



**HAL**  
open science

# L'immunothérapie en cancérologie : utilisation et effets indésirables de pembrolizumab et de nivolumab : données en vie réelle au CHR de Metz-Thionville

Claire Payot

► **To cite this version:**

Claire Payot. L'immunothérapie en cancérologie : utilisation et effets indésirables de pembrolizumab et de nivolumab : données en vie réelle au CHR de Metz-Thionville. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-04359472

**HAL Id: hal-04359472**

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04359472v1>

Submitted on 8 Jan 2025

**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>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

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

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 04 novembre 2019

**Par Claire Payot**

Née le 09 juin 1991

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

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

---

**L'IMMUNOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE : UTILISATION ET EFFETS  
INDESIRABLES DE PEMBROLIZUMAB ET DE NIVOLUMAB  
DONNEES EN VIE REELLE AU CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE METZ-THONVILLE**

---

Membres du Jury

Président : Professeur Jean Louis MERLIN – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directeur : Docteur Perrine BARTECKI-LANHER - Praticien Hospitalier

Juges : Professeur Antonin SCHMITT – Maître de Conférences des universités – Praticien hospitalier

Docteur Pascal ROHRBACH - Praticien Hospitalier



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

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

***Innovation pédagogique***

***Référente ADE***

***Référente dotation sur projet (DSP)***

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

***Filière Industrie***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

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

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

***PROFESSEURS EMERITES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK  
 Pierre DIXNEUF  
 Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Philippe MAINCENT  
 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  
 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

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

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

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

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

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	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 BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF <sup>✕</sup>	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT	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>

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<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 Pharmacie clinique

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 Anglais

✎ *En attente de nomination*

Ⓜ *Maître de conférences titulaire HDR*

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

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

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

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

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

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

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

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

# **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

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

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

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

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

« 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 Monsieur le Professeur Jean-Louis Merlin,***

Qui m'a fait l'honneur d'être mon président de jury et de codiriger ce travail. Je vous remercie pour l'enseignement universitaire que vous m'avez apporté sur les bancs de l'université. Veuillez trouver ici l'expression de mes très sincères remerciements.

### ***A Madame Perrine Bartecki-Lanher,***

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail. Ton aide précieuse et ton investissement ont su mener à bien ce projet. Je te remercie pour ta disponibilité et l'enseignement que tu m'as apporté durant ces années d'internat et tout au long de ce travail, je t'en suis sincèrement reconnaissante.

### ***A Monsieur le Professeur Antonin Schmitt,***

Qui m'a fait l'honneur de juger ce travail. Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

### ***A Monsieur Pascal Rohrbach,***

Qui a accepté de juger ce travail. Je te remercie pour ta gentillesse, ton savoir et ton accueil. Je suis très heureuse d'avoir pu travailler avec toi.

***A mes parents,***

Qui m'ont soutenue tout au long de cette longue scolarité. Je vous suis très reconnaissante des valeurs que vous m'avez inculquées et de l'amour dans lequel vous m'avez fait grandir. Je vous aime et j'espère que vous êtes fiers de moi.

***A Romain,***

Qui m'a supporté durant ces 5 dures dernières années. Merci pour ta patience et de m'avoir soutenue quand le moral n'y était plus. Tu sais déjà tout l'amour que j'ai pour toi, nous avons vécu de belles choses et notre vie peut maintenant décoller. J'ai hâte de vivre ces prochaines années à tes côtés.

***A ma sœur Laurence,***

Qui malgré la distance est toujours là. Tu me donnes des ailes quand tu crois en moi. Merci.

***A mon frère,***

Et sa bienveillance. On a grandi ensemble, cette réussite je te la dois aussi. On va pouvoir en escalader des murs maintenant, enfile ton baudrier !

***A ma belle-famille,***

Pour votre gentillesse et votre accueil.

***A mes amis,***

Qui n'ont jamais rien compris au cursus de pharmacie mais qui ont toujours été là pour me changer les idées. Je vous aime et je vous veux près de moi encore longtemps. A Fanny, Coralie, Julie, Sandrine, Diane, Amélie, Héléna, Manon, Fanny et tous les autres

***A mes co-internes,***

Qui m'ont donné les conseils avisés pour mener à bien ce travail. A Anne-Pauline, Faustine, Anne-Laure, Abdé, Cyrielle, Pauline, Elise, Gwendoline, Eric, Julie, Thomas et les autres. Merci Fabien de m'avoir boosté ces 6 derniers mois.

***A mes collègues de l'internat***

Lamya, Bernadette, Joseph, Jean François, Valérie, Pascaline, Cécilia et les autres.

## Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES .....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
I. Introduction.....	8
II. Les cancers ciblés par l’immunothérapie .....	10
1. Cancer bronchique .....	10
a) Epidémiologie .....	10
b) Etiologie et facteurs de risques .....	11
c) Histologie .....	11
d) Stratégies thérapeutiques pour la prise en charge du CBNPC .....	11
2. Rein.....	13
a) Epidémiologie .....	13
b) Etiologie et facteurs de risques .....	13
c) Histologie .....	13
d) Stratégies thérapeutiques .....	13
3. Tête et cou.....	14
a) Epidémiologie .....	14
b) Etiologie et facteurs de risques .....	14
c) Histologie .....	15
d) Stratégies thérapeutiques .....	15
4. Mélanome.....	15
a) Epidémiologie .....	15
b) Etiologie et facteurs de risques .....	16
c) Histologie .....	16
d) Stratégies thérapeutiques .....	16
5. Cancer de la vessie .....	17
a) Epidémiologie .....	17
b) Etiologies et facteurs de risques.....	17
c) Stratégies thérapeutiques .....	17
6. Lymphome de Hodgkin (LH) .....	18
a) Epidémiologie .....	18
b) Etiologie et facteurs de risques .....	18
c) Stratégies thérapeutiques .....	18
III. L’immunothérapie .....	19

1. Définition .....	19
2. Le système immunitaire .....	19
a) L'immunité innée .....	20
b) L'immunité secondaire .....	20
c) La tolérance immunologique - verrouillage de l'immunité (PD-1 et CTL-4).....	22
3. Historique de l'immunothérapie en cancérologie .....	24
a) L'immunothérapie non spécifique : interféron et interleukine.....	24
b) Les anticorps monoclonaux .....	24
c) Thérapie ciblée.....	24
4. Nivolumab.....	25
a) Statut réglementaire.....	25
b) Mécanisme d'action.....	25
c) Indications.....	25
d) Posologies .....	28
5. Pembrolizumab.....	29
a) Statut réglementaire.....	29
b) Mécanisme d'action.....	29
c) Indications.....	29
d) Posologies .....	30
6. Ipilimumab.....	31
a) Statut réglementaire.....	31
b) Mécanisme d'action.....	31
c) Indications.....	31
d) Posologies .....	32
IV. Effets indésirables .....	33
1. Effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles .....	33
a) Effets indésirables non spécifiques.....	33
b) Effets indésirables spécifiques.....	33
2. Grades des événements indésirables.....	34
3. Événements indésirables spécifiques de l'IT .....	35
a) Effets indésirables listés dans les RCP .....	35
b) Rapports de cas d'effets indésirables de l'immunothérapie .....	37
c) Prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie .....	40
V. Objectifs de ce travail .....	41
VI. Matériel et méthode .....	42

1.	Suivi des données en vie réelle .....	42
2.	Population : critères d'inclusion et d'exclusion.....	42
3.	Grille de recueil.....	43
4.	Retranscription et analyse des données .....	44
a)	Les effets indésirables.....	44
b)	Survie globale et sans progression .....	45
c)	Interruption de l'immunothérapie .....	45
d)	Comparaison – tests statistiques.....	45
VII.	Résultats .....	46
1.	Caractéristiques de la population retenue.....	46
a)	Caractéristiques de la population .....	46
b)	Traitements reçus – Posologies et place dans la stratégie thérapeutique .....	47
2.	Toxicités observées – Description des effets indésirables .....	51
a)	Répartition par types d'EI .....	51
b)	Grades des EI.....	53
c)	Description détaillée des EI .....	55
d)	Impact et gestion des effets indésirables .....	57
3.	Efficacité : Survie globale et survie sans progression.....	60
a)	Progression sous immunothérapie.....	60
b)	Survie globale (SG) et sans progression (SSP).....	60
4.	Devenir des patients après l'immunothérapie.....	65
a)	Interruption de l'immunothérapie .....	65
b)	Devenir à 6 mois des patients traités par immunothérapie.....	70
VIII.	Discussion .....	71
IX.	Conclusion .....	77
X.	Bibliographie.....	78
	ANNEXES .....	82
	<b>RESUME :</b> .....	1

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CHRMT : Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

DCI : Dénomination Commune Internationale

EI : Effet indésirable

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Virus du Papillome Humain

HTA : Hypertension Artérielle

IC : indice de confiance

IT : immunothérapie

INESS : Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux

LH : Lymphome de Hodgkin

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PD-1 : Programmed Death-1

PD-L1 : Programmed Death -1 Ligand

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

SG : Survie Globale

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

SSP : Survie Sans Progression

VADS : Voie aérodigestives supérieures

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Traitement de seconde ligne des CBNPC d'après S. Couraud et al (6).....	12
Figure 2 : Traitement de seconde ligne des CBNPC épidermoïdes d'après S. Couraud et al (6).....	12
Figure 3 : Schéma de la présentation des antigènes à la surface de la cellule présentatrice d'antigène, via l'immunité innée (flèches bleues) et l'immunité secondaire (flèches vertes). (18).....	19
Figure 4 : Reconnaissance des antigènes par les cellules T via le CMH (21).....	21
Figure 5 : Schéma des différents points de contrôle de l'immunité (22).....	22
Figure 6 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de check point PD-1 et PD-L1 (23) .....	23
Figure 7 : Synthèse des indications de nivolumab, pembrolizumab et ipilimumab au 09 octobre 2019 .....	27
Figure 8 : Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration de nivolumab en monothérapie (25).....	28
Figure 9 : Schéma de l'étude .....	43
Figure 10 : SG des patients traités par nivolumab pour un CBNPC (n=102) .....	60
Figure 11 : SSP des patients traités par nivolumab pour un CBNPC (n=102).....	61
Figure 12 : SG des patients traités par pembrolizumab pour un mélanome (n=11) .....	63
Figure 13 : SSP des patients traités par pembrolizumab pour un mélanome (n=11) .....	64
Figure 14 : Motif d'arrêt du nivolumab toutes indications confondues .....	66
Figure 15 : Motif d'arrêt du pembrolizumab.....	67

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire (2).....	10
Tableau II : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer rénal. (2) .....	13
Tableau III : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer des VADS (2) .....	14
Tableau IV : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un mélanome (2).....	15
Tableau V : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer de la vessie (2).....	17
Tableau VI : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (17) .....	18
Tableau VII : extrait de la classification CTCAE V5 (28) .....	34
Tableau VIII : Effets indésirables nécessitant de fortes doses de corticoïdes (25) .....	35
Tableau IX: Principes généraux de prise en charge des toxicités sous immunothérapie selon l'application mobile "manuel pratique en oncologie de Gustave Roussy" (38).....	40
Tableau X : Caractéristiques des patients par DCI.....	46
Tableau XI : Caractéristiques générales des patients traités pour un CBNPC et pour un mélanome.....	48
Tableau XII : Profil de tolérance des patients.....	51
Tableau XIII : Description et comparaison des effets indésirables par système d'organe selon l'immunothérapie administrée .....	52
Tableau XIV : Description et comparaison de la gravité des EI de nivolumab et pembrolizumab chez les patients traités par immunothérapie.....	53
Tableau XV : Description des effets indésirables observés chez 144 patients.....	54
Tableau XVI : Effets indésirables de nivolumab ayant conduit à une pause thérapeutique .....	57
Tableau XVII : Effets indésirables de pembrolizumab ayant conduit à une pause thérapeutique.....	59
Tableau XVIII : Progression sous immunothérapie.....	60

Tableau XIX : Survie sans progression et survie globale des patients de la cohorte par DCI et par localisation initiale .....	62
Tableau XX : Motif d'arrêt de nivolumab en fonction de l'indication .....	65
Tableau XXI : Motif d'arrêt de pembrolizumab en fonction de l'indication.....	66
Tableau XXII : Description des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du nivolumab, le grade de l'EI et la cure à laquelle l'EI est survenu .....	68
Tableau XXIII : Description des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du pembrolizumab, le grade de l'EI et la cure à laquelle l'EI est survenu .....	69
Tableau XXIV : Devenir à 6 mois des patients traités par immunothérapie .....	70

## I. Introduction

L'arrivée sur le marché de nouvelles molécules d'immunothérapie révolutionne la prise en charge de certains cancers. En effet les chimiothérapies conventionnelles, bien qu'efficaces pour de nombreux cancers, présentent de fortes toxicités pour les cellules saines. Ces immunothérapies, par leurs mécanismes d'action, présenteraient moins d'effets indésirables et une efficacité supérieure aux chimiothérapies conventionnelles. Cependant leurs prix élevés et le peu de recul sur leurs effets à moyen et long terme, posent la question de la pertinence et de la place de ces molécules dans la stratégie thérapeutique des cancers.

Dans un objectif d'amélioration des outils de suivi et d'évaluation des médicaments, Madame la Ministre de la Santé, Marisol Touraine, demandait dans un courrier datant du 27 juillet 2016 à ce que des investigations sur le suivi en vie réelle des médicaments soient réalisées.

Les données en vie réelle sont des données récoltées sans intervention sur les modalités usuelles de prises en charge des patients et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental. Elles sont recueillies en routine et reflètent donc la pratique courante. (1)

Le centre hospitalier régional de Metz-Thionville (CHRMT) s'étend sur plusieurs sites dont l'hôpital Bel Air à Thionville et l'hôpital Mercy à Metz. Ces deux sites disposent d'une unité centralisée de préparation de chimiothérapie. Cette unité prépare les traitements anticancéreux pour de nombreux services dont la pneumologie, la dermatologie, l'hématologie, la néphrologie et le service tête-cou.

L'objectif de ce travail est d'obtenir des données en vie réelle de l'utilisation de l'immunothérapie en cancérologie au CHRMT.

Dans un premier temps, nous rappellerons les cancers ciblés par l'immunothérapie, puis nous rappellerons des principes clés du système immunitaire, enfin nous décrirons les effets indésirables (EI) des chimiothérapies conventionnelles et de l'immunothérapie.

Dans un second temps, nous développerons les données de ce travail : nous décrirons la cohorte de patient sous immunothérapie sur les deux premières années de son utilisation au CHRMT, puis les effets indésirables (EI) survenus chez ces patients, ainsi que la prise en charge de ces EI ; enfin, nous décrirons la survie globale et sans progression de ces patients et pour terminer nous décrirons le devenir des patients post immunothérapie.

## II. Les cancers ciblés par l'immunothérapie

En France, en 2017, près de 400 000 nouveaux cancers ont été diagnostiqués. L'âge médian de diagnostic est 68 ans pour les hommes et 67 ans pour les femmes. Cette même année, 150 000 personnes sont mortes d'un cancer à l'âge médian de 73 ans pour les hommes et de 77 ans pour les femmes.

Cette incidence est en baisse depuis 2005 de 1,3 %, ainsi que le taux de mortalité.

En 2016, 163 millions d'euros ont été alloués à la recherche, et les hospitalisations liées aux cancers ont coûté 5,9 milliards d'euros.

### 1. Cancer bronchique

#### a) Epidémiologie

Le cancer pulmonaire est le troisième cancer le plus fréquent chez la femme et le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme.

Le cancer du poumon est un cancer à mauvais pronostic. La survie nette du cancer bronchique est de 46 % à 1 an, 22 % à 3 ans et 17 % à 5 ans. Elle varie selon le sexe. Elle est à 16 % à 5 ans chez l'homme contre 20 % chez la femme. (2)

Tableau I : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire (2)

	SURVIE OBSERVÉE ET NETTE (%) À 1, 3 ET 5 ANS SELON LE SEXE [IC À 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	44 [43-44]	45 [44-45]	19 [19-20]	21 [20-21]	14 [14-15]	16 [15-16]
Femme	50 [49-51]	51 [49-52]	25 [24-26]	26 [25-27]	19 [18-20]	20 [19-21]
Tous	45 [45-46]	46 [46-47]	21 [20-21]	22 [22-23]	15 [15-16]	17 [16-17]

## b) Etiologie et facteurs de risques

Le tabagisme est le principal facteur de risque des cancers broncho-pulmonaires (85 à 90%) qu'il soit passif ou actif. En France le tabagisme touche 32% de la population. (3) On retrouve en second lieu, les facteurs de risques environnementaux et professionnels liés à l'inhalation de substances cancérogènes (amiante principalement) (4)

## c) Histologie

On retrouve deux histologies dans le cancer du poumon :

- Le cancer bronchique à petites cellules
- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Il existe trois sous-types des CBNPC :

- L'adénocarcinome
- Le carcinome non épidermoïde
- Le carcinome à grandes cellules non différenciées, il s'agit d'une tumeur rare et elle ne sera pas abordée dans ce travail.

## d) Stratégies thérapeutiques pour la prise en charge du CBNPC

Le traitement du cancer bronchique de type épidermoïde au stade avancé consiste en une chimiothérapie systémique au stade IV (cytotoxique ou thérapies ciblées selon les mutations retrouvées) ou une radio-chimiothérapie concomitante au stade III. Le traitement de référence en première ligne repose sur l'association d'un sel de platine à une des molécules suivantes : bevacizumab (non épidermoïde), pemetrexed (non épidermoïde), gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou vinorelbine. Si la tumeur exprime PD-L1 à plus de 1%, le durvalumab est recommandé depuis début 2019.

Pour la seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé ou métastatique, en monothérapie, sont utilisés, selon l'histologie de la tumeur et le score de performance du patient : docétaxel, erlotinib, pemetrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïde) ; et l'immunothérapie : nivolumab, atezolizumab ou pembrolizumab (5).

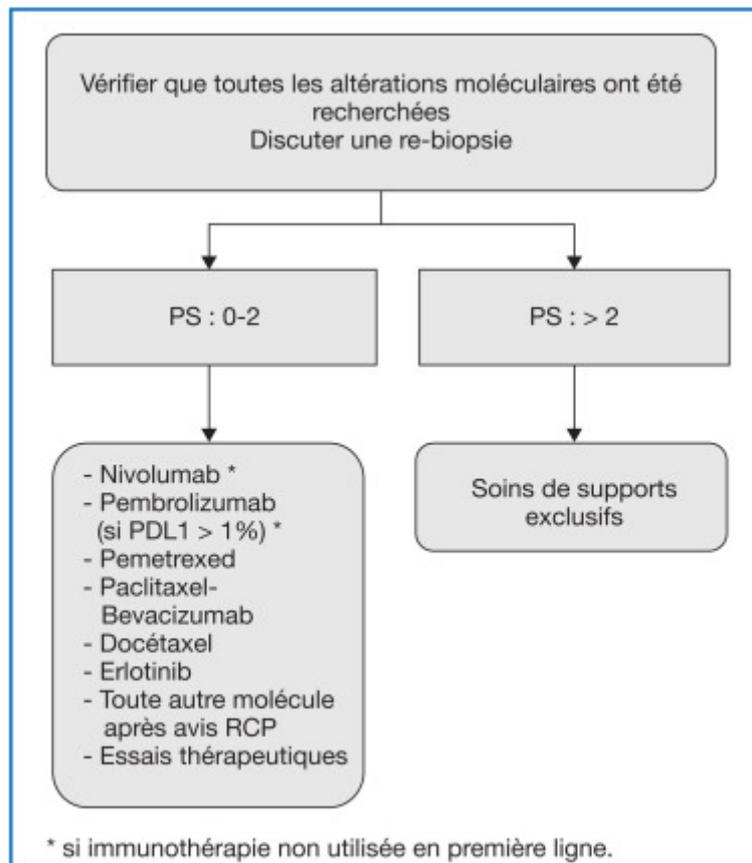


Figure 1 : Traitement de seconde ligne des CBNPC d'après S. Couraud et al (6)

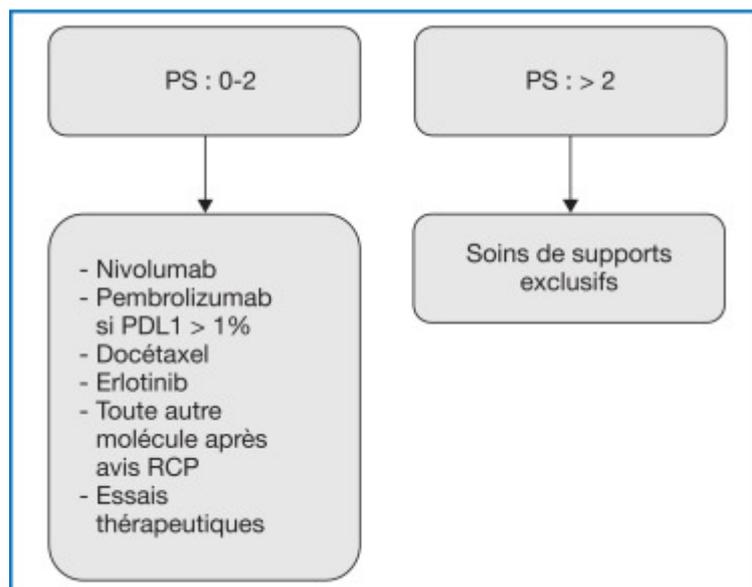


Figure 2 : Traitement de seconde ligne des CBNPC épidermoïdes d'après S. Couraud et al (6)

## 2. Rein

### a) Epidémiologie

Le cancer du rein est un cancer à meilleur pronostic. La survie nette du cancer du rein est de 84 % à 1 an, 76 % à 3 ans et 71 % à 5 ans. Elle varie peu selon le sexe. Elle est à 70 % à 5 ans chez l'homme contre 73 % chez la femme.

Tableau II : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer rénal. (2)

	SURVIE OBSERVÉE ET NETTE (%) À 1, 3 ET 5 ANS SELON LE SEXE [IC À 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	83 [82-84]	85 [84-86]	71 [70-72]	76 [75-78]	63 [62-64]	71 [69-73]
Femme	82 [81-84]	84 [83-85]	72 [71-74]	76 [74-78]	65 [63-67]	71 [69-73]
Tous	83 [82-83]	84 [84-85]	71 [70-72]	76 [75-77]	64 [63-65]	71 [70-72]

### b) Etiologie et facteurs de risques

Les facteurs de risque des cancers rénaux sont principalement : l'âge, le tabac, le surpoids. On retrouve aussi l'hypertension et l'insuffisance rénale chronique comme favorisant la survenue du cancer rénal. (7) (8) (9)

### c) Histologie

On retrouve parmi les carcinomes rénaux de nombreux sous types histologiques :

- Le carcinome à cellules claires (70%),
- Le carcinome papillaire (15%),
- Le carcinome chromophile (5%),
- Carcinome des canaux collecteurs de Bellini,
- De nombreux autres sous types rares.

### d) Stratégies thérapeutiques

Dans les cancers du rein, on retrouve une activation anormalement élevée de facteurs angiogéniques tel que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant le VEGF sont donc logiquement des molécules largement utilisées pour traiter le cancer du rein.

Les traitements de première ligne des patients en situation de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire dans le cancer du rein métastatique sont les ITK anti VEGF (sunitinib, pazopanib et cabozantinib) et l'association bevacizumab-interféron. En cas de mauvais pronostic, le temsirolimus est recommandé. Après échec de tyrosine kinase, nivolumab, éverolimus et axitinib sont recommandés en deuxième ligne. Sorafenib a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas d'échec à l'interféron ou à l'interleukine 2. (5) (10)

Nivolumab, ciblant le PD-1, montre un taux de réponse et une survie globale supérieure à everolimus post-TKI en seconde ligne. (11)

### 3. Tête et cou

Sous le terme « tête et cou » sont regroupés les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) c'est-à-dire : cavité orale, langue, oropharynx, nasopharynx et hypopharynx.

#### a) Epidémiologie

Les cancers des VADS ont une survie nette de 72 % à 1 an, 48 % à 3 ans et 39 % à 5 ans. Elle varie largement selon le sexe. Elle est à 34 % à 5 ans chez l'homme contre 49 % chez la femme. (2)

Tableau III : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer des VADS (2)

	SURVIE OBSERVÉE ET NETTE (%) À 1, 3 ET 5 ANS SELON LE SEXE [IC À 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	70 [69-71]	71 [70-72]	44 [43-45]	46 [45-48]	34 [33-35]	37 [35-38]
Femme	74 [73-76]	75 [74-77]	54 [52-56]	56 [54-59]	46 [44-48]	50 [47-52]
Tous	71 [70-72]	72 [71-73]	46 [45-47]	48 [47-49]	36 [35-37]	39 [38-40]

#### b) Etiologie et facteurs de risques

Les principaux facteurs de risques sont le tabac et l'alcool, mais l'on retrouve aussi un risque lié au virus du papillome humain (HPV). (12)

### c) Histologie

Le principal type histologique des cancers oto-rhino-laryngologiques (ORL) est le carcinome épidermoïde. On retrouve d'autres histologies plus rares telles que les tumeurs des glandes salivaires. (13)

### d) Stratégies thérapeutiques

En cas de progression suite à une chimiothérapie à base de sels de platine, chez des patients ayant un carcinome épidermoïde des VADS localement avancé ou métastatique, il est d'habitude d'administrer en monothérapie : docétaxel, méthotrexate ou cetuximab. L'immunothérapie a un service médical rendu (SMR) important par rapport à une monothérapie citée précédemment en seconde ligne. (14)

## 4. Mélanome

### a) Epidémiologie

L'incidence annuelle pour 100 000 des mélanomes cutanés était de 13,6 chez l'homme et 13,5 chez la femme. La survie nette du mélanome est de 98 % à 1 an, 92 % à 3 ans et 89 % à 5 ans. Elle varie selon le sexe. Elle est à 88 % à 5 ans chez l'homme contre 93 % chez la femme. (2)

Tableau IV : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un mélanome (2)

	SURVIE OBSERVÉE ET NETTE (%) À 1, 3 ET 5 ANS SELON LE SEXE [IC À 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	95 [94-96]	97 [97-98]	84 [83-85]	91 [90-92]	77 [75-78]	86 [85-88]
Femme	97 [97-98]	99 [98-99]	91 [90-91]	94 [93-95]	85 [84-86]	92 [90-93]
Tous	96 [96-97]	98 [98-98]	88 [87-88]	93 [92-93]	81 [80-82]	89 [88-90]

## b) Etiologie et facteurs de risques

Les facteurs de risques des mélanomes sont :

- L'exposition aux ultraviolets (soleil et artificiels)
- Les antécédents de coups de soleil durant l'enfance notamment
- Le phototype
- Les antécédents personnels ou familiaux
- Un nombre élevé de grains de beauté

## c) Histologie

Le mélanome est une tumeur maligne d'origine mélanocytaire.

Les différents sous types sont décrits dans la classification de Clark (15), cette classification permet aussi de définir le pronostic.

## d) Stratégies thérapeutiques

La prise en charge du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) dépend du statut mutationnel BRAF de la tumeur. L'immunothérapie a une place prédominante dans ce type de cancer.

En présence de mutation BRAF, le traitement de première ligne est l'association dabrafenib (inhibiteur de protéine kinase RAF)/ trametinib (inhibiteur de protéine kinase MEK) ou vemurafenib (inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF) /cometinib (inhibiteur de protéine kinase MEK). En deuxième ligne sont recommandés nivolumab et pembrolizumab. (16)

En l'absence de mutation, les recommandations pour la première ligne sont nivolumab et pembrolizumab. En première ligne, ipilimumab associé à nivolumab n'est plus proposé chez des patients en bon état général et porteur de peu de comorbidité. En seconde ligne, ipilimumab n'est plus recommandé après échec d'un anti-PD1.

## 5. Cancer de la vessie

### a) Epidémiologie

Le cancer de la vessie est un carcinome urothéliale dans 90 % des cas. La survie nette de ce carcinome est de 75 % à 1 an, 56 % à 3 ans et 49 % à 5 ans. Elle varie selon le sexe. Elle est à 55 % à 5 ans chez l'homme contre 49 % chez la femme. (2)

Tableau V : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un cancer de la vessie (2)

	SURVIE OBSERVÉE ET NETTE (%) À 1, 3 ET 5 ANS SELON LE SEXE [IC À 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	74 [73-75]	77 [76-78]	52 [51-53]	58 [57-59]	42 [41-43]	50 [49-52]
Femme	63 [61-65]	65 [63-67]	42 [40-45]	47 [45-50]	36 [34-38]	43 [40-46]
Tous	72 [71-73]	75 [74-75]	50 [49-51]	56 [55-57]	41 [40-42]	49 [48-50]

### b) Etiologies et facteurs de risques

L'âge et le tabagisme sont les deux principaux facteurs de risque du cancer de la vessie. On retrouve aussi l'exposition professionnelle aux produits chimiques comme potentiel facteur de risque.

### c) Stratégies thérapeutiques

L'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 21 février 2018 considère l'amélioration du service médical rendu à IV par rapport à la chimiothérapie. Pembrolizumab chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (deuxième et troisième ligne) présente un risque plus élevé de décès précoce, mais reste l'option à privilégier par rapport à la chimiothérapie.

## 6. Lymphome de Hodgkin (LH)

### a) Epidémiologie

Le LH est un cancer rare avec une incidence de 1/40 000 en Amérique du Nord et en Europe. La survie nette du lymphome de Hodgkin est 93 % à 1 an, 87 % à 3 ans et 85 % à 5 ans. Elle varie selon le sexe. Elle est à 83 % à 5 ans chez l'homme contre 88 % chez la femme. (17)

Tableau VI : Survie observée et nette en % à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC à 95 %] chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (17)

	SURVIE OBSERVÉE ET NETTE (%) À 1, 3 ET 5 ANS SELON LE SEXE [IC À 95 %]					
	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	92 [90-93]	93 [91-94]	85 [82-87]	86 [84-89]	80 [78-83]	83 [80-86]
Femme	93 [91-95]	93 [92-95]	88 [86-90]	89 [87-91]	86 [84-89]	89 [86-91]
Tous	92 [91-94]	93 [92-94]	86 [84-88]	87 [86-89]	83 [81-85]	85 [84-87]

### b) Etiologie et facteurs de risques

L'origine infectieuse du lymphome de Hodgkin est le principal facteur de risque : l'infection au virus Epstein-Barr ainsi que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Il existe aussi une prédisposition génétique ou liée aux facteurs environnementaux, en effet le risque est plus élevé chez les patients dont un parent au premier degré est atteint d'un lymphome de Hodgkin.

### c) Stratégies thérapeutiques

L'avis de la commission de transparence considère le SMR de nivolumab comme étant important dans le lymphome de Hodgkin mais l'amélioration du SMR (ASMR) faible. Pembrolizumab ou nivolumab sont un traitement de recours dans le LH classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour hiérarchiser ces traitements.

### III. L'immunothérapie

#### 1. Définition

L'immunothérapie anti-cancéreuse est une thérapie basée sur la stimulation du système immunitaire du patient contre ses cellules devenues cancéreuses. Les cellules cancéreuses inhibant le système immunitaire en le leurrant et l'épuisant, cette thérapie permet de stopper cette inhibition.

#### 2. Le système immunitaire

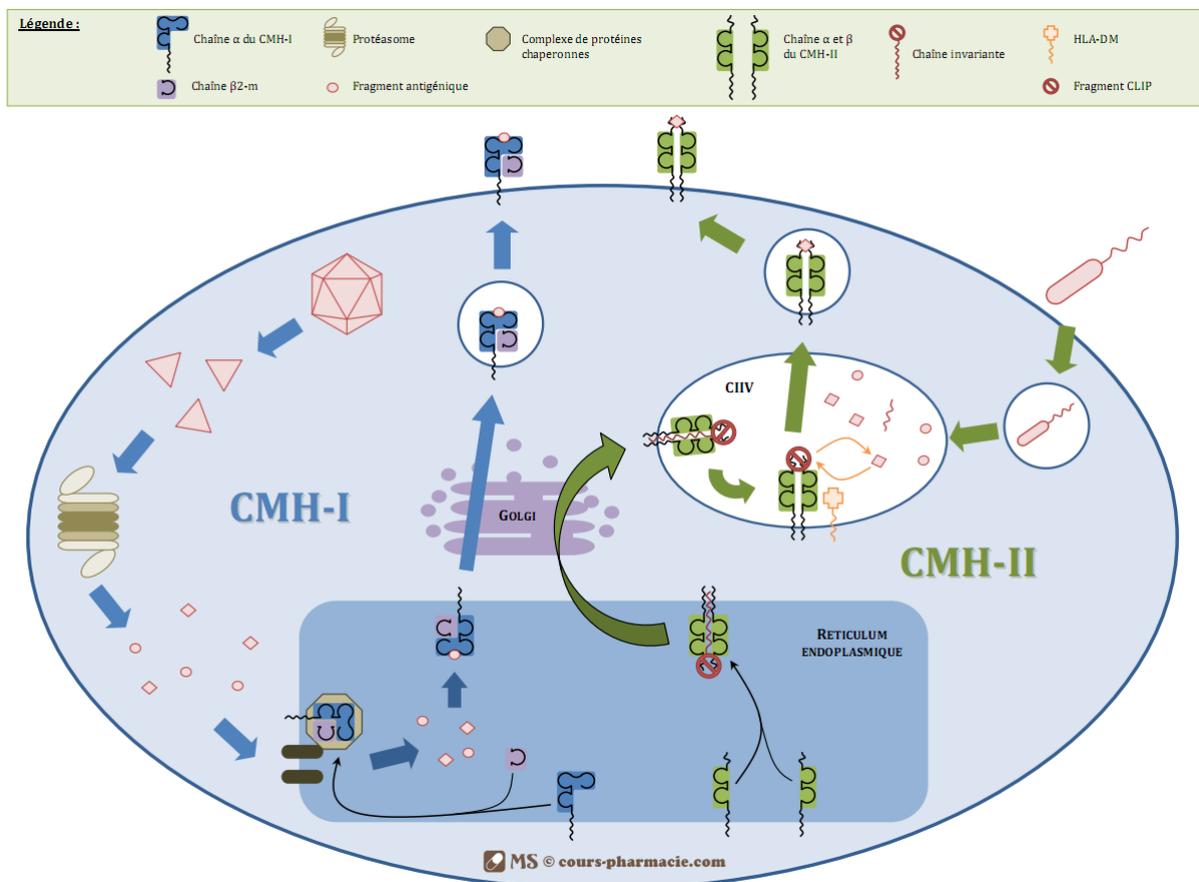


Figure 3 : Schéma de la présentation des antigènes à la surface de la cellule présentatrice d'antigène, via l'immunité innée (flèches bleues) et l'immunité secondaire (flèches vertes). (18)

### a) L'immunité innée

L'immunité innée est l'immunité de premier recours, celle qui se met en place en premier pour protéger l'organisme le temps que l'immunité secondaire soit stimulée. Elle n'est pas spécifique. Toutes les cellules nucléées de l'organisme peuvent agir dans l'immunité innée.

Lorsqu'un pathogène pénètre dans une cellule, elle le détruit via ses protosomes. Le pathogène est décomposé en peptides, qui pénètrent alors dans le réticulum endoplasmique (RE) de la cellule. Dans le RE, est synthétisé le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (MHC-I). Lorsqu'un peptide se fixe sur le MHC I, il quitte le RE via un endosome jusqu'à la surface de la cellule. La cellule présente alors à sa surface les antigènes du pathogène et va alors les présenter aux lymphocytes T killer via deux récepteurs : le T Cell Receptor (TCR) et le CD8+. Cette activation des récepteurs va conduire à la mort de cette cellule contaminée ou de la cellule cancéreuse.

L'immunité innée ne suffit pas à stopper la propagation du cancer. Dans les tumeurs, les infiltrations lymphocytaires sont nombreuses, cependant, la chronicité de la tumeur qui ne cesse de croître, épuise les lymphocytes de l'immunité innée. Ce mécanisme est appelé l'épuisement lymphocytaire.

### b) L'immunité secondaire

L'immunité innée s'étant épuisée, l'immunité secondaire doit intervenir. Pour cela, il est nécessaire d'avoir de nombreux antigènes spécifiques, pour que les cellules dendritiques puissent les présenter dans le thymus. Donc, plus une tumeur à un taux de néo antigènes élevé, plus forte sera la réponse immunitaire secondaire. C'est notamment le cas pour les cancers rénaux, des VADS et du poumon. (19) (20)

Parmi les cellules de l'immunité secondaire on retrouve les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), telles que :

- Les Cellules Dendritiques (CD)
- Les macrophages
- Les lymphocytes B

Les CPA phagocytent les pathogènes via des phagosomes [Figure 3]. Ce phagosome se fusionne à un lysosome qui permet la destruction du pathogène en peptide. Dans le RE, le MCH de classe 2 (MCH-II) se forme puis est verrouillé. Il est ensuite transporté via un endosome où il se libère de son verrou puis se fusionne à l'endosome contenant les peptides du pathogène détruit. Les peptides s'attachent à la surface du MCH-II. L'endosome est ensuite libéré et le MCH-II se retrouve à la surface de la cellule et présente l'antigène. La CPA présente donc à sa surface des fragments d'antigènes via le CMH-II ; et va ensuite les présenter aux LT helper (CD4+) via deux récepteurs : le TCR et le CD4 du LT. Cette liaison active le LT et donc la réponse humorale.

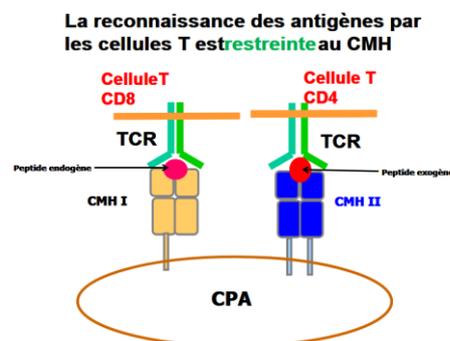


Figure 4 : Reconnaissance des antigènes par les cellules T via le CMH (21)

Pourtant, l'immunité secondaire ne suffit pas à contrôler la tumeur car la tumeur croît trop vite et dupe le système immunitaire via des points de contrôle de l'immunité.

c) La tolérance immunologique - verrouillage de l'immunité (PD-1 et CTL-4)

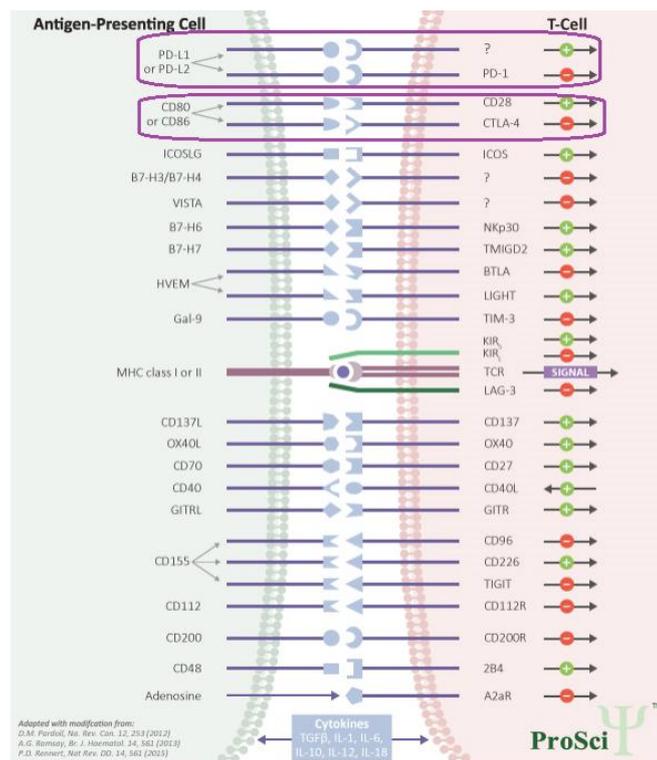


Figure 5 : Schéma des différents points de contrôle de l'immunité (22)

Il existe de nombreux points de contrôle de l'immunité. Les deux qui nous intéressent pour ce travail sont les points de contrôle « Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 » (CTLA-4) et Programmed Death-1 (PD-1).

La CD active le LT par liaison de son récepteur CMH-II au TCR du LT, mais en parallèle, le CD80 de la cellule dendritique se lie au récepteur CTLA4 du LT et le réprime. Il en est de même pour le PD-L1 de la cellule dendritique qui se lie au récepteur PD-1 et le réprime. Donc pour que le LT soit activé il faut que les liaisons CMH-II-TCR soient plus nombreuses que les liaisons CD80-CTLA4 ou PD-L1-PD1. Il existe une deuxième possibilité, qui est d'inhiber ces liaisons grâce aux anti PD-L1 (inhibe le ligand), aux anti PD-1 (inhibe le récepteur) et aux anti CTLA-4.

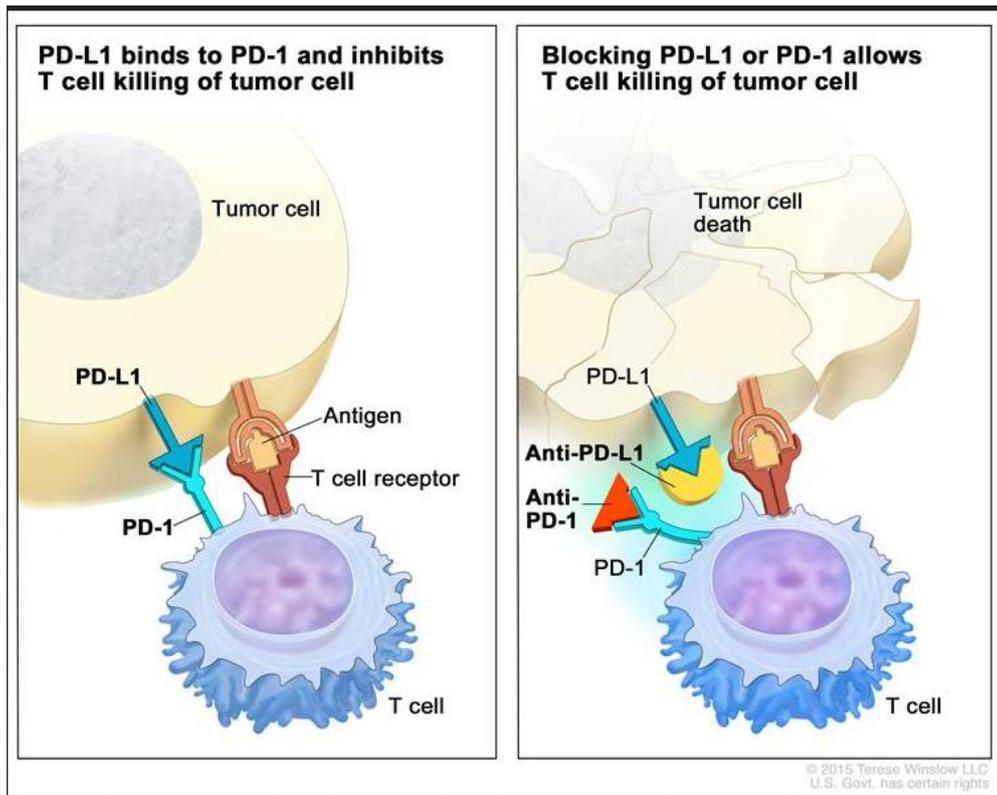


Figure 6 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de check point PD-1 et PD-L1 (23)

### 3. Historique de l'immunothérapie en cancérologie

#### a) L'immunothérapie non spécifique : interféron et interleukine

L'immunothérapie dans le traitement du cancer n'est pas une nouveauté, depuis les années 1980, les cytokines sont utilisées dans le traitement de certains cancers, dont le cancer du rein. Les cytokines régulent les cellules du système immunitaire et les cellules impliquées dans les réactions immunitaires (macrophage et lymphocytes). Cependant ces molécules ne sont pas spécifiques et entraînent de ce fait, de nombreux effets indésirables, ce qui a rapidement limité leur utilisation. (10)

#### b) Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont apparus il y a une trentaine d'années. Ils sont à l'origine de la thérapie ciblée. En effet, les anticorps sont des molécules qui sont naturellement produites par le système immunitaire et qui ciblent un antigène qui peut être soit une hormone, un facteur de croissance, une interleukine ou d'autres molécules ayant un rôle essentiel dans la cellule. Les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie sont donc développés pour être spécifiques d'une cible et bloqueront la croissance tumorale. On retrouve par exemple le trastuzumab, qui cible le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), notamment exprimé à la surface des tumeurs primitives du sein.

#### c) Thérapie ciblée

Les cellules cancéreuses prolifèrent car elles reçoivent des messages de prolifération ou parce qu'elles ne reçoivent plus les messages de mort cellulaire. Ces messages sont transmis grâce à des ligands (facteurs de croissance, hormones, anticorps ou autres substances biochimiques) qui se fixent sur des récepteurs membranaires. Les thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs des tyrosines kinases, qui bloquent la transduction des signaux de prolifération. Pour ce faire, les anticorps monoclonaux se fixent au ligand ou au récepteur du ligand pour inhiber le signal au niveau du récepteur membranaire extracellulaire ; les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont une action intracellulaire. Ces thérapeutiques agissent spécifiquement au niveau des cellules cancéreuses, cependant avant d'initier un traitement il est indispensable de vérifier la présence de ces marqueurs spécifiques sur les cellules cancéreuses.

## 4. Nivolumab

### a) Statut réglementaire

Opdivo® est une molécule onéreuse inscrite sur la liste en sus de la prise en charge selon certaines indications. Le tarif de remboursement du flacon de dix milligrammes était de 1 347 € toutes taxes incluses (TTC) le 27 décembre 2016 et de 1 033 € TTC le 24 avril 2019.

Opdivo® était disponible en flacon de 40 milligrammes et de 100 milligrammes, depuis avril 2019, il est disponible en flacon de 240 milligrammes. (24)

### b) Mécanisme d'action

Nivolumab est un anticorps monoclonal obtenu à partir des cellules d'ovaires de hamster chinois par recombinaison de l'ADN. Sa classe ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) est L01XC17, c'est un antinéoplasique.

Le nivolumab est une immunoglobuline humaine G4 (IgG4) (HuMAb), qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1, régulateur négatif de l'activité des lymphocytes T, est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des lymphocytes T. Les ligands PD-L1 et PD-L2 sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène, ils peuvent aussi être exprimés par les cellules de la tumeur ou des autres cellules du microenvironnement de la tumeur. L'engagement de PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2 inhibent la prolifération des lymphocytes T et la sécrétion de cytokines.

Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, en bloquant la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2. (25)

### c) Indications

Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge en sus par l'assurance maladie sont, pour l'Opdivo® : (Figure 7)

- monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome** avancé (non résecable ou métastatique) ;

- en association à l'ipilimumab, en première ligne de traitement du **mélanome** au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent ;
- traitement adjuvant en monothérapie du **mélanome** chez l'adulte avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique et ayant subi une résection complète ;
- traitement des patients adultes atteints **d'un cancer bronchique non-à-petites cellules** (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ;
- traitement des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules** de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1).
- en monothérapie pour le traitement du cancer du **rein** à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF
- monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des **voies aérodigestives supérieures** en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ;

Les indications ayant obtenu une AMM mais non inscrites sur la liste en sus pour l'Opdivo® sont :

- en association à l'ipilimumab, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du carcinome à cellules rénales avancé de l'adulte, de pronostic intermédiaire/défavorable.
- Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire chez l'adulte après une greffe de cellules souches autologues et un traitement par brentuximab vedotin.
- Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique en monothérapie chez l'adulte, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. (24)

Localisation	Première ligne	Deuxième ligne
Mélanome stade III ou IV	<p>(P) [N] Après résection ou non résectable (P) Après résection</p> <p>(N) [I] ECOG 0-1, BRAF négatif, Abs méta cérébral, Réanimation disponible (I) Non résectable</p>	(P)
CBNPC avancé ou métastatique	<p>(P) [N] Métastatique Associé à carboplatine et paclitaxel ou nab paclitaxel (P) PDL1 ≥ 50%, EGFR négatifs, ALK négatifs</p> <p>(P) [N] EGFR négatifs, ALK négatifs Associé à pemetrexed et sels de platine (P) Si échec anti EGFR ou anti ALK et PDL1 ≥ 1%</p>	(P)
- Épidermoïde	(N) [I] Pronostic intermédiaire à défavorable (P) Associé à axitinib	(N) [N] Après anti VEGF
- Non épidermoïde	(N) [I] (P) Associé à axitinib	(N) [N] Après sels de platine (P) Après sels de platine PDL1 ≥ 50%
Rein stade avancé cellules claires	(N) [I] (P) Associé à axitinib	(N) [N] Après sels de platine (P) Après sels de platine PDL1 ≥ 50%
VADS carcinome épidermoïde	(N) [I] (P) Associé à axitinib	(N) [N] Après sels de platine (P) Après sels de platine PDL1 ≥ 50%
LH en rechute ou réfractaire après greffe de CSA	(P) [N] Sels de platine contre indiqués PDL1 ≥ 10%	(N) [N] Après brentuximab vedotin (P) Après brentuximab vedotin
Carcinome urothélial avancé ou métastatique	(P) [N] [I] Association NIVOLUMAB-IPILIMUMAB (P) PEMBROLIZUMAB (I) IPILIMUMAB	(N) [N] Après sels de platine Non résectable (P) Après sels de platine (P) Inscrit sur la liste en sus (I) Inscrit sur la liste en sus (N) Non inscrit sur la liste en sus

Figure 7 : Synthèse des indications de nivolumab, pembrolizumab et ipilimumab au 09 octobre 2019

#### d) Posologies

Avant mai 2018, la posologie recommandée de nivolumab était de 3 mg/kg dans toutes les indications. Depuis mai 2018, le nivolumab s'administre à doses fixes de 240 mg toutes les 2 semaines pour la plupart des indications ou 480 mg toutes les 4 semaines dans le mélanome et le carcinome à cellules rénales. (Figure 8) Lorsqu'il est utilisé en traitement adjuvant du mélanome, la posologie est toujours de 3mg/kg.

<b>Indication*</b>	<b>Dose recommandée et temps de perfusion</b>
Mélanome	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Carcinome à Cellules Rénale	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Lymphome de Hodgkin classique	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Cancer Épidermoïde de la Tête et du Cou	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Carcinome Urothélial	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes

Figure 8 : Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration de nivolumab en monothérapie (25)

## 5. Pembrolizumab

### a) Statut réglementaire

Keytruda® est aussi une molécule onéreuse inscrite en sus de la prise en charge selon certaines indications.

Le tarif de remboursement du flacon de 100 milligrammes est de 2 683 € au 14 décembre 2017. (24) (26)

### b) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de Keytruda® est le même que Opdivo® décrit précédemment.

### c) Indications

Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge en sus par l'assurance maladie pour Keytruda® sont (Figure 7) :

- en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 50$  %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ;
- traitement des patients adultes atteints d'un cancer **bronchique non à petites cellules** localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ayant préalablement reçu un traitement autorisé pour ces mutations;
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome** avancé (non résecable ou métastatique).

Les indications de l'AMM mais non inscrites sur la liste en sus pour le KEYTRUDA® sont :

- Le **mélanome** de stade III avec atteinte ganglionnaire, traitement adjuvant en monothérapie chez les patients adultes ayant eu une résection complète.
- **CBNPC non épidermoïde**, métastatique de l'adulte, ALK et EGFR non mutés, en première ligne, en association au pemetrexed et à un sel de platine.
- **CBNPC épidermoïde** métastatique en première ligne chez l'adulte en association au carboplatine et au paclitaxel/nab-paclitaxel.
- **CBNPC** métastatique en première ligne, traitement en monothérapie (24)

#### d) Posologies

La dose recommandée de Keytruda® en monothérapie est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

## 6. Ipilimumab

### a) Statut réglementaire

Yervoy® est aussi une molécule onéreuse. Le tarif de remboursement du flacon de 40 millilitres est de 11 721 € TTC. (24)

### b) Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T.

L'ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale.

L'ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intratumoral cellules T effectrices/cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales. (27)

### c) Indications

Les indications de l'AMM pour Yervoy® sont :

- en **association à nivolumab**, en **première ligne** chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur **est B-RAF non muté**, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. Il s'agit de la seule indication inscrite sur la liste en sus.
- traitement des patients adultes atteints de **mélanome avancé** (non résecable ou métastatique)
- **Carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de pronostic intermédiaire/défavorable, en **première ligne**, en **association au nivolumab**.

d) Posologies

La posologie recommandée en association à nivolumab est de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cures.

## IV. Effets indésirables

### 1. Effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles

#### a) Effets indésirables non spécifiques

Ces effets indésirables sont dits non spécifiques car ils sont communs à de nombreux anticancéreux.

Parmi les effets indésirables non spécifiques les plus fréquents des anticancéreux, on retrouve : des syndromes de lyse tumorale, des toxicités digestives, des toxicités hématologiques, des toxicités au niveau des muqueuses (mucites), des alopecies, des réactions allergiques, des toxicités cardiovasculaires, des toxicités cutanées, des néphrotoxicités et des neurotoxicités.

#### b) Effets indésirables spécifiques

Ces effets sont spécifiques d'une classe d'anticancéreux ou d'une molécule. On observe notamment :

- Des thrombopénies chez les patients traités par gemcitabine, oxaliplatine, bortezomib ou témozolomide ;
- Des mucites chez les patients traités par 5-fluorouracile en perfusion IV, epirubicine, docetaxel, melphalan ;
- Une alopecie chez les patients traités par docétaxel, paclitaxel, irinotecan, vinorelbine, topotecan ;
- Une atteinte des ongles chez les patients traités par docetaxel ;
- Un syndrome mains-pieds chez les patients traités par fluorouracile en continue, docetaxel, doxorubicine liposomale ;
- Des éruptions cutanées chez les patients traités par erlotinib, pemetrexed ;
- Une photosensibilisation chez les patients traités par fluorouracile, cetuximab, dacarbazine ;
- Une toxicité rénale chez les patients traités par cisplatine, bevacizumab, capecitabine, raltitrexed, fludarabine, lenalidomide ;

- Une toxicité vésicale chez les patients traités par cyclophosphamide à hautes doses et ifosfamide ;
- Des toxicités neurologiques pour les patients traités par fluorouracile, cytarabine, methotrexate, vinca-alcaloïdes, cisplatine, oxaliplatine, thalidomide ;
- Des toxicités pulmonaires chez les patients traités par cetuximab, panitumumab ;
- Des acouphènes chez les patients traités par des sels de platine.

## 2. Grades des événements indésirables

Ces effets indésirables peuvent être classés selon leur gravité. La classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 5.0 publiée en novembre 2017 [annexe 1] range les EI en 5 grades détaillés ci-dessous : (28)

- Grade 1 : symptômes légers ou asymptomatiques, cliniques, ne nécessitant pas d'intervention
- Grade 2 : symptomatologie modérée, nécessitant une intervention locale ou non invasive, ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne.
- Grade 3 : symptômes sévères ou médicalement significatifs ne mettant pas en jeu le pronostic vital, mais entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ; ne permettant plus de réaliser les activités de la vie quotidienne.
- Grades 4 : mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une intervention urgente.
- Grade 5 : décès

Pour chaque catégorie d'événements indésirables définis, les symptômes relatifs à chaque grade sont décrits.

Tableau VII : extrait de la classification CTCAE V5 (28)

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					

### 3. Evénements indésirables spécifiques de l'IT

#### a) Effets indésirables listés dans les RCP

##### **Nivolumab**

Certains effets indésirables nécessitent l'arrêt définitif de l'immunothérapie ou nécessitent une corticothérapie à haute dose pour limiter leur toxicité. La corticothérapie à haute dose consiste à administrer 40 milligrammes de prednisone par jour. On retrouve, cités dans les RCP, les effets indésirables immunologiques suivants :

Tableau VIII : Effets indésirables nécessitant de fortes doses de corticoïdes (25)

<b>Effets indésirables</b>	<b>Nécessitant un arrêt définitif</b>	<b>Nécessitant une corticothérapie haute dose</b>
<i>La fréquence est basée sur le nombre de patients qui ont présenté l'effet indésirable d'origine immunologique</i>		
<b>Pneumopathie inflammatoire</b>	1,2 %	69 %
<b>Colite</b>	0,8 %	15 %
<b>Hépatite</b>	1,0 %	21 %
<b>Néphrite</b>	0,3 %	27 %
<b>Endocrinopathie</b>	0,1 %	7 %
<b>Peau</b>	0,3 %	4 %
<b>Hypersensibilité et réaction à la perfusion</b>	0,2 %	20 %

D'autres effets ne nécessitent pas l'arrêt ou un traitement par corticoïdes. On retrouve, par système : (25)

- Infections : des voies aériennes supérieures, pneumonie, bronchite ;
- Hématologie : neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie ;
- Système immunitaire : hypersensibilité, réaction liée à la perfusion, rejet de greffe, réaction anaphylactique ;
- Endocrinologie : dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, diabète, acidocétose diabétique ;
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : perte d'appétit, perte de poids ;
- Affection hépatobiliaire : hépatite, cholestase ;

- Affection du système nerveux : neuropathie, céphalée, vertige, syndrome de Guillain-Barré ;
- Affection oculaire : sécheresse, uvéite, vision trouble ;
- Cardiologie : tachycardie, arythmie, hypertension artérielle (HTA)
- Respiratoire : pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux ;
- Affection gastro-intestinale : diarrhée, nausée, colite, vomissement, constipation, sécheresse buccale, gastrite, ulcère duodénale ;
- Affections de la peau et des tissus mous : éruption cutanée, prurit, vitiligo, sécheresse cutanée, érythème, alopecie, psoriasis, syndrome de Stevens-Johnson ;
- Affection musculo-squelettique : douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, arthrite, myopathie, myosite, rhabdomyolyse ;
- Affection du rein : insuffisance rénale ;
- Lié à l'administration : fatigue, fièvre, œdème, douleur thoracique ;
- Biologique : augmentation des enzymes hépatiques, hypocalcémie, augmentation de la créatinine, hyperglycémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie.

### **Pembrolizumab**

On retrouve dans les RCP du pembrolizumab, les effets indésirables suivants, par système :  
(29)

- Infections : pneumonie ;
- Hématologie : anémie, thrombopénie, neutropénie, lymphopénie, purpura thrombopénique immunologique ;
- Lié au système immunitaire : réaction liée à la perfusion, rejet de greffe, sarcoïdose ;
- Endocrinologie : dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne ;
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : perte d'appétit, diabète ;
- Affection psychiatrique : insomnie ;
- Affection du système nerveux : neuropathie périphérique, céphalée, dysgueusie, épilepsie, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique ;
- Affection oculaire : sécheresse oculaire, uvéite ;
- Cardiologie : péricardite, myocardite, HTA ;

- Respiratoire : pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux ;
- Affection gastro-intestinale : diarrhée, nausée, colite, vomissement, constipation, douleur abdominale, sécheresse buccale, gastrite, ulcère duodénale ;
- Affection hépatobiliaires : hépatite ;
- Affections de la peau et des tissus mous : éruption cutanée, prurit, vitiligo, sécheresse cutanée, érythème, alopecie, psoriasis, eczéma, papule, dermatite acnéiforme, modification de la couleur des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson ;
- Affection musculo-squelettique : douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, arthrite, myosite ;
- Affection du rein : néphrite ;
- Lié à l'administration : fatigue, fièvre, œdème, syndrome pseudo-grippal, asthénie
- Biologique : augmentation des enzymes hépatiques, hypocalcémie, augmentation de la créatinine ;

## b) Rapports de cas d'effets indésirables de l'immunothérapie

### Neurotoxicité

C. Pinard décrit un cas de syndrome myasthénique sous nivolumab survenu rapidement après la seconde injection au CHU de Rouen (30).

O. Deschamps décrit un cas de paresthésie des extrémités à la troisième injection de pembrolizumab. S'en suit une faiblesse musculaire. Ces symptômes ont régressé en trois mois après l'arrêt de pembrolizumab et l'ajout de prednisone et d'immunoglobulines en intra veineuse. (31)

### **Toxicité cutanée**

C.-S. Laurent décrit au Centre Hospitalier Bretagne Sud, un cas de sclérose cutanée diffuse, entraînant un handicap fonctionnel majeur, apparu 6 mois après l'arrêt de nivolumab sans autre étiologie plus plausible. Il a reçu de la prednisone à 1 mg/kg/jour permettant une légère régression. Le patient est décédé 3 mois plus tard suite à une progression tumorale, ne permettant pas de connaître la progression de la sclérose.

Au sein du groupe de cancérologie cutanée de la société française de dermatologie, A. Charlet décrit la survenue de 6 cas de pemphigoïde bulleuse (2 sous pembrolizumab, 2 sous nivolumab, 1 sous ipilimumab et 1 sous atezolizumab) survenue uniquement chez des hommes (69,8 ans [58-89]). (32)

### **Cardiotoxicité**

Le centre de pharmacovigilance de Marseille a analysé les cas de pharmacovigilances concernant pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab et a constaté dix cas de cardiomyopathie. Deux patients étaient traités par pembrolizumab, huit par nivolumab et deux patients parmi ces dix recevaient de l'ipilimumab en association. Ces patients recevaient de l'immunothérapie pour un mélanome (5 patients), pour un cancer pulmonaire non à petite cellule (4 patients) et pour une maladie de Hodgkin (1 patient). (33)

### **Néphrotoxicité**

Une étude de cohorte en vie réelle de 239 patients, traités par nivolumab et pembrolizumab pour un mélanome métastatique, a été réalisée à Marseille par C. Stein. Elle décrit 41 patients présentant (17%) une insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une dialyse ; pour 4 d'entre eux (1,7%), il s'agissait d'une néphrite interstitielle aiguë. (34)

### **Toxicité endocrinologique**

Un cas d'hyperthyroïdie de grade 2 sur thyroïdite auto-immune à anticorps anti-thyroperoxydase a été recensé chez une patiente traitée par pembrolizumab à 2mg/kg pour un mélanome métastatique. L'EI est survenu à la troisième cure. (35)

M-L. Gauci et M. Clerc décrivent la survenue d'un diabète de type 1, révélé par une acidocétose, induit par nivolumab. Il s'agit d'une dame de 80 ans et d'un homme de 73 ans, tous les deux traités par nivolumab à la posologie de 3mg/kg toutes les deux semaines, pour un mélanome métastatique muté BRAF. Le coma est survenu vingt jours après la troisième injection pour la femme et à 6 semaines de traitement pour le monsieur (soit 3 cures). Le traitement a été poursuivi chez le monsieur suite à une réponse thérapeutique à l'anti PD-1. (36) (37)

c) Prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie

Tableau IX: Principes généraux de prise en charge des toxicités sous immunothérapie selon l'application mobile "manuel pratique en oncologie de Gustave Roussy" (38)

Sévérité - Grade CTCAE	Lieu de prise en charge	Corticothérapie	Autres thérapeutiques immunosuppressives	Attitude recommandée pour l'immunothérapie concernée
<b>1</b>	Ambulatoire	Non recommandée	Non recommandée	Poursuivre
<b>2</b>	Ambulatoire	Locale (topique ou budesonide) ou systémique 0,5-1 mg/kg/jour selon l'organe impliqué	Non recommandée	Suspendre temporairement**
<b>3</b>	Hospitalisation	corticothérapie systémique 1-2 mg/kg/jour pendant 3 jours puis réduire à 1 mg/kg /jour	A considérer en l'absence d'amélioration des symptômes après 3 à 5 jours de corticothérapie	Suspendre et discuter la reprise selon la balance bénéfice/risque et l'avis du patient
<b>4</b>	Hospitalisation, discuter une unité de soins intensifs	corticothérapie systémique IV : méthylprednisolone 2 mg/kg/jour pendant 3 jours puis réduire à 1 mg/kg/jour	A considérer en l'absence d'amélioration des symptômes après 3 à 5 jours de corticothérapie	Arrêt définitif

\*\*en dehors des atteintes cutanées ou endocriniennes où l'immunothérapie peut être maintenue

La prise en charge des effets indésirables dépend de leur grade CTCAE par corticothérapie locale ou systémique qui peut être associée à d'autres thérapeutiques immunosuppressives pour les grades 3 et 4. L'arrêt de la corticothérapie, après résolution de l'EI ou sa stabilisation au grade 1, se fera de façon progressive sur une période d'au moins un mois. En cas de diminution trop rapide, il peut y avoir une rechute ou une aggravation de l'EI. L'arrêt définitif de l'immunothérapie n'est envisagé que pour les EI de grades 3 récurrent ou de grade 4 ; concernant les effets de grade 2, l'immunothérapie peut être arrêtée si l'EI n'est pas résolutif en 3 mois malgré la prise en charge de cet effet. Pour le grade 1, voire 2 dans certains cas, l'immunothérapie est poursuivie. [Tableau IX]

## V. Objectifs de ce travail

L'objectif de ce travail est d'obtenir des données en vie réelle de l'utilisation de l'immunothérapie en cancérologie au CHRMT. Nous décrivons d'abord la cohorte de patients sous immunothérapie sur les deux premières années de son utilisation au CHRMT, puis les effets indésirables (EI) survenus chez ces patients ainsi, que la prise en charge de ces EI ; enfin, nous décrivons la survie globale et sans progression de ces patients et pour terminer nous décrivons le devenir des patients post immunothérapie.

## VI. Matériel et méthode

### 1. Suivi des données en vie réelle

Dans ce travail, les données sont récoltées à partir des dossiers informatiques des patients traités au CHRMT. Ces données sont collectées dans le cadre de procédures de pharmacovigilance puisqu'elles mettent en avant les événements indésirables survenus lors de l'utilisation de l'immunothérapie.

D'un point de vue réglementaire, le résumé de ce travail de recherche a été déposé sur la plateforme de l'institut national des données de santé. (39)

Ce travail permet de compléter les données des essais cliniques ayant permis l'obtention des AMM, mais en aucun cas de s'y substituer.

### 2. Population : critères d'inclusion et d'exclusion

Pour cette étude observationnelle rétrospective, tous les patients ayant reçu leur première cure d'immunothérapie anticancéreuse entre le premier juin 2016 et le 31 mai 2018 au CHRMT (sur les sites de Metz et de Thionville) ont été inclus. La liste des patients est extraite du logiciel Chimio™ de Computer Engineering® via une requête statistique : extraction des C1J1 (cure 1 jour 1) qui ont eu lieu entre le 1<sup>er</sup> juin 2016 et le 31 mai 2018, pour nivolumab et pembrolizumab.

Le suivi s'étend jusqu'à 6 mois après la dernière cure reçue et au plus tard jusqu'au 31 décembre 2018, pour les patients étant toujours traités après le 31 mai 2018. [Figure 8]

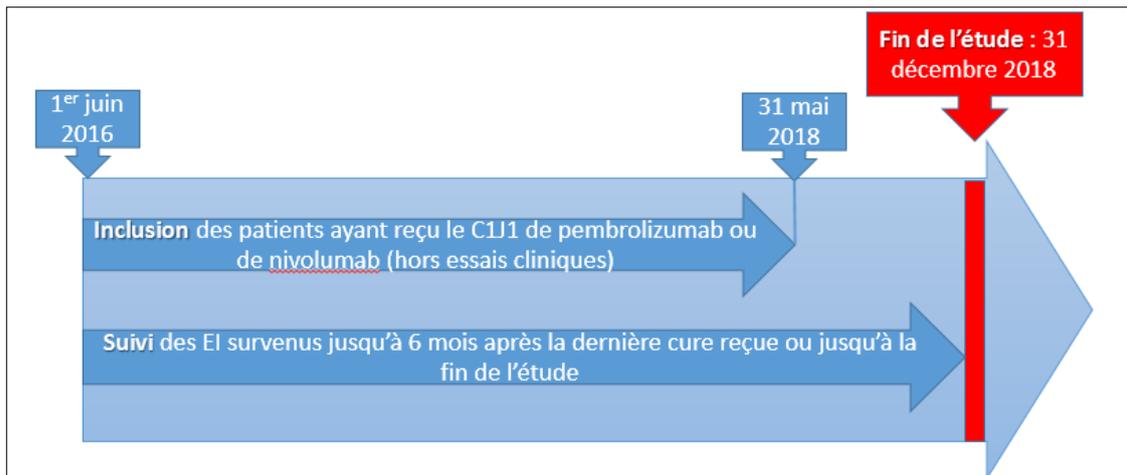


Figure 9 : Schéma de l'étude

### 3. Grille de recueil

Pour récolter les données, une grille de recueil a été créée ; elle se décompose en 6 sous parties : [annexe 2]

- Identification de la fiche et caractéristiques du patient
- La pathologie : anatomocytopathologie, stade, marqueurs biologiques
- Lignes de traitements antérieurs et antécédents personnels de chaque patient
- Descriptifs des cures d'immunothérapie reçues
- Relevé des effets indésirables
- Suivi après traitement par immunothérapie

#### 4. Retranscription et analyse des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers patients. Les données concernant les caractéristiques du traitement et du patient sont retrouvées à partir du logiciel Chimio™ de Computer Engineering®.

Les données concernant les antécédents et la description des effets indésirables sont recherchées dans le dossier informatisé du patient via le logiciel DxCare™ de MEDASYS®.

Si les dossiers informatisés ne mentionnent pas toutes les informations nécessaires pour remplir la grille, les patients ne sont pas exclus pour autant ; les données apparaissent dans les tableaux de résultats sous l'item « non renseigné » ou « ne sait pas ».

Les tableaux de recueils sont conçus grâce au logiciel Excel®.

##### a) Les effets indésirables

Les EI sont regroupés par système d'organe pour une meilleure visibilité. Un EI redondant, c'est-à-dire survenant plusieurs fois pour un même patient, n'est compté qu'une seule fois ; le grade retenu est le grade le plus élevé survenu durant l'étude pour ce patient et cet EI.

Les systèmes sont les suivants : cancérologique, dermatologique ou des tissus mous, endocrinien, gastro-intestinal, hématologique, hépatobiliaire, métabolisme et nutrition, musculo-squelettique, oculaire, système nerveux, système respiratoire, lié au site d'injection, néphrologique, psychiatrique, infectieux, cardiovasculaire, hormonal, neurologique, autre.

Puis, pour chaque système, les EI sont détaillés [Annexe 3 et 4]. Les EI sont décrits selon leur grade CTCAE. (28)

Dans ce travail les EI observés sont étudiés dans leur ensemble et non pas par patient.

#### b) [Survie globale et sans progression](#)

Les graphiques de survie globale et de survie sans progression sont obtenus selon la méthode de Kaplan Meier. Les graphiques ne sont réalisés que s'il y a plus de 6 données chiffrées pour tracer la courbe.

Les données de survies sont aussi chiffrées en nombre de mois médians de survie et de survies sans progression ; on recherche aussi le premier et le dernier quartile.

#### c) [Interruption de l'immunothérapie](#)

Certains EI, par leur gravité, conduisent à une interruption de l'immunothérapie. Dans ces cas-là, l'EI ayant conduit à l'arrêt de l'immunothérapie, le délai de survenu de l'EI, et son grade sont recherchés en croisant les données de DxCare™ et de Chimio™.

#### d) [Comparaison – tests statistiques](#)

Les tests statistiques utilisés pour analyser les données sont le test de student et le test du  $\chi^2$ . Ces tests sont utilisés avec un risque d'erreur de 5%.

## VII. Résultats

### 1. Caractéristiques de la population retenue

D'après le schéma de l'étude (Figure 9) et selon les données du logiciel Chimio™, 119 patients ont démarré nivolumab et 29 pembrolizumab durant la période d'inclusion.

Parmi les patients inclus sous nivolumab, seuls 117 patients ont été étudiés, 2 patients ont été exclus, le dossier informatisé était incomplet et ne permettait pas de recueillir les données.

Parmi les patients inclus sous pembrolizumab, seuls 27 patients seront étudiés, 2 patients ont été exclus : un patient n'a jamais eu la cure numéro 1 qui était prescrite ; l'autre patient a reçu sa première cure puis a été transféré sur un autre hôpital pour la suite de sa prise en charge.

Au total, sont étudiés 144 patients, 117 (81,3%) traités par nivolumab, et 27 (18,7%) par pembrolizumab.

#### a) Caractéristiques de la population

Tableau X : Caractéristiques des patients par DCI

Patients	Nivolumab n=117	Pembrolizumab n=27
<b>Données démographiques</b>		
Age médian (en année) [min-max]	66 [47-87]	72 [36-92]
Ratio Homme/Femme	2,25	1,7
Tabagique	72 (61,5%)	10 (44,4%)
<b>Diagnostic</b>		
CBNPC	<b>104 (88,9%)</b>	<b>14 (51,9%)</b>
CBNPC épidermoïde	33 (28,2%)	-
CBNPC non épidermoïde	64 (54,7%)	14 (51,9%)
Non renseigné	7 (6,0%)	-
Rein	4 (3,4%)	0 (0%)
VADS	6 (5,1%)	1 (3,7%)
Mélanome	3 (2,6%)	11 (40,7%)
Non renseigné	-	1 (3,7%)

Pour la population de la cohorte nivolumab (n=117), l'âge médian est de 66 ans [47-87] avec un ratio homme/femme de 2,25 ; 104 patients (88,9%) ont été traités dans l'indication CBNPC, 4 patients (3,4%) pour un cancer rénal, 6 patients (5,1%) pour un cancer des VADS et 3 patients (2,6%) pour un mélanome. [Tableau X]

Pour la population de la cohorte pembrolizumab (n=27), l'âge médian est de 72 ans [36-92] avec un ratio homme/femme de 1,7 ; 14 patients (51,9%) ont été traités pour un CBNPC non épidermoïde, 1 patient (3,7%) pour un cancer des VADS et 11 patients (40,1%) pour un mélanome. [Tableau X]

Il existe une différence d'âge significative entre les deux cohortes. La cohorte pembrolizumab est plus âgée que la cohorte nivolumab (test de student au risque 5%).

#### b) Traitements reçus – Posologies et place dans la stratégie thérapeutique

Cent-dix-huit patients ont reçu les traitements pembrolizumab ou nivolumab dans l'indication CBNPC et 14 patients dans l'indication mélanome.

D'après les 2 cohortes décrites ci-dessus, il semble intéressant de comparer les caractéristiques générales des patients traités pour un CBNPC et pour un mélanome.

#### Place de l'immunothérapie dans le CBNPC

##### Nivolumab

Cent-quatre patients ont été traités par nivolumab pour un CBNPC au CHRMT, l'âge médian est de 66 ans [47-87] avec un ratio homme/femme de 2,25 ; pour 15,4% de ces patients (n=16) l'immunothérapie a été instaurée au stade III, pour 76,0% au stade IV (n=79) [Tableau XI]. Nivolumab est instauré en deuxième ligne dans 68,3% des cas (n=71) et jamais en première ligne. Dans la majorité des cas, l'immunothérapie arrive après une ligne à base de sels de platine (98,4% ; 102). Des métastases cérébrales étaient présentes pour 16,3% des patients (n=17), absentes pour 31,7% des patients (n=33) ; l'information n'est pas retrouvée pour 54 patients (51,9%). Le nombre médian de cures est de 7 [1-67].

Tableau XI : Caractéristiques générales des patients traités pour un CBNPC et pour un mélanome

	CBNPC		Mélanome	
	Nivolumab n=104	Pembrolizumab n=14	Nivolumab n=3	Pembrolizumab n=11
<b>Ratio homme/femme</b>	2,25	3,7	0	0,6
<b>Age médian en année [min-max]</b>	67 [47-87]	70 [44-90]	54 [47-54]	80 [41-92]
<b>Mutation BRAF</b>				
<i>Oui</i>	-	-	1 (33,3%)	4 (36,4%)
<i>Non</i>	-	-	1 (33,3%)	4 (36,4%)
<i>Non renseignée</i>	-	-	1 (33,3%)	3 (27,3%)
<b>Stade au C1J1</b>				
<i>IIC</i>	-	-	-	1 (9,1%)
<i>III</i>	16 (15,4%)	1 (7,1%)	-	1 (9,1%)
<i>IV</i>	79 (76,0%)	13 (92,9%)	3 (100%)	9 (81,8%)
<i>Non renseigné</i>	9 (8,7%)	-	-	-
<b>Métastases cérébrales</b>				
<i>Oui</i>	17 (16,3%)	3 (21,4%)	1 (33,3%)	1 (9,1%)
<i>Non</i>	33 (31,7%)	4 (28,6%)	-	3 (27,3%)
<i>Non renseignée</i>	54 (51,9%)	7 (50%)	2 (66,7%)	6 (54,6%)
<b>Ligne de l'immunothérapie</b>				
<i>L1</i>	-	8 (57,1%)	3 (100%)	7 (63,7%)
<i>L2</i>	71 (68,3%)	5 (35,7%)	-	2 (18,2%)
<i>L3</i>	23 (22,1%)	1 (7,1%)	-	-
<i>L4</i>	6 (5,8%)	-	-	1 (9,1%)
<i>L&gt;4</i>	2 (1,9%)	-	-	1 (9,1%)
<i>Ne sait pas</i>	-	-	-	1 (9,1%)
<b>Nombre de cures médian [min-max]</b>	7 [1-67]	13 [1-33]	9 [4-16]	6 [1-56]

### Pembrolizumab

Quatorze patients ont été traités par pembrolizumab pour un CBNPC au CHRMT, l'âge médian est de 70 ans [44-90] et avec un ratio homme/femme de 3,7 ; pour 92,9% de ces patients (n=13) l'immunothérapie a été instaurée au stade IV, les 7,1% restant correspondent à un patient au stade III [Tableau XI]. Pembrolizumab est instauré en première ligne dans 57,1% des cas (n=8) et après une chimiothérapie à base de sels de platine dans 42,8% des cas (n=6). Des métastases cérébrales étaient présentes pour 21,4% des patients (n=3), absentes pour 28,6% des patients (n=4) et l'information n'était pas renseignée pour 50% des patients (n=7). Le nombre médian de cures est de 13 [1-33].

## Place de l'immunothérapie dans le mélanome

### Nivolumab

Trois patients ont été traités par nivolumab pour un mélanome au CHRMT, l'âge médian est de 54 ans [47-54] et compte uniquement des femmes ; pour ces trois patientes il s'agissait de mélanome de stade IV [Tableau XI]. Nivolumab est instauré en première ligne dans 100% des cas (n=3). Des métastases cérébrales étaient présentes pour une des patientes et l'information n'était pas renseignée pour les deux autres. La mutation BRAF était retrouvée pour une patiente, absente pour une autre et non renseignée dans le dossier informatique pour la troisième patiente. Le nombre médian de cures est de 9 [4-16].

### Pembrolizumab

Onze patients ont été traités par pembrolizumab pour un mélanome au CHRMT, l'âge médian est de 80 ans [41-92] avec un ratio homme/femme de 0,6 ; pour 81,8% de ces patients (n=9) il s'agissait de mélanome de stade IV, pour un patient (9,1%) c'était un stade IIc et pour le dernier (9,1%) un stade III [Tableau XI]. Pembrolizumab est instauré en première ligne dans 63,7% des cas (n=7). Lorsqu'il est administré après une première ligne (n=4), c'est après un anti-MEK ou un anti-BRAF pour 3 patients et après ipilimumab pour un patient. Des métastases cérébrales étaient présentes pour un

patient (9,1%), absentes pour 3 patients (27,3%) et l'information n'était pas renseignée pour 54,6% des patients (n=6). La mutation BRAF était retrouvée pour 36,4% des patients (n=4), absente pour 36,4% des patients (n=4) et non renseignée dans le dossier informatique pour 27,3% des patients (n=3). Le nombre médian de cures est de 6 [1-56].

## 2. Toxicités observées – Description des effets indésirables

Tableau XII : Profil de tolérance des patients

<b>Caractéristiques (nombre de patients)</b>	<b>Nivolumab (n=117)</b>	<b>Pembrolizumab (n=27)</b>
<b>Nombre moyen d'EI par patient</b>	2,7	2,9

Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients traités par nivolumab et pembrolizumab (tous diagnostics confondus) ont présenté au moins un EI (n=136). En moyenne les patients sous nivolumab et pembrolizumab ont présenté respectivement 2,7 et 2,9 effets indésirables durant leur traitement. [Tableau XII]

### a) Répartition par types d'EI

Un EI survenu plusieurs fois chez un patient n'est comptabilisé qu'une seule fois, c'est le grade le plus élevé qui est retenu, un patient peut présenter plusieurs EI.

Le Tableau XIII décrit l'ensemble des EI survenus chez l'ensemble des patients traités par immunothérapie au CHRMT (n=144). La répartition des EI par système d'organe n'est pas statistiquement différente d'une Dénomination Commune Internationale (DCI) à l'autre (test du  $\chi^2$  au risque 5%).

Tableau XIII : Description et comparaison des effets indésirables par système d'organe selon l'immunothérapie administrée

<b>Nombre d'événements indésirables observés par système d'organe</b>	<b>Nivolumab n=324</b>	<b>Pembrolizumab n=78</b>
<b>Cardiovasculaires</b>	8 (2,5%)	2 (2,3%)
<b>Dermatologies/tissus mous</b>	30 (9,3%)	6 (7,7%)
<b>Endocriniens</b>	26 (8,0%)	8 (10,3%)
<b>Gastro intestinaux</b>	32 (9,9%)	5 (6,4%)
<b>Hormonaux</b>	4 (1,2%)	1 (1,3%)
<b>Hématologiques</b>	20 (6,2%)	6 (7,7%)
<b>Hépatobiliaires</b>	17 (5,2%)	<b>9 (11,5%)</b>
<b>Infectieux</b>	13 (4,0%)	3 (3,8%)
<b>Lié au site d'injection</b>	4 (1,2%)	- (-%)
<b>Musculo-squelettique</b>	37 (11,4%)	5 (6,4%)
<b>Métabolisme et nutrition</b>	29 (9,0%)	<b>9 (11,5%)</b>
<b>Néphrologique</b>	7 (2,2%)	5 (6,4%)
<b>Neurologique</b>	5 (1,5%)	4 (5,1%)
<b>Oculaire</b>	3 (0,9%)	2 (2,6%)
<b>Psychiatrique</b>	9 (2,8%)	1 (1,3%)
<b>Système nerveux</b>	4 (1,2%)	- (-%)
<b>Système respiratoire</b>	32 (9,9%)	4 (5,1%)
<b>Autres</b>	<b>45 (13,9%)</b>	8 (10,3%)

## b) Grades des EI

Tableau XIV : Description et comparaison de la gravité des EI de nivolumab et pembrolizumab chez les patients traités par immunothérapie

<b>Evénements indésirables</b>	<b>Nivolumab</b>	<b>Pembrolizumab</b>
	n=324(%)	n=78 (%)
<b>Grade 1</b>	104 (32,1%)	26 (33,3%)
<b>Grade 2</b>	<b>138 (42,6%)</b>	<b>32 (41,0%)</b>
<b>Grade 3</b>	62 (19,1%)	15 (19,2%)
<b>Grade 4</b>	5 (1,5%)	4 (5,1%)
<b>Grade 5</b>	15 (4,6%)	1 (1,3%)

Le Tableau XIV décrit les grades des événements indésirables survenus chez les patients traités par nivolumab et pembrolizumab au CHRMT. La plupart des EI sont de grades 1 et 2 (74,7% pour nivolumab et 74,3% pour pembrolizumab).

Nivolumab a présenté un effet indésirable mettant en jeu le pronostic vital dans 1,5% des cas (n=5), et pembrolizumab dans 5,1% des cas (n=4). Nivolumab a entraîné le décès dans 4,6% des cas (n=15) contre 1,3% des cas (n=1) pour pembrolizumab.

La gravité des événements indésirables selon la molécule est étudiée selon le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson. Il n'existe pas de différence de répartition des EI en fonction de la DCI au risque 5%.

D'après nos cohortes, [Tableau XV] environ un quart des effets indésirables (25,4%) survenus sous nivolumab (25,3%) et pembrolizumab (25,6%) ont eu des conséquences graves pour les patients (grade ≥3), cela représente en moyenne 0,7 EI grave par patient. Il y a tout de même quelques catégories d'effets indésirables qui n'ont eu aucune conséquence grave : hormonaux, oculaires et système nerveux. Concernant le traitement par pembrolizumab, il n'y a eu aucun effet indésirable grave (grade ≥3) cardiovasculaire, dermatologique et psychiatrique chez les 27 patients traités.

Tableau XV : Description des effets indésirables observés chez 144 patients

Système	Effets indésirables tous grades n=402		Effets indésirables graves (grade ≥3) n=102 (25,4%)			
	Nivolumab (n=324)	Pembrolizumab (n=78)	Nivolumab (n=82 ; 25,3%)		Pembrolizumab (n=20 ; 25,6%)	
Cardiovasculaires	8	2	2	25,0%	-	-
Dermatologiques	30	6	1	3,3%	-	-
Endocriniens	27	8	3	11,5%	3	37,5%
Gastro-intestinaux	32	5	8	25,0%	1	20,0%
Hématologiques	20	6	5	25,0%	1	16,7%
Hépatobiliaires	17	9	1	5,9%	4	44,4%
Hormonaux	4	1	-	-	-	-
Infectieux	15	3	7	50,0%	1	33,3%
Lié au site d'injection	4	-	1	25,0%	-	-
Métabolisme et nutrition	30	9	11	36,7%	2	22,2%
Musculo-squelettiques	35	5	6	17,1%	1	20,0%
Néphrologiques	7	5	1	14,3%	1	20,0%
Neurologiques	5	4	1	20,0%	1	25,0%
Oculaires	3	2	-	-	-	-
Psychiatriques	9	1	2	22,2%	-	-
Système nerveux	4	-	-	-	-	-
Système respiratoire	31	4	9	29,0%	1	25,0%
Autres	45	8	24	54,5%	4	50,0%
<b>TOTAL</b>	324	78	82	25,3%	20	25,6%

Le système le plus impacté par les EI graves (grade ≥3) concerne les EI « autres » qui regroupent principalement des altérations de l'état général ; plus de la moitié de ces EI « autres » sont graves.

Pour nivolumab, la moitié des effets indésirables « infectieux » observés sont graves. Pour pembrolizumab, près de la moitié des effets indésirables hépatobiliaires observés sont graves.

Dans plus d'un cas sur 5, les effets indésirables sont graves pour les systèmes cardiovasculaires (pour nivolumab), endocriniens (pembrolizumab), gastro-intestinaux, hématologiques (nivolumab), infectieux, lié au métabolisme et nutrition, musculo-squelettiques (pembrolizumab), néphrologiques (pembrolizumab), neurologiques, psychiatriques (nivolumab), système respiratoire.

### c) Description détaillée des EI

La conduite tenue après la survenue de ces EI n'a pas été recueillie systématiquement. Ces données n'ont été recueillies que lorsqu'il y a eu un arrêt de traitement suite à la survenue d'un EI. (4. Devenir des patients après l'immunothérapie page 65)

#### **Nivolumab** [Annexe 3]

On retrouve 324 observations d'EI dans les dossiers des patients traités par nivolumab.

Il y a 13,6% des EI recensés catégorisés dans « autres » (n=44), il s'agit principalement d'altération de l'état général (n=20) et d'asthénie (n=16). Parmi ces EI, 24 sont graves (grade  $\geq 3$ ).

Concernant les EI musculo-squelettiques, ils concernent 11,4% des EI (n=34) ; il s'agit de douleurs ostéoarticulaires (n=26), de myalgies (n=4), de crampes (n=3), de rhabdomyolyse (n=1) et de myosite (n=1). Pour ce système, les EI sont de grade 1 à 3.

Pour les atteintes gastro-intestinales, les EI concernent 9,9% des EI (n=32) ; il s'agit de nausées/vomissements (n=10), de constipations (n=6), de diarrhées (n=5), de colites (n=5), de brûlures gastriques (n=4), gastralgie (n=1) et une rectocolite hémorragique de grade 3. Un patient est décédé suite à une colite immuno-induite (grade 5), pour 2 autres patients atteints de colite, le pronostic vital était engagé (grade 4). Pour un patient décédé, le seul EI responsable retrouvé dans le dossier informatisé est un épisode de vomissements, l'EI a été coté en vomissement de grade 5.

On retrouve 31 EI du système respiratoire (9,6%) ; dont 14 bronchites ou toux irritatives, 5 pneumopathies non infectieuses, 4 insuffisances respiratoires et 6 infections pulmonaires.

On retrouve 30 EI dermatologiques (9,3%) dont 7 érythèmes, 5 sécheresses cutanées, 2 affections de type eczéma, 2 infections cutanées, 2 prurits. Il y a eu un syndrome de Steven Johnson de grade 3 et une pemphigoïde bulleuse grade 2.

Vingt-neuf EI concernent le système « métabolisme et nutrition » (9,0%), il s'agit principalement de dénutrition et de perte de poids (n=28).

On retrouve 25 dysthyroïdies parmi les EI endocriniens (n=26 ; 8,0%), ces dysthyroïdies sont, pour la majorité, asymptomatiques (n=14). Un patient a déclaré un diabète de type II sous nivolumab.

Pour les effets indésirables hématologiques (n=20 ; 6,2%), on retrouve principalement des anémies (n=9) et des lymphopénies (n=6).

Les autres effets indésirables sont d'ordre hépatobiliaire (n=17 ; 5,2%) avec augmentation des enzymes hépatiques, infectieux (n=14), psychiatriques (n=9), cardiovasculaires (n=8), néphrologiques (n=7), neurologiques (n=5), atteinte du système nerveux (n=4), lié au site d'injection (n=4), hormonaux (n=4) et oculaire (n=3).

#### **Pembrolizumab** [Annexe 4]

On retrouve 78 EI dans les dossiers des 27 patients traités par pembrolizumab.

Il y a 11,5% d'EI lié au système métabolisme et nutrition (n=9), il s'agit pour 8 patients d'une perte de poids/dénutrition.

Il y a 9 EI hépatobiliaires (11,5%), qui correspondent à des augmentations des enzymes hépatiques. Quatre de ces effets sont graves (grade  $\geq 3$ ).

On retrouve 7 dysthyroïdies parmi les 8 effets indésirables endocriniens, ces dysthyroïdies sont, pour la majorité, asymptomatiques (n=4). Pour le dernier patient il s'agit d'une décompensation diabétique de type 1 (acidocétose).

Il y a 8 EI « autre » (10,3%) ; il s'agit d'asthénie (n=3) et d'AEG (n=2) principalement.

On observe 6 EI hématologiques (7,7%) : 2 anémies et 4 lymphopénies.

On observe 6 EI dermatologiques (7,7%) : 2 eczémas, une infection cutanée, une pemphigoïde bulleuse de grade 2.

Il y a eu 5 EI néphrologiques (6,4%) qui sont une néphrite (n=1) et des insuffisances rénales (n=4), 5 EI musculo-squelettiques (6,4%) (douleurs ostéoarticulaires (n=3), une faiblesse

musculaire (n=1) et des crampes (n=1) et 5 EI gastro intestinaux (6,4%) (diarrhées n=3, colites n=1, brulures gastriques n=1).

Les autres EI sont neurologiques (n=4 ; 5,1%), atteintes respiratoires (n=4, 5,1%), infectieux (n=3 ; 3,8%), oculaires (n=2 ; 2,6%), cardiovasculaires (n=2 ; 2,6%), hormonaux (n=1 ; 1,3%) et psychiatrique (n=1 ; 1,3%).

#### d) Impact et gestion des effets indésirables

Pour les EI non graves, de grade 1 et 2, il n’y a pas d’intervention médicale et généralement pas d’arrêt de traitement.

Pour les EI graves (de grade  $\geq 3$ ), le traitement peut être suspendu.

Tableau XVI : Effets indésirables de nivolumab ayant conduit à une pause thérapeutique

<b>Effets indésirables ayant conduit à la suspension du nivolumab</b>	<b>Grade de l’EI</b>	<b>Cure à laquelle est survenue l’EI</b>	<b>Durée d’arrêt du traitement (en jours)</b>
<b>Gastralgie associée à une gastro parésie</b>	Grade 3	14	245
<b>Colites</b>	Grade 3	5	27
<b>Diverticulose sigmoïdienne</b>	Grade 4	5	101
<b>Anxiété et éruption cutanée acnéiforme simultanée</b>	Grade 2	2	20
<b>Augmentation de la charge virale chez un patient hépatite C chronique</b>	Grade 2	2	113
<b>MEDIANE</b>	Grade 3	5	101

Le traitement a été suspendu chez 5 patients traités par nivolumab, suite à la survenue d’un EI. Les causes de la suspension de l’immunothérapie sont décrites dans le Tableau XVI.

Il s'agit de :

- gastralgie associée à une gastro parésie grade 3 à la 14<sup>ème</sup> cure ; l'immunothérapie a été reprise au bout de 245 jours
- Colites immunoinduites grade 3 à la 5<sup>ème</sup> cure ; l'immunothérapie a été reprise au bout de 101 jours
- Diverticulose sigmoïdienne grade 4 survenue à la 5<sup>ème</sup> cure
- Anxiété grade 2 et éruption cutanée acnéiforme grade 2 à la 2<sup>ème</sup> cure ;
- Augmentation de la charge virale chez un patient avec hépatite C chronique de grade 2 à la 2<sup>ème</sup> cure ;

Lorsque l'origine immunologique de l'effet indésirable est suspectée, les patients reçoivent une corticothérapie.

Dans certains cas, la reprise de l'immunothérapie n'apporte pas un bénéfice suffisant, le traitement est définitivement arrêté. Ces cas sont détaillés dans le paragraphe « 4. Devenir des patients après l'immunothérapie ».

On observe une infiltration parenchymateuse pulmonaire de grade 3 résolutive à l'arrêt du pembrolizumab et l'ajout de corticoïdes, survenue à la 6<sup>ème</sup> cure, le traitement a été suspendu 60 jours ; on observe une dysthyroïdie de grade 3 avec augmentation du volume de la glande thyroïde à la 19<sup>ème</sup> cure ; il a été constaté une spondylodiscite de grade 3 à la 15<sup>ème</sup> cure ; il y a eu une néphrite de grade 3 chez un patient à la 11<sup>ème</sup> cure et une anémie de grade 2 dès la première cure pour un autre patient.

La durée médiane de la suspension du pembrolizumab est de 69 jours et une moyenne de 60 jours.

Lorsque l'origine immunologique de l'effet indésirable est suspectée, les patients reçoivent une corticothérapie.

Dans certains cas, la reprise de l'immunothérapie n'apporte pas un bénéfice suffisant, le traitement est définitivement arrêté. Ces cas sont détaillés dans le paragraphe « 4. Devenir des patients après l'immunothérapie ».

Tableau XVII : Effets indésirables de pembrolizumab ayant conduit à une pause thérapeutique

<b>Effets indésirables ayant conduit à la suspension du pembrolizumab</b>	<b>Grade de l'EI</b>	<b>Cure à laquelle est survenue l'EI</b>	<b>Durée d'arrêt du traitement (en jours)</b>
<b>Infiltration parenchymateuse résolutive sous corticoïdes</b>	Grade 3	6	70
<b>Dysthyroïdie avec augmentation du volume de la glande thyroïde</b>	Grade 3	19	91
<b>Néphrite</b>	Grade 3	11	35
<b>Anémie</b>	Grade 2	1	35
<b>Spondylodiscite</b>	Grade 3	15	69
<b>MEDIANE</b>	Grade 3	11	69

### 3. Efficacité : Survie globale et survie sans progression

#### a) Progression sous immunothérapie

Tableau XVIII : Progression sous immunothérapie

Nombre de patients ayant progressés sous immunothérapie toutes indications confondues	
Nivolumab	Pembrolizumab
55 (47%)	6 (22%)

On observe 55 patients qui ont progressé sous nivolumab soit 47% et 6 patients sous pembrolizumab soit 22%.

#### b) Survie globale (SG) et sans progression (SSP)

##### **Nivolumab** [Tableau XIX]

##### **CBNPC**

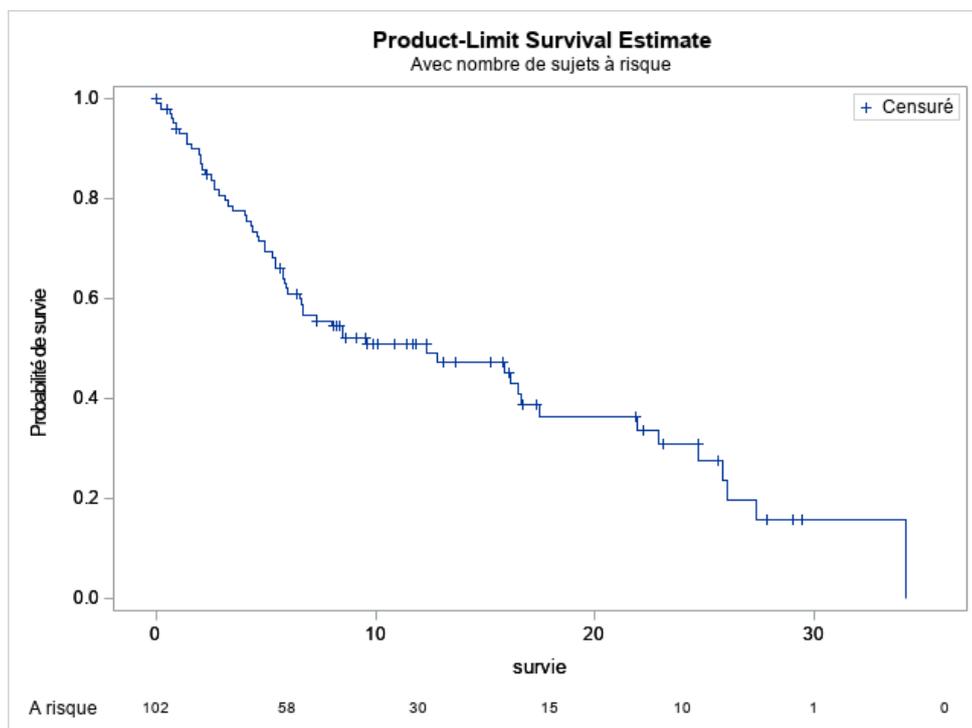


Figure 10 : SG des patients traités par nivolumab pour un CBNPC (n=102)

La **survie globale** médiane chez les patients atteints d'un CBNPC traités par nivolumab (n=102) est 7,7 mois [Q1=3,3 ; Q3=13,6]. [Figure 10]

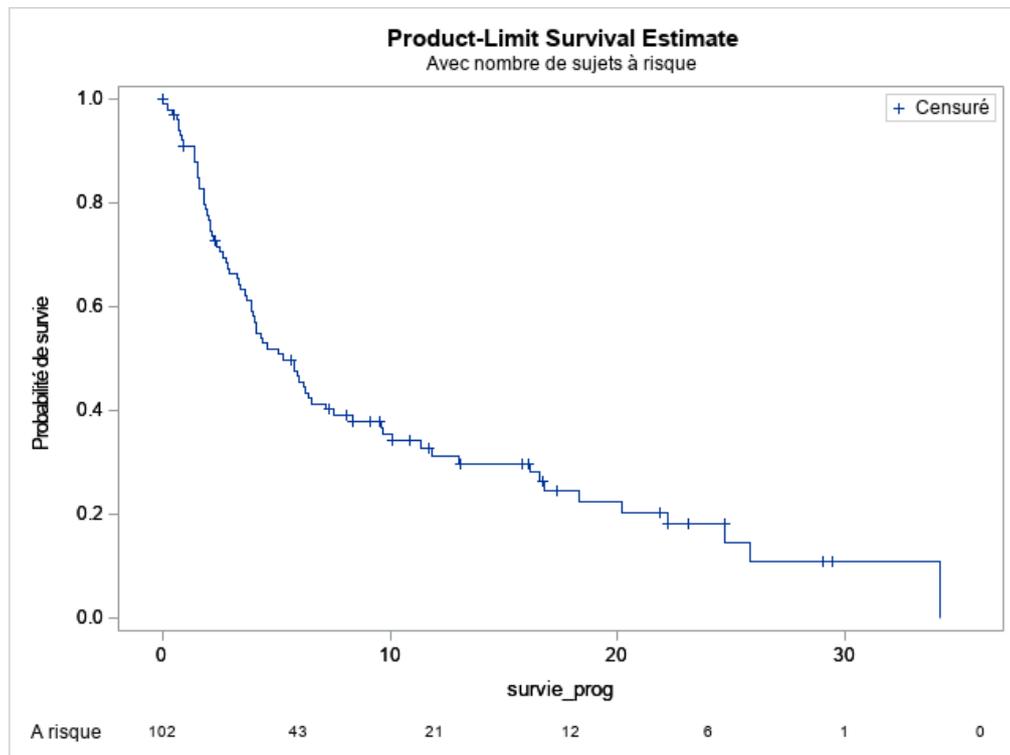


Figure 11 : SSP des patients traités par nivolumab pour un CBNPC (n=102)

La **SSP** médiane chez les patients traités par nivolumab (n=102) pour un CBNPC est de 4,5 mois [Q1=2 ; Q3=10,1]. [Figure 11]

### Mélanome

La **survie globale** médiane chez les patients atteints d'un mélanome traités par nivolumab (n=3) est 9,9 mois [Q1=2 ; Q3=13].

La **SSP** médiane chez les patients traités par nivolumab (n=3) pour un mélanome est de 3,1 mois [Q1=2 ; Q3=7,6].

### Rein

La **survie globale** médiane chez les patients atteints d'un carcinome rénal traités par nivolumab (n=4) est 7,4 mois [Q1=5,1 ; Q3=11,4].

La **SSP** médiane chez les patients traités par nivolumab (n=4) pour un carcinome rénéale est de 7,4 mois [Q1=5,1 ; Q3=11,4].

### VADS

La **survie globale** médiane chez les patients atteints d'un cancer des VADS traités par nivolumab (n=6) est 5 mois [Q1=1,8 ; Q3=7].

La **SSP** médiane chez les patients traités par nivolumab (n=6) pour un carcinome rénéale est de 5 mois [Q1=1,8 ; Q3=7].

Tableau XIX : Survie sans progression et survie globale des patients de la cohorte par DCI et par localisation initiale

Immunothérapie	Localisation initiale	Donnée	N	Médiane (en mois)	Quartile inférieur (en mois)	Quartile supérieur (en mois)
Nivolumab	CBNPC	SG	102	7,7	3,3	13,6
		SSP	102	4,5	2,0	10,1
	Mélanome	SG	3	9,9	2,0	13,0
		SSP	3	3,1	2,0	7,6
	ORL	SG	6	5,0	1,8	7,0
		SSP	6	5,0	1,8	7,0
	Rein	SG	4	7,4	5,1	11,4
		SSP	4	7,4	5,1	11,4
Pembrolizumab	CBNPC	SG	14	9,9	7,3	10,7
		SSP	14	7,3	3,3	11,4
	Mélanome	SG	11	<b>13,2</b>	2,0	<b>26,0</b>
		SSP	11	8,1	2,0	<b>26,0</b>
	Cause inconnue	SG	1	0,8	<b>0,8</b>	0,8
		SSP	1	0,8	<b>0,8</b>	0,8
	ORL	SG	1	11,7	11,7	11,7
		SSP	1	4,5	4,5	4,5

## Pembrolizumab [Tableau XIX]

### CBNPC

La **survie globale** médiane chez les patients atteints d'un CBNPC traités par pembrolizumab (n=14) est 9,9 mois [Q1=7,3 ; Q3=10,7].

La **SSP** médiane chez les patients traités par pembrolizumab (n=14) pour un CBNPC est de 7,3 mois [Q1=3,3 ; Q3=11,4].

### Mélanome

La **survie globale** médiane pour les patients atteints de mélanome (n=11) traité par pembrolizumab est de 13,2 mois [Q1=2,0 ; Q3=26,0]. [Figure 12]

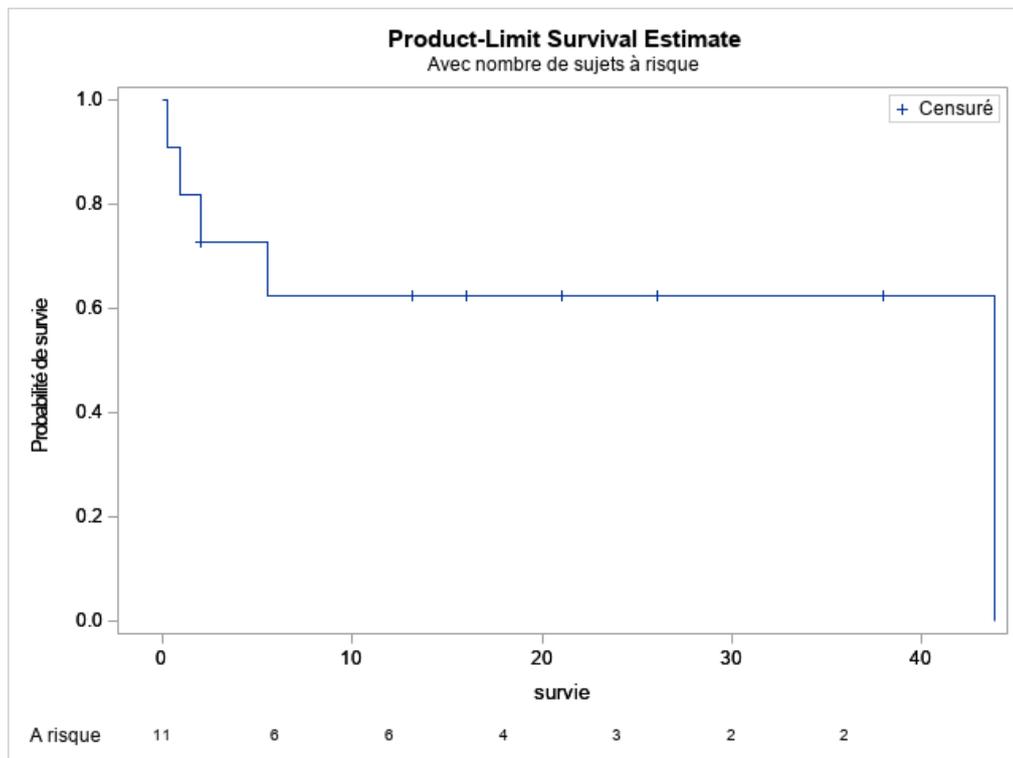


Figure 12 : SG des patients traités par pembrolizumab pour un mélanome (n=11)

La **survie sans progression** médiane pour les patients atteints de mélanome (n=11) traité par pembrolizumab (n=11) est de 8,1 mois [Q1=2,0 ; Q3=26,0]. [Figure 13]

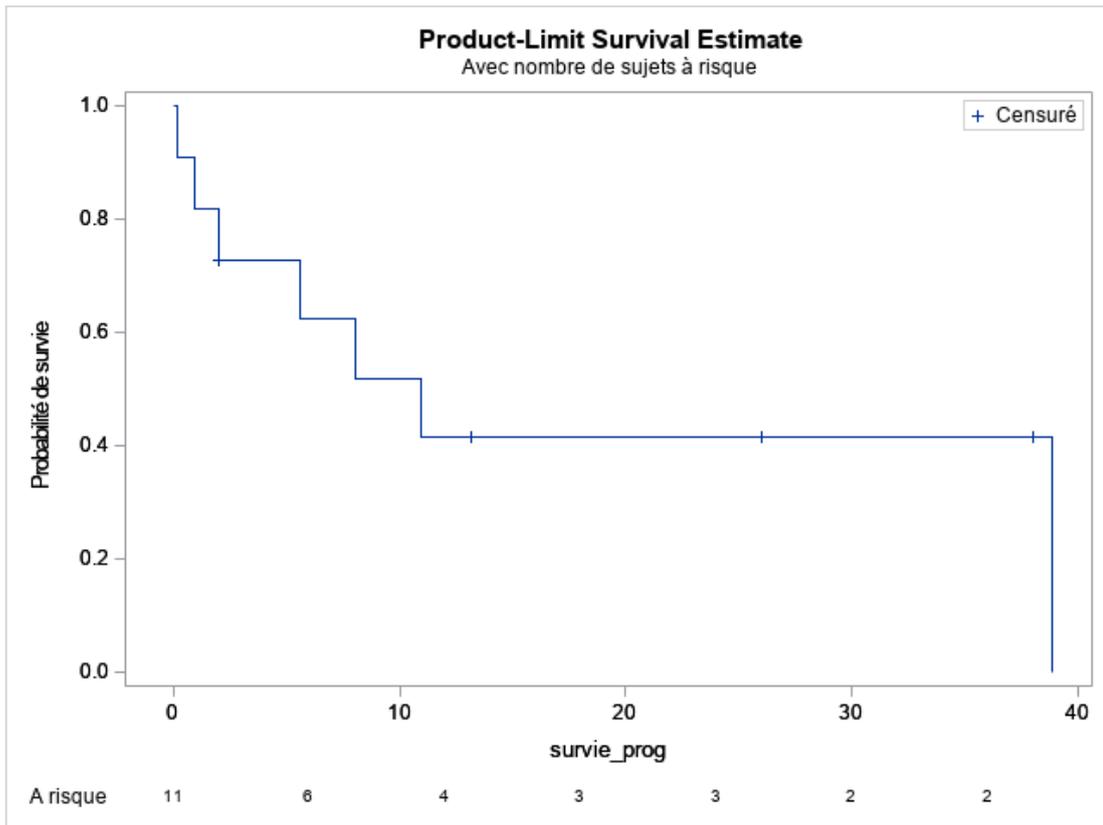


Figure 13 : SSP des patients traités par pembrolizumab pour un mélanome (n=11)

## 4. Devenir des patients après l'immunothérapie

### a) Interruption de l'immunothérapie

#### **Nivolumab**

Sur les 117 patients traités par nivolumab, 107 (91%) ont arrêté le traitement sur la durée de l'étude.

Tableau XX : Motif d'arrêt de nivolumab en fonction de l'indication

	Arrêt de nivolumab				Total n=107
	CBNPC n=95	Mélanome n=3	Rein n=3	VADS n=6	
<b>Arrêt de l'immunothérapie</b>					
<i>Suite à progression</i>	<b>49 (52%)</b>	<b>2 (67%)</b>	<b>2 (67%)</b>	2 (33%)	<b>55 (51%)</b>
<i>Décès</i>	14 (15%)	-	-	1 (17%)	15 (14%)
<i>Suite à EI</i>	26 (27%)	1 (33%)	-	1 (17%)	28 (26%)
<i>Perdu de vue</i>	4 (4%)	-	-	-	4 (4%)
<i>Ne sait pas</i>	2 (2%)	-	1 (33%)	2 (33%)	5 (5%)

Toutes indications confondues, le principal motif d'arrêt de nivolumab est la progression tumorale dans plus d'un cas sur deux (51%). Vient en seconde position, la survenue d'effets indésirables (26%). [Tableau XX][Figure 14]

Les principaux motifs d'arrêt du nivolumab dans le CBNPC sont la progression tumorale dans 52% des cas (n=49) et la survenue d'EI dans 27% (n=26) ; 14 patients (15%) sont décédés suite au traitement. [Tableau XX]

Il y a deux arrêts suite à progression tumorale et un arrêt suite à la survenue d'EI pour les patientes traitées par nivolumab pour un mélanome. [Tableau XX]

Chez les 4 patients atteints d'un cancer du rein traités par nivolumab, 2 ont arrêté suite à une progression tumorale et pour un patient cette information n'a pas été retrouvée dans le dossier informatique. [Tableau XX]

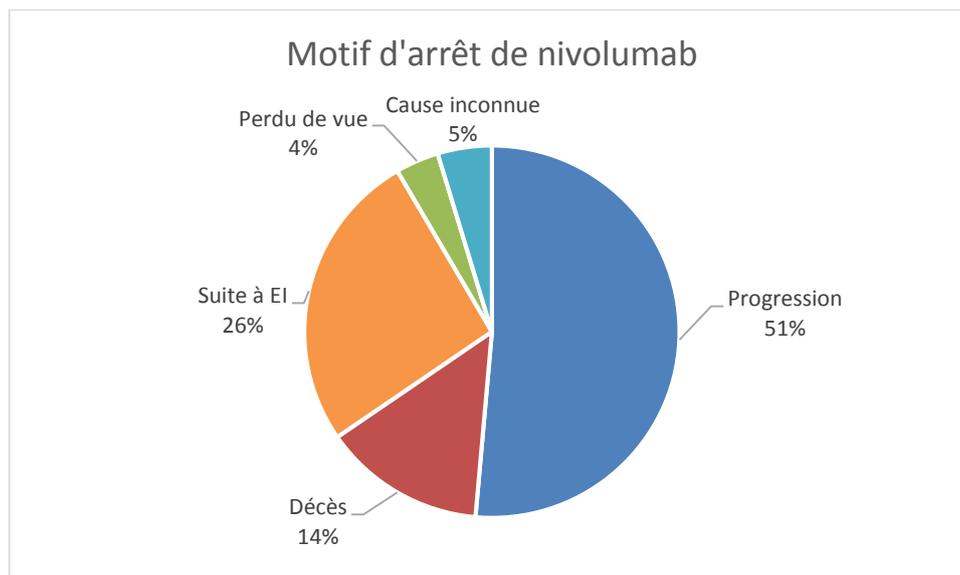


Figure 14 : Motif d'arrêt du nivolumab toutes indications confondues

Pour les 6 patients traités par nivolumab pour un cancer des VADS, deux ont arrêté le traitement suite à la progression de leur tumeur, un patient a arrêté suite à la survenue d'EI, un patient est décédé et pour 2 patients les informations n'ont pas été retrouvées dans les dossiers informatiques. [Tableau XX]

### Pembrolizumab

Sur les 27 patients traités par pembrolizumab, 15 (56%) ont arrêté l'immunothérapie.

Tableau XXI : Motif d'arrêt de pembrolizumab en fonction de l'indication

	Arrêt de pembrolizumab				Total n=15
	CBNPC n=6	Mélanome n=7	VADS n=1	Non renseigné n=1	
<b>Arrêt de l'immunothérapie</b>					
<i>Suite à progression</i>	3 (50%)	2 (29%)	-	1 (100%)	<b>6 (40%)</b>
<i>Décès</i>	1 (17%)	3 (43%)	1 (100%)	-	5 (33%)
<i>Suite à EI</i>	2 (33%)	1 (14%)	-	-	3 (20%)
<i>Suite à résultats BRAF +</i>	-	1 (14%)	-	-	1 (7%)

Le principal motif d'arrêt est la progression tumorale dans 40% des cas. [Tableau XXI]

[Figure 15]

Les principaux motifs d'arrêt du pembrolizumab dans le CBNPC sont la progression tumorale dans 50% des cas (n=3) et la survenue d'effets indésirables dans 33% (n=2) ; 1 patient (17%) est décédé suite au traitement. [Tableau XXI]

Le traitement par pembrolizumab dans le mélanome est arrêté suite au décès du patient (n=3 ; 43%), suite à une progression tumorale (n=2 ; 29%), suite à un effet indésirable (n=1 ; 14%), suite à la réception des résultats de la biopsie avec BRAF positif pour 1 patient. [Tableau XXI]

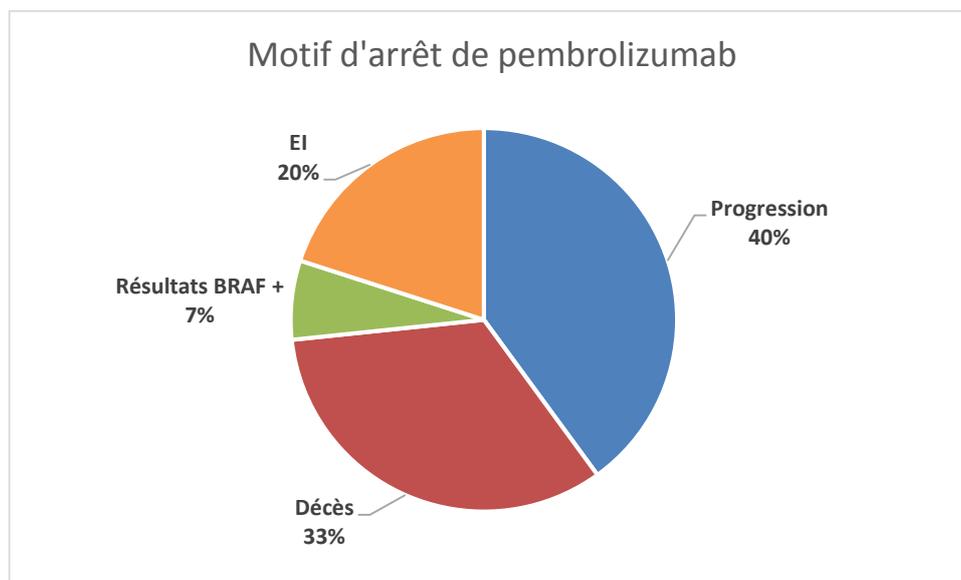


Figure 15 : Motif d'arrêt du pembrolizumab

Le patient ayant reçu pembrolizumab pour un cancer des VADS est décédé au cours du traitement. [Tableau XXI]

Pour un patient, le pembrolizumab a été administré dans une indication non clairement retrouvée dans son dossier. Il a arrêté le traitement suite à la progression de sa tumeur. [Tableau XXI]

## Arrêt suite à effet indésirable de nivolumab

Tableau XXII : Description des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du nivolumab, le grade de l'EI et la cure à laquelle l'EI est survenu

Patient numéro	Cure à laquelle l'EI s'est déclaré	Effet indésirable	Grade
1	1	AEG	3
2	2	AEG	5
3	1	AEG	5
4	2	AEG	5
5	2	AEG + Symptomatologie neurologique	5
6	6	Aggravation d'une polyarthrite rhumatoïde	2
7	5	Colites	4
8	2	Colites	5
9	3	Dépression	3
10	1	Diarrhées	3
11	3	Epilepsie	3
12	19	Insuffisance respiratoire + cytolyse + primo diagnostic d'un diabète de type II	2
13	4	Insuffisance rénale	3
14	13	Insuffisance respiratoire	3
15	5	Lymphopénie	3
16	2	Myalgie et faiblesse musculaire	2
17	6	Myosite avec rhabdomyolyse	2
18	NR	Neutropénie	3
19	5	NR	NR
20	6	Pemphigoïde bulleuse	2
21	9	Pneumopathie	3
22	6	Pneumopathie résolutive sous corticoïdes	2
23	8	Pneumopathie résolutive sous corticoïdes	3
24	2	Pneumopathie résolutive sous corticoïdes	3
25	10	Polyarthralgie des genoux et membres inférieurs	3
26	14	Rectocolite hémorragique	3
27	13	Suite à épisodes maniaques	3
28	4	Suite à scapulalgie à long court	3
29	7	Syndrome de Steven Johnson	3

Chez les 117 patients traités par nivolumab, 34 patients (30,0%) ont suspendu le traitement suite à un effet indésirable et 29 patients (25,6%) n'ont jamais repris l'immunothérapie.

Parmi ces patients, les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement sont de grades 2 à 5 et surviennent à la cure 5 (médiane) [Q1=2 ; Q3=7]. [Tableau XXII]

Les AEG ayant conduits au décès du patient ont été cotés grade 5 mais il se peut que ce soit la cause d'un autre événement sous-jacent non mentionné dans le dossier. En effet, le CTCAE [Annexe 1] ne classe pas les AEG au-delà du grade 3.

### Arrêt suite à effet indésirable de pembrolizumab

Chez les patients traités par pembrolizumab, 8 patients (30%) ont suspendu le traitement suite à un effet indésirable. Parmi ces patients, 3 (11%) n'ont jamais repris l'immunothérapie ; il s'agissait de colite, d'AEG et de cytolysse hépatique. Ces effets sont décrits dans le Tableau XXIII.

Tableau XXIII : Description des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du pembrolizumab, le grade de l'EI et la cure à laquelle l'EI est survenu

Patient numéro	Cure à laquelle l'EI s'est déclaré	Effet indésirable	Grade
1	13	Colites	3
2	2	AEG + dénutrition + asthénie	4
3	1	Cytolyse hépatique	4

b) Devenir à 6 mois des patients traités par immunothérapie

Tableau XXIV : Devenir à 6 mois des patients traités par immunothérapie

	144 patients sous immunothérapie	
	117 sous nivolumab	27 sous pembrolizumab
Décès	<b>70 (59,8%)</b>	<b>8 (29,6%)</b>
Toujours sous immunothérapie	20 (13,9%)	7 (25,9%)
Changement de prise en charge	24 (20,5%)	7 (25,9%)
<i>Nivolumab</i>	-	1 (3,7%)
<i>Docetaxel</i>	4 (3,4%)	1 (3,7%)
<i>Sels de platine</i>	4 (3,4%)	2 (7,4%)
<i>Paclitaxel</i>	4 (3,4%)	-
<i>Alimta seul</i>	1 (0,9%)	-
<i>Gemzar</i>	3 (2,6%)	-
<i>Inhibiteur de tyrosine kinase anti EGF</i>	4 (3,4%)	1 (3,7%)
<i>Inhibiteur de tyrosine kinase anti BRAF</i>	1 (0,9%)	1 (3,7%)
<i>Dacarbazine</i>	-	1 (3,7%)
<i>RT</i>	1 (0,9%)	0 (-%)
Perdu de vue ou soins palliatifs	8 (6,8%)	2 (7,4%)
Toujours en vie à la fin du recueil et prise en charge post-immunothérapie non renseignée.	7 (6,0%)	3 (11,1%)

A la fin de l'étude, les patients traités par nivolumab et pembrolizumab sont décédés dans respectivement 59,8% et 29,6% des cas ; sont toujours sous immunothérapie dans 13,9% et 25,9% des cas ; ont changé de prise en charge pour 20,5% et 25,9% d'entre eux ; sont perdu de vue pour 6,8% et 7,4% des patients. La prise en charge post immunothérapie est inconnue pour 6,0% des patients traités par nivolumab et 11,1% des patients traités par pembrolizumab toujours en vie à la fin du recueil. [Tableau XXIV]

## VIII. Discussion

L'immunothérapie en cancérologie, et plus précisément l'arrivée de molécules inhibitrices des points de contrôles de l'immunité, vient bouleverser la prise en charge des patients. Comme tout nouveau médicament, le recul sur la tolérance est faible, ce travail décrit les effets indésirables de nivolumab et de pembrolizumab survenus chez les patients traités au CHRMT, et le devenir de ces patients.

L'AMM des médicaments est basée sur les résultats des essais cliniques qui sont randomisés et généralement en double aveugle. Les patients sont sélectionnés selon des critères précis. Les résultats sont donc ceux de patients répondant à des critères d'éligibilité ou d'exclusion stricts mais parfois peu représentatifs de la population générale. On distingue deux notions qui sont *l'efficacy*, l'efficacité dans les conditions optimales (essais cliniques) et *l'effectiveness*, soit l'efficacité dans les conditions habituelles d'utilisation, c'est-à-dire dans la pratique courante (données en vie réelle). Cette étude a permis d'observer ce qui se passe en vie réelle, dans les conditions d'utilisations normales : *l'effectiveness*. (1)

Au CHRMT, 144 patients ont été traités par immunothérapie (117 par nivolumab et 27 par pembrolizumab) et sont majoritairement des hommes. La cohorte nivolumab est plus jeune (66 ans) que la cohorte pembrolizumab (72 ans). Deux tiers des patients traités par nivolumab et près de la moitié des patients traités par pembrolizumab sont ou ont été fumeurs alors que seulement un tiers de la population française est touché par le tabagisme (3). La forte proportion de patients tabagiques s'explique par le fait que les patients traités par nivolumab et pembrolizumab au CHRMT le sont dans la majorité des cas pour un CBNPC, dont le facteur de risque principal est la consommation de tabac.

Les principales indications de l'immunothérapie au CHRMT sont le CBNPC, puis on retrouve le mélanome. Seul OPDIVO® a l'AMM pour le cancer rénal, depuis octobre 2016, et pour les cancers des VADS, depuis janvier 2018. Cela peut expliquer la moindre population suivie pour ces types de cancers au CHRMT.

Concernant le CBNPC, les patients ont reçu nivolumab au stade III et pembrolizumab au stade IV. Le pembrolizumab est utilisé en première ligne plus d'une fois sur deux et nivolumab est toujours prescrit après une chimiothérapie, conformément à l'AMM. Le nombre médian de cures reçues pour nivolumab est 7 et pour pembrolizumab est 13 avec un nombre maximum de 67 cures pour nivolumab, soit presque trois années. Cela est conforme aux différentes AMM octroyées et prises en charge pour ces deux DCI.

Les patients atteints de mélanome métastatique et traités par nivolumab ou par pembrolizumab ont reçu l'immunothérapie en première ligne dans la majorité des cas car ils n'étaient pas porteurs d'une mutation BRAF ; dans ce cas contraire, en première ligne, l'association de deux inhibiteurs de tyrosine kinase (anti-BRAF et anti-MEK) est indiqué. Le nombre médian de cures est de 9 pour nivolumab et de 6 pour pembrolizumab avec un nombre maximum de 56 cures, soit presque 3 ans de traitement.

Ces longues durées de traitements soulignent le fait que les patients répondent au traitement et traduisent une stabilité de leurs maladies avancées ou métastatiques

Comme toute analyse observationnelle, il existe de nombreux biais qui interfèrent aux résultats.

Le premier est le biais de sélection. Dans cette étude, seuls 4 patients ont été exclus parmi les 148 inclus dans le logiciel CHIMIO® selon les dates de premières cures : 2 sont exclus car le dossier informatique n'avait pas été complété, un patient n'a jamais reçu la cure prescrite et le dernier n'a reçu que sa première cure au sein du CHRMT. Ce biais est donc très faible dans ce travail.

Le second est le biais d'information. Les données ont été extraites des dossiers informatisés des patients. Ces patients ne sont pas suivis par les mêmes médecins et ces derniers ne complètent pas de manière égale les dossiers. Certains dossiers permettaient un recueil des données en précision, dans d'autres, n'étaient retranscrits que les événements majeurs de la prise en charge des patients.

Le biais de subjectivité est le troisième biais qui peut s'appliquer à cette étude. L'enquêteur, via sa connaissance des EI mentionnés dans les RCP et la littérature, peut conduire à coter un événement comme EI qui n'en est pas un ou inversement, exclure un effet iatrogène qui n'est pas mentionné dans la littérature. Pour contourner ce biais lors du recueil dans ce travail, tous les événements s'apparentant à un EI ont été relevés, sans exception ; cela peut expliquer le nombre élevé d'asthénies et d'AEG retrouvées dans ce travail.

Malgré les biais possibles, ces données sont nécessaires pour justifier l'intérêt du coût de ces molécules onéreuses porté par notre système de santé et donc par la collectivité.

La tolérance de l'immunothérapie, pour les 144 patients traités au CHRMT a été évaluée.

On retrouve un nombre moyen de 2,7 effets indésirables pour nivolumab et 2,9 pour pembrolizumab par patient. Il n'y a pas de différence statistique du nombre d'EI survenu par patient entre ces deux DCI.

Toutes indications confondues et pour les deux princeps, 402 EI ont été décrits dans les dossiers informatiques des patients durant la période de recueil. Ce nombre conséquent d'EI, parfois graves, justifie une surveillance particulière et la mise en place de moyens appropriés pour leur prise en charge dans les meilleurs délais : sensibilisation du corps médical et des soignants, suivis biologiques, etc. Les effets indésirables observés sont divers : dermatologiques, endocriniens, gastro-intestinaux, hématologiques, hépatobiliaires, musculo-squelettiques, nutritionnels, respiratoires ou ceux classés dans la catégorie « autres » concernant l'AEG et l'asthénie. Cependant rapportée au nombre de cures administrées dans cette cohorte, la fréquence d'effets indésirables reste relativement faible. Notre étude a permis de révéler des événements cotés rares dans les RCP tel qu'une acidocétose diabétique.

Les deux DCI ont le même mécanisme d'action ce qui explique le nombre non statistiquement différent d'EI par DCI. Cela montrerait que les EI sont certainement liés à leur mécanisme d'action et auraient un lien avec l'action immunologique de ces inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité. C'est notamment le cas des EI de type endocrinopathie, colite ou cutanée.

Concernant les grades des EI, il n'y a statistiquement pas de différence de grade entre les deux anti PD-1. Un quart des EI décrit dans ce travail sont graves (de grades 3 ou plus). Mais parmi ces EI graves, les trois quarts sont de grade 3, c'est-à-dire qu'ils n'entraînent pas de mise en jeu du pronostic vital [Annexe 1]. Dans les études CHECKMATE-063 (40) pour nivolumab, l'incidence de survenue des EI graves est de 17% pour l'étude. Ce taux est inférieur à celui de notre étude. Cette disparité peut s'expliquer car dans ce travail, les données sont recueillies à partir de dossiers qui n'ont pas été complétés dans l'objectif de recherches cliniques. Ils sont moins exhaustifs que les dossiers des essais cliniques ou destinés à la recherche clinique. Les données de faible importance (EI de grade 1 et 2 notamment) sont moins retranscrites dans les dossiers étudiés, cela peut expliquer que le taux d'EI graves de notre étude est supérieur à celui des essais cliniques. Il s'agit du biais d'imputabilité, l'immunothérapie, comme son nom le pointe justement, a une action sur l'immunité, les EI indésirables les plus connus des prescripteurs sont les toxicités endocriniennes et cutanées. De ce fait, les plus petits événements cutanés étaient retranscrits dans les dossiers comme éventuellement iatrogènes. Pour d'autres systèmes d'organe moins connus pour être le siège d'EI de l'immunothérapie, les EI n'étaient renseignés que s'ils étaient significatifs.

Les principaux effets indésirables sont non graves (de grades 1 et 2 majoritairement). Il s'agit principalement de dysthyroïdies, d'augmentation des enzymes hépatiques, de dénutrition, d'asthénie et de douleurs ostéo-articulaires. De nombreuses graves altérations de l'état général ont été constatées ; cependant il est difficile de les attribuer à l'immunothérapie plutôt qu'à la pathologie en elle-même. Il s'agit du biais de confusion, certainement le biais le plus important de cette étude. En effet, pour certains EI il est difficile de les imputer au traitement alors qu'ils pourraient tout aussi bien être dus à la pathologie cancéreuse. Ce biais est très marqué par les EI de type « AEG », fatigue, dénutrition.

Il n'y a pas d'organe majoritairement ciblé par les EI, tous les systèmes sont concernés, du système nerveux au système digestif, du système respiratoire au système neurologique. Cette absence de spécificité d'organe peut s'expliquer par une réaction immunitaire généralisée induite par le déblocage des inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité.

La prise en charge de certains EI a entraîné une suspension de l'immunothérapie. Il s'agissait d'EI de grade 3 en médiane qui survenaient à la cinquième cure pour nivolumab et la onzième cure pour pembrolizumab. Les pauses thérapeutiques sont parfois longues (médiane de 69 jours pour pembrolizumab) car le traitement de ces EI repose la plupart du temps sur l'administration de corticoïdes hautes doses ; celle-ci implique une décroissance thérapeutique pour contrôler le risque d'insuffisance surrénalienne. L'immunothérapie ne pouvant être administrée en même temps que les corticoïdes cela justifie les longues pauses thérapeutiques.

Chez près de la moitié des patients traités par nivolumab on observe une progression tumorale. En effet, on observe 47% de progression tumorale sous nivolumab et 22% sous pembrolizumab.

Ces données concernant la progression et la survie ne sont pas comparables entre les deux DCI car d'une part, l'échantillon de patients traités par pembrolizumab est trop faible (117 patients pour nivolumab et 27 patients pour pembrolizumab) et d'autre part, les deux DCI n'ont pas la même place dans la stratégie thérapeutique des patients.

La survie globale dans le CBNPC pour nivolumab et pembrolizumab et respectivement 7,7 mois et 9,9 mois, et la survie sans progression est de 4,5 mois et 7,3 mois. La survie semble donc allongée chez les patients traités par pembrolizumab. Le nivolumab étant prescrit en deuxième ligne, on peut supposer que ces patients sont de moins bon répondants ou plus fragiles que ceux traités par pembrolizumab en première ligne. Mais l'échantillon sous pembrolizumab est trop faible pour se permettre d'extrapoler ces résultats (n<30).

D'après l'étude CHECKMATE-017 (41) la survie globale sous nivolumab pour le CBNPC épidermoïde est de 9,2 mois et la SSP est de 3,5 mois. D'après l'étude CHECKMATE-057 la survie globale sous nivolumab pour le CBNPC non épidermoïde est de 12,2 mois et la survie sans progression de 2,3 mois. (42) Une étude de donnée en vie réelle réalisé au sein d'un

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer, a étudié la survie globale et sans progression des patients traités par anti PD-1 et anti PD-L1, les SG 12,9 mois la SSP est de 3,2 mois. Les résultats ne sont pas transposables car ils concernent toutes les molécules d'immunothérapies pour l'indication CBNPC et certains patients étaient des patients inclus dans des essais cliniques.

Parmi les 117 patients inclus dans la cohorte nivolumab, 10 étaient toujours sous traitement à la fin de l'étude. Les principaux motifs d'arrêt de l'immunothérapie sont la progression tumorale dans la moitié des cas, et la survenue d'EI dans un cas sur 3. Quinze patients sont décédés durant leur traitement par nivolumab, pour lesquels il est difficile de déterminer de l'imputabilité du traitement ou de la maladie.

Parmi les 27 patients sous pembrolizumab, 12 étaient toujours traités à la fin du recueil. Les principaux motifs d'arrêt sont la progression dans 40% des cas et la survenue d'EI dans 20% des cas. Cinq patients sont décédés, mais un seul décès est dû au pembrolizumab.

Les EI entraînant un arrêt définitif de l'immunothérapie sont de grade 3 et surviennent à la cinquième cure (en médiane). Ils concernent 10 des 117 patients nivolumab et 15 des 27 patients sous pembrolizumab.

L'arrêt de l'immunothérapie suite à la survenue d'EI est une perte de chance pour les patients. Il serait intéressant d'étudier les facteurs de risques de survenu de ces EI par une recherche d'imputabilité, pour pouvoir les prévenir en amont.

Soixante pour cent des patients traités par nivolumab sont décédés à la fin de l'étude, ce taux est significativement supérieur à celui des patients traités par pembrolizumab (30%). Ceci peut s'expliquer par le fait des pathologies, qui sont différentes (stade, ligne de traitement), avec des pronostics différents.

## IX. Conclusion

L'immunothérapie révolutionne la prise en charge des patients aux stades avancés ou métastatique de leurs cancers. Ce travail a permis de mettre en valeur les données en vie réelle des 144 patients ayant reçu un anti PD-1 au CHRMT durant les deux premières années de son utilisation, et ainsi révéler les EI survenus chez ces patients.

La cohorte compte principalement des hommes âgés tabagiques suivis pour un CBNPC. Dans cette indication, nivolumab est administré en deuxième ligne après une ligne à base de sels de platine et pembrolizumab en première ligne. On constate que le nombre d'EI par patient est faible mais ils sont systémiques ; mais aussi que la fréquence de survenue, le grade et les organes cibles sont statistiquement les mêmes pour les 2 DCI. Ces deux constats appuient l'origine immunologique des EI, due à leur mécanisme d'action. Près des trois quarts des EI ne nécessitent pas d'hospitalisation et ne mettent pas en jeu le pronostic vital des patients. Certains EI nécessitent de suspendre l'immunothérapie et la mise en place de corticoïdes haute dose. Les corticoïdes et leur décroissance parfois longue engendre de longues pauses thérapeutiques, durant lesquelles les patients peuvent voir leur pathologie progresser.

Certains patients ont été très bons répondeurs mais la moitié arrête l'immunothérapie suite à la progression de leur pathologie cancéreuse et un quart suite à la survenue d'EI.

La bonne tolérance de ces traitements et les réponses à ces traitements parfois longues sont encourageantes. Une meilleure connaissance de ces EI par les équipes soignantes permettrait une détection précoce des EI et une prise en charge rapide pour éviter la suspension longue de l'immunothérapie, qu'engendre la mise en place de corticoïdes. Il serait intéressant d'étudier les facteurs de risques de survenu de ces EI pour pouvoir les prévenir en amont.

## X. Bibliographie

1. **Begaud, Bernard, Polton, Dominique et Von Lennep, Franck.** *Les données en vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : l'exemple du médicament.* 2017.
2. **Cowppli-Bony, Anne, et al.** *Survie des personnes atteintes de cancer en France Métropolitaine entre 1989 et 2013.*
3. **Tabac-info-service.** [En ligne] [Citation : 25 septembre 2019.] <https://www.tabac-info-service.fr/Vos-questions-Nos-reponses/Chiffres-du-tabac>.
4. **HAS.** *Les parcours de soins "Guide cancers broncho-pulmonaires".* 2013.
5. —. *Synthèse d'avis de la commission de la transparence, OPDIVO.* 2016.
6. **Couraud, S., Souquet, P.-J. et Toffart, A.-C.** *Référentiel sur le cancer bronchique non à petites cellules : actualisation 2018.* [En ligne] 2018. <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx>.
7. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Escudier, B., et al. 2016, *Annal of Oncologie*, pp. 56-68.
8. **Institut national du cancer.** *Cancer du rein.* 2011.
9. *Recommandation française du comité de cancérologie de l'AFU 2018-2020 : prise en charge du cancer du rein.* Bensalah, K. 2018, *Progrès en urologie*, pp. 3-31.
10. **Vano, Y-A, Simonaggio, A. et Thibault, C.** *Immunothérapie des cancers du rein. Bulletin du cancer.* 2018, Vol. 105, pp. 24-34.
11. **Motzer, Robert J, et al.** *CheckMate 025 : Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.* *European Urology.* 2017, Vol. 73, pp. 1803-1813.
12. **Devilleine, V.** *Les cancers ORL.* [En ligne] 2017. [Citation : 12 juin 2019.] [Institutcurie.fr](http://Institutcurie.fr).
13. **Oncologik.** *Les cancers ORL.* [En ligne] [Citation : 12 juin 2019.] [oncologik.fr](http://oncologik.fr).

14. HAS. *Commission de la transparence nivolumab du 31 janvier 2018*. 2018.
15. infocancer. infocancer. [En ligne] [Citation : 25 septembre 2019.] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/#3208>.
16. HAS. *Avis de la commission de la transparence du 3 mai 2017 pour nivolumab*. 2017.
17. Monnereau, Alain, et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - hémopathie malignes*.
18. Simon, M. Cours d'immunologie. [En ligne] Septembre 2009. [Citation : 09 Aout 2019.] <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunité-innée-a-limmunité-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilité.html>.
19. Outh-Gauer, S., et al. Actualités sur l'immunothérapie en pathologie des voies aérodigestives supérieures. *Annales de pathologie*. 2017, Vol. 37, pp. 79-89.
20. Pagès, F., et al. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements bloquant les voies de costimulation inhibitrices. *Bulletin du cancer*. novembre 2016, Vol. 103-1, pp. 151-59.
21. Laurent, Chartier. Complexe majeur d'histocompatibilité. [En ligne] [Citation : 30 septembre 2019.] <https://slideplayer.fr/slide/8964126/>.
22. Biosciences. [En ligne] [Citation : 02 Aout 2019.] [http://www.interchim.com/blog\\_fr/biosciences/](http://www.interchim.com/blog_fr/biosciences/).
23. Winslow, Terese. National cancer Institute : immune chekpoint inhibitor. [En ligne] 2015. [Citation : 27 juillet 2019.]
24. ATIH. Historique liste UCD en sus042019. [En ligne] Avril 2019.
25. European Medicines Agency. EMA RCP Opdivo. [En ligne]
26. Agency, European Medicines. *RCP Keytruda*.
27. EMA RCP Yervoy. European Medicines Agency. 2019.

28. National cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. 2017.
29. Agency, European Medicines. *RCP Keytruda*.
30. Pinard, C., et al. Syndrome myasthénique grave sous nivolumab. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016, Vol. 143, p. 361.
31. *Neuropathies périphériques sévères sous immune checkpoint inhibitors dans le mélanome*. Deschamps, O., et al. 2016, *Annales de dermatologie et de vénérologie*, Vol. 143, pp. 361-362.
32. *Pemphigoïde bulleuse sous anti-CTLA4 et anti PDL-1*. Charlet, A., et al. 2016, *Annales de dermatologie et de vénérologie*, Vol. 143, p. 356.
33. *Nivolumab, pembrolizumab : cardiomyopathie*. Prescrire. 2018, *Prescrire*, Vol. 413.
34. Stein, C., et al. Effets secondaires rénaux des immunothérapies de type anti-PD1 chez les patients traités pour mélanome métastatique : étude de cohorte en vie réelle. *Néphrologie & thérapeutique*. 2019, Vol. 15, p. 294.
35. Cambon, A., et al. Thyroïdite auto-immune secondaire à un traitement par pembrolizumab : une observation. *La revue de médecine interne*. 2016, Vol. 37, pp. 171-172.
36. Clerc, M., et al. Un coma acidocétosique révélateur d'un diabète induit par nivolumab. *Annales de dermatologie*. 2017, Vol. 144, p. 310.
37. Gauci, M-L, et al. Diabète de type 1 révélé par une acidocétose sous anti PD-1. *Annales de dermatologie et vénérologie*. 2016, Vol. 143, p. 365.
38. Gustave Roussy. *Application mobile Manuel pratique d'oncologie de Gustave Roussy*. Septembre 2013.
39. Institut national des données de santé. INDSante. [En ligne] <https://www.indsante.fr/fr/document/informations-sur-laces-aux-donnees>.

40. Rizvi, Naiyer A, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*. 2015, Vol. 16, pp. 257-65.

41. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. Brahmer, J., et al. 2015, New englang Journal of medicine, pp. 123-35.

42. Horn, L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *European Journal of Cancer*. 2015, Vol. 51, p. 599.

## ANNEXES

Annexe 1 : Common Terminology criteria for adverse event V 5.0 .....	83
Annexe 2 : Grille de recueil.....	84
Annexe 3 : Description des EI survenus sous nivolumab par système et par grade.....	86
Annexe 4 : Description des EI survenus sous pembrolizumab par système et par grade ..	88

# Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

### Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

### SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA<sup>3</sup> hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

### CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

### Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

### Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

### Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

### Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

### Activities of Daily Living (ADL)

\*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

<sup>3</sup> CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).

Annexe 2 : Grille de recueil

GRILLE RECUEIL IMMUNOTHERAPIE CHR

**Données administratives**

1- Fiche numéro ..... 3- UF service .....  
 2- Date de recueil ..... 4- IPP / initiale patient (PP-NN) .....

**Caractérisation de la population**

5- date de naissance / / ..... 9- Date du diagnostic initiale / / .....  
 6- Sexe H F ..... 10- Date initiation immunothérapie / / .....  
 7- Poids (KG) ..... 11- Surface corporelle .....  
 8- Taille (CM) ..... 12- IMC .....  
 13- Fonction rénale MDRD : ..... ml/min .....  
 14- Score ECOG/OMS à l'initiation de l'immunothérapie 1 2 3 4 .....  
 15- Localisation initiale .....  
 16- Histologie .....  
 17- Stade TNM à l'initiation de l'immunothérapie .....  
 18- Date diagnostic métastase (JJ/MM/AAAA) .....  
 19- Métastases cérébrales O N .....  
 20- Biopsie réalisée O N ..... 22- Date résultats biopsie / / .....  
 21- Marqueurs PD-L1 ..... 23- Marqueurs BRAF .....

**Lignes de traitements systémiques antérieures molécules/protocole**

24- L1 .....  
 25- L2 .....  
 26- L3 .....  
 27- L4 .....  
 28- Ligne de l'immunothérapie .....

**Traitements antérieurs (protocole/molécule, posologie, date, nb de cure ...)**

29- chimiothérapie .....  
 30- immunothérapie .....  
 31- Inhibiteur BRAF ou MEK .....  
 32- radiothérapie .....

**ATCD**

33- hématologiques .....  
 34- immunitaire .....  
 35- endocrinien .....  
 36- métabolisme et nutrition .....  
 37- système nerveux .....  
 38- oculaire .....  
 39- système respiratoire .....  
 40- gastro-intestinaux .....  
 41- hépatobiliaires .....  
 42- peau et tissus mous .....  
 43- musculo squelettique .....  
 44- rénaux et urinaires .....  
 45- Texte libre : .....  
 .....  
 .....

.....  
**Traitement de fond dans le mois précédent et au cours de l'immunothérapie**

- 46- antibiotiques  
47- antiinfectieux  
48- corticoïdes  
49- autres : à détailler

.....  
**Prise en charge - Cure d'immunothérapie**

50-Date d'instauration de l'immunothérapie / /  
Immunothérapie en place : 51- Nivolumab 52- Pembrolizumab 53- Durvalumab  
54- Indication à l'initiation

55- Prise en charge à l'initiation  
56- Modification de l'indication ou de la prise en charge au cours du traitement

57- Posologie initiale  
58- Date dernière cure  
59- Dose totale reçue  
60- Nombre total de cure

**Description des effets indésirables**

Effets indésirables et date apparition	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
61- hématologiques				
62- immunitaire				
63- endocrinien				
64- métabolisme et nutrition				
65- système nerveux				
66- oculaire				
67- système respiratoire				
68- gastro-intestinaux				
69- hépatobiliaires				
70- peau et tissus mous				
71- musculo squelettique				
72- rénaux et urinaires				
73- lié au site d'injection				

74- détails :

.....  
**Post immunothérapie**

75- Motif adaptation de posologie  
76- Date d'adaptation posologique  
77- Motif d'arrêt du traitement  
78- Date d'arrêt du traitement (JJ/MM/AAAA)  
79- Reprise de l'immunothérapie : OUI NON 80- Date :  
81- Reprise CT ou soins palliatifs (date)

82- Date de décès (JJ/MM/AAAA)  
83- Motif décès si autres que l'immunothérapie

84- Patient toujours traité par immunothérapie à la fin du recueil OUI NON

Annexe 3 : Description des EI survenus sous nivolumab par système et par grade

Événement indésirables	Grade					Total (%)
	1	2	3	4	5	
<b>Autres</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>44 (13,6%)</b>
AEG		3	10		7	20
Asthénie	9	4	2		1	16
Autre	1	2	2	1	1	7
Dysphonie	1					1
<b>Cardiovasculaires</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>			<b>8 (2,5%)</b>
Artérite			1			1
Autre	1	1				2
Décompensation cardiaque iatrogène		1				1
Hypotension		2				2
Trouble du rythme		1	1			2
<b>Dermatologiques ou des tissus mous</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>1</b>			<b>30 (9,3%)</b>
Autre	6	4				10
Eczéma		2				2
Erythème	2	5				7
Infection		2				2
Pemphigoïde bulleuse		1				1
Prurit		2				2
Sécheresse cutanée	4	1				5
Syndrome de Steven Johnson			1			1
<b>Endocriniens</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>3</b>			<b>26 (8,0%)</b>
Diabète de type II		1				1
Dysthyroïdie	14	8	3			25
<b>Gastro intestinaux</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>32 (9,9%)</b>
Brûlures gastriques	1	3				4
Colites		1	1	2	1	5
Constipation	5	1				6
Diarrhées	2	2	1			5
Gastralgie			1			1
Nausées, vomissements	7	2			1	10
Rectocolite hémorragique			1			1
<b>Hématologiques</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>5</b>			<b>20 (6,2%)</b>
Anémie	2	5	2			9
Autre		5				5
Lymphopénie		3	3			6
<b>Hépatobiliaires</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>1</b>			<b>17 (5,2%)</b>
Augmentation PAL, ASAT, ALAT	12	3	1			16
Lithiase vésiculaire	1					1
<b>Hormonaux</b>	<b>1</b>	<b>3</b>				<b>4 (1,2%)</b>
Autre		1				1
Tension mammaire	1	2				3

<b>Infectieux</b>		<b>7</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>14 (4,3%)</b>
Infection		7	4	1	1	13
Pneumopathie			1			1
<b>Lié au site d'injection</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>			<b>4 (1,2%)</b>
Autre	2	1				3
Infection			1			1
<b>Métabolisme et nutrition</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>9</b>		<b>2</b>	<b>29 (9,0%)</b>
Dénutrition/Perte de poids	8	10	8		2	28
Dysphagie			1			1
<b>Musculo-squelettiques</b>	<b>8</b>	<b>23</b>	<b>6</b>			<b>37 (11,4%)</b>
Autre	1	1				2
Crampes	1	2				3
Douleurs ostéoarticulaires	5	16	5			26
Myalgie	1	2	1			4
Myosite		1				1
Rhabdomyolyse		1				1
<b>Néphrologique</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>			<b>7 (2,2%)</b>
Insuffisance rénale	3	3	1			7
<b>Neurologique</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>			<b>5 (1,5%)</b>
Autre	1	2				3
Douleurs neuropathiques		1				1
Epilepsie			1			1
<b>Oculaire</b>	<b>1</b>	<b>2</b>				<b>3 (0,9%)</b>
Autre	1	1				2
Prurit		1				1
<b>Psychiatrique</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>			<b>9 (2,8%)</b>
Anxiété	1	2				3
Autre		1				1
Dépression	2	1	1			4
Episode maniaque			1			1
<b>Système nerveux</b>	<b>1</b>	<b>3</b>				<b>4 (1,2%)</b>
Autre		1				1
Douleurs neuropathiques	1	2				3
<b>Système respiratoire</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>31 (9,6%)</b>
Autre	1	1				2
Bronchite / Toux irritative	6	7	1			14
Infection	1	2	3			6
Insuffisance respiratoire		1	1	1	1	4
Pneumopathie		3	2			5
<b>Total général</b>	<b>104</b>	<b>138</b>	<b>62</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>324</b>

Annexe 4 : Description des EI survenus sous pembrolizumab par système et par grade

Événement indésirable	Grade					Total (%)
	1	2	3	4	5	
<b>Système respiratoire</b>	1	2	1			4 (5,1%)
Infiltration parenchymateuse pulmonaire			1			1
Bronchite / Toux irritative	1	2				3
<b>Psychiatrique</b>	1					1 (1,3%)
Dépression	1					1
<b>Opculaire</b>	1	1				2 (2,6%)
Ecoulement purulent		1				1
Infection	1					1
<b>Neurologique</b>	2	1	1			4 (5,1%)
Autre	2	1				3
Epilepsie			1			1
<b>Néphrologique</b>	1	3	1			5 (6,4%)
Insuffisance rénale	1	2	1			4
Néphrite		1				1
<b>Musculo-squelettiques</b>	2	2	1			5 (6,4%)
Faiblesse musculaire	1					1
Crampes	1					1
Douleurs ostéoarticulaires		2	1			3
<b>Métabolisme et nutrition</b>	3	4	2			9 (11,5%)
Prise de poids	1					1
Dénutrition/Perte de poids	2	4	2			8
<b>Infectieux</b>		2			1	3 (3,8%)
Infection		2			1	3
<b>Hormonaux</b>		1				1 (1,3%)
Insuffisance corticotrope		1				1
<b>Hépatobiliaires</b>	3	2	2	2		9 (11,5%)
Augmentation PAL, ASAT, ALAT	3	2	2	2		9
<b>Hématologiques</b>	1	4	1			6 (7,7%)
Anémie	1	1				2
Lymphopénie		3	1			4
<b>Gastro intestinaux</b>	2	2	1			5 (6,4%)
Brûlures gastriques	1					1
Colites			1			1
Diarrhées	1	2				3
<b>Endocriniens</b>	4	1	2	1		8 (10,3%)
Décompensation diabétique type 1 : acidocétose				1		1
Dysthyroïdie	4	1	2			7
<b>Dermatologiques ou des tissus mous</b>	3	3				6 (7,7%)
Autre	1	1				2
Eczéma	2					2
Infection		1				1
Pemphigoïde bulleuse		1				1
<b>Cardiovasculaires</b>	1	1				2 (2,6%)
Hypertension artérielle	1					1
Trouble du rythme		1				1
<b>Autres</b>	1	3	3	1		8 (10,3%)
AEG			1	1		2
Asthénie		1	2			3
Autre	1	2				3
<b>Total général</b>	<b>26</b>	<b>32</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>78</b>

N° d'identification :

**TITRE**

**L'IMMUNOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE : UTILISATION ET EFFETS INDESIRABLES  
DE PEMBROLIZUMAB ET DE NIVOLUMAB  
DONNEES EN VIE REELLE AU CHR DE METZ-THONVILLE**

**Thèse soutenue le 4 novembre 2019**

**Par Claire Payot**

**RESUME :**

L'arrivée sur le marché de nouvelles molécules d'immunothérapie (IT) révolutionne la prise en charge de certains cancers. Cependant leurs prix élevés et le peu de recul sur leurs effets à moyen et long termes, posent la question de la pertinence et de la place de ces molécules dans la stratégie thérapeutique des cancers. L'objectif de ce travail est d'obtenir des données en vie réelle de l'utilisation de nivolumab (N) et de pembrolizumab (P) au centre hospitalier de Metz Thionville (CHRMT). Ce travail décrit la cohorte de patients sous IT sur les deux premières années de son utilisation au CHRMT, puis les effets indésirables (EI) survenus chez ces patients ainsi, que la prise en charge de ces EI ; enfin, il décrit la survie globale et sans progression de ces patients et pour terminer le devenir des patients post IT.

Cette étude observationnelle rétrospective s'étend sur les deux premières années de l'utilisation de l'IT au CHRMT, et concerne tous les patients ayant reçus N et P entre le premier juin 2016 et le 31 mai 2018. Les patients sont suivis 6 mois en post IT.

Au total, sont étudiés 144 patients, 117 (81,3%) traités par N, et 27 (18,7%) par P. Le cancer bronchique (CB) est la principale indication de ces molécules. Les patients sous N et P ont présenté respectivement 2,7 et 2,9 EI durant leur traitement. La répartition des EI par système d'organe et le grade des EI ne sont pas statiquement différents d'une Dénomination Commune Internationale (DCI) à l'autre. Ils sont systémiques et non spécifiques d'organe. Les trois quarts des EI ne sont pas cotés graves d'après la classification CTCAE. Certains EI ont entraîné de longues pauses thérapeutiques, suite à la décroissance de corticoïdes, antidote de l'IT. On observe 55 patients qui ont progressé sous N soit 47% et 6 patients sous P soit 22%. Toutes indications confondues, le principal motif d'arrêt l'IT est la progression tumorale dans plus d'un cas sur deux (51%). Vient en seconde position, la survenue d'effets indésirables (26%).

Cette étude a permis d'observer ce qui se passe en vie réelle, dans les conditions d'utilisations normales. Ce nombre conséquent d'EI, parfois grave, justifie une surveillance particulière et la mise en place de moyens appropriés pour leur prise en charge dans les meilleurs délais : sensibilisation du corps médical et des soignants, suivis biologiques, etc. Cependant rapporté au nombre de cures administrées dans cette cohorte, la fréquence d'effets indésirables reste relativement faible. Les grades et les cibles des EI de ces deux DCI sont comparables et appuie le lien avec leur mécanisme d'action immunologique.

La bonne tolérance de ces traitements et les réponses à ces traitements parfois longues sont encourageantes. Une meilleure connaissance de ces EI par les équipes soignantes permettrait une détection précoce des EI et une prise en charge rapide afin d'éviter la suspension longue de l'immunothérapie, qui est une perte de chance pour ces patients.

**MOTS CLES :** Immunothérapie - Nivolumab – Pembrolizumab - Cancer bronchique non à petites cellules - Efficacité - Toxicité - Profil de patient

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>Perrine Lanher</u></b> (Directeur)	Hôpital	<b>Expérimentale</b> <input checked="" type="checkbox"/>
<b><u>Jean Louis Merlin</u></b> (Co Directeur)	Unité de biologie des tumeurs	<b>Bibliographique</b> <input type="checkbox"/> <b>Thème</b> <b>3 et 6</b>

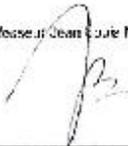
**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
③ – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
⑥ – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 novembre 2019

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Claire PAVOT</p> <p>Sujet : L'IMMUNOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE : UTILISATION ET EFFETS INDESIRABLES DE PEMBROLIZUMAB ET DE NIVOLUMAB. DONNEES EN VIE REELLE AU CCR DE METZ- TRIONVILLE</p> <p><u>Jury :</u> Président : Professeur Jean Louis MERLIN - Professeur Directeur : Dr Pierre BARTHELEMY LANCHER - Praticien hospitalier pharmacien Egés : Professeur Antoine SCHMITT - Maître de conférence Docteur Pascal ROCHERBACH - Praticien hospitalier pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 26 septembre 2019</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>Professeur Jean Louis MERLIN      Dr Pierre BARTHELEMY LANCHER</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 12.10.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine.</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 29 OCT. 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine.</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'immatriculation : 10970</p>