécules vont alors interagir avec des protéines membranaires de la CPA. Cette liaison confirme l'activation du LT. En revanche, sans cette interaction, l'activation du lymphocyte ne se fera pas.

Lors de l'activation, il y a aussi formation de LT mémoires. Ce sont des LT circulants dont le seuil d'activation est plus faible permettant une réponse immunitaire plus rapide et efficace.

Les lymphocytes B sont les cellules principales de l'immunité adaptative à médiation humorale. Ils fabriquent des immunoglobulines appelées anticorps.

Les LB ne peuvent interagir qu'avec un antigène précis. Cette spécificité est donnée par le récepteur des cellules B ou BCR.

L'organisme produit donc un nombre considérable de LB différents possédant chacun un BCR particulier pour un seul antigène spécifique.

Une fois activés, les LB se différencient en deux types de cellules :

- Les plasmocytes vont sécréter les anticorps, qui vont se lier aux antigènes permettant une élimination facilitée par phagocytose ;
- Les LB mémoires seront spécifiques aux antigènes rencontrés et permettront une réponse rapide lors d'une seconde exposition.

Les anticorps sont donc les éléments clés de cette réponse immunitaire à médiation humorale. Ils sont constitués de domaines variables, qui sont le site de reconnaissance de l'antigène, et de domaines constants, qui jouent un rôle dans le bon fonctionnement de la réponse immunitaire.

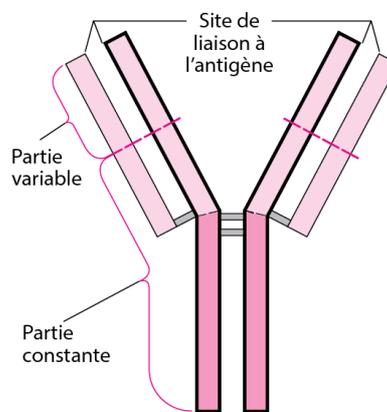


Figure 1 Structure d'un anticorps (« Manuel MSD Ed. »)

La partie constante de l'anticorps va déterminer la classe de ce dernier :

- IgG : anticorps majoritaires, leur rôle principal est de neutraliser les toxines bactériennes
- IgM : joue un rôle principal lors de la réponse immunitaire primaire contre les bactéries et les virus
- IgA : anticorps présents principalement dans les muqueuses
- IgE : joue un rôle principal lors des réactions immunitaires antiparasitaires et allergiques
- IgD : joue un rôle lors de la différenciation des LB

#### 4. L'immunothérapie en oncologie

Les cellules cancéreuses peuvent survivre dans l'organisme en échappant à l'immunosurveillance qui conduirait normalement à leur reconnaissance et à leur élimination par le système immunitaire. Ce concept d'immunosurveillance repose sur 3 phases distinctes (O'Donnell, Teng et Smyth, 2019):

- Phase d'élimination : lors de cette phase, les cellules immunitaires du système inné et adaptatif vont interagir pour détecter les cellules cancéreuses et les éliminer avant qu'elles ne puissent se développer. Les cellules principales de cette phase sont les cellules dendritiques, les LT (CD4 et CD8 cytotoxiques), les cellules NK ainsi que les LB dans une moindre mesure
- Phase d'équilibre : lors de cette phase, les cellules cancéreuses sont dormantes. Le système immunitaire peut contenir ces cellules, mais ne peut plus les éradiquer complètement, certaines cellules cancéreuses ayant développé des mécanismes d'échappement
- Phase d'échappement : au cours du temps, ces cellules résistantes seront sélectionnées et vont se multiplier, ce qui va permettre le développement de la tumeur. La maladie devient alors symptomatique et sera détectée cliniquement

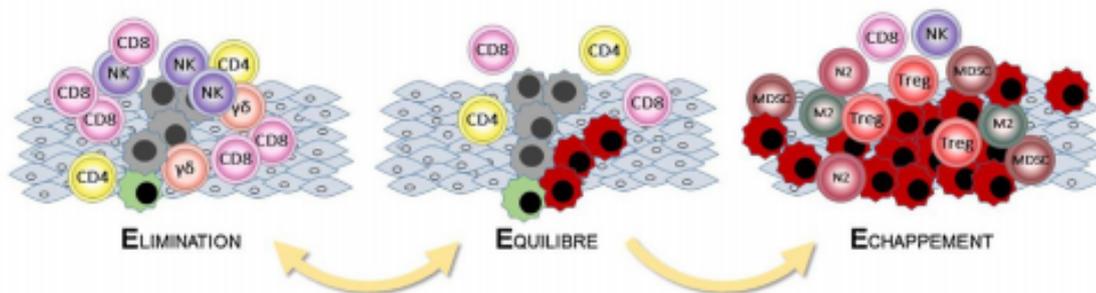


Figure 2 Mécanisme d'action de l'immunosurveillance (Dunn, Bruce, Ikeda, et al., 2002)

Ces mécanismes d'échappement sont multiples. Le mécanisme principal d'échappement repose sur la réduction de l'expression des molécules du CMH de classe I par les cellules tumorales, entraînant une baisse de la présentation de l'antigène et ainsi une diminution de leur détection par les LT CD8 cytotoxiques. Les cellules cancéreuses peuvent aussi induire l'apoptose des cellules immunitaires en émettant des signaux de mort, *via* les protéines FASL (*Fas Ligand*) et TRAIL (*tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand*) par exemple. La sécrétion dans le microenvironnement tumoral de molécules inhibitrices du système immunitaire, telles que l'interleukine IL10, TGF $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), PGE2 (*prostaglandin E2*), ainsi que le recrutement de cellules immunosuppressives (Treg, MDSC (*myeloid-derived suppressor cells*), etc.), va inhiber l'activité des LT CD8 ainsi que celle des cellules NK. De plus, cet environnement immunosuppresseur entraîne l'inhibition de la différenciation et la maturation des cellules dendritiques ce qui compliquera encore la présentation et la reconnaissance des antigènes par le LT. Finalement, il peut exister aussi une expression anormale des ligands des points de contrôle immunitaires au niveau de la

cellule tumorale, ce qui va engendrer des signaux de co-inhibition aux LT CD4 et CD8 et empêcher une réponse immunitaire antitumorale spécifique. On peut citer par exemple, la protéine PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*), qui se retrouve exprimée à la surface des cellules tumorales (Chabanon, Pedrero, Lefebvre, et al., 2016).

Ces mécanismes d'échappement sont récapitulés dans la figure suivante.

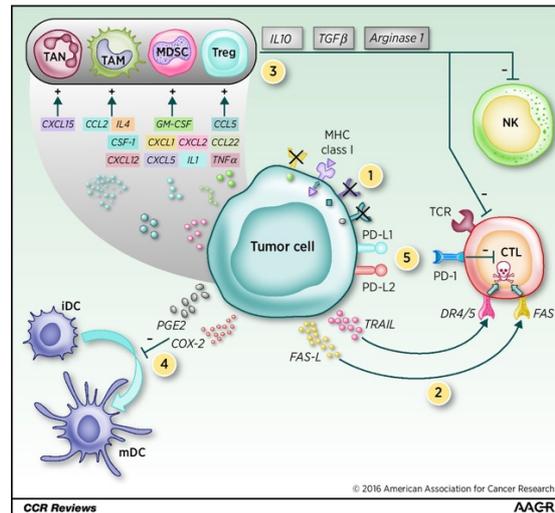


Figure 3 Mécanismes d'échappement des tumeurs (Chabanon, Pedrero, Lefebvre, et al., 2016)

De ces différents mécanismes découlent différentes approches d'immunothérapie. On peut parler d'immunothérapie non-spécifique et spécifique (« Inserm. Institut national de la santé et de la recherche médicale »).

Concernant l'immunothérapie non-spécifique, il s'agit de stimuler la réponse immunitaire globale. Certaines molécules présentes dans l'organisme sont essentielles à la réponse immunitaire, ce sont les cytokines. Elles sont sécrétées par certaines cellules immunitaires et permettent de réguler l'activité d'autres cellules à distance. Dans le cadre du traitement d'un cancer, il s'agira principalement d'administration d'interleukines ou d'interférons.

Concernant l'immunothérapie spécifique, on retrouve deux modes de fonctionnement :

- L'immunothérapie spécifique active
- L'immunothérapie spécifique passive

L'immunothérapie spécifique active repose sur le principe de la vaccination thérapeutique. Ces vaccins peuvent contenir des cellules cancéreuses entières, des antigènes, des cellules dendritiques ou encore des fragments d'ADN. Le premier vaccin thérapeutique ayant reçu une AMM était le PROVENGE® (Sipuleucel-T) contre le cancer de la prostate. L'AMM a été retirée

à la demande du laboratoire en 2015. C'est une voie de traitement très prometteuse pour laquelle de nombreux essais cliniques sont en cours.

L'immunothérapie spécifique passive peut être cellulaire ou humorale.

Des cellules effectrices activées peuvent être injectées au patient, leur production n'est donc pas induite par l'organisme lui-même. Dans cette catégorie, on peut citer une des avancées majeures de ces dernières années, les CAR-T *cells* pour *Chimeric Antigen Receptor-T*. Ce sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour reconnaître des antigènes tumoraux à la surface des cellules cancéreuses, indépendamment de la présentation antigénique par les molécules du CMH, et entraîner leur lyse. Les LT du patient sont prélevés par leucaphérèse, modifiés *ex vivo* puis réinjectés. Ce traitement permet d'obtenir de très bons résultats chez des patients atteints d'hémopathies malignes agressives, en rechute ou réfractaires.

Une autre approche est celles des anticorps monoclonaux. Ce sont des anticorps qui sont fabriqués contre une cible spécifique. Ils ont des indications multiples, pas seulement en oncologie. Certains de ces anticorps monoclonaux sont maintenant couplés à une molécule cytotoxique, permettant une double action ciblée.

D'autres anticorps monoclonaux sont spéciaux car immunomodulateurs. Ce sont les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI). Ils vont donc agir sur des points de contrôle immunitaires présents dans l'organisme :

- PD-1 (*programmed cell death 1*) : est présent à la surface des LT et va permettre d'inhiber leur activation par la liaison avec son ligand PD-L1
- PD-L1 : est présent naturellement à la surface de certaines cellules de l'organisme, mais va aussi être exprimé par les cellules tumorales, permettant ainsi l'échappement à l'immunosurveillance
- CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) : est présent lui aussi à la surface des LT et va permettre d'inhiber l'activation de ces derniers lorsqu'il se trouve au contact des protéines CD86 ou CD80 exprimées à la surface des CPA

Il est difficile de classer les IPCI dans une des catégories d'immunothérapie précédemment citée. En effet, ce sont des anticorps monoclonaux avec une cible spécifique, mais le fait que leurs cibles puissent se retrouver dans tout l'organisme rend la réponse multisystémique. Aussi, leur mode d'action par réactivation du système immunitaire en levant l'inhibition s'apparenterait plutôt à un mécanisme actif. La rupture de tolérance induite par les IPCI ne se limite pas à la tumeur. Ils sont susceptibles d'induire des mécanismes de dysimmunité par perte de tolérance vis-à-vis d'auto-antigènes et d'entraîner des complications décrites sous le nom d'effets indésirables immuno-induits.

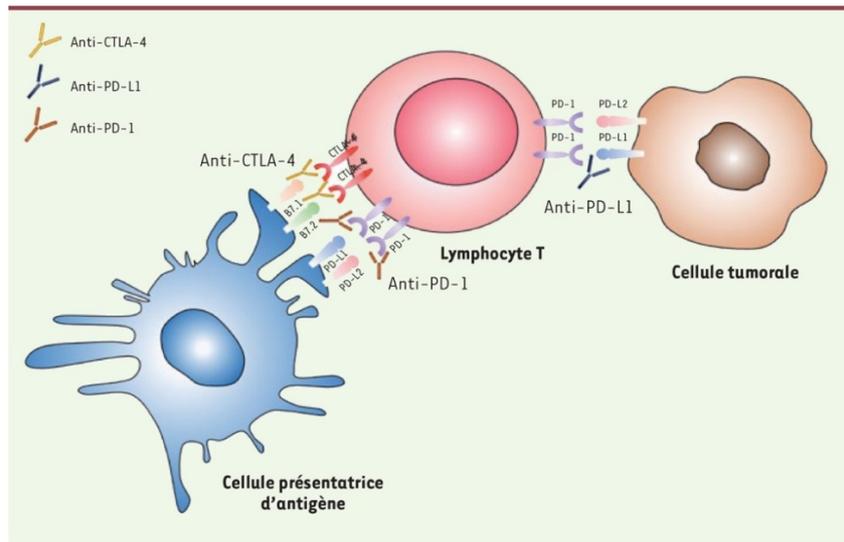


Figure 4 Mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Dubois, Ardin, André, et al., 2019)

Il existe actuellement plusieurs molécules sur le marché :

- Anti CTLA-4 : ipilimumab
- Anti PD-1 : nivolumab, pembrolizumab et cemiplimab
- Anti PD-L1 : atezolizumab, durvalumab et avelumab

### III. Utilisation de l'immunothérapie en oncologie

#### 1. Indications et données d'efficacité

Les principales indications actuelles de l'immunothérapie sont :

- Le mélanome
- Le cancer bronchique
- Le carcinome à cellules rénales
- Le cancer épidermoïde de la tête et du cou
- Le cancer urothélial

Il y a certaines autres indications qui ne sont pas représentées dans notre travail, d'une part car il n'y pas de prise en charge hématologique à l'ICL et d'autre part parce que ce sont des indications qui ne sont pas encore remboursées.

### a. Nivolumab

#### Mélanome :

- « En monothérapie ou en association avec l'ipilimumab dans le traitement des mélanomes avancés (non résécables ou métastatiques). » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

En monothérapie, l'indication repose sur plusieurs études.

Premièrement, une étude de phase 3 randomisée en double aveugle (CheckMate 066) réalisée chez 418 patients B-RAF non mutés, en première ligne de traitement versus dacarbazine. 210 patients ont reçu du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 208 patients de la dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Cette étude met en évidence qu'avec le nivolumab, il y a une augmentation significative de la survie globale des patients naïfs de traitement par rapport à la dacarbazine. Après 12 mois, le taux de survie des patients traités par nivolumab était de 73 % contre 42 % pour la dacarbazine (Robert, Long, Brady, et al., 2015).

Deuxièmement, une étude de phase 3 randomisée en ouvert (CheckMate 037) réalisée chez 405 patients en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne. 272 patients ont reçu du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 133 patients une chimiothérapie (soit de la dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> soit une association carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines). Cette étude met en évidence que le nivolumab améliore le taux de réponse objective chez les patient prétraités (32 % de réponse objective dans le groupe nivolumab versus 11 % dans le groupe chimiothérapie) (Weber, D'Angelo, Minor, et al., 2015).

En association à l'ipilimumab, c'est l'étude CheckMate 067, étude de phase 3 randomisée en double aveugle, qui fait référence. 945 patients ont été inclus, 314 patients ont reçu une association nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg, 316 patients ont reçu du nivolumab 3 mg/kg et 315 patients de l'ipilimumab 3 mg/kg. La médiane de survie sans progression était de 11,5 mois pour l'association versus 2,9 mois pour l'ipilimumab et 6,9 mois pour le nivolumab. La médiane de survie globale était de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab et non atteinte dans les deux groupes avec du nivolumab (Frank Stephen Hodi, Chiarion-Sileni, Gonzalez, et al., 2018).

- « En monothérapie dans le traitement adjuvant des mélanomes avec atteinte des ganglions lymphatiques ou avec une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

Cette indication repose sur une étude de phase 3 randomisée en double aveugle (CheckMate 238) comparant le nivolumab versus l'ipilimumab. Cette étude démontre la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab en survie sans récurrence (Ascierto, Del Vecchio, Mandalá, et al., 2020).

#### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- « En association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, pour des tumeurs ne présentant pas la mutation sensibilisante de l'EGFR ou la translocation ALK. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

Dans le CBNPC, l'étude CheckMate 9LA a évalué l'intérêt d'une association nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule. Il y avait une supériorité de l'association, en revanche, la place de cette association au sein des standards de traitement actuels n'est pas évidente. La décision de traitement devra se faire en RCP, en prenant en compte les données d'efficacité et de tolérance de chaque option, ainsi que l'état général et le choix du patient (Paz-Ares, Ciuleanu, Cobo, et al., 2021).

- « En monothérapie dans le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

Cette indication repose sur une étude de phase 3 randomisée en ouvert (CheckMate 017) comparant le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et le docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. 272 patients ont été inclus (indépendamment de leur statut PD-L1), 135 ont reçu du nivolumab et 137 du docétaxel. La médiane de survie est de 9,2 mois dans le groupe nivolumab versus 6 mois dans le groupe docétaxel. Le taux de réponse est de 20 % dans le groupe nivolumab versus 8,8 % dans le groupe docétaxel (Brahmer, Reckamp, Baas, et al., 2015).

#### Carcinome à cellules rénales :

- « En monothérapie dans le traitement des carcinomes à cellules rénales avancés après un traitement antérieur. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

Une étude de phase 3 randomisée en ouvert (CheckMate 025) a étudié la tolérance et l'efficacité du nivolumab versus évérolimus. 821 patients ont été inclus, 410 ont reçu du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 411 patients de l'évérolimus 10 mg par jour, par

voie orale. La médiane de survie globale est de 25,0 mois pour le groupe nivolumab versus 19,6 mois pour le groupe évérolimus (Motzer, Escudier, McDermott, et al., 2015).

- « En association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des carcinomes à cellules rénales avancés de pronostic intermédiaire ou défavorable. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

Dans le carcinome à cellules rénales, l'étude CheckMate 214 a étudié la tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg associé au nivolumab 3 mg/kg en comparaison au sunitinib 50 mg par jour 4 semaines sur 6. 847 patients présentaient un cancer à cellules rénales de pronostic intermédiaire/défavorable, 425 patients ont reçu l'association et 422 du sunitinib. La médiane de survie était non atteinte dans le groupe association versus 26,0 mois dans le groupe sunitinib. La médiane de survie sans progression était respectivement de 11,6 mois versus 8,4 mois (Motzer, Tannir, McDermott, et al., 2018).

- « En association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des carcinomes à cellules rénales avancés. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

En première ligne, l'association nivolumab et cabozantinib a été étudié versus sunitinib. Une étude de phase 3 randomisée en ouvert (CheckMate 9ER) a été réalisé, incluant 651 patients. 323 patients ont reçu du nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines associé au cabozantinib 40 mg par jour par voie orale et 328 patients du sunitinib 50 mg par voie orale 4 semaines sur 6. L'étude démontre un bénéfice statistiquement significatif en survie sans progression et survie globale des patients traités par l'association nivolumab et cabozantinib (Choueiri, Powles, Burotto, et al., 2021).

#### Cancer épidermoïde de la tête et du cou :

« En monothérapie dans le traitement des cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

L'indication repose sur une étude de phase 3 randomisée en ouvert (CheckMate 141) comparant le nivolumab à un traitement laissé au choix du médecin (monothérapie par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate), chez des patients en progression pendant ou après un traitement à base de sels de platine. La médiane de survie globale était de 7,5 mois dans le groupe nivolumab versus 5,1 mois dans le groupe comparateur (Ferris, Blumenschein, Fayette, et al., 2016).

### Carcinome urothélial :

« En monothérapie dans le traitement des carcinomes urothéliaux localement avancés non résécables ou métastatiques, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine. » (« EMA. European Medicines Agency - OPDIVO »)

L'indication du nivolumab repose sur une étude de phase 2 multicentrique en ouvert et mono-bras (CA209275). 270 patients ont reçu du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Ce traitement a montré un bénéfice clinique significatif (Sharma, Retz, Siefker-Radtke, et al., 2017).

### *b. Pembrolizumab*

#### Mélanome :

- « En monothérapie dans le traitement des mélanomes avancés (non-résécables ou métastatiques). » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

-

Cette indication repose principalement sur l'étude KEYNOTE-006, qui est une étude de phase 3 randomisée en ouvert. 834 patients ont été inclus, quel que soit le statut mutationnel B-RAF, en première ligne versus ipilimumab. La médiane de survie sans progression était de 4,1 mois dans le groupe pembrolizumab versus 2,8 mois dans le groupe ipilimumab. Le pourcentage de décès était de 33 % dans le groupe pembrolizumab versus 40 % dans le groupe ipilimumab (Robert, Schachter, Long, et al., 2015).

- « En monothérapie dans le traitement adjuvant des mélanomes de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

Concernant le traitement adjuvant des mélanomes, l'étude KEYNOTE-054 de phase 3 randomisée en double aveugle, a permis de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par pembrolizumab versus placebo. 1019 patients ont été inclus, 514 ont reçu du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et 505 patients un placebo. La médiane de survie sans récurrence était de 20,4 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe pembrolizumab (Eggermont, Blank, Mandala, et al., 2018). Ces résultats ont été confirmés par une mise à jour des résultats réalisée en 2020 (Eggermont, Blank, Mandala, et al., 2020).

### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- « En monothérapie dans le traitement de première ligne des CBNPC métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale  $\geq 50$  %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

Dans l'étude KEYNOTE-024, qui est une étude multicentrique en ouvert et contrôlée, 305 patients ont été inclus. 154 patients ont été inclus dans le groupe pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et 151 patients dans le groupe chimiothérapie à base de sels de platine. La médiane de survie sans progression était de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab versus 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie (Reck, Rodríguez-Abreu, Robinson, et al., 2016).

- « En association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement des CBNPC métastatiques non-épidermoïdes dont es tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

En ce qui concerne l'association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, l'étude KEYNOTE-189, étude multicentrique randomisée en double aveugle, démontre la supériorité de l'association avec immunothérapie versus placebo (Gandhi, Rodríguez-Abreu, Gadgeel, et al., 2018).

- « En association au carboplatine et au paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le traitement de première ligne des CBNPC épidermoïdes. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

En association au paclitaxel (ou nab-paclitaxel), l'étude KEYNOTE-407 a étudié l'efficacité du pembrolizumab. C'est une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo. 559 patients ont été inclus, ils pouvaient recevoir soit une association pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel (ou nab-paclitaxel) soit une association remplaçant le pembrolizumab par un placebo. La médiane de survie sans progression, la médiane de survie globale ainsi que le taux de réponse objective était tous significativement plus long dans le groupe de patients traités par l'association comprenant le pembrolizumab (Paz-Ares, Luft, Vicente, et al., 2018).

- « En monothérapie dans le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale

≥ 1 % et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir une reçu une thérapie ciblée au préalable. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

Pour les patients préalablement traités par chimiothérapie, l'étude KEYNOTE-010, qui est une étude randomisée ouverte, a comparé deux posologies de pembrolizumab (2mg/kg et 10 mg/kg) à un bras docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup>. La médiane de survie globale était de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab et 8,5 mois dans le groupe docétaxel. Seul le schéma posologique de 2 mg/kg toutes les 3 semaines a été validé dans l'AMM (Herbst, Baas, Kim, et al., 2016).

#### Carcinome à cellules rénales :

« En association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des carcinomes à cellules rénales avancés. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

L'efficacité du pembrolizumab associé à l'axitinib a été étudié par l'étude KEYNOTE-426. C'est une étude randomisée multicentrique en ouvert et contrôlée par traitement actif. 861 patients ont été inclus, 432 patients ont reçu l'association pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et axitinib 5 mg par voie orale deux fois par jour et 429 patients ont reçu du sunitinib 50 mg par voie orale une fois par jours 4 semaines sur 6. La médiane de survie sans progression était de 15,1 mois pour le groupe pembrolizumab et axitinib versus 11,1 mois pour le groupe sunitinib (Rini, Plimack, Stus, et al., 2019).

#### Cancer épidermoïde de la tête et du cou :

- « En monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile dans le traitement de première ligne des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivant non résécables dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné ≥ 1. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

L'indication en première ligne en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouraciel, repose sur l'étude KEYNOTE-048. C'est une étude multicentrique randomisée en ouvert où les patients étaient inclus dans le bras pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines ou pembrolizumab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracil ou cétuximab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracil. La médiane de survie globale était de 13,6 mois dans le groupe pembrolizumab (Burtness, Harrington, Greil, et al., 2019).

- « En monothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récidivant ou métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale  $\geq 50$  % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

En deuxième ligne, chez des patients en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platines, c'est l'étude KEYNOTE-040 qui fait référence. 495 ont été inclus, 247 patients ont reçu de pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et 248 patients ont reçu un traitement standard (méthotrexate ou docétaxel ou cétuximab). La médiane de survie globale était de 8,4 mois pour le groupe pembrolizumab et de 7,1 mois pour le groupe de traitement standard (Cohen, Soulières, Tourneau, et al., 2019).

#### Carcinome urothélial :

- « En monothérapie dans le traitement des carcinomes urothéliaux localement avancés ou métastatiques ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

L'étude KEYNOTE-045, randomisée multicentrique en ouvert, a comparé un traitement par pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines versus une chimiothérapie toutes les 3 semaines (paclitaxel ou docétaxel ou vinflunine). 542 patients ont été inclus, 270 patients ont reçu du pembrolizumab et 272 patients une chimiothérapie. La médiane de survie globale était de 10,1 mois pour le groupe pembrolizumab et de 7,3 mois dans le groupe chimiothérapie (Bellmunt, de Wit, Vaughn, et al., 2017).

- « En monothérapie dans le traitement des carcinomes urothéliaux localement avancés ou métastatiques inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné  $\geq 10$ . » (« EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA »)

L'étude KEYNOTE-052, en ouvert et multicentrique, a étudié l'efficacité du pembrolizumab chez des patients non éligibles à une chimiothérapie par sels de platine. 370 patients ont donc reçu du pembrolizumab. Les résultats mettent en évidence une réponse clinique significative, en particulier chez les patients présentant une tumeur exprimant PD-L1 avec un score positif combiné  $\geq 10$  (Balar, Castellano, O'Donnell, et al., 2017).

### c. Atezolizumab

#### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- « En monothérapie dans le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée au préalable. » (« EMA. European Medicines Agency - TECENTRIQ »)

L'atezolizumab est aussi indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients préalablement traités par chimiothérapie. En effet, l'étude OAK, qui est une étude de phase 3 randomisée multicentrique en ouvert, a inclus 850 patients ayant progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine. 425 patients ont reçu de l'atezolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines et 425 patients du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. La médiane de survie globale était de 16,3 mois pour le groupe atezolizumab versus 12,6 mois pour le groupe docétaxel (Rittmeyer, Barlesi, Waterkamp, et al., 2017).

- « En monothérapie dans le traitement des CBNPC métastatiques dont la tumeur présente une expression de PD-L1  $\geq 50$  % sur les cellules tumorales ou  $\geq 10$  % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur et sans mutation d'EGFR ou d'ALK. » (« EMA. European Medicines Agency - TECENTRIQ »)

Cette indication se base sur l'étude IMpower110, étude de phase 3 randomisée multicentrique en ouvert. 572 patients ont été inclus, 277 patients ont reçu de l'atezolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines et 277 patients une chimiothérapie. Les patients ayant reçu de l'atezolizumab et présentant une expression élevée de PD-L1 ont présenté une amélioration statistiquement significative de la survie globale comparé aux patients ayant reçu une chimiothérapie : 20,2 mois pour l'atezolizumab versus 13,1 mois (Herbst, Giaccone, de Marinis, et al., 2020).

#### Carcinome urothélial :

« En monothérapie dans le traitement des carcinomes urothéliaux localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 5$  %. » (« EMA. European Medicines Agency - TECENTRIQ 1200 mg »)

C'est l'étude IMvigor211, étude de phase 3 randomisée multicentrique en ouvert, qui a permis de valider cette indication. 931 patients ont été inclus. Il n'y avait d'amélioration significative de la survie globale des patients traités par atezolizumab, en revanche le profil de tolérance

était en faveur de l'atezolizumab en comparaison de la chimiothérapie (Powles, Durán, Heijden, et al., 2018).

#### *d. Durvalumab*

##### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

« En monothérapie dans le traitement des CBNPC localement avancés, non-opérables, dont les tumeurs expriment PD-L1  $\geq 1$  % et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine. » (« EMA. European Medicines Agency - IMFINZI »)

Dans le cancer bronchique non à petites cellules, l'efficacité du durvalumab en maintenance après une chimioradiothérapie a été étudiée dans l'étude PACIFIC, étude randomisée en double aveugle et multicentrique, incluant 713 patients. 476 patients ont reçu du durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines et 237 patients un placebo. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression dans le groupe traité par durvalumab : 16,8 mois versus 5,6 mois. De plus, il y avait une amélioration statistiquement significative de la survie globale : médiane non atteinte versus 28,7 mois. Aussi, ces résultats ont été confirmés lors d'une analyse de suivi à 4 ans (Antonia, Villegas, Daniel, et al., 2017).

##### Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :

« En association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement des CBPC à un stade étendu. » (« EMA. European Medicines Agency - IMFINZI »)

C'est l'étude CASPIAN, étude multicentrique randomisée, qui a évalué l'efficacité du durvalumab (avec ou sans trémélimumab) associé à de l'étoposide et du carboplatine ou du cisplatine. Les patients étaient randomisés selon trois bras : bras 1 : durvalumab + trémélimumab + étoposide + carboplatine ou cisplatine, bras 2 : durvalumab + étoposide + carboplatine ou cisplatine, bras 3 : carboplatine ou cisplatine + étoposide.

En comparant les résultats du bras 2 et 3, on observait une médiane de survie globale significativement plus longue chez les patients ayant reçu du durvalumab (12,9 mois vs 10,5 mois) (Goldman, Dvorkin, Chen, et al., 2021).

### e. *Avelumab*

#### Carcinome à cellules rénales :

« En association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des carcinomes à cellules rénales à un stade avancé. » (« EMA. European Medicines Agency - BAVENCIO »)

Concernant le carcinome à cellules rénales, en association à l'axitinib, l'efficacité de l'avelumab a été démontré par l'étude JAVELIN *Renal* 101, étude randomisée multicentrique en ouvert. 886 patients ont été inclus, 442 patients ont reçu une association avelumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines et axitinib 5 mg par voie oral 2 fois par jour et 444 patients du sunitinib 50 mg par voie oral 4 semaines sur 6. La médiane de survie sans progression était de 13,8 mois dans le groupe avelumab + axitinib et de 8,4 mois dans le groupe sunitinib (Motzer, Penkov, Haanen, et al., 2019).

#### Carcinome urothélial :

« En monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des carcinomes urothéliaux à un stade localement avancé ou métastatique et dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. » (« EMA. European Medicines Agency - BAVENCIO »)

La supériorité de l'avelumab par rapport aux soins de support seuls a été démontré dans l'étude JAVELIN *Bladder* 100. La médiane de survie sans progression était de 3,7 mois dans le groupe avelumab versus 2,0 mois dans le groupe soins de support seuls. Pour les patients ayant une tumeur PD-L1 positive, la médiane de survie sans progression était de 5,7 mois vers 2,1 mois respectivement (Powles, Park, Voog, et al., 2020).

### f. *Ipilimumab*

#### Mélanome :

- « En monothérapie dans le traitement des mélanomes avancés (non résécables ou métastatiques). » (« EMA. European Medicines Agency - YERVOY »)

En monothérapie, l'étude MDX010-20, de phase 3 en double aveugle, a comparé un traitement par ipilimumab + placebo ou gp100 + placebo (vaccin peptidique expérimental sans AMM et non-disponible sur le marché français) et ipilimumab + gp100. La médiane de survie globale dans le groupe ipilimumab était supérieure à celle du groupe gp100, mais non différente de celle du groupe ipilimumab + gp100 (McDermott, Haanen, Chen, et al., 2013). L'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable les performances du gp100 étant

mal connus. D'autres études sont venues, par la suite, enrichir cette validation de l'AMM telle qu'un suivi à long terme de patients avec mélanome métastatique réalisé par le National Cancer Institute ou une méta-analyse visant à comparer l'ipilimumab aux autres traitements disponibles.

- « En association au nivolumab dans le traitement des mélanome avancés (non résecables ou métastatiques). » (« EMA. European Medicines Agency - YERVOY ») (voir III.1.a)

#### Carcinome à cellules rénales :

« En association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des carcinomes à cellules rénales avancés de pronostic intermédiaire ou défavorable. » (« EMA. European Medicines Agency - YERVOY ») (voir III.1.a)

#### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

« En association au nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des CBNPC dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR ni la translocation ALK. » (« EMA. European Medicines Agency - YERVOY ») (voir III.1.a)

## 2. Tolérance

### *a. Grade des effets indésirables*

Pour juger de la sévérité d'un effet indésirable (EI), on se base sur le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (« Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », 2017). Cela permet de grader l'EI présenté par le patient :

- Grade 1 : EI asymptomatique ou associé à des symptômes légers, on se base sur des observations cliniques ou diagnostiques uniquement et aucune intervention n'est nécessaire
- Grade 2 : EI modéré, intervention locale ou non-invasive indiquée. L'EI limite les activités normales de la vie quotidienne
- Grade 3 : EI sévère ou médicalement significatif mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation nécessaire. L'EI limite les activités de base de la vie quotidienne
- Grade 4 : EI mettant en jeu le pronostic vital, intervention urgente nécessaire
- Grade 5 : EI entraînant le décès

### b. Effets indésirables non spécifiques

Certains effets indésirables présentés par les patients sont des EI non spécifiques, c'est-à-dire qu'on peut rencontrer des EI similaires au cours d'autres traitements que les immunothérapies.

On peut citer par exemple les réactions liées à la perfusion, l'hypersensibilité, la diminution de l'appétit, les céphalées, l'hypertension artérielle, les troubles gastro-intestinaux, les douleurs diverses ou encore l'asthénie.

### c. Effets indésirables spécifiques

Les effets indésirables spécifiques liés à l'immunothérapie sont des effets immuno-induits. Ce sont des EI tout à fait différents de ceux attendus lors d'un traitement par chimiothérapie classique. Ces EI peuvent toucher tous les organes comme le montre la figure 5 ci-dessous.

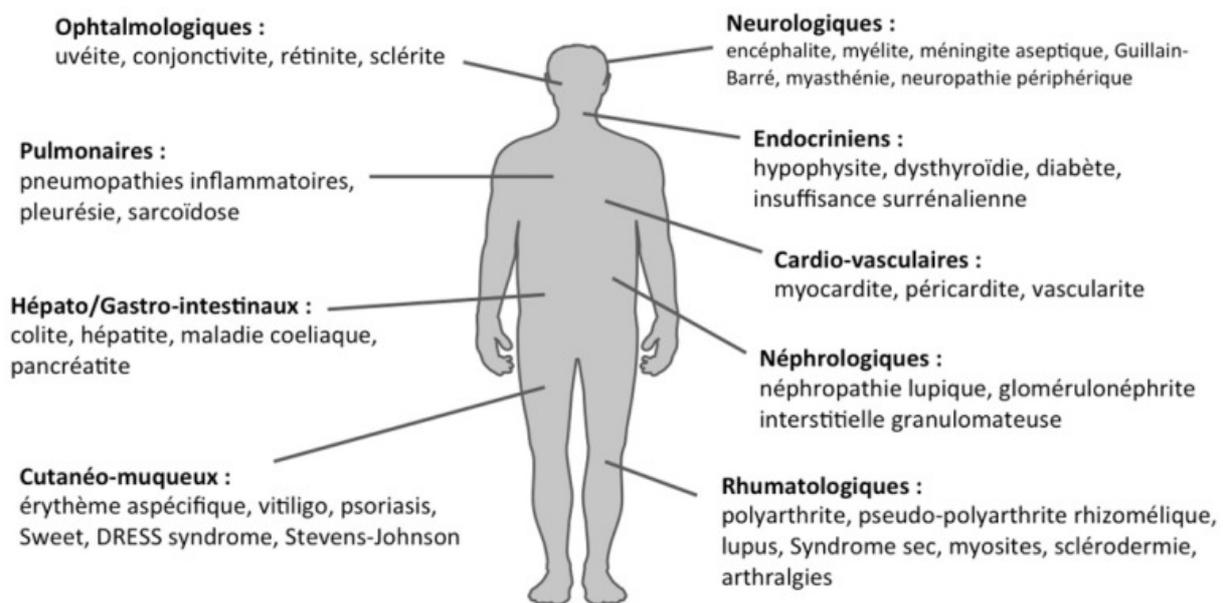


Figure 5 Effets indésirables immuno-induits les plus fréquents (Schaeffer et Kostine, 2017)

Les effets indésirables cutanés sont les plus répandus et peuvent toucher plus de 40 % des patients traités dans certains cas (F. Stephen Hodi, O'Day, McDermott, et al., 2010).

Ce sont des effets qui se développent généralement au début d'un traitement par immunothérapie. Les EI cutanés sévères sont rares et nécessitent exceptionnellement un arrêt du traitement.

On peut noter que la survenue d'un vitiligo lors d'un traitement par anti PD-1, serait associée à une bonne réponse chez les patients. La survenue d'un vitiligo est rapportée chez environ 8 % des patients traités pour un mélanome par un anti PD-1 ou une association avec l'ipilimumab (Hua, Boussemart, Mateus, et al., 2016).

Les EI cutanés les plus rapportés sont le rash et le prurit. Un rash est rapporté chez environ 24 % des patients traités par ipilimumab, 15 % des patients traités par anti PD-1 et jusqu'à 40 % lorsqu'on a une association ipilimumab et nivolumab. Un prurit est rapporté chez environ 30 % des patients traités par ipilimumab et jusqu'à 20 % des patients traités par anti PD-1. Cette toxicité atteint environ 30 % lors d'une association ipilimumab et nivolumab.

En revanche, les toxicités sévères (de grade 3 ou plus) ne dépassent pas 5 % (Boutros, Tarhini, Routier, et al., 2016).

Plus rarement, d'autres EI cutanés peuvent survenir : alopecie, stomatite, éruptions psoriasiformes ou lichénoides, etc.

Les effets indésirables endocriniens sont aussi très rapportés.

Les dysthyroïdies représentent la majorité des EI endocriniens, l'hypothyroïdie étant plus fréquente que l'hyperthyroïdie (cette dernière étant souvent transitoire avant le passage en hypothyroïdie).

Ces troubles thyroïdiens sont rapportés à hauteur de 5 à 10 % lors d'un traitement par anti PD-1 et anti PD-L1 et peuvent augmenter jusqu'à 20 % chez les patients recevant une association nivolumab et ipilimumab (Larkin, Chiarion-Sileni, Gonzalez, et al., 2015). Ils sont rarement observés à un grade supérieur à 2, la dysfonction thyroïdienne étant détectée lors du bilan sanguin de routine réalisé avant l'administration du traitement.

Un autre trouble endocrinien retrouvé chez les patients traités par IPCI est l'insuffisance surrénalienne, qui peut être due soit à une hypophysite (atteinte inflammatoire de l'hypophyse) soit à une atteinte surrénalienne. Ces patients présentent généralement une altération de l'état général et une asthénie marquée, poussant à réaliser un bilan hormonal.

De rares cas de diabète sont rapportés lors d'un traitement par IPCI (Mellati, Eaton, Brooks-Worrell, et al., 2015). Il est recommandé de suivre régulièrement la glycémie chez les patients traités, pour détecter rapidement le développement d'un diabète.

Les hépatites induites par l'immunothérapie peuvent survenir chez 5 à 10 % des patients traités en monothérapie et jusqu'à 30 % lors d'une association nivolumab et ipilimumab. Il y a 1 à 2 % d'événements de grade 3 ou plus (Larkin, Chiarion-Sileni, Gonzalez, et al., 2015).

Un bilan hépatique doit être réalisé avant toute administration du traitement. Les hépatites étant souvent asymptomatiques, il est important de pouvoir les déceler rapidement afin de mettre en route un traitement spécifique si nécessaire.

Pour des évènements de grade 3 ou 4, l'immunothérapie doit être arrêtée de façon permanente.

La toxicité au niveau gastro-intestinal est particulièrement rapportée pour les anti-CTLA-4.

Des diarrhées surviennent chez environ 30 à 50 % des patients traités par anti CTLA-4. Il existe aussi des colites dans 8 à 22 % des cas (Gupta, De Felice, Loftus Jr, et al., 2015). Ce sont les EI les plus fréquemment rapportés avec les anti-CTLA-4 et qui peuvent atteindre un grade élevé.

Une colite est une inflammation de la muqueuse du colon, qui se présente par la survenue de diarrhées. Elles peuvent être associées à des douleurs abdominales, de la fièvre et des vomissements ou du sang/mucus dans les selles.

Ces troubles gastro-intestinaux sont beaucoup moins décrits pour les anti-PD-1.

Une complication pouvant mettre en jeu le pronostic vital est la pneumopathie interstitielle (Nishino, Sholl et Hodi, 2015).

Cet EI a principalement été observé lors de traitements par anti-PD-1 et anti-PD-L1, et encore plus lors d'une association avec l'ipilimumab.

D'autres évènements moins graves ont pu être observés tels que la granulomatose sarcoidose-like ou la pneumopathie inflammatoire.

Une pneumopathie interstitielle peut survenir dans 2 à 4 % des cas (1 à 2 % pour un grade 3 ou plus).

Les EI pulmonaires peuvent être difficiles à dissocier d'une progression, en particulier dans un contexte de cancer pulmonaire ou de métastases. C'est pourquoi il est important de garder à l'esprit que tout nouveau symptôme respiratoire doit faire rechercher une complication liée au traitement.

Il existe par ailleurs des EI immuno-induits plus rares :

- Neurotoxicité : elle se traduit par des évènements tels que des polyneuropathies, une démyélinisation, un syndrome de Guillain-Barré, une paralysie du nerf facial, une encéphalite ou encore une méningite aseptique
- Cardiotoxicité : elle se traduit par des évènements tels qu'une péricardite, une myocardite, une arythmie ou encore une altération de la fonction ventriculaire
- Toxicité rhumatologique : des arthralgies et des myalgies surviennent chez 2 à 12 % des patients traités par IPCI, et plus particulièrement lors d'un traitement par anti PD-1. D'autres complications peuvent survenir comme des myosites, des polymyosites ou des vascularites

- Néphrotoxicité : l'incidence est la plus forte lors d'un traitement associant nivolumab et ipilimumab, atteignant quasiment 5 % (dont environ 2 % de grade 3 ou plus)
- Toxicité oculaire : elle survient chez moins de 1 % des patients traités
- Hématotoxicité : elle est très rare, des cas graves d'anémie aplasique, d'anémie hémolytique auto-immune ou de purpura thrombopénique auto-immun ont été décrit

#### *d. Prise en charge des effets indésirables*

Des recommandations existent, elles permettent de faciliter la décision des médecins en ce qui concerne la prise en charge des effets indésirables immuno-induits présentés par leurs patients.

En particulier l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) met à disposition des recommandations sur son site internet, détaillant la marche à suivre pour chaque type d'EI et à tous les grades possible (Haanen, Carbone, Robert, et al., 2017).

#### Toxicité cutanée :

- Grade 1 : éviter les produits irritant pour la peau et l'exposition au soleil. Une crème émolliente et un dermocorticoïde sont recommandés, qui peuvent être associés à un traitement antihistaminique
- Grade 2 : prise en charge similaire aux EI de grade 1, avec l'utilisation d'un dermocorticoïde plus fort
- Grade 3 : suspendre le traitement par IPCI et mettre en route un traitement par corticoïdes per os ou intraveineux (si EI sévère). La reprise du traitement est possible lorsque le grade de l'EI a régressé (grade 1 ou 2 léger)
- Grade 4 : traitement par corticothérapie intraveineuse forte dose (1 à 2 mg/kg) et nécessité de prendre un avis dermatologique urgent. Le traitement doit être arrêté

L'avis d'un dermatologue peut être sollicité dès la survenue d'une EI indésirable de grade 2. Une biopsie cutanée peut permettre d'orienter le diagnostic étiologique.

#### Toxicité endocrinologique :

##### Troubles thyroïdiens :

- Hypothyroïdie : en cas de mise en évidence d'une élévation isolée de la TSH > 10 mUI/L ou d'une T4 basse associée à une TSH élevée, il est recommandé d'instaurer un traitement par l-thyroxine à la dose de 0,5 à 1,5 ug/kg. Le traitement par IPCI peut être poursuivi
- Hyperthyroïdie : des investigations doivent être menées, avec un dosage des anticorps anti récepteur de la TSH, anti TPO et réalisation d'une scintigraphie thyroïdienne. Un

traitement par bêta bloquant peut-être instauré ainsi qu'un traitement par carbimazole si le dosage des anticorps revient positif. Si le patient présente des symptômes importants, il est possible de suspendre le traitement et de le reprendre lorsque les symptômes sont mieux contrôlés

#### Troubles corticosurréaliens :

- Symptômes sévères : un traitement par corticothérapie intraveineuse à la dose de 1mg/kg doit être instauré rapidement. Le traitement par IPCI est suspendu ;
- Symptômes modérés : mise en route d'un traitement par corticothérapie orale, s'il n'y a pas d'amélioration après 48 h, passage à la voie intraveineuse
- Symptômes légers ou asymptomatique : attente des résultats des dosages hormonaux pour confirmer le diagnostic, mais prévenir le patient de consulter aux urgences si dégradation de l'état général

#### Hépatotoxicité :

- Grade 1 : poursuite du traitement
- Grade 2 : le traitement par IPCI est suspendu. Si les enzymes hépatiques continuent d'augmenter, mise en route d'un traitement par corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg
- Grade 3 : le traitement par IPCI est arrêté et selon la gravité de l'atteinte un traitement par corticothérapie orale ou intraveineuse est instauré
- Grade 4 : le traitement par IPCI est arrêté de façon permanente. Prescription d'une corticothérapie intraveineuse à la dose de 2 mg/kg. Une consultation spécialisée est recommandée ainsi qu'une biopsie hépatique

#### Toxicité gastro-intestinale :

- Grade 1 : traitement symptomatique
- Grade 2 : suspension du traitement et instauration d'une corticothérapie. Un scanner abdomino-pelvien peut être envisagé pour éliminer une colite. Une coloscopie est conseillée
- Grade 3 ou 4 : suspension du traitement et mise en route d'une corticothérapie forte dose par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg). Un scanner abdominopelvien est conseillé et une coloscopie doit être prévue. Si les symptômes ne s'améliorent pas après 72 h, il est possible d'instaurer un traitement par infliximab

### Toxicité respiratoire :

- Grade 1 : diagnostic sur une imagerie seule, le traitement peut être décalé sans modification
- Grade 2 : symptômes légers ou modérés, le traitement est suspendu. Un traitement antibiotique peut être prescrit s'il y a une suspicion d'infection sinon une corticothérapie per os est recommandée. La réalisation d'un scanner est recommandée, associé ou non à une bronchoscopie avec lavage broncho alvéolaire
- Grade 3 ou 4 : arrêt du traitement. Le patient doit être hospitalisé, mise en route d'une corticothérapie intraveineuse (2 à 4 mg/kg) ainsi qu'un traitement antibiotique probabiliste. La réalisation d'un scanner et des tests respiratoires est recommandée, associés ou non à une bronchoscopie avec lavage broncho alvéolaire

Ces recommandations permettent ainsi de faciliter la prise en charge des EI immuno-induits. Cependant, il est toujours possible pour l'oncologue de demander un avis à un médecin spécialiste.

En France, l'institut Gustave Roussy a mis en place, dans le cadre de son programme GRIP (*Gustave Roussy Immunotherapy Program*), une prise en charge spécialisée des effets indésirables liés à l'immunothérapie. Cette organisation repose sur plusieurs axes (« IGR. Institut Gustave Roussy - REISAMIC »):

- Des référents spécialistes
- Des recommandations de prise en charge
- Un registre de pharmacovigilance dédié (REISAMIC pour Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie)
- Des réunions de concertation pluridisciplinaire spécialisées : elles réunissent les référents ainsi que les équipes de pharmacovigilance REISAMIC et sont ouvertes aux médecins extérieurs confrontés à des toxicités immunitaires

Comme nous venons de le voir, les immunothérapies sont responsables de toxicités spécifiques.

Au début de l'utilisation des ITK, et notamment des anti-EGFR, on s'est interrogé sur l'existence d'un lien entre la survenue de certains effets indésirables et l'efficacité du traitement. Il a été démontré une corrélation positive entre l'intensité du rash acnéiforme d'une part et la survie globale liée au traitement d'autre part (Pérez-Soler, Chachoua, Hammond, et al., 2004).

Aussi, il est légitime de s'interroger sur l'existence d'une corrélation entre la survenue des EI spécifiques de l'immunothérapie et l'efficacité de celle-ci.

C'est ce que nous allons tenter de montrer dans notre étude réalisée sur une cohorte de patients traités par immunothérapie à l'ICL.

## **Partie 2 – Effets indésirables des immunothérapies : étude rétrospective de l'incidence, de la prise en charge et de l'impact de ces effets sur la survie des patients**

### **I. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de l'étude était d'étudier le lien entre la survenue d'effets indésirables immuno-induits et la réponse à l'immunothérapie par l'évaluation de :

- La meilleure réponse au traitement
- La survie sans progression des patients
- La survie globale des patients

Les objectifs secondaires étaient de définir :

- L'incidence des effets indésirables, aussi selon le type ou le grade
- La prise en charge des effets indésirables : demande d'avis spécialisé, traitement

### **II. Matériel et méthode**

#### **1. Schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique de cohorte réalisée sur une période de 2 ans (du 01/01/2019 au 31/12/2020) dans un centre de lutte contre le cancer (Institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy), en recueillant les données cliniques au cours de la prise en charge de patients atteints de cancer et traités par immunothérapie, dans le respect de l'AMM.

#### **2. Critères de jugement**

Dans notre étude, nous avons observé l'impact de la survenue d'effets indésirables immuno-induits sur l'efficacité de l'immunothérapie.

L'efficacité a été évaluée selon trois critères :

- La meilleure réponse au traitement : représente le meilleur résultat enregistré depuis le début du traitement pour un patient donné, jusqu'à la progression ou la rechute de la maladie. La réponse est évaluée selon les critères RECIST 1.1, détaillés précédemment. Elle peut être classée selon quatre sous-groupes : complète (RC), partielle (RP), stabilité (SD) et progression (PD)
- La survie sans progression (SSP) : représente le délai entre la première cure d'immunothérapie et la progression de la maladie

- La survie globale (SG) : représente le temps entre la première administration d'immunothérapie et le décès du patient

L'addition de la réponse complète et de la réponse partielle représente le taux de réponse objective, c'est-à-dire le pourcentage de patients dont la tumeur régresse ou n'évolue pas en cours de traitement.

Le grade de l'EI est défini selon le CTCAE, grâce aux 5 grades détaillés précédemment.

### 3. Sélection des patients

Tous les patients ayant reçu au moins une cure d'immunothérapie au cours de la période étudiée étaient potentiellement éligibles à être inclus dans notre étude.

Pour cela, nous avons réalisé une requête au niveau des logiciels de prescription de chimiothérapie utilisés à l'ICL sur la période étudiée : Alpha® et Dx Protocoles Complexes®, puis la recherche des informations pertinentes pour l'étude a été réalisée par la consultation des dossiers médicaux informatisés des patients via DxCare® et Picsel®. Picsel® est un logiciel permettant l'archivage centralisé de tous les documents médicaux d'un patient (ordonnance ou compte rendu d'hospitalisation par exemple).

Le dossier était étudié jusqu'à la date de dernières nouvelles.

Un tableau de recueil anonymisé a été réalisé sur le logiciel Excel®.

Les critères d'exclusion étaient :

- Corticothérapie au long cours à l'instauration
- Association de l'immunothérapie à un autre traitement
- Traitement dans le cadre d'un essai clinique
- Traitement immunosuppresseur concomitant
- Maladie auto-immune
- Opposition à l'utilisation des données
- Absence de scanner de réévaluation
- Patient mineur
- Traitement préalable par immunothérapie
- Femme enceinte ou allaitante

Les molécules sélectionnées pour notre étude étaient :

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Ipilimumab
- Atezolizumab

- Durvalumab
- Avelumab

#### 4. Recueil des données

Après inclusion des patients, les informations recueillies concernaient :

- Le patient : sexe, date de naissance, âge à l'inclusion, antécédents thérapeutiques et médicamenteux, statut OMS à l'inclusion
- Le cancer : localisation, type histologique, classification TNM, stade, statut PD-L1, présence de mutation, date de diagnostic
- Le traitement : molécule, date de début de traitement, date de fin de traitement, cause de l'arrêt du traitement, durée totale du traitement, traitement en cours ou non, nombre total de cures, ligne de traitement, association à une autre immunothérapie, meilleure réponse, date de meilleure réponse, progression, date de progression, décès, date de décès, date de la dernière consultation, type de traitement après l'arrêt de l'immunothérapie
- Les effets indésirables spécifiques : type d'effet indésirable, date d'apparition de l'EI, grade de l'EI, conséquence de l'EI, demande d'un avis spécialisé concernant la prise en charge, nombre total d'EI

#### 5. Analyse statistique

Concernant les analyses statistiques, les paramètres qualitatifs sont décrits en termes de fréquence et de pourcentage, les paramètres numériques par la moyenne, l'écart-type, la médiane et l'étendue.

Le taux de meilleure réponse a été comparé entre les deux groupes (patients avec et sans effet indésirable) par un test du Chi-deux.

La survie sans progression a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier et comparée entre les deux groupes par le test du log-rank. Afin de prendre en compte les éventuels facteurs de confusion, les paramètres prédictifs de la survie sans progression ont été recherchés en utilisant le modèle de Cox à risques proportionnels en analyses univariées. Les paramètres ayant un niveau de significativité  $< 0,1$  et le groupe ont été inclus dans un modèle de Cox multivarié afin de déterminer si le groupe avait un impact significatif sur la survie sans progression après prise en compte des facteurs de confusion. Les résultats sont présentés sous forme de hazard ratio (HR) et d'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Le hazard ratio correspond à la probabilité à chaque instant que l'évènement étudié (par exemple le décès du patient) se produise sur la période observée. Un HR de 0,5 pour la survie

globale représente une probabilité de décès à 50 % à chaque instant (soit moitié moins que dans le groupe témoin).

L'intervalle de confiance à 95 % indique qu'il y a une probabilité de 95 % pour que le résultat obtenu se trouve entre les limites indiquées. Les plus petits intervalles indiquent un résultat plus précis.

La même analyse a été effectuée sur la survie globale.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Le niveau de significativité était fixé à 5 %.

Dans notre étude, les EI de tous grades ont été considérés pour réaliser les analyses statistiques. Puis, seuls les effets de grade 2 ou plus ont été considérés pour confirmer les résultats.

### III. Résultats descriptifs

#### 1. Population

##### a. Sélection des patients

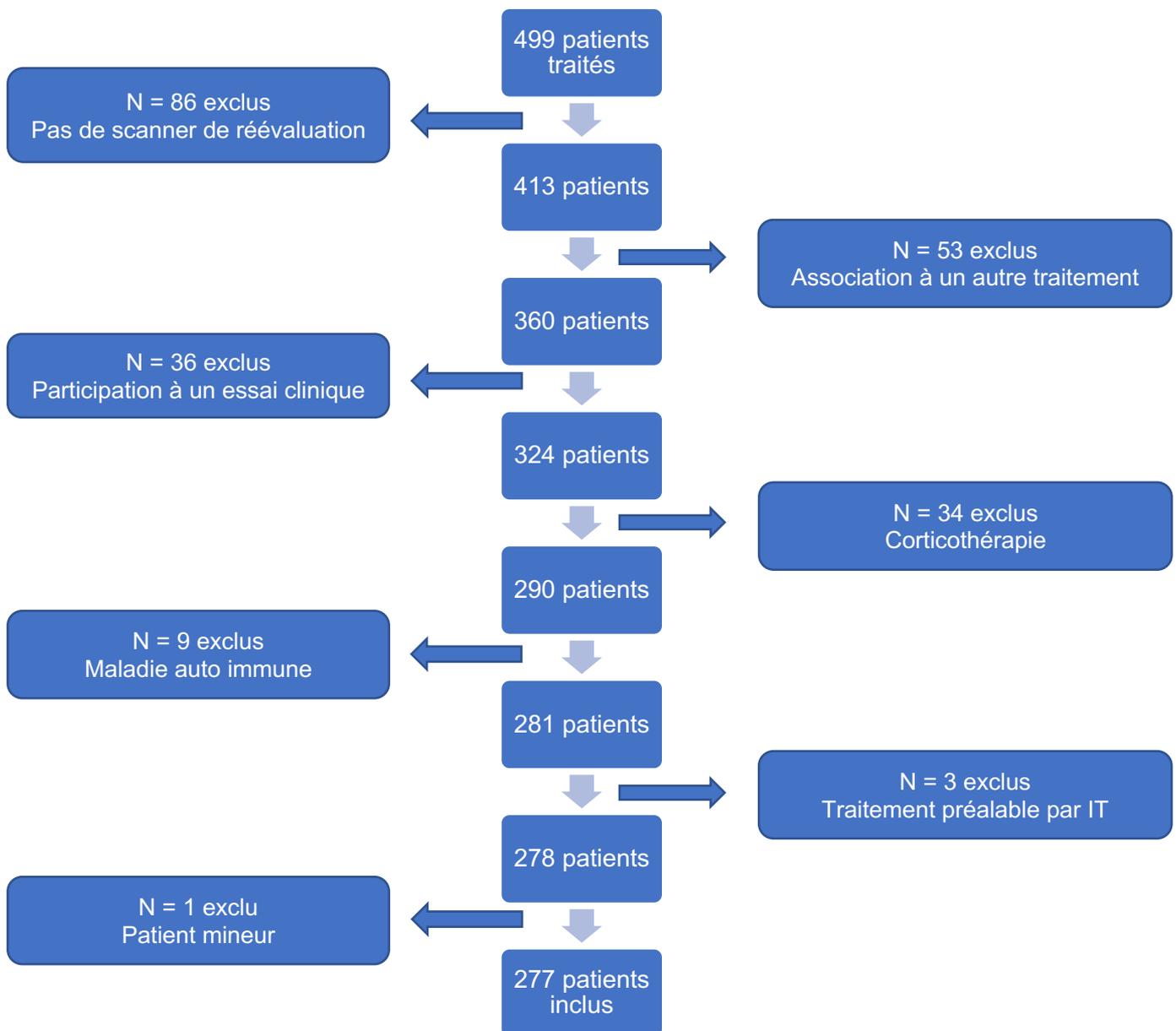


Figure 6 Flowchart d'exclusion des patients

499 patients avaient reçu une administration d'immunothérapie sur la période étudiée. Après application des différents critères d'exclusion, 277 patients ont finalement été inclus dans notre étude.

La majorité des patients exclus l'ont été, car il n'y avait pas de scanner de réévaluation réalisé dans la période d'étude et parce que l'immunothérapie était associée à un autre traitement, que ce soit une chimiothérapie ou un inhibiteur de tyrosine kinase.

### *b. Caractéristiques des patients*

Le tableau 1 ci-dessous, reprend les caractéristiques de la population de notre étude.

*Tableau 1 Caractéristiques de la population étudiée*

Caractéristiques		N = 277
Genre, N(%)	Homme	201 (72,6)
	Femme	76 (27,4)
Age moyen (ans)		64,4 (± 11,5)
Statut OMS, N(%)	0	76 (27,4)
	1	174 (62,8)
	2	24 (8,7)
	3	3 (1,1)
Localisation, N(%)	Poumon	98 (35,4)
	Peau	85 (30,7)
	Reins	47 (17,0)
	VADS	38 (13,7)
	Vessie	9 (3,2)
Cancer métastatique, N(%)	M0	76 (27,4)
	M1	201 (72,6)

La majorité des patients étaient des hommes, représentant quasiment trois quarts de la population.

L'âge médian était de 65 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 88 ans.

Environ 90 % des patients présentaient un statut OMS inférieur ou égal à 1, c'est-à-dire qu'ils étaient encore capables de travailler avec parfois une activité physique diminuée.

Les cancers pulmonaires étaient représentés principalement par l'adénocarcinome bronchique non à petites cellules (N = 62, 63,3 %) puis par le carcinome épidermoïde bronchique non à petites cellules (N = 30, 30,6 %).

Les cancers cutanés étaient représentés par les mélanomes (localisation cutanée et exceptionnellement au niveau des yeux).

Les cancers rénaux étaient, pour la quasi-totalité, représentés par le carcinome rénal à cellules claires (N = 43, 91,5 %).

Les cancers des VADS sont représentés par les carcinomes épidermoïdes, avec des localisations multiples : gencive, langue, oropharynx, pharynx, hypopharynx, larynx, amygdale, corde vocale, sinus...

Les 9 cas de cancer de la vessie étaient des carcinomes urothéliaux.

Environ trois quarts des patients présentaient un cancer au stade métastatique, ce qui correspondait donc à une maladie évoluée.

Le statut PD-L1 était renseigné, principalement dans les cancers du poumon. Nous avons retrouvé l'information chez 77 patients (N = 77/98, 78,6 %).

*Tableau II Statut PD-L1 dans les cancers du poumon*

Caractéristique		N = 77
Statut PD-L1, N(%)	< 1 %	30 (39,0)
	1 – 50 %	8 (10,4)
	> 50 %	39 (50,6)

## 2. Traitements

Le tableau 3 reprend les caractéristiques des traitements utilisés.

*Tableau III Caractéristiques des traitements*

Caractéristiques		N = 277
Immunothérapie, N(%)	Nivolumab	154 (55,6)
	Nivolumab + ipilimumab	16 (5,8)
	Pembrolizumab	95 (34,3)
	Atezolizumab	10 (3,6)
	Durvalumab	2 (0,7)
Ligne de traitement, N(%)	1	107 (38,6)
	2	139 (50,2)
	≥ 3	31 (11,2)
Traitement en cours, N(%)	Oui	76 (27,4)
	Non	201 (72,6)
Cause arrêt, N(%)	Progression	139 (69,1)
	Mauvaise tolérance	18 (8,9)
	Pause thérapeutique	16 (8,0)
	Fin prévue	15 (7,5)
	Altération de l'état général	12 (6,0)
	Décès	1 (0,5)

La molécule la plus utilisée au cours de la période d'étude était le nivolumab, utilisée dans plus de la moitié des traitements.

Environ la moitié des patients recevaient l'immunothérapie après l'échec d'une première ligne de traitement.

Pour les 201 patients dont le traitement n'était plus en cours, le nombre moyen de cures était de  $14 \pm 13$  cures, avec un minimum de 2 cures et un maximum de 72 cures.

Ceci représentait une durée moyenne de traitement de  $8,8 \pm 8,8$  mois avec une durée minimale de traitement de 1,4 mois et une durée maximale de traitement de 50,2 mois.

### 3. Effets indésirables spécifiques

La figure 7 résume la répartition des effets indésirables dans la population selon le grade.

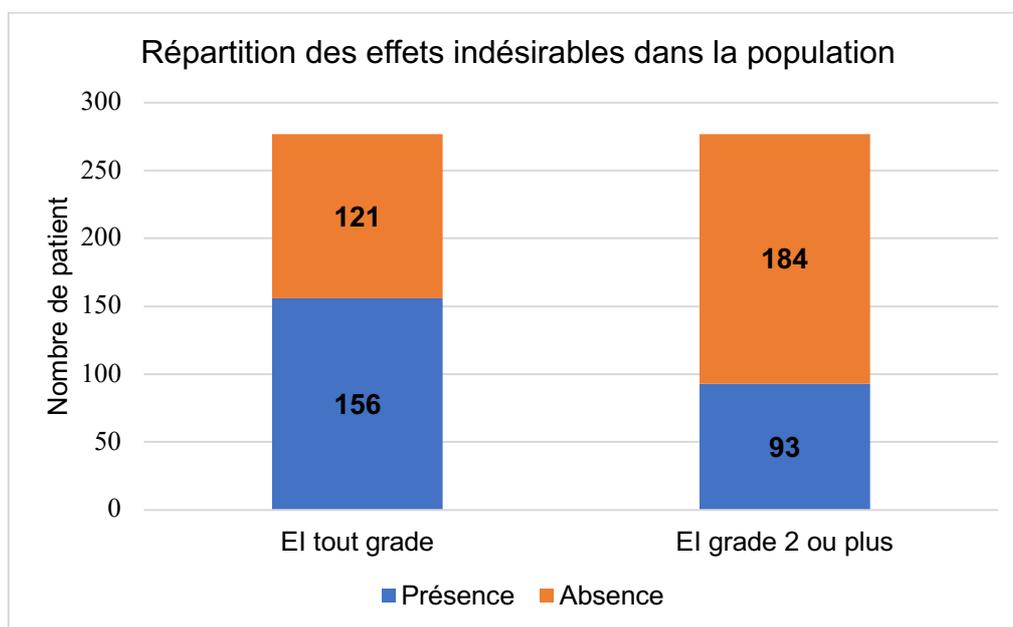


Figure 7 Répartition des effets indésirables dans la population

Sur les 277 patients étudiés, 156 patients (56,3 %) ont présenté 259 effets indésirables au total. Ces 259 EI étaient répartis en plusieurs grades selon la sévérité de l'effet.

Cette distribution est présentée dans la figure 8 ci-dessous.

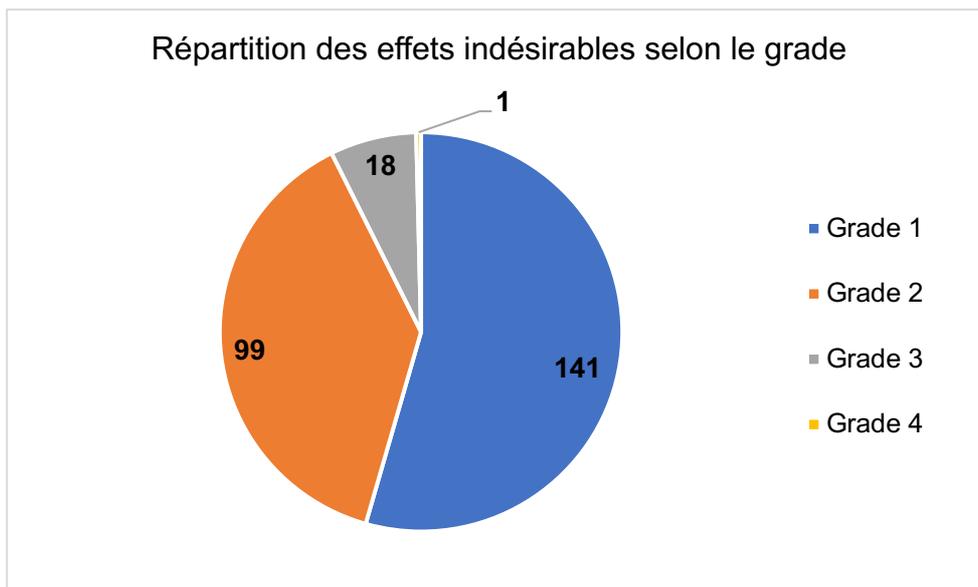


Figure 8 Répartition des effets indésirables selon le grade

La catégorie la plus représentée était celle des EI légers de grade 1, qui représentaient 54,4 % des tous les EI rapportés.

Certains patients n'ont pas présenté d'effet indésirable alors que d'autres en ont présenté plusieurs au cours de leur traitement. Cette distribution est représentée dans la figure 9.

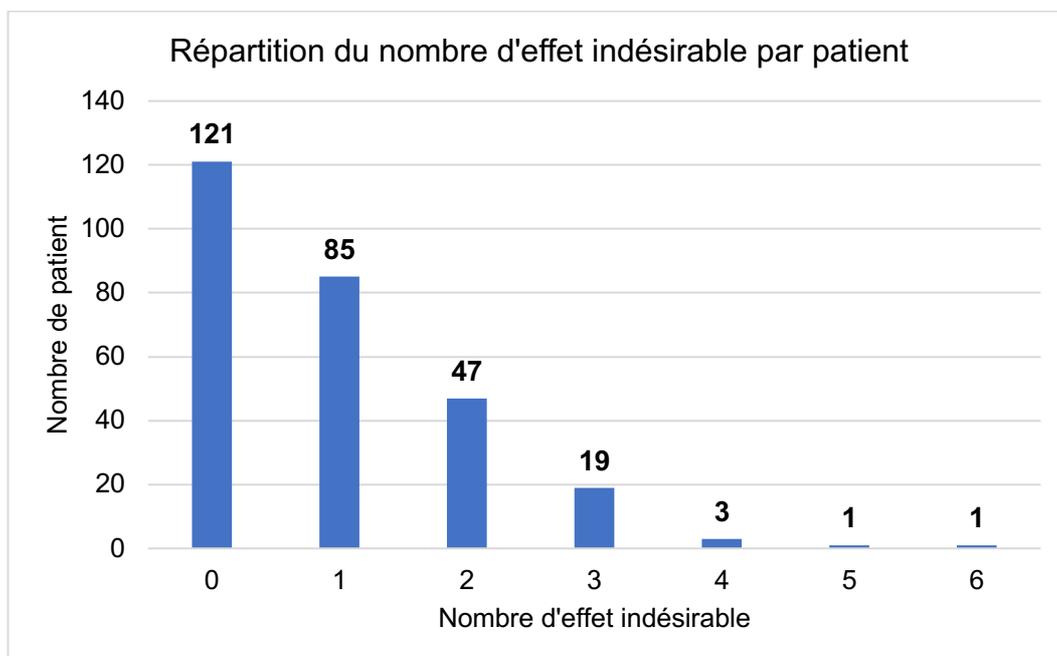


Figure 9 Répartition du nombre d'effet indésirable par patient

Le patient qui a cumulé 6 EI lors de son traitement avait présenté :

- Prurit (grade 2)
- Éruption (grade 2)
- Vitiligo (grade 1)
- Hypothyroïdie (grade 2)
- Insuffisance surrénalienne (grade 2)
- Hépatite (grade 2)

Ce patient était traité initialement par une association nivolumab – ipilimumab pour un mélanome cutané métastatique.

En ce qui concerne le patient qui a présenté 5 EI, ces derniers étaient les mêmes que pour le patient précédent hormis l'hépatite. De plus, le prurit et l'éruption présentés par ce patient étaient de grade 1.

Ce patient était aussi traité initialement par une association nivolumab – ipilimumab pour un mélanome cutané métastatique.

Puis pour les trois patients ayant présenté 4 EI, ces derniers sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau IV Récapitulatif des patients ayant présentés 4 effets indésirables au cours de l'étude*

Patient 1	Patient 2	Patient 3
Pembrolizumab – mélanome cutané métastatique	Nivolumab + ipilimumab – mélanome cutané métastatique	Pembrolizumab – mélanome choroïdien métastatique
Hypothyroïdie (grade 3) Prurit (grade 1) Éruption (grade 1) Pseudopolyarthrite (grade 2)	Hypothyroïdie (grade 1) Éruption (grade 1) Vitiligo (grade 1) Pseudopolyarthrite (grade 2)	Hyperthyroïdie (grade 1) Nausée (grade 1) Diarrhée (grade 1) Vitiligo (grade 1)

La figure 10 représente la répartition des effets indésirables selon leur catégorie.

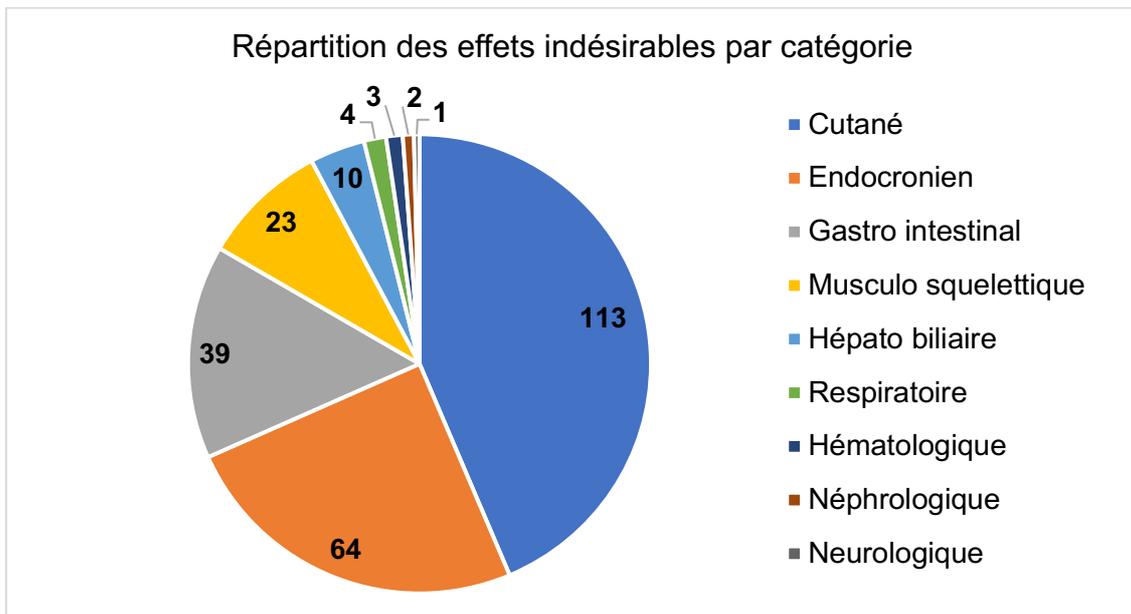


Figure 10 Répartition des effets indésirables par catégorie

Les effets indésirables cutanés étaient les plus rapportés, représentant un peu moins de la moitié (43,6 %) de tous les EI rapportés. Les EI endocriniens prenaient la deuxième place (24,7 %).

### Effets indésirables cutanés

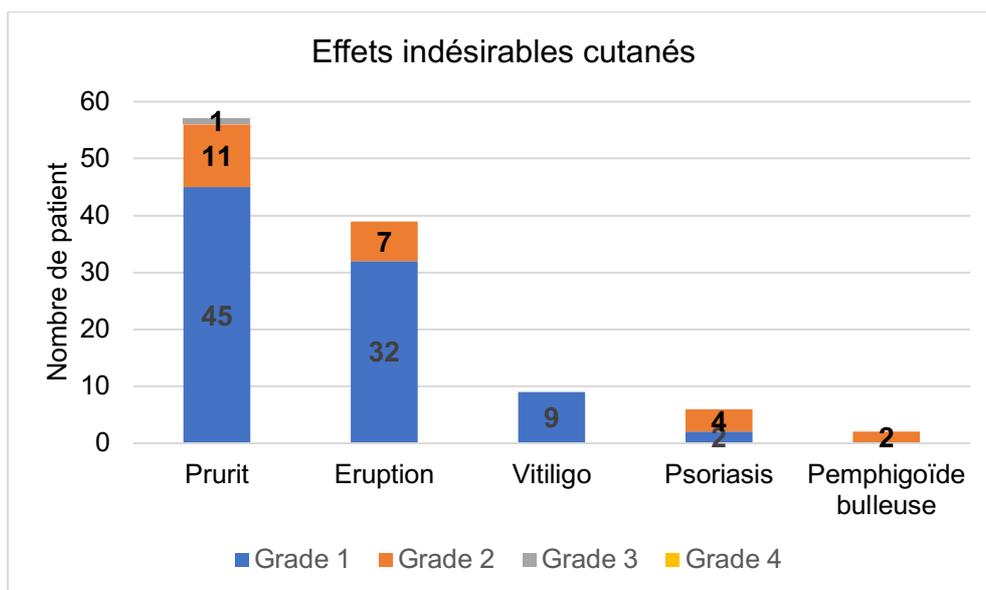


Figure 11 Effets indésirables cutanés

L'éruption et le prurit étaient présents chez le même patient dans 21 cas, mais pas forcément au même moment.

Un patient a présenté un maximum de 3 effets indésirables cutanés lors de son traitement : éruption, prurit et vitiligo. Il était traité par une association nivolumab et ipilimumab dans le cadre d'un mélanome cutané métastatique.

Les EI cutanés observés dépassaient rarement le grade 2.

Un seul patient a développé un prurit de grade 3. Il était traité par pembrolizumab pour son adénocarcinome bronchique non à petites cellules.

Le prurit s'est développé dès la 2<sup>ème</sup> cure, d'abord de grade 1, soulagé par des traitements locaux. Au bout de 3 mois, le prurit a évolué vers un grade 2, il y a eu introduction d'un traitement anti histaminique ainsi que de dermocorticoïdes. Le prurit est devenu alors constant et très invalidant, il y avait présence de lésions de grattage, c'est pourquoi le médecin a décidé de suspendre l'administration du traitement. L'évolution était favorable, mais le médecin a décidé d'instaurer une surveillance et de ne pas reprendre l'immunothérapie.

#### Effets indésirables endocriniens

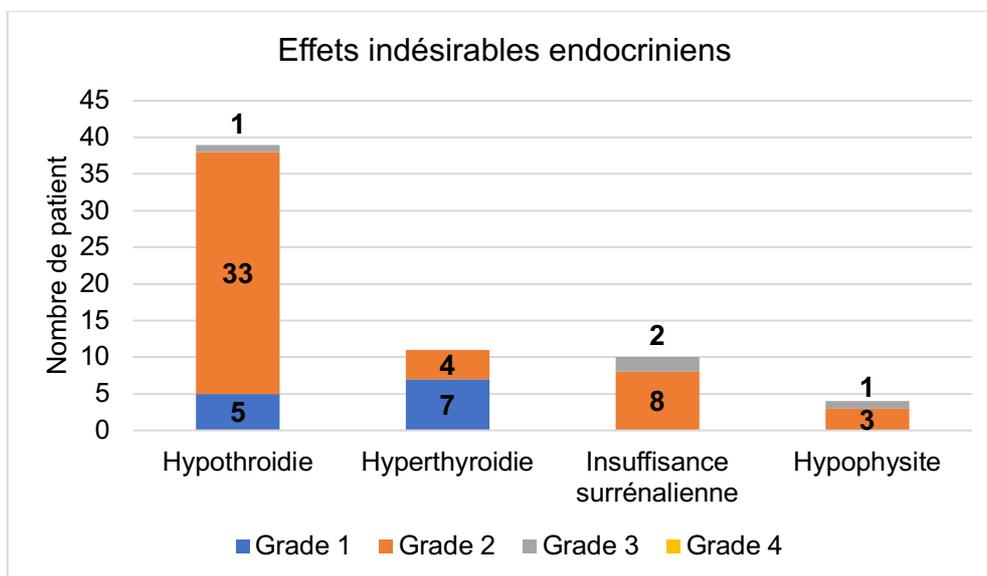


Figure 12 Effets indésirables endocriniens

Quatre patients ont présenté 2 EI endocriniens au cours de leur traitement : dans tous les cas, il s'agissait d'une hypothyroïdie et d'une insuffisance surrénalienne. Ces EI n'étaient pas forcément présents en même temps.

L'hyperthyroïdie était souvent transitoire avant le passage en hypothyroïdie, qui va alors persister. C'est pourquoi dans notre étude, nous n'avons relevé que les cas d'hyperthyroïdie stricte, sans évolution vers une hypothyroïdie.

Les EI endocriniens s'observaient plus volontiers à un grade de 2 ou plus, l'instauration d'un traitement systémique étant très souvent nécessaire à la prise en charge.

### Effets indésirables gastro-intestinaux

Ces EI gastro intestinaux représentaient 15,1 % des EI totaux.

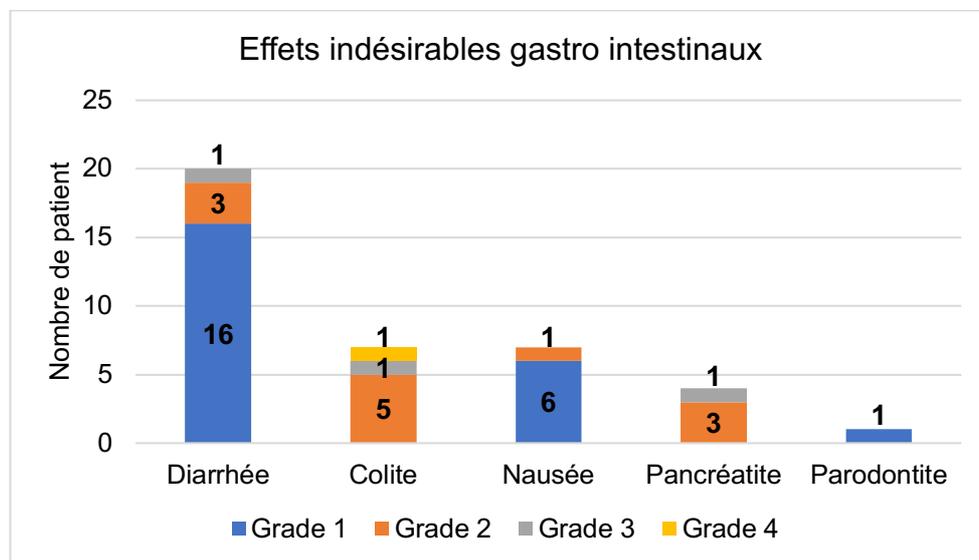


Figure 13 Effets indésirables gastro intestinaux

Les diarrhées sont des EI généralement passagers et peu sévères. Dans notre étude, elles dépassaient rarement un grade 1.

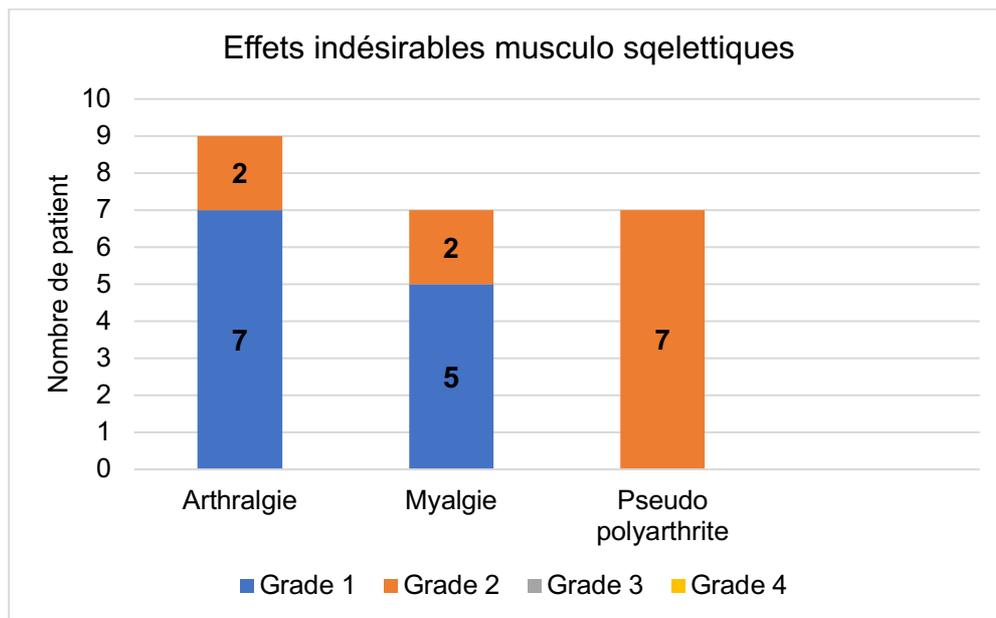
Au contraire, les colites peuvent être source de grosses complications lors d'un traitement. C'est le seul EI de grade 4 qui a été mis en évidence lors de notre étude, présenté par un patient traité par nivolumab pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx métastatique.

La colite était survenue environ 5 mois après le début du traitement. Le patient présentait alors des diarrhées profuses liquidiennes et verdâtres (jusqu'à 15 épisodes par jour), associées à une hypokaliémie sévère et une anorexie. Le patient était alors hospitalisé en urgence, il y a eu réalisation d'un bilan étiologique retrouvant une compatibilité avec une colite dysimmunitaire. Un traitement par corticoïde injectable était mis en place, avec amélioration

progressive des diarrhées permettant la sortie du patient après 3 semaines d'hospitalisation. L'immunothérapie n'était pas reprise devant la forte toxicité présentée par le patient.

### Effets indésirables musculo-squelettiques

Cette catégorie d'EI représentait environ 8,9 % des EI survenus lors de notre étude.



*Figure 14 Effets indésirables musculo squelettiques*

Les EI musculo-squelettiques sont très rarement rencontrés à un grade élevé. Effectivement, dans notre étude, ces événements ne dépassaient jamais un grade 2. Les atteintes de type polyarthrite étaient volontiers considérées comme plus grave, car touchant plusieurs articulations, et ainsi plus handicapantes.

### Effets indésirables hépatobiliaires

Les EI hépato biliaires étaient au nombre de 10 soit 3,9 % du total des effets indésirables rencontrés.

Tous les EI de cette catégorie étaient des cas d'hépatite.

Il y avait :

- Trois cas d'hépatite de grade 1
- Trois cas d'hépatite de grade 2
- Quatre cas d'hépatite de grade 3

Les patients ayant développé des hépatites de grade 3 étaient traités pour deux d'entre eux par une association nivolumab et ipilimumab, ainsi que par nivolumab seul et pembrolizumab. Pour 3 patients, l'immunothérapie a été arrêtée. Pour le dernier patient, l'ipilimumab a été arrêté plus précocement que prévu et le traitement a été poursuivi par nivolumab seul.

#### Effets indésirables respiratoires

Les 4 EI respiratoires étaient des pneumopathies interstitielles. Ils représentaient environ 1,5 % des EI présentés par les patients.

Il y avait :

- Un cas de pneumopathie interstitielle de grade 1
- Deux cas de pneumopathie interstitielle de grade 2
- Un cas de pneumopathie interstitielle de grade 3

Dans le cas de la pneumopathie de grade 3, le patient était traité par pembrolizumab pour un mélanome uvéal. Le traitement a été arrêté dans les suites de la survenue de cette toxicité.

#### Effets indésirables hématologiques

Il y a eu trois cas d'EI hématologiques :

- Thrombopénie
- Pancytopénie
- Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

La thrombopénie était un EI de grade 1, alors que la pancytopénie et le PTI ont atteint un grade 3.

Concernant les EI de grade 3, les patients étaient tous deux traités par une association nivolumab et ipilimumab. L'un pour un carcinome à cellules rénales et l'autre pour un mélanome.

Dans le cadre de la pancytopénie, l'ipilimumab a été arrêté plus précocement que prévu. Pour le PTI, une pause thérapeutique a été réalisée avec reprise du traitement par la suite.

#### Effets indésirables néphrologiques

Cette catégorie était représentée par deux cas de néphrites de grade 3.

Les patients étaient traités par nivolumab, l'un pour un cancer bronchique et l'autre pour un cancer rénal.

Le traitement a été arrêté définitivement pour l'un des deux patients.

### Effets indésirables neurologiques

Il n'y a eu qu'un seul cas de toxicité neurologique, chez un patient ayant présenté une encéphalite de grade 3.

Le patient était traité par pembrolizumab pour un cancer bronchique. La survenue de cette toxicité a entraîné la réalisation d'une pause dans le traitement du patient.

## 4. Prise en charge des effets indésirables

### a. Avis spécialisé

Lors de la survenue d'effets indésirables en lien avec l'immunothérapie, les médecins pouvaient faire appel à un avis spécialisé, c'est-à-dire qu'ils prenaient contact avec un médecin spécialisé dans le domaine médical de l'effet indésirable rencontré.

La figure 15 ci-dessous reprend le pourcentage d'avis spécialisé selon la catégorie de l'effet indésirable rencontré.

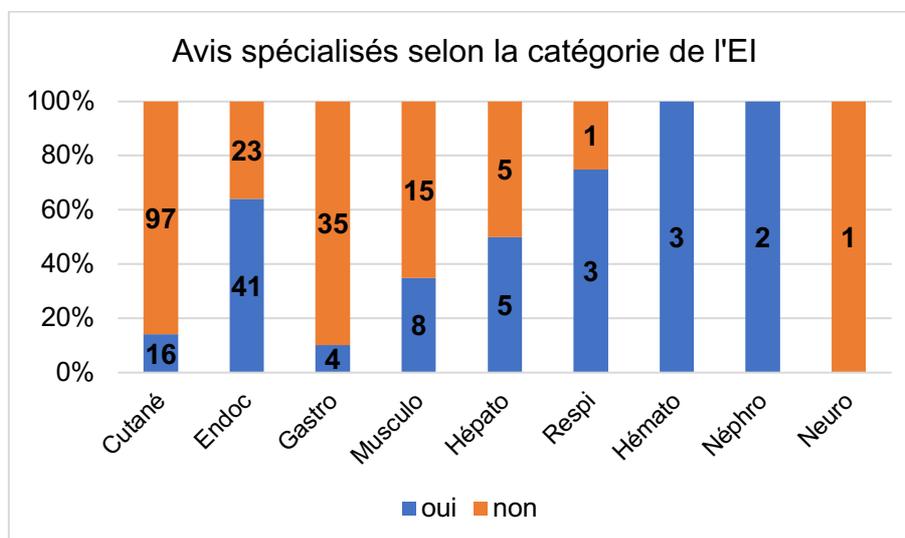


Figure 15 Pourcentage d'avis spécialisé selon la catégorie de l'effet indésirable

Concernant les catégories d'EI les plus fréquentes, on met en évidence une plus forte demande d'avis spécialisé pour les EI endocriniens que pour les EI cutanés ou gastro-intestinaux. En effet, dans ces 2 dernières catégories, il y a très rarement un recours à un avis spécialisé.

En revanche, plus l'EI rencontré est spécifique plus il y a de demande d'avis spécialisé. On peut le constater pour les EI respiratoires, hématologiques ou néphrologiques.

Évidemment, le grade de l'EI exerce aussi une influence sur le taux de demande d'avis spécialisé.

C'est pourquoi, dans la figure 16, nous nous intéressons au pourcentage d'avis spécialisé selon le grade de l'EI.

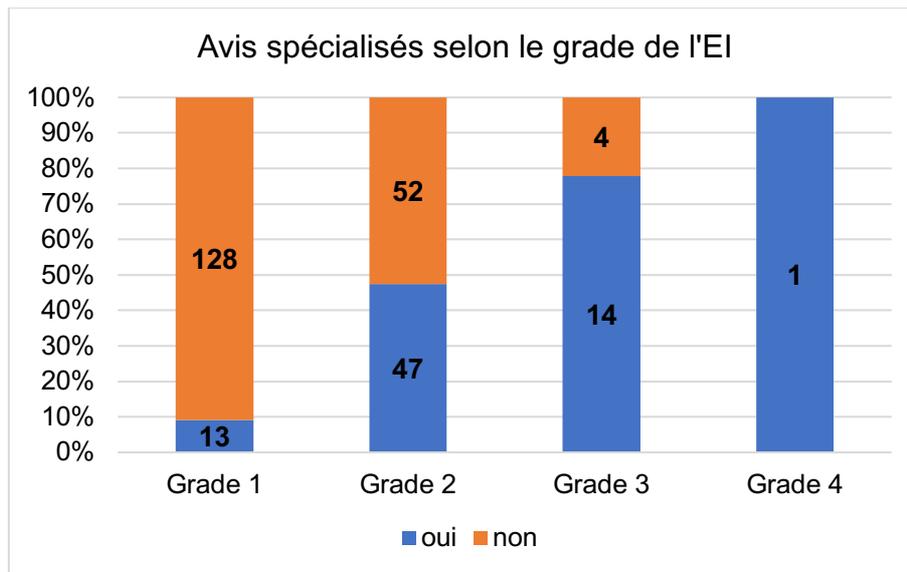


Figure 16 Pourcentage d'avis spécialisé selon le grade de l'effet indésirable

Nous allons aussi détailler la demande d'avis spécialisé dans les quatre catégories principales d'effets indésirables :

- Cutanés
- Endocriniens
- Gastro-intestinaux
- Musculo-squelettiques

## Effets indésirables cutanés

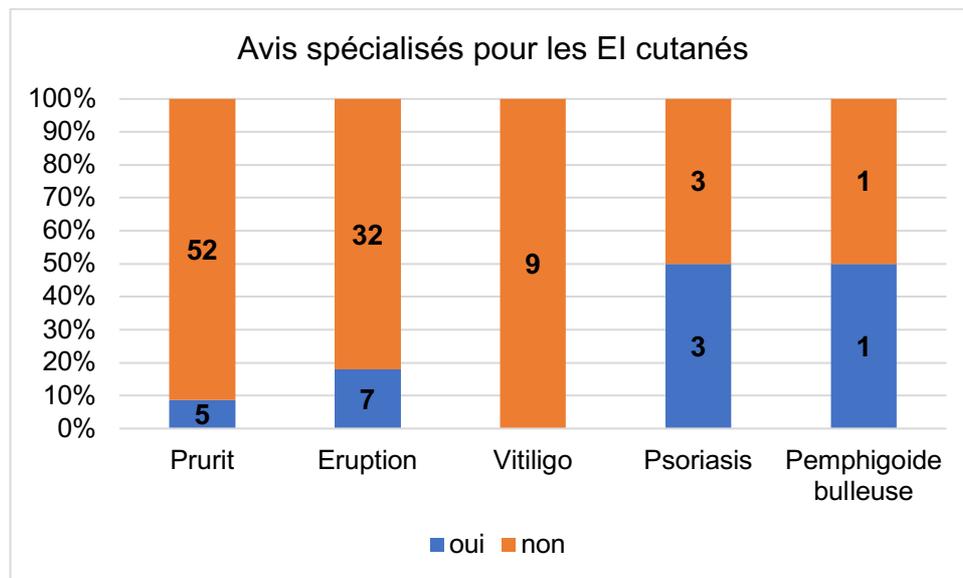
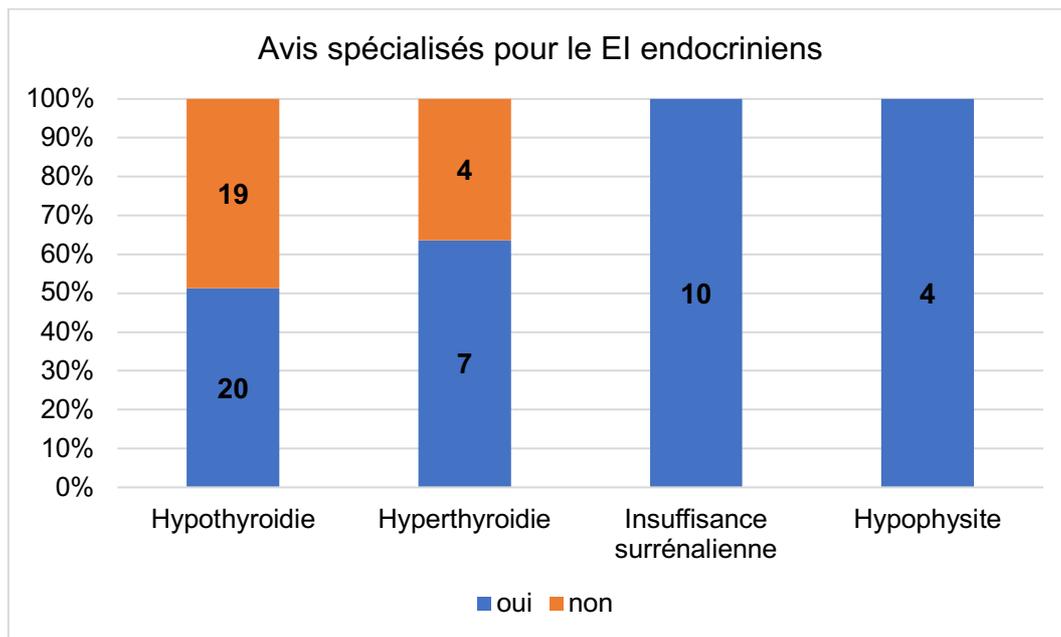


Figure 17 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI cutanés

Le prurit et l'éruption sont des effets indésirables généralement simples à prendre en charge. Lorsqu'ils ne dépassent pas un grade 2, la prise en charge la plus courante est la mise en place d'un traitement local par crème émoulliente ou dermocorticoïdes puis parfois un traitement par antihistaminiques. C'est pourquoi l'avis d'un spécialiste est rarement sollicité. Concernant le vitiligo, il n'y a pas de symptômes gênants hormis une décoloration de la peau. L'avis en urgence d'un spécialiste n'est pas nécessaire.

En revanche, le psoriasis et la pemphigoïde bulleuse sont des EI qui peuvent devenir handicapants pour le patient s'ils ne sont pas pris en charge correctement. Ainsi, une prise en charge rapide est nécessaire afin d'éviter d'interrompre trop longtemps le traitement antitumoral du patient.

## Effets indésirables endocriniens



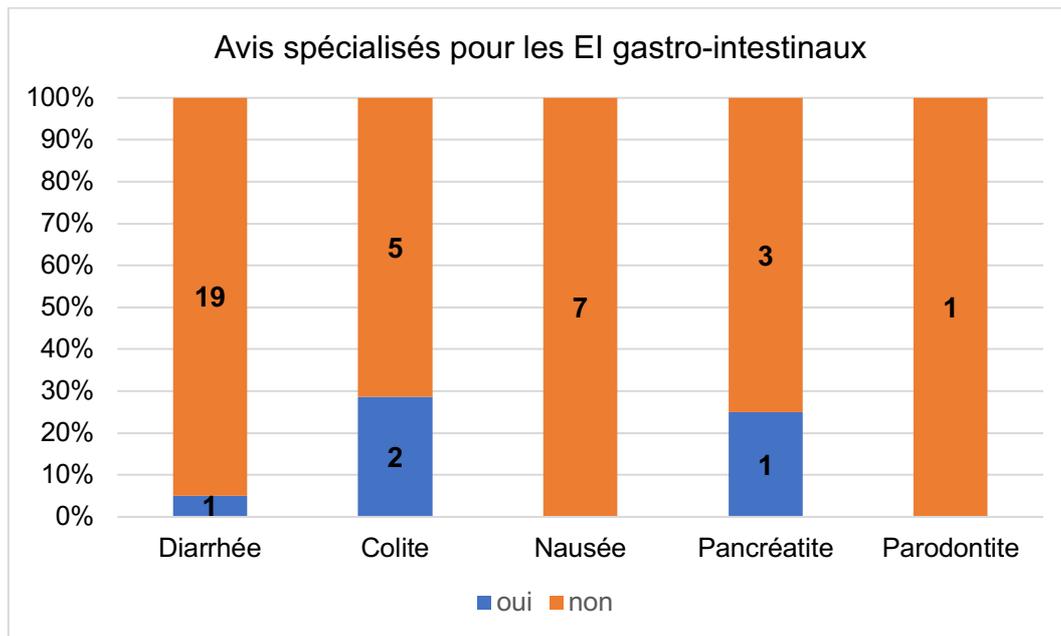
*Figure 18 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI endocriniens*

L'hypothyroïdie, rencontrée principalement à un grade 1 et 2 dans notre étude, est traitée par une supplémentation en hormone thyroïdienne. L'avis d'un spécialiste pouvait être demandé pour identifier la bonne posologie à prescrire au patient ainsi que pour adapter la posologie par la suite.

L'hyperthyroïdie étant souvent passagère, l'instauration d'un traitement n'est pas systématique. L'avis d'un spécialiste était sollicité dans plus de la moitié des cas, pour guider l'oncologue dans la prise en charge de ces EI.

L'insuffisance surrénalienne et l'hypophysite sont des EI pouvant avoir un impact négatif important sur l'état de santé du patient et donc sur son traitement. Effectivement, ces évènements entraînent des troubles digestifs importants, des troubles ioniques ainsi que des signes de choc hypovolémique. Une prise en charge immédiate et adéquate est nécessaire, c'est pourquoi un avis spécialisé était toujours sollicité dans ces cas.

## Effets indésirables gastro-intestinaux

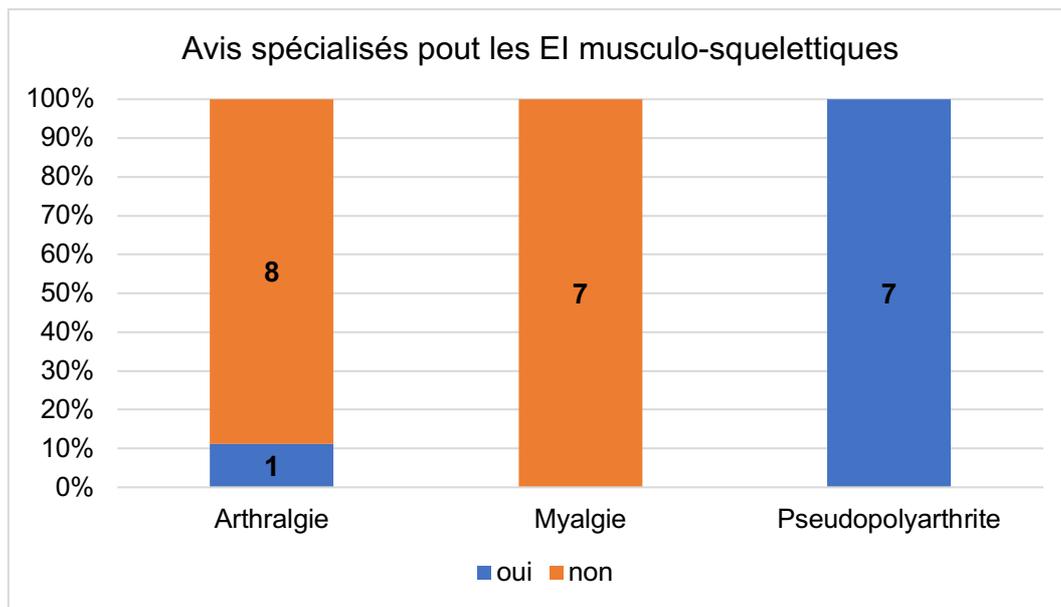


*Figure 19 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI gastro-intestinaux*

Les troubles gastro-intestinaux classiques tels que diarrhées et nausées sont généralement passagers et non compliqués. Un traitement symptomatique par anti-diarrhéiques ou anti-nauséux peut être suffisant. Parfois aussi, ces EI régressent spontanément. L'avis d'un spécialiste est donc très rarement sollicité.

C'est pour des troubles plus graves qu'un spécialiste sera contacté, toujours dans l'optique d'une prise en charge optimale permettant une reprise rapide de l'immunothérapie si possible.

## Effets indésirables musculo-squelettiques



*Figure 20 Pourcentage d'avis spécialisé pour les EI musculo-squelettiques*

Les arthralgies et myalgies sont des événements généralement peu graves, pris en charge par la mise en place d'un traitement antalgique adapté.

En revanche, les atteintes de type pseudopolyarthrite sont plus spécifiques et peuvent demander une prise en charge particulière. Les demandes d'avis spécialisés ne se faisaient, dans cette catégorie, quasiment que pour ce type d'EI. Ces atteintes musculo-squelettiques pouvaient persister, ainsi un suivi au long cours était nécessaire.

### b. Traitement des effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables dépendait du type d'effet indésirable, mais aussi de son grade. Le traitement pouvait consister en l'instauration d'un traitement local ou parfois d'une corticothérapie systémique. L'utilisation d'une forte dose de corticoïdes était parfois nécessaire ( $\geq 40$  mg d'équivalent prednisone). Sur les 156 patients ayant présenté des EI, 29 patients avaient reçu une corticothérapie systémique à forte dose soit 18,6 %. Les autres n'avaient pas reçu de corticoïdes systémiques ou à faible dose.

#### Effets indésirables cutanés

Tableau V Traitement des EI cutanés

	Grade 1	Nb de patient	Grade 2	Nb de patient	Grade 3	Nb de patient
Prurit	Aucun	28	Aucun	2	Aucun	0
	Émollient	7	Émollient	1	Émollient	0
	Dermocorticoïdes	3	Dermocortic	5	Dermocorticoïdes	0
	Antihistaminiques	3	oïdes	0	Antihistaminiques	0
	Association	4	Antihistamini	3	Association	1
	Corticoïdes	0	ques	0	Corticoïdes	0
			Association			
			Corticoïdes			
Éruption	Aucun	9	Aucun	0		
	Émollient	8	Émollient	2		
	Dermocorticoïdes	10	Dermocortic	4		
	Antihistaminiques	1	oïdes	0		
	Association	4	Antihistamini	0		
	Corticoïdes	0	ques	1		
			Association			
			Corticoïdes			
Psoriasis	Aucun	0	Aucun	0		
	Émollient	0	Émollient	1		
	Dermocorticoïdes	2	Dermocortic	3		
	Antihistaminiques	0	oïdes	0		
	Association	0	Antihistamini	2		
	Corticoïdes	0	ques	0		
			Association			
			Corticoïdes			

Pour le prurit et les éruptions, les crèmes émollientes utilisées étaient principalement de la vaseline ou une association (DEXERYL®). Pour les dermocorticoïdes, ce sont essentiellement des crèmes de classe 2 (forte) qui étaient utilisées. Ces crèmes pouvaient être à base de bétaméthasone (DIPROSONE® ou BETNEVAL®) ou de diflucortolone (NERISONE®).

Les associations de traitement pouvaient comporter une crème émolliente et un dermocorticoïde ou encore une crème et un antihistaminique.

Il faut noter, qu'une éruption de grade 2 avait entraîné la mise en route d'un traitement par corticoïdes systémiques. Dans le cas du prurit de grade 3, la prise en charge avait été réalisée par un traitement antihistaminique associé à de la DIPROSONE®, sans instauration de corticoïdes systémiques.

Concernant le psoriasis, des dermocorticoïdes de classe 1 (très forte) pouvaient être utilisés, à base de clobétasol (DERMOVAL®) ou de béthamétasone (DIPROLENE®). Aussi, un patient a reçu un traitement associé par antihistaminique et SORIATANE®, qui est un médicament contenant de l'acitrétine et indiqué dans le traitement du psoriasis grave.

Finalement, pour les cas de vitiligo, aucun traitement spécifique n'avait été mis en place.

#### Effets indésirables endocriniens

Dans le cas d'une hypothyroïdie de grade 2 ou plus, il y avait toujours instauration d'une supplémentation en hormone thyroïdienne (par LEVOTHYROX® par exemple). En revanche, pour les événements de grade 1, la supplémentation n'avait été mise en place que chez un patient sur les cinq. En effet, au grade 1, l'hypothyroïdie reste asymptomatique et ne s'observe que sur le bilan biologique.

Il en est de même pour les cas d'hyperthyroïdie de grade 1, pour lesquelles aucun traitement n'avait été mis en place. En revanche, tous les patients qui présentaient une hyperthyroïdie de grade 2 ont reçu un traitement par antithyroïdien de synthèse type THYROZOL®.

En ce qui concerne les hypophysites et les cas d'insuffisance surrénalienne, quel que soit le grade, un traitement par hydrocortisone était instauré. Ce traitement pouvait être aussi associé à de la fludrocortisone. Cette supplémentation pouvait être transitoire, mais restait dans la plupart des cas un traitement chronique.

#### Effets indésirables gastro-intestinaux

Concernant les diarrhées de grade 1, aucun traitement n'était instauré dans un peu plus de la moitié des cas. Dans les autres cas un traitement symptomatique anti diarrhéique était mis en place comme de la diosmectite (SMECTA®) ou du racécadotril (TIORFAN®).

Pour les diarrhées de grade plus élevé, une corticothérapie était souvent instaurée.

Les nausées n'étaient généralement pas traitées, ou alors par un traitement symptomatique.

Les colites entraînaient dans la grande majorité des cas l'hospitalisation du patient et la mise en place d'une corticothérapie intraveineuse à forte dose (jusqu'à 2mg/kg). Parfois, l'immunothérapie était simplement suspendue mais n'était finalement jamais reprise devant la nette amélioration de l'état clinique des patients.

Dans les cas de pancréatite, l'instauration d'une corticothérapie systémique à 0,5 - 1 mg/kg était décidée. Un seul patient n'avait pas reçu de traitement spécifique, car il était totalement asymptomatique. L'immunothérapie était suspendue le temps que le bilan pancréatique s'améliore.

#### Effets indésirables musculo-squelettiques

Les événements de type pseudopolyarthrite étaient tous traités par une corticothérapie systémique. Parfois, un traitement contre la douleur était associé, allant jusqu'à l'instauration de morphine.

Pour un des patients, un traitement par hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) était associé à la corticothérapie.

Le traitement des arthralgies et des myalgies dépendait du grade de l'évènement.

Pour les EI de grade 1, aucun traitement n'était instauré ou alors un traitement symptomatique contre la douleur. En revanche, à un grade plus élevé, une corticothérapie à faible dose pouvait être utilisée.

#### Effets indésirables hépatobiliaires

Concernant les hépatites, il n'y avait aucun traitement spécifique pour les événements de grade 1. Pour les autres, une corticothérapie était toujours instaurée.

Pour certains cas de grade 3, d'autres traitements pouvaient être associés tels que l'acétylcystéine (HIDONAC®) ou le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®).

#### Effets indésirables respiratoires

La survenue d'une pneumopathie interstitielle entraînait la prescription de corticoïdes sauf pour le grade 1. De plus, une oxygénothérapie était nécessaire dans les cas les plus compliqués.

### Effets indésirables hématologiques

Le PTI et la pancytopenie ont été pris en charge par une corticothérapie systémique forte dose à 1 mg/kg. Il n'y a pas eu de traitement pour la thrombopénie de grade 1, résolutive spontanément après l'arrêt de l'immunothérapie.

### Effets indésirables néphrologiques

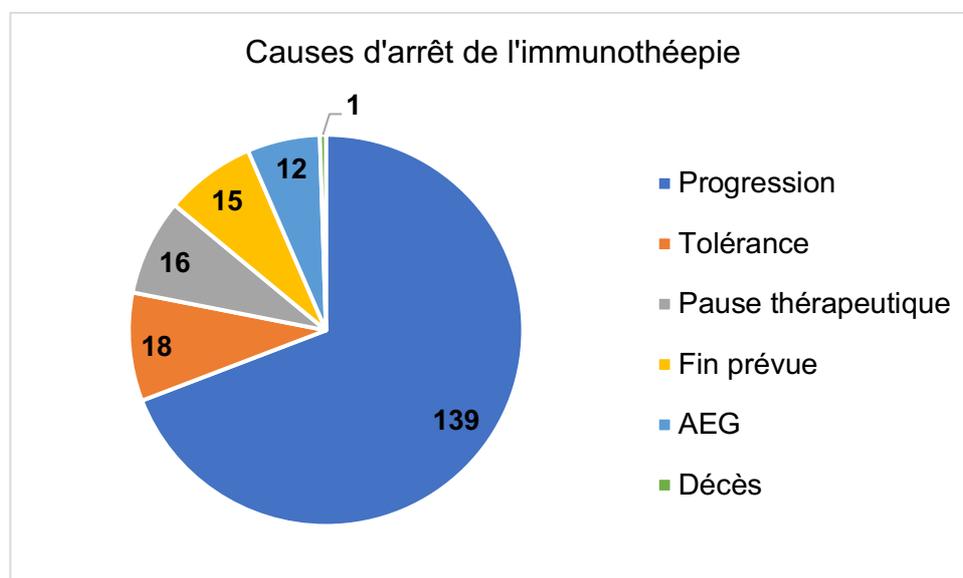
La survenue d'une néphrite avait entraîné la mise en place d'une corticothérapie à 1 mg/kg.

### Effets indésirables neurologiques

Pour le cas d'encéphalite, le traitement consistait en l'instauration d'une corticothérapie 1 mg/kg, avec amélioration rapide de l'état clinique du patient.

#### *c. Arrêt du traitement*

Dans notre étude, seuls 76 patients avaient un traitement en cours. Pour les autres, le traitement n'était plus en cours, et nous avons recueilli la cause d'arrêt.



*Figure 21 Causes d'arrêt de l'immunothérapie*

139 arrêts de traitement (soit 69,2 % des arrêts) étaient dus à une progression de la maladie et donc à un changement de ligne de traitement.

Il y a eu 16 arrêts de traitement (soit 8,0 %) dans le cadre d'une pause thérapeutique, c'est-à-dire que la maladie était bien contrôlée et depuis longtemps, permettant l'arrêt du traitement avec le maintien d'une surveillance.

Il y a eu 15 arrêts de traitement (soit 7,5 %) car la durée du protocole avait touché à sa fin. Par exemple, c'est le cas du traitement adjuvant de certains mélanomes qui est limité à un an.

Il y a eu 12 arrêts de traitement (soit 6,0 %) devant l'altération de l'état général (AEG) des patients et 1 patient est décédé au cours de son traitement (soit 0,5 %).

Aussi, il y a eu 18 arrêts de traitement (soit 9,0 %) en lien avec une mauvaise tolérance de l'immunothérapie.

Les EI ayant entraîné un arrêt du traitement étaient :

- Endocriniens : un cas d'hypophysite de grade 2 et un cas d'insuffisance surrénalienne de grade 3
- Gastro-intestinaux : trois cas de colites (grade 2, 3 et 4) ainsi que deux cas de pancréatites (grade 2 et 3)
- Cutanés : un cas de prurit de grade 3 et un cas de pemphigoïde bulleuse de grade 2
- Hépatobiliaires : quatre cas d'hépatites (une de grade 2 et trois de grade 3)
- Respiratoires : deux cas de pneumopathies interstitielles (grade 2 et 3)
- Néphrologique : un cas de néphrite de grade 3
- Hématologique : un cas de thrombopénie de grade 1

## IV. Données d'efficacité

### 1. Meilleure réponse

On peut trouver un récapitulatif de la meilleure réponse au traitement dans notre cohorte dans la figure suivante.

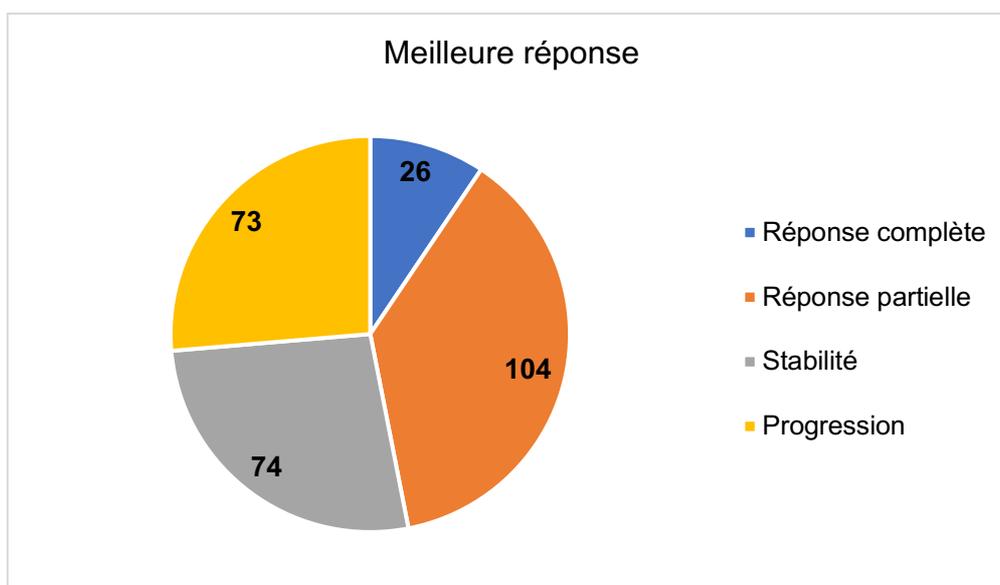


Figure 22 Meilleure réponse

Dans notre cohorte, 130 patients avaient obtenu une réponse objective, soit 46,9 % des patients.

La figure 23 reprend le taux de meilleure réponse chez les patients ayant présenté des effets indésirables et chez ceux qui n'en ont pas présenté.

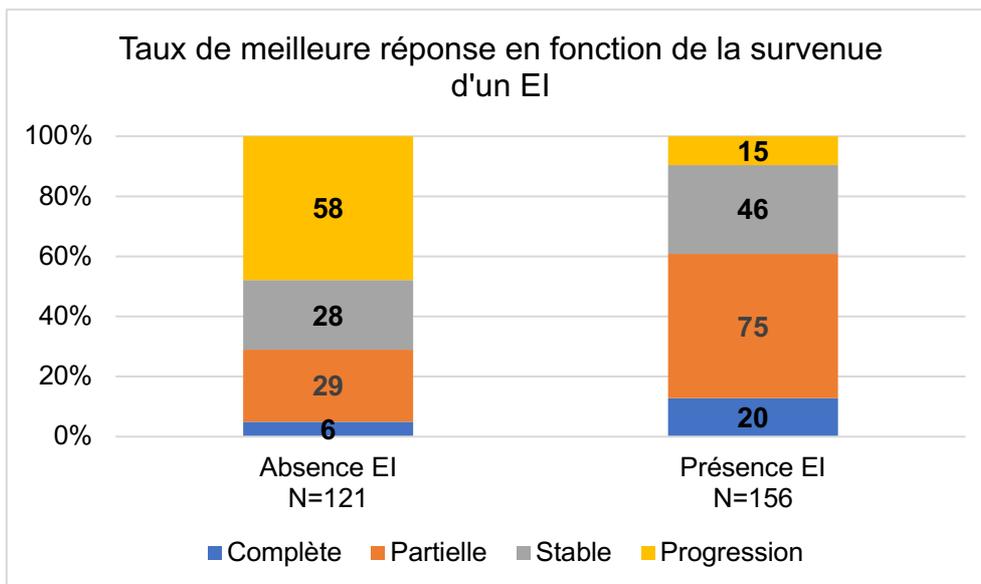


Figure 23 Taux de meilleure réponse en fonction de la survenue d'un effet indésirable

Il y a une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre le taux de meilleure réponse chez les patients ayant présenté des effets indésirables et ceux qui n'en ont pas présenté.

En effet, environ 30 % des patients n'ayant pas rapporté d'effet indésirable présentaient une réponse objective contre un peu plus de 60 % des patients ayant rapporté au moins un effet indésirable.

Si l'on ne prend en compte que les effets indésirables de grade 2 ou plus, la différence reste significative, ce qui permet de confirmer notre résultat.

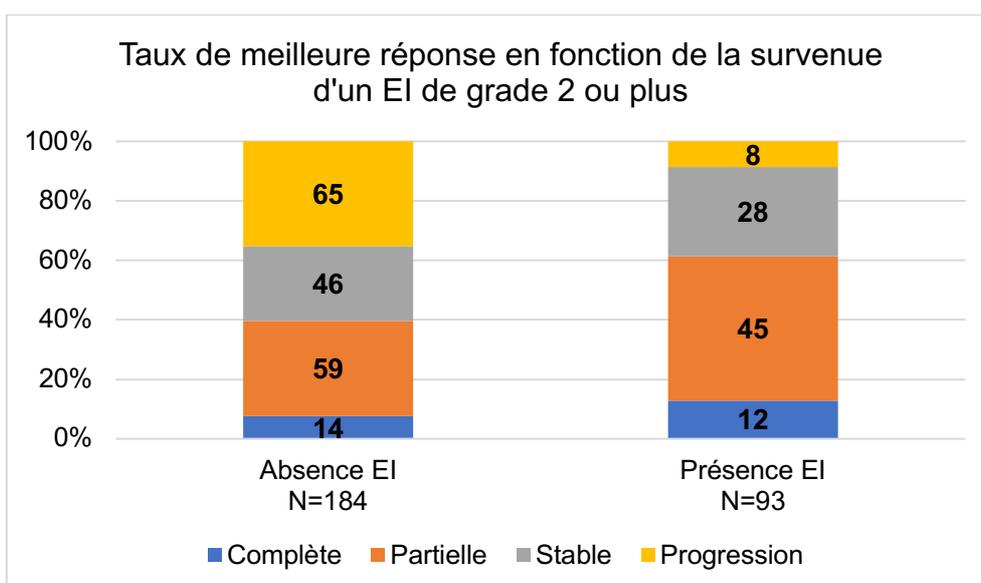


Figure 24 Taux de meilleure réponse en fonction de la survenue d'un effet indésirable de grade 2 ou plus

La réponse objective était d'environ 40 % chez les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable ou un EI de grade 1 contre un peu de plus de 60 % chez les patients ayant présenté au moins un effet indésirable de grade 2.

## 2. Survie sans progression

A la date de dernière nouvelle, 142 patients avaient présenté une progression sous immunothérapie, correspondant à une survie sans progression à 24 mois d'environ 40 %.

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux patients ayant présenté des effets indésirables.

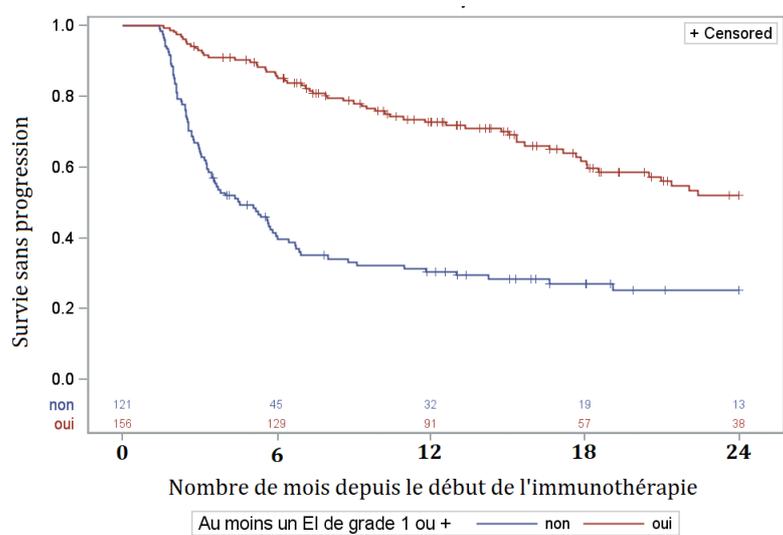


Figure 25 Survie sans progression en fonction de la survenue d'effets indésirables

La différence est significative ( $p < 0,001$ ) entre la survie sans progression des patients ayant présenté au moins un effet indésirable et celle des patients n'en ayant présenté aucun.

En effet, la survie sans progression à 24 mois était de 25,3 % chez les patients n'ayant pas présenté d'EI. En comparaison, elle était de 52,0 % chez les patients ayant présenté au moins un effet indésirable.

En analyse univariée, les facteurs pronostiques statistiquement significatifs influant sur la survie sans progression étaient :

- La localisation
- La ligne de traitement
- La présence d'au moins un effet indésirable
- La présence d'au moins un EI de grade 2 ou plus

Tableau VI Analyse univariée des facteurs pronostiques de la survie sans progression

	Analyses univariées	
	HR et IC95%	p-value
<b>Sexe</b>		0,152
Homme	1	
Femme	0,78 [0,55;1,1]	
<b>Age</b>	1 [0,99;1,02]	0,695
<b>OMS</b>		0,929
0-1	1	
2-3	1,03 [0,6;1,75]	
<b>Localisation</b>		<b>&lt;.001</b>
Poumon	1,84 [1,17;2,88]	
Peau	1	
Reins	1,72 [1,01;2,92]	
VADS	4,08 [2,42;6,87]	
Vessie	7,03 [3,06;16,17]	
<b>Cancer métastatique</b>		0,296
Non	1	
Oui	1,23 [0,84;1,81]	
<b>Immunothérapie</b>		0,115
Nivolumab	1	
Nivolumab + ipilimumab	0,46 [0,17;1,26]	
Pembrolizumab	0,74 [0,52;1,07]	
Atezolizumab ou Durvalumab	1,41 [0,68;2,9]	
<b>Ligne de traitement</b>		<b>&lt;.001</b>
1	1	
2	2,03 [1,39;2,97]	
≥3	2,63 [1,56;4,43]	
<b>Nb EI</b>		<b>&lt;.001</b>
0	1	
≥1	0,31 [0,23;0,44]	
<b>Au moins un EI de grade 2 ou +</b>		<b>&lt;.001</b>
Non	1	
Oui	0,4 [0,27;0,59]	
<b>Statut PD-L1</b>		
<1	1	
1-50	0,67 [0,27 ;1,67]	0,393
>50	0,54 [0,30 ;1,0]	0,050
<b>Corticothérapie</b>		
Pas d'EI	1	
Au moins un EI non traité par corticothérapie ou faible dose	0,31 [0,21 ;0,44]	<.001
Au moins un EI traité par corticothérapie forte dose	0,35 [0,19 ;0,65]	<.001

Par exemple, un patient présentait un risque de progression multiplié par 4,08 si son cancer était localisé au niveau des VADS, par rapport à un patient ayant un cancer de la peau.

En revanche, un patient présentait un risque de progression multiplié par 0,31 s'il survenait au moins un effet indésirable lors de son traitement, en comparaison avec les patients qui n'avaient pas rapporté d'effet indésirable.

Concernant l'impact du statut PD-L1, nous nous sommes intéressés seulement aux patients atteints d'un cancer du poumon, pour lesquels cette information était la mieux renseignée (cf tableau II). On ne trouve pas que PD-L1 influence de façon significative la survie sans progression des patients (mais analyse réalisée sur un effectif faible). L'impact d'un statut PD-L1 > 50 % sur la survie sans progression n'est pas strictement significatif.

Concernant l'impact de l'utilisation de corticoïdes dans le traitement des EI, les HR sont comparables pour les patients n'ayant pas reçu de corticothérapie ou faible dose et les patients traités par corticoïdes forte dose. La corticothérapie n'a pas d'impact sur la survie sans progression des patients.

Aussi, en analyse multivariée, le ligne de traitement n'avait plus d'influence significative sur la survie sans progression des patients.

*Tableau VII Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie sans progression*

	Analyse multivariée n°1		Analyse multivariée n°2	
	HR et IC95%	p-value	HR et IC95%	p-value
Nb EI				<b>&lt;.001</b>
0	-		1	
≥1			0,34 [0,24;0,47]	
Au moins un EI de grade 2 ou +		<b>&lt;.001</b>		
Non	1		-	
Oui	0,41 [0,27;0,62]			
Localisation		<b>&lt;.001</b>		<b>&lt;.001</b>
Poumon	1,37 [0,8;2,34]		1,37 [0,79;2,36]	
Peau	1		1	
Reins	1,2 [0,65;2,24]		1,02 [0,54;1,92]	
VADS	3,24 [1,74;6,01]		2,61 [1,4;4,86]	
Vessie	5,4 [2,18;13,39]		5,56 [2,22;13,93]	
Ligne de traitement		0,453		0,396
1	1		1	
2	1,34 [0,83;2,14]		1,34 [0,83;2,16]	
≥3	1,4 [0,76;2,59]		1,5 [0,8;2,79]	

### 3. Survie globale

Sur la période de suivi, 61 patients étaient décédés correspondant à une survie globale à 24 mois d'environ 69 %.

Par la suite, nous nous sommes intéressés aux patients ayant présenté des effets indésirables.

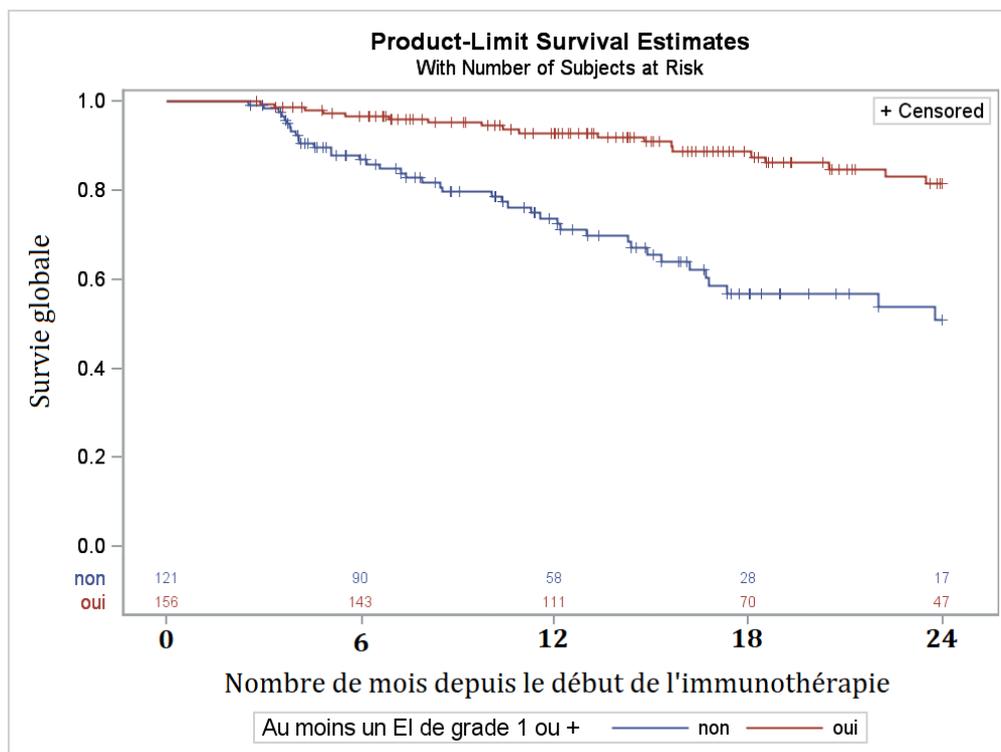


Figure 26 Survie globale en fonction de la survenue d'effets indésirables

Concernant la survie globale, la différence était elle aussi significative ( $p < 0,001$ ) entre les patients ayant présenté des effets indésirables et ceux qui n'en ont pas eu.

A 24 mois, la survie globale était de 50,9 % chez les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable et de 81,4 % chez les patients ayant présenté au moins un EI.

En analyse univariée, les facteurs pronostiques statistiquement significatifs influant sur la survie globale étaient les mêmes que pour la survie sans progression.

Tableau VIII Analyse univariée des facteurs pronostiques de la survie globale

	Analyses univariées	
	HR et IC95%	p-value
<b>Sexe</b>		0,549
Homme	1	
Femme	0,85 [0,49;1,46]	
<b>Age</b>	1,01 [0,99;1,04]	0,245
<b>OMS</b>		0,550
0-1	1	
2-3	1,27 [0,58;2,8]	
<b>Localisation</b>		<b>&lt;.001</b>
Poumon	3,04 [1,31;7,05]	
Peau	1	
Reins	1,82 [0,66;5,01]	
VADS	7,72 [3,16;18,83]	
Vessie	15,41 [4,41;53,83]	
<b>Cancer métastatique</b>		0,687
Non	1	
Oui	1,14 [0,61;2,11]	
<b>Immunothérapie</b>		0,493
Nivolumab	1	
Nivolumab + ipilimumab	0,36 [0,05;2,63]	
Pembrolizumab	0,69 [0,39;1,24]	
Atezolizumab ou Durvalumab	1,02 [0,32;3,31]	
<b>Ligne de traitement</b>		<b>&lt;.001</b>
1	1	
2	2,95 [1,46;5,94]	
≥3	5,07 [2,22;11,56]	
<b>Nb EI</b>		<b>&lt;.001</b>
0	1	
≥1	0,27 [0,16;0,46]	
<b>Au moins un EI de grade 2 ou +</b>		<b>0,001</b>
Non	1	
Oui	0,31 [0,15;0,63]	
<b>Statut PD-L1</b>		
<1	1	
1-50	0,52 [0,11 ;2,35]	0,392
>50	0,52 [0,21 ;1,30]	0,165
<b>Corticothérapie</b>		
Pas d'EI	1	
Au moins un EI non traité par corticothérapie ou faible dose	0,26 [0,14 ;0,46]	<.001
Au moins un EI traité par corticothérapie forte dose	0,32 [0,12 ;0,91]	0,032

Concernant l'impact du statut PD-L1, de même que pour la survie sans progression, on ne trouvait pas d'impact significatif du statut PD-L1 sur la survie globale des patients.

Concernant l'impact de l'utilisation de corticoïdes dans le traitement des EI, de même que pour la survie sans progression, les HR étaient comparables pour les patients n'ayant pas reçu de corticothérapie ou faible dose et les patients traités par corticoïdes forte dose. La corticothérapie n'avait pas d'impact sur la survie globale des patients.

En analyse multivariée, la ligne de traitement n'avait plus d'influence significative sur la survie globale des patients.

*Tableau IX Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie globale*

	Analyse multivariée n°1		Analyse multivariée n°2	
	HR et IC95%	p-value	HR et IC95%	p-value
Nb EI				<b>&lt;.001</b>
0	-		1	
≥1			0,32 [0,18;0,56]	
Au moins un EI de grade 2 ou +		<b>0,005</b>		
Non	1		-	
Oui	0,36 [0,17;0,74]			
Localisation		<b>&lt;.001</b>		<b>&lt;.001</b>
Poumon	1,94 [0,73;5,15]		1,99 [0,74;5,36]	
Peau	1		1	
Reins	1,03 [0,32;3,28]		0,89 [0,27;2,9]	
VADS	4,64 [1,6;13,47]		3,82 [1,3;11,17]	
Vessie	9,04 [2,24;36,49]		7,45 [1,81;30,66]	
Ligne de traitement		0,380		0,2664
1	1		1	
2	1,63 [0,7;3,77]		1,54 [0,66;3,61]	
≥3	2,02 [0,75;5,45]		2,26 [0,83;6,15]	

## V. Discussion

### Effets indésirables et réponse au traitement

Notre étude met en évidence une différence significative dans la survie globale et la survie sans progression des patients ayant présenté des effets indésirables spécifiques par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté. La survie globale est significativement plus longue dans le groupe EI vs le groupe sans EI (HR, 0,27; 95 % CI, 0,16-0,46;  $P < 0.001$ ) et il en est de même pour la survie sans progression (HR, 0,31; 95 % CI, 0,23-0,44;  $P < 0.001$ ).

Dans la littérature, on peut trouver d'autres études qui partagent la même conclusion.

Grangeon *et al.* ont réalisé une étude rétrospective observationnelle dont l'objectif principal était de mettre en évidence une corrélation entre la survenue d'évènements indésirables spécifiques et la survie globale des patients. Les objectifs secondaires étaient similaires avec la survie sans progression et le taux de réponse objective (Grangeon, Tomasini, Chaleat, et al., 2019).

Cette étude portait sur 270 patients traités par immunothérapie pour un CBNPC. La survie globale était significativement plus longue chez les patients ayant présenté des effets indésirables (HR, 0,29; 95 % CI, 0,18-0,46;  $P < 0.001$ ). Il en était de même pour la survie sans progression (HR, 0,42; 95 % CI, 0,32-0,57;  $P < 0.001$ ). Le taux de réponse global était aussi significativement meilleur chez les patients ayant présenté des effets indésirables (22,9 % vs 5,7 % ;  $P < .001$ ).

Indini *et al.* ont réalisé pour leur part une étude rétrospective observationnelle concernant les patients traités par immunothérapie dans le cadre d'un mélanome métastatique. Cette étude a inclus 173 patients. La survenue d'EI spécifiques était corrélée à une meilleure survie globale (HR, 0,39; 95 % CI, 0,18-0,81,  $P = 0.007$ ) et à une meilleure survie sans progression (HR, 0,47; 95 % CI, 0,26-0,86;  $P = 0.016$ ). (Indini, Di Guardo, Cimminiello, et al., 2019).

Ricciuti *et al.* ont réalisé une étude rétrospective multicentrique chez des patients traités par nivolumab dans le cadre d'un CBNPC. La médiane de survie sans progression était de 5.7 mois chez les patients ayant eu des EI vs 2.0 mois chez les patients n'ayant pas eu d'EI (HR, 0,41; 95 % CI, 0,3-0,57,  $P < 0.0001$ ). La médiane de survie globale était de 17.8 mois vs 4.0 mois (HR, 0,33; 95 % CI, 0,23-0,47,  $P < 0.0001$ ) (Ricciuti, Genova, De Giglio, et al., 2019).

Ainsi, les résultats de notre étude concernant l'impact de la survenue d'EI sur la survie des patients sont comparables avec certains résultats trouvés dans la littérature. Cet impact pourrait être nuancé par certains critères comme le type d'EI, la sévérité ou le moment de survenue.

D'autres études se sont focalisées sur la survenue d'EI cutanés ou endocriniens. Dans une étude rétrospective monocentrique par Quach *et al.* la survie globale et la survie sans progression étaient significativement plus longue pour les patients ayant présenté des EI cutanés (Quach, Dewan, Davis, et al., 2019). De même dans une méta-analyse sur les EI endocriniens réalisée par Gomes-Lima *et al.* en 2019, une corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre la survenue d'EI endocriniens et la survie globale des patients (Gomes-Lima, Kwagyan, King, et al., 2019).

Aucunes des études citées précédemment ne met en évidence de lien entre la sévérité des EI et l'efficacité de l'immunothérapie. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients présentant des EI sévères présentent aussi une morbidité significative et parfois une mortalité en lien avec ces réactions auto-immunes.

L'impact du moment de la survenue des EI est une notion moins étudiée. Certaines études tendent à suggérer une meilleure évolution chez les patients présentant des EI plus précoces (Teraoka, Fujimoto, Morimoto, et al., 2017).

Concernant le statut PD-L1, selon le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), il s'agit d'un marqueur présentant une sensibilité et une spécificité statistique faibles. En effet, une association entre l'expression de PD-L1 par la tumeur et la réponse au traitement a été démontrée dans certains groupes de patients (cancer du poumon) mais ce statut ne semble pas avoir d'impact pour d'autres tumeurs. C'est ce que l'on met en évidence dans notre étude, le statut PD-L1 n'ayant pas d'impact significatif sur la survie sans progression ou la survie globale. La valeur prédictive de ce marqueur reste donc faible.

### Tolérance

Dans notre étude, 156 patients ont présenté des EI spécifiques, ce qui représente 56,3 % des patients.

Dans le tableau ci-dessous, il s'agit de comparer nos résultats globaux de tolérance, obtenus sur toutes les molécules étudiées, à ceux obtenus dans certaines études pivots ayant appuyé l'obtention des AMM. Cette comparaison permet d'avoir une idée de la représentation de chaque catégorie d'EI.

Tableau X Comparaison des EI

	Check Mate 066	Check Mate 017	Check Mate 141	Keynote 006	Keynote 024	IMpower 110	Notre étude
Totaux	68,4%	20,3%	36%	65,7%	29,2%	51,6%	<b>56,3%</b>
Gastro	17%	8,4%	6,8%	/	/	/	<b>12,6%</b>
Colite	1%	0,8%	0	2,7%	1,9%	1,0%	<b>2,5%</b>
Hépatite	3,4%	1,5%	2,1%	1,5%	/	16,1%	<b>3,6%</b>
Pneumopathie	1,5%	4,6%	2,1%	1,1%	5,8%	3,8%	<b>1,4%</b>
Rénal	1,9%	3,1%	0,4%	0,4%	0,6%	/	<b>0,7%</b>
Cutanés	37,4%	9,2%	15,7%	28,3%	/	15,4%	<b>32,1%</b>
Endocriniens	7,3%	/	7,6%	/	/	/	<b>21,7%</b>
Hypothyroïdie	4,4%	3,8%	3,8%	9,4%	9,1%	9,4%	<b>14,1%</b>
Hypophysite	0,5%	/	0,4%	0,6%	0,6%	/	<b>1,4%</b>

Les EI cutanés représentent dans notre cohorte, comme dans la grande majorité des études, la catégorie d'EI la plus importante. Selon les études, la 2<sup>ème</sup> catégorie est représentée soit par les EI gastro-intestinaux soit par les EI endocriniens.

On remarque d'ailleurs que dans notre étude, les EI endocriniens sont plus rapportés que dans les études citées. En revanche, une recherche bibliographique nous permet de trouver d'autres informations. En effet, l'incidence des troubles de la thyroïde peut aller jusqu'à 19,2 % pour le pembrolizumab (Matulonis, Shapira-Frommer, Santin, et al., 2019). Pour le nivolumab, on retrouve une étude de phase 1 où 40 % des patients ont rapporté un trouble de la thyroïde (Hamanishi, Mandai, Ikeda, et al., 2015).

En ce qui concerne l'hypophysite, c'est un trouble beaucoup plus rencontré lors d'un traitement par ipilimumab. Lors d'un tel traitement, le taux d'incidence peut aller jusqu'à 17 % (Dillard, Yedinak, Alumkal, et al., 2010). En revanche, lors d'un traitement par PD-1 ou PD-L1, la survenue d'une hypophysite est beaucoup plus rare.

Dans notre étude, 7,9 % des patients ont présenté des troubles musculo-squelettiques. Ces évènements ne sont pas toujours mis en avant comme des EI spécifiques. Dans une étude prospective réalisée par Kostine *et al.* 35 patients sur 524 patients inclus ont présenté des EI musculo-squelettiques, soit 6,6 %. Il est intéressant de noter que dans cette étude, la survenue de ces EI est associée à une meilleure réponse au traitement (85,7 % vs 35,3 %,  $P < 0.0001$ ) (Kostine, Rouxel, Barnetche, et al., 2018). Aussi, Cappelli *et al.* ont réalisé une revue de la littérature mettant en évidence des variations conséquentes dans l'incidence des arthralgies et des myalgies, allant de 1 % à 43 % et 1 % à 20 % respectivement (Cappelli, Gutierrez, Bingham, et al., 2017).

Comme nous l'avons vu, la prise en charge des effets indésirables immuno-médiés est bien encadrée grâce aux recommandations de l'ESMO. Dans certains cas, il est nécessaire d'instaurer un traitement par corticoïdes systémiques. On fait la différence entre un traitement à faible dose et à forte dose ( $\geq 40$  mg d'équivalent prednisone) qui n'aura pas le même impact sur le système immunitaire du patient.

#### Prise en charge des effets indésirables

Dans le RCP des produits, on retrouve des informations concernant le nombre de patients atteints d'un EI particulier et traités par corticoïdes à forte dose.

*Tableau XI Comparaison des traitements par corticothérapie forte dose*

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Avelumab	Durvalumab	<b>Notre étude</b>
Pneumopathie	67%	/	57,7%	75%	59,8%	<b>75%</b>
Colite	13%	/	45,7%	61,3%	65,4%	<b>71,4%</b>
Hépatite	20%	/	27,9%	95,2%	69,4%	<b>70%</b>
Néphrite	24%	/	33,3%	85,7%	66,7%	<b>100%</b>
Endocriniens	7%	/	4,6%	45,5%	4,3%	<b>1,7%</b>
Cutanés	3%	/	/	/	44,4%	<b>1,1%</b>

Dans notre étude, les EI étaient traités conformément aux recommandations. Nous avons observé quelques cas pour lesquels les recommandations n'étaient pas appliquées.

Concernant les EI cutanés, il y a eu une instauration de corticoïdes systémiques à forte dose dans un cas d'éruption de grade 2, mais cette prise en charge a été réalisée par le médecin traitant du patient qui n'était peut-être pas au courant des recommandations. Dans le cas du prurit de grade 3 qui a entraîné l'arrêt du traitement, un corticoïde systémique *per os* aurait dû être instauré à la dose de 0,5 - 1 mg/kg, voire un corticoïde injectable. Cela aurait pu permettre de reprendre l'immunothérapie à la régression de l'effet indésirable à un grade 1 ou 2.

Pour les colites, un cas de grade 2 et un cas de grade 3 n'ont pas été traité par corticoïdes systémiques alors que ce sont les recommandations. L'arrêt de l'immunothérapie a permis l'amélioration de la symptomatologie, mais le traitement n'a pas été repris. L'instauration d'une corticothérapie forte dose aurait pu peut-être permettre au patient de continuer le traitement.

Concernant le traitement des EI par corticoïdes, nous montrons dans notre étude que ces derniers n'ont pas d'impact sur la survie des patients. C'est une notion que l'on peut retrouver par exemple dans l'article de Gaucher *et al.*, qui ne mettent pas en évidence d'impact négatif des corticoïdes systémiques dans la prise en charge des EI spécifiques. De même, les corticoïdes topiques ou inhalés ne semblent pas avoir d'impact sur l'efficacité de l'immunothérapie (Gaucher, Adda, Séjourné, et al., 2021).

La conclusion est la même pour Skribek *et al.* qui ne montrent pas d'impact négatif des corticoïdes systémiques lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement EI spécifiques (Skribek, Rounis, Afshar, et al., 2021).

En revanche, une étude par Faje *et al.* chez des patients ayant présenté une hypophysite au cours d'un traitement par ipilimumab met en évidence une survie diminuée chez ceux ayant reçu de fortes doses de corticoïdes systémiques. Dans cette étude, une forte dose correspondait à une dose supérieure à 7,5 mg d'équivalent prednisone (Faje, Lawrence, Flaherty, et al., 2018).

La mauvaise tolérance de l'immunothérapie peut entraîner un arrêt définitif du traitement.

*Tableau XII Comparaison des EI menant à l'arrêt du traitement*

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Avelumab	Durvalumab	<b>Notre étude</b>
Pneumopathie	1,4%	1,9%	0,5%	0,4%	1,3%	<b>0,7%</b>
Colite	1,0%	0,5%	0,4%	0,5%	0,3%	<b>0,7%</b>
Hépatite	0,9%	0,4%	0,3%	0,6%	0,2%	<b>1,4%</b>
Néphrite	0,2%	0,2%	0,1%	0,2%	<0,1%	<b>0,4%</b>
Endocriniens	0,3%	0,3%	0,1%	0,3%	0,1%	<b>0,7%</b>
Cutanés	0,6%	0,2%	<0,1%	/	0,1%	<b>0,7%</b>

Dans notre étude, c'est la survenue d'une hépatite qui entraînait le plus d'arrêt de traitement. Aucun type d'EI n'a entraîné plus de 2 % d'arrêt de traitement, ce qui est cohérent par rapport aux données de tolérance obtenues aux cours des études pivots.

Les mécanismes d'action des EI spécifiques immuno-médiés ne sont pas encore totalement élucidés.

Certaines études tendent à montrer que les réactions immunes présentées par les patients semblent dépendre de la voie ciblée. Par exemple, l'EI endocrinien le plus rapporté au cours d'un traitement par ipilimumab est l'hypophysite, qui est peu rapporté avec les autres IPCI. Pour comprendre le mécanisme d'action sous-jacent de cette toxicité, Iwama *et al.* ont utilisé un modèle murin et émis l'hypothèse que l'antigène CTLA-4 était exprimé de manière ectopique (c'est-à-dire en dehors des LT) dans l'hypophyse. Dans l'ensemble, les résultats de leur test indiquent que CTLA-4 est bien exprimé dans les cellules non-hématopoïétiques de l'hypophyse (Iwama, De Remigis, Callahan, et al., 2014).

Il serait probable que des antigènes partagés puissent induire une perte de tolérance et une auto-immunité chez les patients. Dans le cas de deux patients ayant présenté une myocardite fulminante dans le cadre d'un traitement par association nivolumab-ipilimumab, Johnson *et al.* ont cherché à caractériser le mécanisme d'action de la toxicité cardiaque. Selon eux, les LT

pourraient cibler un antigène partagé par la tumeur, le muscle squelettique et le cœur, ou le même TCR pourrait cibler un antigène tumoral et un antigène musculaire différent mais homologue (Johnson, Balko, Compton, et al., 2016).

Certaines manifestations auto-immunes, comme l'hypothyroïdie, pourraient être la conséquence d'une susceptibilité préexistante chez les patients, mais pour l'instant, l'analyse des auto-anticorps présents avant l'initiation de l'immunothérapie n'a pas permis d'identifier les patients à risque de développer des EI. Concernant d'autres toxicités spécifiques, Dubin *et al.* ont pu identifier des biomarqueurs associés au microbiote qui sont en corrélation avec une protection contre la survenue de colite au cours d'un traitement par CTLA-4 (Dubin, Callahan, Ren, et al., 2016) .

## VI. Conclusion

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certaines tumeurs solides, particulièrement à des stades avancés, et prend une place importante dans l'arsenal thérapeutique.

Ce sont des molécules qui ont prouvé leur efficacité. Elles sont principalement utilisées pour le traitement de cancers métastatiques mais commencent à obtenir des AMM dans le cadre de traitements adjuvants.

Dans notre étude, nous avons montré que la survenue d'une toxicité immuno-induite n'était pas un évènement péjoratif et qu'elle était même liée à une meilleure réponse au traitement avec une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale des patients.

Les effets indésirables des immunothérapies sont différents de ceux des chimiothérapies, c'est pourquoi il est important de savoir les reconnaître et surtout de savoir les prendre en charge.

En effet, comme nous l'avons montré dans notre étude, l'utilisation des corticoïdes dans le traitement des effets indésirables immuno-induits ne semble pas avoir d'impact négatif sur la réponse au traitement.

Actuellement, le mécanisme de survenue des toxicités immuno-induites n'est pas totalement élucidé. De même, les facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie ne sont pas, à ce jour, clairement définis. Des études approfondies, à grande échelle et en vie réelle, seraient nécessaires et permettraient une meilleure compréhension des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

## Bibliographie

- ACS. American Cancer Society - Cancer Staging. (s. d.). Disponible sur : <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/staging.html> (page consultée le 01/08/2021)
- Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R. *et al.* (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
- Ascierto, P. A., Del Vecchio, M., Mandalá, M., Gogas, H., Arance, A. M., Dalle, S. *et al.* (2020). Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(11), 1465-1477. doi:10.1016/S1470-2045(20)30494-0
- Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J., Powles, T. *et al.* (2017). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(11), 1483-1492. doi:10.1016/S1470-2045(17)30616-2
- Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J.-L., Fong, L. *et al.* (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 376(11), 1015-1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683
- Boutros, C., Tarhini, A., Routier, E., Lambotte, O., Ladurie, F. L., Carbonnel, F. *et al.* (2016). Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(8), 473-486. doi:10.1038/nrclinonc.2016.58
- Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E., Poddubskaya, E. *et al.* (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627

- Burtneß, B., Harrington, K. J., Greil, R., Soulières, D., Tahara, M., Castro, G. *et al.* (2019). Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 394(10212), 1915-1928. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7
- Cappelli, L. C., Gutierrez, A. K., Bingham, C. O. et Shah, A. A. (2017). Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care & Research*, 69(11), 1751-1763. doi:10.1002/acr.23177
- Chabanon, R. M., Pedrero, M., Lefebvre, C., Marabelle, A., Soria, J.-C. et Postel-Vinay, S. (2016). Mutational Landscape and Sensitivity to Immune Checkpoint Blockers. *Clinical Cancer Research*, 22(17), 4309-4321. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0903
- Choueiri, T. K., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bourlon, M. T., Zurawski, B. *et al.* (2021). Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 829-841. doi:10.1056/NEJMoa2026982
- Cohen, E. E. W., Soulières, D., Tourneau, C. L., Dinis, J., Licitra, L., Ahn, M.-J. *et al.* (2019). Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 393(10167), 156-167. doi:10.1016/S0140-6736(18)31999-8
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). (2017), 155.
- Dillard, T., Yedinak, C. G., Alumkal, J. et Fleseriu, M. (2010). Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*, 13(1), 29-38. doi:10.1007/s11102-009-0193-z
- Dubin, K., Callahan, M. K., Ren, B., Khanin, R., Viale, A., Ling, L. *et al.* (2016). Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nature Communications*, 7, 10391. doi:10.1038/ncomms10391

- Dubois, M., Ardin, C., André, F., Scherpereel, A. et Mortier, L. (2019). L'immunothérapie, une révolution en oncologie: Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *médecine/sciences*, 35(12), 937-945. doi:10.1051/medsci/2019225
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J. et Schreiber, R. D. (2002). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*, 3(11), 991-998. doi:10.1038/ni1102-991
- Eggermont, A. M. M., Blank, C. U., Mandala, M., Long, G. V., Atkinson, V., Dalle, S. *et al.* (2018). Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357
- Eggermont, A. M. M., Blank, C. U., Mandala, M., Long, G. V., Atkinson, V. G., Dalle, S. *et al.* (2020). Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3925-3936. doi:10.1200/JCO.20.02110
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R. *et al.* (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- EMA. European Medicines Agency - KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. (s. d.). Disponible sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62689214> (page consultée le 01/08/2021)
- EMA. European Medicines Agency - BAVENCIO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. (s. d.). Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60199966> (page consultée le 01/08/2021)
- EMA. European Medicines Agency - IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. (s. d.). Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63690956> (page consultée le 01/08/2021)

EMA. European Medicines Agency - OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. (s. d.). Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66367812#> (page consultée le 01/08/2021)

EMA. European Medicines Agency - TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion. (s. d.). Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60345905> (page consultée le 01/08/2021)

EMA. European Medicines Agency - YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. (s. d.). Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66532840> (page consultée le 01/08/2021)

Faje, A. T., Lawrence, D., Flaherty, K., Freedman, C., Fadden, R., Rubin, K. *et al.* (2018). High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*, 124(18), 3706-3714. doi:10.1002/cncr.31629

Ferris, R. L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L. *et al.* (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa1602252

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer - Cancer : le diagnostic. (s. d.). Disponible sur <https://www.fondation-arc.org/cancer-le-diagnostic> (page consultée le 01/08/2021)

Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F. *et al.* (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005

Gaucher, L., Adda, L., Séjourné, A., Joachim, C., Chaby, G., Poulet, C. *et al.* (2021). Impact of the corticosteroid indication and administration route on overall survival and the tumor response after immune checkpoint inhibitor initiation. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 13, 1758835921996656. doi:10.1177/1758835921996656

- Goldman, J. W., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D. *et al.* (2021). Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(1), 51-65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30539-8
- Gomes-Lima, C. J., Kwagyan, J., King, F., Fernandez, S. J., Burman, K. D. et Veytsman, I. (2019). A comprehensive meta-analysis of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and outcomes in head and neck cancer and lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15\_suppl), e14096-e14096. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e14096
- Grangeon, M., Tomasini, P., Chaleat, S., Jeanson, A., Souquet-Bressand, M., Khobta, N. *et al.* (2019). Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non–small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, 20(3), 201-207. doi:10.1016/j.clcc.2018.10.002
- Gupta, A., De Felice, K. M., Loftus Jr, E. V. et Khanna, S. (2015). Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(4), 406-417. doi:10.1111/apt.13281
- Haanen, J. B. A. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J. et Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225
- Hamanishi, J., Mandai, M., Ikeda, T., Minami, M., Kawaguchi, A., Murayama, T. *et al.* (2015). Safety and Antitumor Activity of Anti–PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(34), 4015-4022. doi:10.1200/JCO.2015.62.3397
- HEGP. Hôpital européen Georges-Pompidou - Chimiothérapie. (s. d.). Disponible sur : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/> (page consultée le 01/08/2021)
- HEGP. Hôpital européen Georges-Pompidou - Thérapies ciblées. (s. d.). Disponible sur : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/> (page consultée le 01/08/2021)

- Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D.-W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J.-Y. *et al.* (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Herbst, R. S., Giaccone, G., de Marinis, F., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C. H. *et al.* (2020). Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 383(14), 1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346
- Hodi, F. Stephen, O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B. *et al.* (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466
- Hodi, Frank Stephen, Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J.-J., Rutkowski, P. *et al.* (2018). Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(11), 1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9
- Hua, C., Boussemart, L., Mateus, C., Routier, E., Boutros, C., Cazenave, H. *et al.* (2016). Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatology*, 152(1), 45. doi:10.1001/jamadermatol.2015.2707
- IARC. International Agency for Research on Cancer - Cancer today. (s. d.). Disponible sur : <http://gco.iarc.fr/today/home> (page consultée le 01/08/2021)
- IGR. Institut Gustave Roussy - Hormonothérapie. (s. d.). *Gustave Roussy*. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/hormonotherapie> (page consultée le 01/08/2021)
- IGR. Institut Gustave Roussy - REISAMIC. (s. d.). *Gustave Roussy*. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/reisamic> (page consultée le 01/08/2021)
- INC. Institut National du Cancer - Définition RCP. (s. d.). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/RCP> (page consultée le 01/08/2021)

INC. Institut National du Cancer - Épidémiologie des cancers. (s. d.). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (page consultée le 01/08/2021)

INC. Institut National du Cancer - Immunothérapie. (s. d.). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action> (page consultée le 01/08/2021)

INC. Institut National du Cancer - La chirurgie des cancers. (s. d.). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie> (page consultée le 01/08/2021)

INC. Institut National du Cancer - Radiothérapie. (s. d.). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie> (page consultée le 01/08/2021)

Indini, A., Di Guardo, L., Cimminiello, C., Prisciandaro, M., Randon, G., De Braud, F. et Del Vecchio, M. (2019). Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(2), 511-521. doi:10.1007/s00432-018-2819-x

InfoCancer - Épidémiologie du cancer. (s. d.). Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/> (page consultée le 01/08/2021)

InfoCancer - Immunothérapie. (s. d.). Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-controle.html/> (page consultée le 01/08/2021)

InfoCancer - RECIST. (s. d.). Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/essais-therapeutiques-recherche-clinique/les-criteres-de-jugement.html/> (page consultée le 01/08/2021)

- Inserm. Institut national de la santé et de la recherche médicale - Immunothérapie des cancers. (s. d.). *Inserm*. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/> (page consultée le 01/08/2021)
- Iwama, S., De Remigis, A., Callahan, M. K., Slovin, S. F., Wolchok, J. D. et Caturegli, P. (2014). Pituitary Expression of CTLA-4 Mediates Hypophysitis Secondary to Administration of CTLA-4 Blocking Antibody. *Science Translational Medicine*, 6(230), 230ra45-230ra45. doi:10.1126/scitranslmed.3008002
- Johnson, D. B., Balko, J. M., Compton, M. L., Chalkias, S., Gorham, J., Xu, Y. *et al.* (2016). Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1749-1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214
- Kostine, M., Rouxel, L., Barnetche, T., Veillon, R., Martin, F., Dutriaux, C. *et al.* (2018). Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer—clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(3), 393-398. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212257
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D. *et al.* (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
- Manuel MSD Ed. - Structure de base en Y des anticorps. (s. d.). *Manuels MSD pour le grand public*. Disponible sur : [https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/imm\\_antibodies\\_structure\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/imm_antibodies_structure_fr) (page consultée le 01/08/2021)
- Matulonis, U. A., Shapira-Frommer, R., Santin, A. D., Lisyanskaya, A. S., Pignata, S., Vergote, I. *et al.* (2019). Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Annals of Oncology*, 30(7), 1080-1087. doi:10.1093/annonc/mdz135
- McDermott, D., Haanen, J., Chen, T.-T., Lorigan, P. et O'Day, S. (2013). Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Annals of Oncology*, 24(10), 2694-2698. doi:10.1093/annonc/mdt291

- Mellati, M., Eaton, K. D., Brooks-Worrell, B. M., Hagopian, W. A., Martins, R., Palmer, J. P. et Hirsch, I. B. (2015). Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 38(9), e137-138. doi:10.2337/dc15-0889
- Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S. *et al.* (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1803-1813. doi:10.1056/NEJMoa1510665
- Motzer, R. J., Penkov, K., Haanen, J., Rini, B., Albiges, L., Campbell, M. T. *et al.* (2019). Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 380(12), 1103-1115. doi:10.1056/NEJMoa1816047
- Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Arén Frontera, O., Melichar, B., Choueiri, T. K. *et al.* (2018). Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 378(14), 1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126
- Nishino, M., Sholl, L. M. et Hodi, F. S. (2015). Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *The New England journal of medicine*, 373(3), 288-290. doi:10.1056/NEJMc1505197
- O'Donnell, J. S., Teng, M. W. L. et Smyth, M. J. (2019). Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(3), 151-167. doi:10.1038/s41571-018-0142-8
- OMS. Organisation Mondiale de la Santé. (s. d.). OMS. Organisation Mondiale de la Santé - Cancer. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (page consultée le 01/08/2021)
- Paz-Ares, L., Ciuleanu, T.-E., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J. *et al.* (2021). First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(2), 198-211. doi:10.1016/S1470-2045(20)30641-0
- Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J. *et al.* (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(21), 2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865

- Pérez-Soler, R., Chachoua, A., Hammond, L. A., Rowinsky, E. K., Huberman, M., Karp, D. *et al.* (2004). Determinants of Tumor Response and Survival With Erlotinib in Patients With Non—Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(16), 3238-3247. doi:10.1200/JCO.2004.11.057
- Powles, T., Durán, I., Heijden, M. S. van der, Loriot, Y., Vogelzang, N. J., Giorgi, U. D. *et al.* (2018). Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 391(10122), 748-757. doi:10.1016/S0140-6736(17)33297-X
- Powles, T., Park, S. H., Voog, E., Caserta, C., Valderrama, B. P., Gurney, H. *et al.* (2020). Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 383(13), 1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788
- Quach, H. T., Dewan, A. K., Davis, E. J., Ancell, K. K., Fan, R., Ye, F. *et al.* Johnson, D. B. (2019). Association of Anti—Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects With Outcomes in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncology*, 5(6), 906. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0046
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A. *et al.* (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1—Positive Non—Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
- Ricciuti, B., Genova, C., De Giglio, A., Bassanelli, M., Dal Bello, M. G., Metro, G. *et al.* (2019). Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(2), 479-485. doi:10.1007/s00432-018-2805-3
- Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D. *et al.* (2019). Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMoa1816714
- Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J. *et al.* (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 389(10066), 255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X

- Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L. *et al.* (2015). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L. *et al.* (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093
- Schaefferbeke, T. et Kostine, M. (2017). Complications rhumatologiques de l'immunothérapie anticancéreuse. *Revue du Rhumatisme*, 84, A29-A33. doi:10.1016/S1169-8330(17)30327-7
- Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A., Bedke, J. *et al.* (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(3), 312-322. doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7
- Skribek, M., Rounis, K., Afshar, S., Grundberg, O., Friesland, S., Tsakonas, G., Ekman, S. et De Petris, L. (2021). Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*, 145, 245-254. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.012
- Société Canadienne du Cancer - Stadification du cancer. (s. d.) Disponible sur : <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/stage-and-grade/staging/?region=on> (page consultée le 01/08/2021)
- Teraoka, S., Fujimoto, D., Morimoto, T., Kawachi, H., Ito, M., Sato, Y. *et al.* (2017). Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(12), 1798-1805. doi:10.1016/j.jtho.2017.08.022
- Wasielwski, E. et Cortot, A. B. (2018). Critères d'évaluation de la réponse tumorale aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. *Revue des Maladies Respiratoires*, 35(8), 828-845. doi:10.1016/j.rmr.2017.06.007
- Weber, J. S., D'Angelo, S. P., Minor, D., Hodi, F. S., Gutzmer, R., Neyns, B. *et al.* (2015). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16(4), 375-384. doi:10.1016/S1470-2045(15)70076-8



## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 novembre 2021

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Marie BOURGMAYER</p> <p><u>Sujet</u> : Effets indésirables des immunothérapies : incidence, prise en charge et impact sur la survie des patients dans un centre de lutte contre le cancer</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Danièle BENSOUSSAN, PU-PH      Directeur : Mme Nadège NICOLAS, pharmacien      Co-directeur : M. Loïc REPPEL, MCU-PH      Juges : M. Jean-Baptiste AISENFARB, oncologue      M. Mathieu BOULIN, PU-PH</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 06/10/2021,</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse      Mme BENSOUSSAN      Mme NICOLAS</p> <p align="center">        M. REPPEL   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 15.10.2021</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 30.10.2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">       Pierre MUTZENHARDT   </p> <p>N° d'enregistrement : 12067c</p>

N° d'identification :

**TITRE :**

**Effets indésirables des immunothérapies : incidence, prise en charge et impact sur la survie des patients dans un centre de lutte contre le cancer**

Thèse soutenue le 10 novembre 2021

Par Marie BOURGMAYER

**RESUME**

**Contexte :** Le développement des immunothérapies représente depuis quelques années maintenant une réelle révolution dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Ces traitements sont plutôt bien tolérés par les patients, mais leur développement apporte avec lui l'émergence d'un nouveau type de toxicité : les toxicités immuno-induites. Ces dernières représentent un challenge pour les médecins. En effet, il est important de mettre en place une prise en charge optimale pour éviter la suspension voire l'arrêt définitif de l'immunothérapie. La présence d'effets indésirables pourrait être le signe d'une meilleure réponse au traitement.

**Objectif :** L'objectif de cette étude était d'étudier le lien entre la survenue d'effets indésirables et la meilleure réponse au traitement ainsi que la survie sans progression et la survie globale des patients. L'objectif secondaire était d'étudier l'incidence des effets indésirables (selon le type ou le grade) et la prise en charge mise en place (demande d'avis spécialisé, traitement).

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle et monocentrique réalisée sur une période de deux ans (01/01/2019 au 31/12/2020) dans un centre de lutte contre le cancer, en recueillant les données cliniques au cours de la prise en charge des patients atteints de cancer et traités par immunothérapie, dans le respect de l'AMM. Les molécules étudiées étaient nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab, durvalumab et avelumab. Tous les patients ayant reçu au moins une cure au cours de la période étudiée étaient potentiellement éligibles à être inclus dans notre étude.

**Résultats :** Sur la période étudiée, 499 patients avaient reçu au moins une cure d'immunothérapie, dont 277 ont été inclus dans notre étude. Cette population était constituée de 72,6 % d'hommes et 27,4 % de femmes. La grande majorité des patients était traitée par nivolumab (55,6 %) ou pembrolizumab (34,3 %). Concernant les effets indésirables, 156 patients (56,3 %) ont présenté au moins un effet indésirable quel que soit le grade. Au total, ces 156 patients ont présenté 259 effets indésirables, en majorité cutanés (43,6 %) ou endocriniens (24,7 %).

Il y avait une différence significative ( $p < 0,001$ ) dans le taux de meilleure réponse chez les patients ayant présenté des effets indésirables et ceux qui n'en ont pas présenté. On mettait aussi en évidence une différence significative dans la survie sans progression (HR, 0,31; 95 % CI, 0,23-0,44;  $P < 0,001$ ) et la survie globale (HR, 0,27; 95 % CI, 0,16-0,46;  $P < 0,001$ ) chez les patients ayant présenté des effets indésirables et ceux qui n'en ont pas présenté.

**Conclusion :** Les toxicités immuno-induites présentées par les patients sont généralement légères et bien tolérées, cependant certaines peuvent être très importantes et entraîner l'arrêt du traitement. Nous avons mis en évidence dans notre étude un lien positif entre effet indésirable et réponse au traitement/survie des patients, c'est pourquoi il est impératif pour les prescripteurs de savoir prendre en charge ces toxicités de façon optimale.

**Mots clés :** immunothérapie, effet indésirable, cancer, thérapeutique

Co-directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr NICOLAS Nadège	Institut de cancérologie de Lorraine	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
Dr REPPEL Loïc	Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus, CHRU de Nancy	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales.

2 – Hygiène / Environnement professionnelle

**3 – Médicament**

4 – Alimentation / Nutrition.

5 – Biologie

6 – Pratique