

L'IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE

I. Le cancer

A. Généralités sur les cancers

1) Etymologie et définitions

Le cancer est une maladie qui occupe beaucoup d'espace dans la pensée médicale et collective. Cette pathologie est ancrée dans notre société comme une grande menace, source d'angoisse et rapidement assimilée à la mort. Le mot « cancer » vient du mot latin homonyme et dérive du grec « *karkinos* » (καρκινος) qui signifie « crabe ». Ce terme aurait été trouvé par le père de la médecine, Hippocrate (460-377 avant J.-C.), voyant une ressemblance morphologique entre le crustacé et une tumeur du sein étendue à la peau. Cette idée sera plus tard reprise par Galien (131-201 après J.-C) (1).

D'après l'INCa (Institut National du Cancer) le cancer est défini comme une « *Maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase).* » (2).

Le cancer a une origine cellulaire monoclonale. Le délai entre l'initiation et le début de la croissance de la maladie varie selon le type de cancer.

2) Epidémiologie

Avec 157 400 décès estimés par cancer sur 610 000 décès toutes causes confondues en 2018, le cancer est responsable d'environ un décès sur quatre en France (3, 4). Selon les chiffres de 2016, il est globalement la première cause de mortalité dans le pays (première cause chez l'homme, et deuxième cause chez la femme après les maladies cardiovasculaires) (5).

| Localisations de cancer (code CIM-10) | Hommes | | | Femmes | | |
|--|----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| | N | % | Taux** | N | % | Taux** |
| Lèvre-cavité orale-pharynx (C00-14) | 10 192 | 5,4 | 43,6 | 3 060 | 2,0 | 11,0 |
| Esophage (C15) | 4 509 | 2,4 | 17,6 | 1 108 | 0,7 | 3,3 |
| Estomac (C16) | 4 744 | 2,5 | 16,9 | 2 422 | 1,6 | 6,2 |
| Côlon-rectum (C18-20) | 21 823 | 11,5 | 76,4 | 17 822 | 11,4 | 47,3 |
| Anus (C21) | 395 | 0,2 | 1,6 | 1 202 | 0,8 | 4,4 |
| Foie (C22) | 7 359 | 3,9 | 27,0 | 1 715 | 1,1 | 4,6 |
| Vésicule biliaire (C23-24) | 1 300 | 0,7 | 4,2 | 1 348 | 0,9 | 3,2 |
| Pancréas (C25) | 5 748 | 3,0 | 21,2 | 5 555 | 3,6 | 14,5 |
| Nez et sinus nasal (C30-31) | 526 | 0,3 | 2,1 | 246 | 0,2 | 0,8 |
| Larynx (C32) | 3 027 | 1,6 | 12,8 | 415 | 0,3 | 1,6 |
| Poumon et trachée (C33-34) | 29 098 | 15,3 | 112,9 | 11 354 | 7,3 | 40,4 |
| Mélanome de la peau (C44) | 6 044 | 3,2 | 25,7 | 6 346 | 4,1 | 26,4 |
| Mésothéliome pleural (C45.0) | 784 | 0,4 | 2,7 | 319 | 0,2 | 0,7 |
| Sarcome de Kaposi (C46) | 139 | 0,1 | 0,6 | 32 | <0,1 | 0,1 |
| Sein (C50) | – | – | – | 53 406 | 34,3 | 213,8 |
| Vulve et vagin (C51-52) | – | – | – | 789 | 0,5 | 2,1 |
| Col de l'utérus (C53) | – | – | – | 2 863 | 1,8 | 13,6 |
| Corps de l'utérus (C54) | – | – | – | 7 463 | 4,8 | 24,2 |
| Ovaire (C56) | – | – | – | 4 680 | 3,0 | 15,5 |
| Pénis (C60) | 334 | 0,2 | 1,2 | – | – | – |
| Prostate (C61) | 46 173 | 24,3 | 172,1 | – | – | – |
| Rein (C64-66, C68) | 8 021 | 4,2 | 31,1 | 4 073 | 2,6 | 12,4 |
| Vessie (C67) | 10 306 | 5,4 | 33,9 | 2 237 | 1,4 | 4,9 |
| Système nerveux central (C70-72) | 2 682 | 1,4 | 11,5 | 2 002 | 1,3 | 6,9 |
| Thyroïde (C73) | 2 282 | 1,2 | 11,4 | 6 622 | 4,2 | 32,8 |
| Lymphome de Hodgkin (C81) | 768 | 0,4 | 4,0 | 543 | 0,3 | 2,7 |
| Lymphomes non hodgkiniens (C82-85, C96) | 8 091 | 4,3 | 30,2 | 6 412 | 4,1 | 19,7 |
| Myélome multiple (C90) | 2 232 | 1,2 | 7,7 | 2 284 | 1,5 | 6,3 |
| Leucémies (C91-95) | 4 665 | 2,5 | 17,1 | 3 650 | 2,3 | 10,7 |
| Tous cancers (C00-97) | 190 254 | 100,0 | 723,5 | 155 918 | 100,0 | 546,9 |

* Taux estimés à partir des données de registres de 2013 (couvrant 24% de la population) et appliqués à la population française de 2015.

** Standardisés sur la population mondiale.

Tableau 1 : Nombre estimé de nouveaux cas de cancer et taux d'incidence standardisé (pour 100 000 personnes-années) chez les personnes de 30 ans et plus en France métropolitaine en 2015*.

D'après Marrant-Micallef *et al.* (6).

D'après la onzième édition du rapport de synthèse de l'INCa sur les cancers en France, rassemblant des données récentes pour les professionnels et le grand public, en 2018 il y a eu 382 000 nouveaux cas de cancers en France (7). 177 400 chez les femmes et 204 600 chez les hommes. Pour les femmes les cancers du sein suivis des cancers colorectaux et du poumon restent les plus fréquents, pour les hommes ce sont les cancers de la prostate suivis des cancers pulmonaires et colorectaux. On dénote entre 2010 et 2018 une diminution du taux de mortalité de 0,7% chez les femmes et 2% chez les hommes. La proportion des hommes qui développent un cancer (âge médian au diagnostic : 68 ans) est également en diminution mais il y a un léger accroissement chez les femmes (âge médian au diagnostic : 67 ans).

Pour l'homme, le cancer du poumon est le plus mortel (22 761 décès en 2018), puis vient le cancer colorectal (9 209 décès) et le cancer de la prostate (8 115 décès).

En ce qui concerne la femme, c'est le cancer du sein qui est responsable du plus grand nombre de décès (12 146), devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès) (8).

Les taux de survie varient selon les pays, l'accessibilité aux soins et aux informations médicales n'étant pas la même. En France, malgré de grandes variations possibles selon les cancers et leur stade, globalement, selon InfoCancer plus de 50% des patients traités sont en vie après 5 ans, et 38% guériront (9).

3) Facteurs de risque

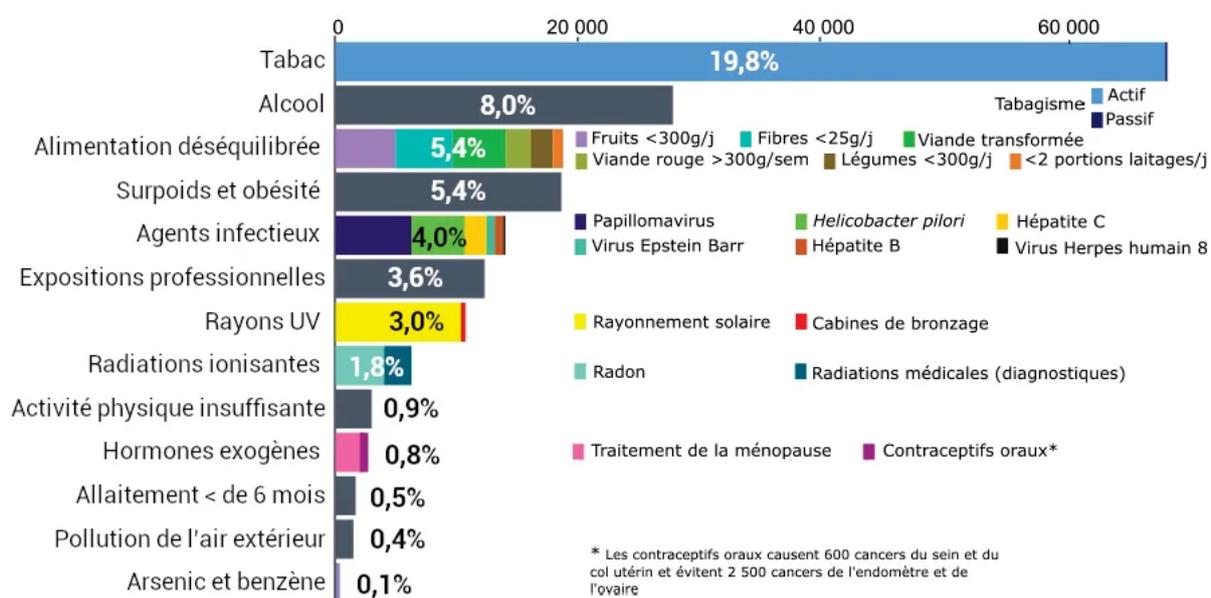


Figure 1 : Nombre de cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus.

Adapté de Marrant-Micallef *et al.* (10).

D'après la fondation ARC pour la recherche sur le cancer, on dissocie deux types de facteurs de risque. Il y a premièrement les facteurs de risque évitables relatifs à nos comportements quotidiens comportant notamment la consommation de tabac et d'alcool qui sont les causes d'environ 20% et 8% des cancers. Ainsi en 2015, plus de 2 cancers sur 5 étaient potentiellement évitables (10). Il y a ensuite les facteurs de risque non évitables comme par exemple le sexe, l'âge et les prédispositions génétiques.

Les facteurs de risques peuvent donc être comportementaux (consommation de drogues, alimentation déséquilibrée, activité physique insuffisante, exposition abusive au soleil), environnementaux (infections, pollution, certaines émanations de gaz) ou liés à l'histoire de

l'individu (âge avancé, imprégnation hormonale, hérédité, maladies inflammatoires ou auto-immunes, prise de certains traitements) (11). Les technologies utilisant les ondes électromagnétiques (téléphones mobiles, réseaux Wi-Fi, antennes) sont suspectées, mais il n'existe actuellement aucune preuve les associant avec un risque accru de développer un cancer (12).

4) Diagnostic

Pour dépister ou diagnostiquer le cancer, il y a globalement trois pratiques selon le stade de la maladie : la détection des lésions précancéreuses possible pour certains cancers, le diagnostic précoce avant que la tumeur n'atteigne une taille suffisante pour être mise en évidence par les examens cliniques, ou la recherche de la cause des symptômes qui ont incité le patient à consulter un médecin (13). Les examens comprennent très souvent l'imagerie médicale et optique : radiographie, scanner, échographie, IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), endoscopie, tomographie par émission de positons (PET-Scan), scintigraphie. Ils peuvent être associés à des examens anatomopathologiques (biopsie, frottis), à la recherche de biomarqueurs tumoraux sanguins et à l'analyse génétique et moléculaire (14, 15). D'autres examens, plus spécifiques dépendront de la nature (tumeurs solides ou cancers hématologiques), de la localisation et du type de cancer. C'est aussi le cas des signes révélateurs de la maladie qui sont très nombreux. De manière générale, plus un cancer est détecté précocement, meilleur est le pronostic.

5) Prévention

Les moyens de prévention sont nombreux, il faut premièrement s'exposer le moins possible aux facteurs de risque évitables évoqués ci-dessus mais aussi être informé de l'existence de facteurs non évitables spécifiques afin d'adapter la surveillance médicale à l'individu. La prévention se doit aussi d'être collective avec par exemple la mise en place d'actions d'amélioration de la qualité de l'air extérieur, la réduction de l'utilisation d'agents cancérigènes et l'utilisation de mesures de protection adaptées en milieu professionnel risqué. Tous ces éléments sont rappelés dans les campagnes de prévention comme de manière générale dans le discours des soignants, celui des médias ou par le biais d'actions menées par les associations et institutions engagées dans la lutte contre le cancer.

Il est conseillé de réaliser des examens médicaux dès certains âges clés pour rechercher certains types de cancer. Par exemple, chez la femme, le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-vaginal est fortement recommandé à partir de 25 ans (16). Le dépistage du cancer colorectal est quant à lui recommandé chez les deux sexes entre 50 et 74 ans par test immunologique, puis par coloscopie si le test est positif (17).

6) Traitements

Au niveau de la prise en charge thérapeutique du cancer il y a plusieurs possibilités du fait de la pluralité des formes de cancer. La ligne de traitement la plus adaptée est sélectionnée selon le diagnostic, l'avis de l'équipe médicale, les comorbidités éventuelles et les recommandations et référentiels les plus récents.

Les méthodes les plus utilisées sont tout d'abord la chirurgie (exérèse tumorale) lorsque celle-ci est possible, suivie de la radiothérapie (interne ou externe) et de la chimiothérapie (médicaments cytotoxiques). Parmi les options médicamenteuses, nous retrouvons également l'hormonothérapie (envisageable pour les cancers hormonodépendants), les thérapies ciblées, et l'immunothérapie (spécifique et non spécifique) qui est actuellement en plein essor. La greffe de moelle osseuse est également un traitement utilisé en oncohématologie (18). L'objectif final et principal de ces traitements est de supprimer les cellules cancéreuses, d'empêcher leur récurrence et d'éviter au maximum d'endommager les tissus sains, qu'ils soient éloignés ou à proximité de l'origine tumorale. En fonction des situations, on pourra parler de traitement néoadjuvant (qui précède un traitement principal : la chirurgie le plus souvent), de traitement adjuvant (qui complète le traitement principal) ou de traitement palliatif dont le but est d'améliorer la qualité de vie du patient et qui n'est pas à visée curative.

Il n'y a pas que les cellules qui prolifèrent dans la pathologie cancéreuse, c'est aussi le cas de l'anxiété qu'elle implique pour le patient et ses proches. Le stress peut ne pas faciliter le traitement de la pathologie que ce soit celui qui est associé à la peur du diagnostic suite à la découverte de symptômes, qui peut retarder la prise en charge, ou par la suite celui qui est relatif à la crainte des traitements et de la mort. L'accompagnement médical et psychologique est donc indispensable pour une meilleure gestion de la maladie.

B. La réponse immunitaire antitumorale

1) Principe

Les cancers naissent de la transformation des cellules hôtes après l'accumulation de mutations, le « soi » se transforme en « non soi » qui induit une réponse immunitaire semblable à celle qui est mise en jeu lors des processus infectieux, on parle ainsi d'immunité antitumorale (19). Ce processus implique l'existence et la reconnaissance d'antigènes spécifiques présentés aux lymphocytes T par le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) à la surface des cellules malignes ou immunitaires présentatrices d'antigènes, capables d'activer le système immunitaire.

Cela fait environ 150 ans que nous connaissons l'implication du système immunitaire dans la croissance des cellules tumorales (20). Plusieurs observations chez l'Homme et l'animal ont été en faveur de l'existence d'une réponse immunitaire antitumorale. Les principaux arguments chez l'Homme étaient histologiques et clinico-biologiques : mise en évidence d'anticorps et de lymphocytes T spécifiques des tumeurs (TIL : Tumor-Infiltrating Lymphocytes). D'autres arguments étaient épidémiologiques (incidence plus élevée des cancer chez les immunodéprimés) (21).

2) Rôle de l'immunité innée

Tout d'abord, l'immunité innée agit en première ligne de défense antitumorale, est non spécifique (ne dépend pas de la reconnaissance d'antigènes tumoraux) et favorise la réponse immunitaire adaptative. Elle fait intervenir plusieurs acteurs notamment les macrophages, polynucléaires, cellules NK (Natural Killer) et cytokines possédant une activité antitumorale ($IFN\gamma$). Les cellules NK ont par ailleurs un rôle majeur grâce à la fois à une cytotoxicité directe (exocytose de granzyme et de perforine) et à une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).

3) Rôle de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative (ou immunité humorale) arrive quant à elle en deuxième ligne et est spécifique puisqu'elle est conditionnée par la reconnaissance des antigènes tumoraux. Elle

implique notamment les cellules dendritiques (qui sont des Cellules Présentatrices d'Antigènes ou CPA), les lymphocytes T CD4 (auxiliaires) et CD8 (cytotoxiques), ainsi que les lymphocytes B (et les anticorps qu'ils fabriquent). Les cellules dendritiques captent les antigènes libérés par la tumeur, migrent dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions) où elles deviennent matures et présentent les antigènes aux lymphocytes T qui par la suite se différencient et sont activés (prêts à détruire les cellules tumorales).

4) Cycle immunitaire antitumoral

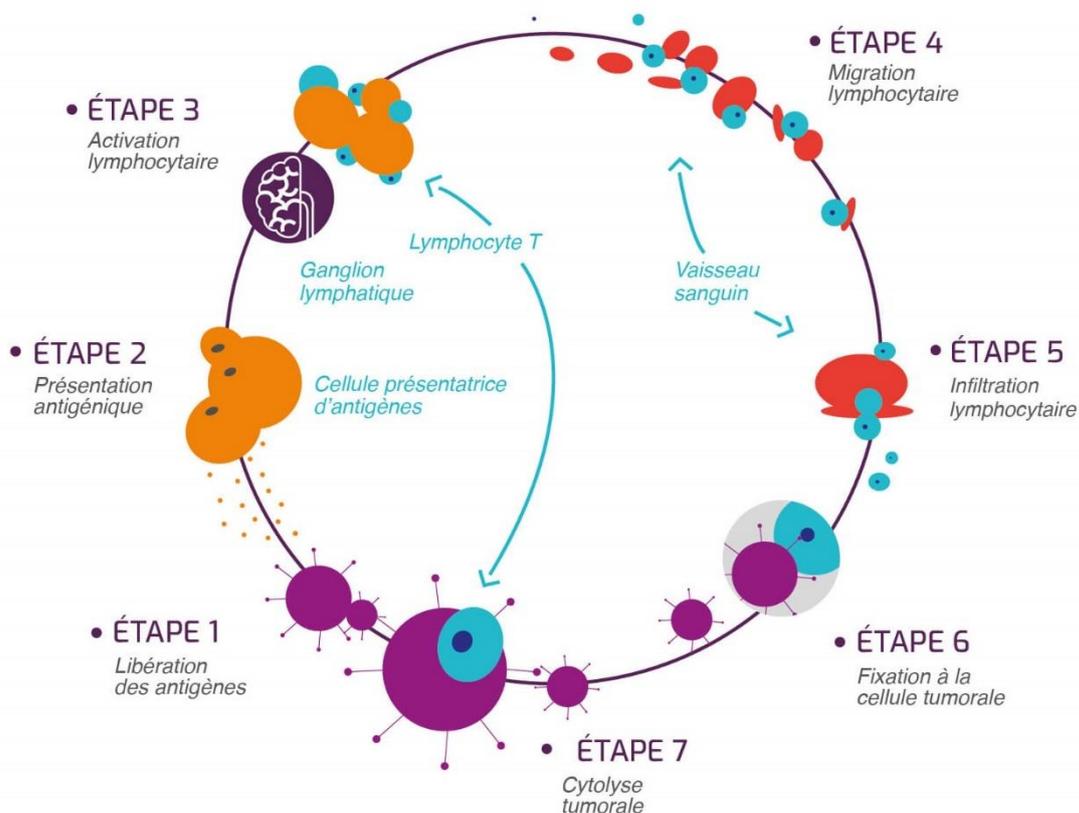


Figure 2 : Cycle immunitaire antitumoral.

Adapté de Chen et Mellman (22).

Chen et Mellman ont résumé en 2013 les grandes lignes de l'immunité anticancéreuse avec le cycle immunitaire antitumoral. Nous retrouvons ainsi après cytolysse des cellules cancéreuses entraînant la libération d'antigènes tumoraux dans l'environnement tumoral, l'implication des CPA, puis des lymphocytes T. Les sites de connexion entre les CPA et les lymphocytes T sont appelés points de contrôle immunitaire qu'ils soient activateurs (points de co-stimulation) ou inhibiteurs (points de co-inhibition) de la réponse immunitaire. Ces lymphocytes T ainsi,

activés rejoignent par le biais de la circulation sanguine les cellules cancéreuses et reconnaissent les antigènes tumoraux (préalablement présentés par les CPA) présents à la surface des cellules tumorales. De nouveaux points de contrôle immunitaire entre alors en jeu, cette fois-ci entre les cellules tumorales et les lymphocytes T et permettent, quand cette signalisation fonctionne correctement l'apoptose des cellules cancéreuses, ce qui nous ramène au début du cycle (23). Les différentes étapes de ce cycle peuvent ainsi être exploitées comme cibles thérapeutiques des immunothérapies.

C. Les moyens d'échappement des cancers au système immunitaire

1) De l'immunosurveillance à l'immunosubversion

En 1970, Burnet et Thomas ont proposé le concept d'immunosurveillance des cancers en plaçant la destruction des cellules tumorales au cœur des fonctions essentielles du système immunitaire (21). Ce processus sera par la suite interprété en 3 phases dites des « 3E » : élimination, équilibre, échappement (Figure 3).

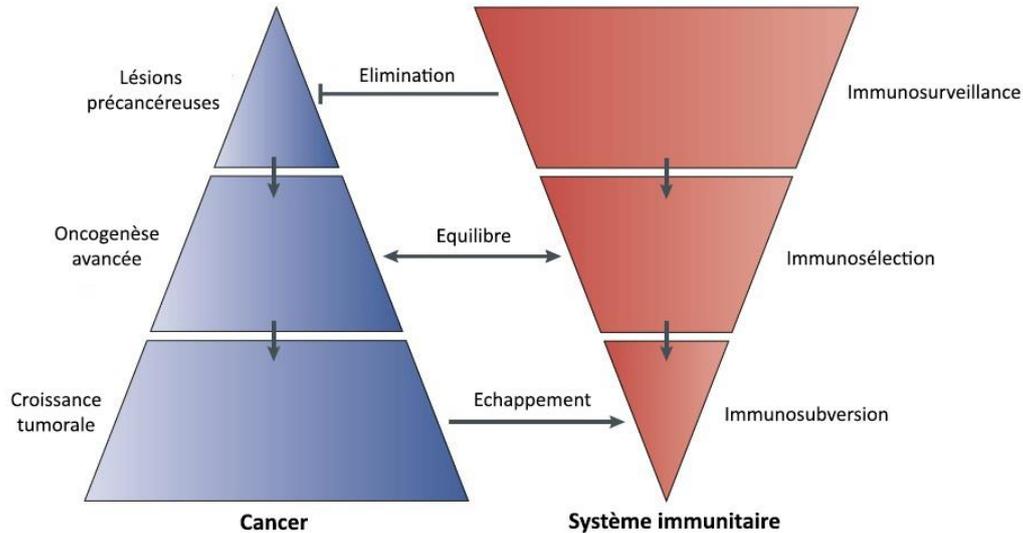


Figure 3 : Relation entre cancer et réponse immunitaire antitumorale.

Adapté de Zitvogel *et al.* (24).

Pendant la phase d'élimination le système immunitaire peut détecter et éliminer les cellules à peine transformées (lésions précancéreuses), il n'y a pas de signes cliniques. Lors de la phase d'équilibre les cellules tumorales ne sont plus éliminées mais l'oncogenèse est toujours contrôlée. Le dépistage de la maladie est possible mais les symptômes ne sont toujours pas

présents. Cette phase de latence peut expliquer les récurrences de certains cancers après obtention d'une rémission. Ensuite, l'expansion tumorale devient incontrôlable, le système immunitaire n'est plus efficace et on parle de phase d'échappement ou de résistance (25).

Les cellules cancéreuses ont généralement une faible immunogénicité qui peut être due à leur faculté inefficace de présentation antigénique et/ou à la trop faible expression de molécules co-stimulatrices (19). Ainsi, l'immunosélection est la première cause d'échappement des cancers au système immunitaire. Ce processus se déroule durant la carcinogénèse : les cellules cancéreuses génétiquement instables qui sont capables d'acquiescer une résistance à la pression exercée par le système immunitaire sont sélectionnées et prolifèrent (26). Après cette étape, les variants sont choisis (modifications des antigènes tumoraux), la tumeur progresse et l'inefficacité de la réponse immunitaire favorise sa croissance, c'est le phénomène d'immunosubversion (24). En résumé, plus la tumeur évolue, moins elle est sensible à la réponse immunitaire.

Pour résister au système immunitaire, les cellules tumorales trouvent le moyen de le tromper. L'altération de l'antigénicité est un premier moyen qui peut se manifester par la diminution de l'expression des CMH-I par exemple par mutation du gène codant pour la β 2-microglobuline (composant du CMH). La diminution de la réponse immune humorale peut aussi être due à la production de cytokines immunosuppressives (IL10) (21).

Au fil des études, l'implication de plusieurs protéines a été mise en évidence dans l'inhibition de l'immunovigilance antitumorale, tout particulièrement CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4), PD-1 (Programmed Cell Death-1) et son ligand PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1).

2) La voie CTLA-4

CTLA-4 est une protéine exprimée au niveau membranaire par les lymphocytes T. Ses récepteurs, les protéines CD80 et CD86, sont quant à eux présents sur les CPA. L'interaction entre la molécule d'adhérence CTLA-4 et CD80/CD86 constitue un point de contrôle qui induit des signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire antitumorale, à l'inverse de l'interaction entre CD80/CD86 et CD28, qui active la réponse immunitaire mais se retrouve surpassée par son homologue compétiteur CTLA-4 (27).

3) La voie PD-1/PD-L1

La voie PD-1/PD-L1 est impliquée au niveau périphérique et au niveau du microenvironnement tumoral (28). Naturellement, elle est cruciale pour la maintenance de l'homéostasie immunitaire en modulant la durée, l'amplitude de la réponse immunitaire et par conséquent l'inflammation qui survient, afin de limiter les dommages des lymphocytes T au niveau des tissus périphériques lors d'infections virales (29).

PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes, son ligand naturel, PD-L1 est une autre protéine transmembranaire qui est quant à elle présente notamment sur les macrophages et les cellules dendritiques à l'état normal, tout comme PD-L2, le second ligand de PD-1.

Les cancers exploitent ce système pour éviter la lyse des cellules tumorales en surexprimant PD-L1 (et/ou PD-L2), qui en se liant aux cellules T activées va ainsi compromettre l'activité immunitaire de ces lymphocytes (30). Cette liaison constitue ainsi un point de contrôle de co-inhibition qui permet aux cellules tumorales de continuer à se développer.

D. Cancers impliqués dans notre étude sur les anti-PD-(L)1

1) Cancer du poumon

a) Généralités

Selon l'INCa en 2018 le cancer du poumon était le 4ème cancer le plus présent en France avec 46 363 nouveaux cas estimés, 67% chez l'homme et 33% chez la femme. La survie nette à 5 ans semble en légère augmentation (17%) malgré une forte progression dans la population féminine (incidence et mortalité qui ne cessent d'augmenter). Cette pathologie étant essentiellement imputable à la consommation de tabac (80% des cancers du poumon), ceci s'explique par la hausse de la consommation tabagique chez les femmes.

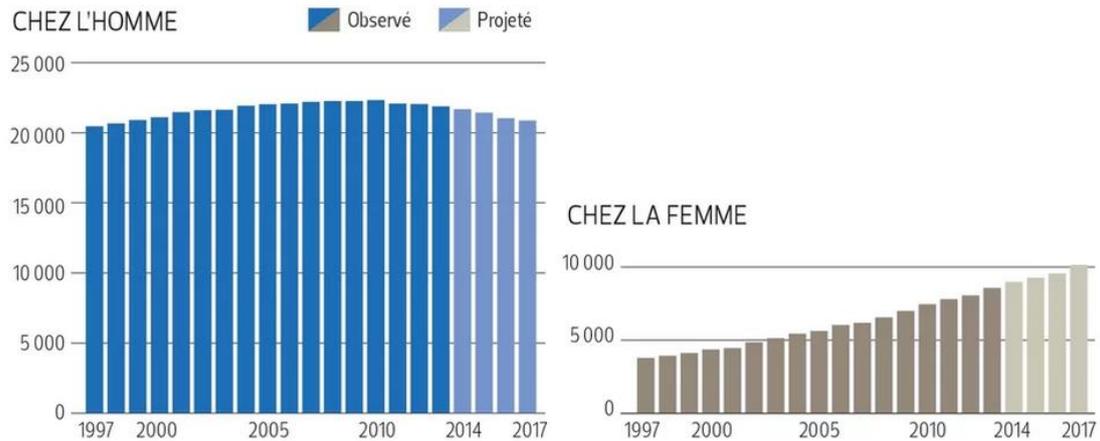


Figure 4 : Evolution du nombre de décès liés au cancer du poumon en France métropolitaine.

D'après Franc (31).

Le cancer du poumon se développe le plus souvent à partir des cellules des bronches qui forment une tumeur maligne. Il y a principalement deux types de cancers du poumon selon l'origine cellulaire cancéreuse : le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) (32, 33). La stratégie thérapeutique (chirurgie, radiothérapie, traitement médicamenteux) dépendra du stade et du type de cancer bronchique.

b) Cancer bronchique non à petites cellules

Le CBNPC représente la forme la plus fréquente des cancers du poumon (85%). Deux sous-types histologiques s'en dégagent : le carcinome épidermoïde et le non épidermoïde (dont les adénocarcinomes, très majoritaires, et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, beaucoup plus rares).

c) Cancer bronchique à petites cellules

Bien qu'il soit plus rare (15% des cancers du poumon) le pronostic du CBPC est en général bien plus sombre et la tumeur d'origine non opérable. Selon la classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé réactualisée en 2015, il fait partie des tumeurs neuroendocrines avec les carcinomes à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes (34).

2) Carcinome urothélial (vessie)

Il y a eu 13 100 nouveaux cas de cancers de la vessie en France en 2018, il touche en particulier les hommes, se place en 7^{ème} position des cancers les plus fréquents, et représente 2% des décès par cancer (35). On peut différencier les tumeurs superficielles ou TVNIM (tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical) des TVIM (tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical), plus profondes et de plus mauvais pronostic (environ 15% des cas). Le carcinome urothélial (ou carcinome à cellules transitionnelles) représente 95% des cancers de la vessie et évolue à partir de l'épithélium urothélial (36). Relativement peu de traitements médicamenteux étaient disponibles pour les formes graves jusqu'à l'arrivée récente du remboursement du pembrolizumab en monothérapie dans cette indication. Le tabagisme est là aussi un facteur de risque fortement associé au développement tumoral.

3) Carcinome à cellules rénales (rein)

Avec près de 13 000 nouveaux cas estimés en France en 2015, le cancer du rein représente environ 3% de l'ensemble des cancers. La tendance actuelle est à l'augmentation et il touche deux fois plus les hommes que les femmes (37). On parle de Carcinome à Cellules Rénales (CCR) quand la tumeur se développe à partir d'une cellule du parenchyme rénal, il représente la grande majorité (90 à 95%) des cancers du rein (38). Le traitement reposera sur la chirurgie (surtout pour les cancers localisés) et les traitements médicamenteux (immunothérapie et thérapies ciblées essentiellement), voire sur la radiothérapie en cas de métastases. La chimiothérapie n'est que très peu proposée car elle n'a pas d'efficacité franche (39, 40).

4) Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (ORL)

Les cancers de la tête et du cou, ou cancers de la sphère ORL sont localisés dans les voies aérodigestives supérieures (VADS). Il y a environ 14 000 nouveaux cas de cancers des VADS par an en France. Tout comme le cancer du poumon, les hommes sont plus touchés, bien que l'incidence augmente chez la femme. Ils sont la 5^{ème} cause de décès par cancer dans le pays (41). Le type histologique épidermoïde (Carcinome Epidermoïde de la Tête Et du Cou ou CETEC) est le plus fréquemment impliqué (90% des cancers ORL), et est essentiellement représenté par les cancers de la bouche et de la gorge (larynx, pharynx). Les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool, une infection à certains types d'HPV

(papillomavirus humain), majoritairement au sérotype 16, peut également être associée aux cancers oropharyngés (42).

5) Lymphome de Hodgkin classique

Il y a eu 1880 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin (ou lymphome Hodgkinien) en 2012 en France selon l'INCa, c'est donc une maladie assez rare qui représente 0,5% des cancers. Il fait partie des hémopathies malignes du système lymphatique. Il y a principalement 2 pics d'incidence : chez le jeune adulte et chez les plus de 60 ans. Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) correspond à la grande majorité des lymphomes de Hodgkin (90-95%). Le pronostic est généralement plutôt bon avec environ 80% de guérison et une bonne sensibilité aux traitements chimio-radiothérapeutiques (43, 44). Néanmoins, pour les cas réfractaires, l'immunothérapie peut être une option thérapeutique.

II. L'immunothérapie

A. Généralités

1) Principe

L'immunothérapie est une approche thérapeutique dont le principe est d'administrer des agents capables de stimuler le système immunitaire. Bien que son utilisation ne soit pas limitée à l'oncologie, le but sera dans ce cas d'augmenter la capacité de détection et de destruction des cellules tumorales par le système immunitaire.

2) Historique

L'immunothérapie des cancers a pour origine les travaux du chirurgien William B. Coley qui a examiné la régression spontanée d'un sarcome chez un sujet durant une infection bactérienne (45). L'hypothèse de Coley repose sur la stimulation du système immunitaire par les bactéries infectieuses afin d'éliminer la tumeur. Mais ses expérimentations à base de traitements d'extraits bactériens ont vite été mises en échec. Il y a eu une reprise de l'immunothérapie dans les années 50 avec les travaux de E. Donnall Thomas qui utilisa les lymphocytes d'un sujet sain pour les injecter à un sujet souffrant de leucémie aiguë (46). Mais c'est 6 ans plus tard que Georges Mathé a obtenu de premiers résultats positifs avec une rémission totale d'un patient leucémique par greffe de moelle osseuse (47). Cette découverte est la première stratégie d'immunothérapie donnant un résultat positif et elle a conduit aux « CAR-T cells » actuels (48). L'immunothérapie a de nos jours de nouvelles configurations après avoir valsé entre réussite et déception. Avec la découverte au fil du temps de mécanismes de résistances aux traitements traditionnels comme la chimiothérapie et les thérapies ciblées, la recherche sur l'immunothérapie s'est intensifiée et nous permet désormais d'utiliser des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

3) Immunothérapie non spécifique

On parle d'immunothérapie non spécifique pour désigner les médicaments qui stimulent globalement le système immunitaire. Il s'agit par exemple de l'utilisation d'IL-2

recombinante, d'IFN alfa-2b ou du BCG (Bacille de Calmette et Guérin), administré localement dans le cancer de la vessie (49).

4) Immunothérapie spécifique

Les stratégies d'immunothérapie spécifique ont pour but de stimuler le système immunitaire en ciblant spécifiquement son action sur les cellules cancéreuses. Les traitements les plus utilisés sont actuellement les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-CTLA-4 et anti-PD-(L)1) sur lesquels nous allons nous focaliser. D'autres options sont également utilisables ou en cours de développement : vaccination antitumorale, anticorps bispécifiques, virothérapie et transfert adoptif de cellules (CAR-T cells) (50).

B. La révolution thérapeutique de l'immunothérapie en oncologie

L'immunothérapie par ICIs (Immune Checkpoint Inhibitors ou inhibiteurs de points de contrôle immunitaire) a été qualifiée de véritable révolution thérapeutique par le laboratoire titulaire de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de l'OPDIVO® (nivolumab) et du YERVOY® (ipilimumab) : BMS (51). Cette avancée majeure a été mise en lumière par le prix Nobel de médecine qui a été attribué en 2018 à deux immunologistes, l'américain James P. Allison et le japonais Tasuku Honjo pour leurs découvertes respectives des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-1, et des moyens de les inhiber pour en faire une nouvelle voie majeure, en plus des quatre autres (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées), pour lutter contre les cancers (52, 53). Les recherches ont commencé par les cancers à charge mutationnelle élevée (mélanome, cancer du poumon et de la vessie), ceux-ci étant mieux reconnus par le système immunitaire (20). Ainsi, depuis la découverte des points de contrôle immunitaire et de leurs inhibiteurs il y a plus de 10 ans, leurs indications ne cessent de s'étendre.

L'immunothérapie a ainsi fait progresser la prise en charge de nombreux cancers que les tumeurs soient solides ou hématologiques : CBNPC, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, carcinome à cellule rénales, carcinome urothélial, lymphome de Hodgkin et mélanome (54-62). De très bons résultats ont également été relevés dans la prise en charge de certains cancers digestifs (63).

Une association d'ICIs entre eux a par la suite montré son efficacité dans le mélanome avancé ou métastatique, il s'agit de l'association ipilimumab et nivolumab qui, d'après les données d'un essai clinique de phase III est plus efficace que la monothérapie par nivolumab ou ipilimumab (64). L'intérêt d'associer l'atézolizumab ou le pembrolizumab à la chimiothérapie (immunochimiothérapie) a aussi été démontré dans la prise en charge du cancer du poumon (65, 66). Depuis d'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont fait leur apparition. Ces molécules onéreuses sont des biothérapies et plus précisément des anticorps monoclonaux thérapeutiques (synthétisés par un seul clone cellulaire).

C. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire commercialisés

1) Anticorps ciblant la voie CTLA-4 : L'ipilimumab

L'ipilimumab (YERVOY®) est actuellement le seul anticorps anti-CTLA-4 commercialisé en France, c'est le cas depuis 2011. C'est un anticorps monoclonal entièrement humain indiqué en monothérapie chez les patients de plus de 12 ans ou bien en association avec le nivolumab chez les adultes dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Cette association peut également être utilisée en première ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable (67).

2) Anticorps ciblant la voie PD-1/PD-L1

a) Les anti-PD-1

i. Nivolumab

Les indications du nivolumab (OPDIVO®) qui est également un anticorps monoclonal humain sont plus nombreuses et réservées à l'adulte. Outre ses associations possibles avec l'ipilimumab il est aussi indiqué en monothérapie mais pas en première ligne dans le traitement : du mélanome avancé (traitement adjuvant à une résection ou non), du CBNPC localement avancé ou métastatique, du CCR avancé, du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, du CETEC en rechute ou métastatique, et du LHc en

rechute ou réfractaire (68). Son AMM européenne date de 2015 ce qui en fait le premier anti-PD-(L)1 commercialisé en France.

ii. Pembrolizumab

Le pembrolizumab (KEYTRUDA®) est un anticorps monoclonal humanisé qui a lui aussi été autorisé au niveau européen en 2015 peu de temps après le nivolumab. Il est globalement indiqué dans les mêmes pathologies que ce dernier, parfois en première ligne, en monothérapie ou en association à d'autres anticancéreux (69). Néanmoins, ses indications peuvent être conditionnées par un taux minimal d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (TPS ou Tumor Proportion Score, évaluable par immunohistochimie) qui est associé à une valeur prédictive de réponse aux anti-PD-(L)1 (70).

iii. Cemiplimab

Le cemiplimab (LIBTAYO®) est bien plus récent puisque autorisé en Europe depuis juin 2019. Pour le moment cet anticorps monoclonal entièrement humain est uniquement indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie curative (71).

b) Les anti-PD-L1

i. Atézolizumab

L'atézolizumab (TECENTRIQ®), tout comme le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Certains patients ont pu en bénéficier en monothérapie dans le cancer de la vessie en post-ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) mais cette pratique n'a pas pu être poursuivie suite à un avis défavorable au remboursement dans cette indication. Il est actuellement indiqué dans certains cas dans le traitement du cancer du poumon (72). Il est par ailleurs devenu un traitement de première ligne en association au carboplatine et à l'étoposide dans la prise en charge des patients adultes atteints de CBPC de stade étendu (73).

ii. Durvalumab

Le durvalumab (IMFINZI®) est indiqué seul dans la prise en charge des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 à au moins 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une radio-chimiothérapie à base de sels de platine. Son utilisation est recommandée pendant 12 mois après cette phase préalable et cet anticorps entièrement humain a eu son AMM en septembre 2018 (74, 75). Plus récemment le durvalumab a obtenu une ATU dans le traitement du CBPC de stade étendu en association à une chimiothérapie.

iii. Avélumab

L'Avélumab (BAVENCIO®) est quant à lui autorisé en Europe depuis septembre 2017. C'est un anticorps humain et ses indications se limitent au carcinome à cellules de Merkel (cancer de la peau) métastatique de l'adulte (monothérapie) et au CCR (association avec l'axitinib) de stade avancé (76).

D. Mécanisme d'action

Au lieu de s'attaquer aux cellules cancéreuses en ciblant les cellules qui se multiplient rapidement, comme le font les traitements cytostatiques et antinéoplasiques (communément regroupés sous le terme de chimiothérapie), les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont pour objectif d'aider le système immunitaire à combattre le cancer. En ciblant les voies inhibitrices du système immunitaire qui s'imposent entre cellules tumorales ou cellules présentatrices d'antigènes et lymphocytes T, ces anticorps monoclonaux thérapeutiques activent ou réactivent l'immunité cellulaire T antitumorale (63). Ils induisent ainsi la prolifération des lymphocytes T CD4+/CD8+. Les ICI fonctionnent ainsi en réinstallant la cytotoxicité anticancéreuse naturelle du système immunitaire.

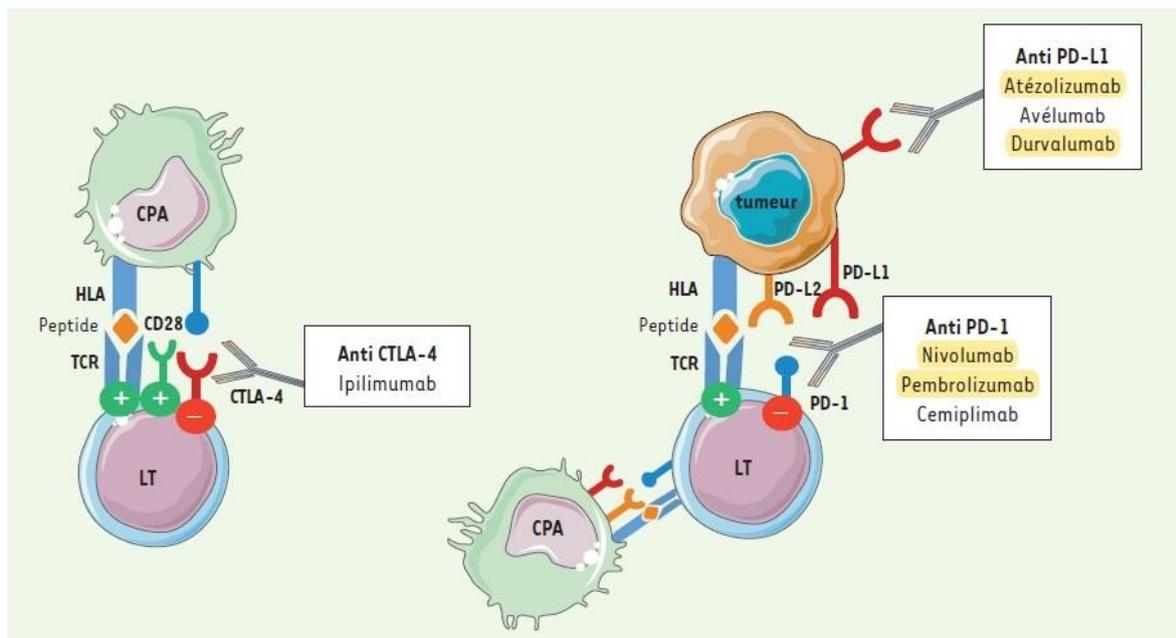


Figure 5 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Adapté de Kotsine *et al.* (63).

Les ICI concernés par notre étude sont surlignés en jaune

Si l'on reprend le cycle immunitaire antitumoral (Figure 2), les anti-CTLA-4 vont agir au niveau de l'étape 3 (interaction entre la CPA et le lymphocyte T), tandis que les anti-PD-(L)1 vont agir préférentiellement au niveau de l'étape 6 (interaction entre le lymphocyte T et la cellule tumorale). L'ipilimumab bloque sélectivement CTLA-4 qui régule normalement l'activité des cellules T. Les anti-PD-1 se lient au récepteur PD-1 (régulateur négatif de l'activité des lymphocytes T) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Les anti-PD-L1 quant à eux se lient de manière sélective à PD-L1 et bloquent son interaction avec PD-1 mais aussi avec CD80, sans agir sur l'interaction PD-L2/PD-1.

De part ce mécanisme d'action, les tissus non cancéreux ne sont pas directement touchés par l'action des inhibiteurs de points de contrôle. Néanmoins l'hyperactivation de la réponse immunitaire des lymphocytes T constitue une rupture de tolérance qui ne se limite pas à la tumeur, ce qui peut se traduire par des effets secondaires.

De plus, la restitution de l'immunité antitumorale provoque la lyse des cellules tumorales libérant ainsi de nombreux médiateurs pro-inflammatoires pouvant ainsi potentialiser les réactions immunitaires indésirables, phénomène notamment nettement amplifié et redouté avec l'utilisation d'un autre anticorps thérapeutique, le rituximab.

E. Pharmacocinétique

Même si l'objectif final de l'immunothérapie est la régression tumorale, son action est indirecte et passe tout d'abord par une étape de levée de la tolérance du cancer par le système immunitaire, ce qui explique l'effet pharmacologique retardé des ICI par rapport aux chimiothérapies et également l'apparition différée d'effets indésirables qui auront une durée prolongée (77, 78). La réponse au traitement tout comme les irAEs peuvent ainsi survenir ou se prolonger même plusieurs mois ou années après l'arrêt du traitement (79). De plus, contrairement à certaines chimiothérapies, il n'y a pas de notion connue de toxicité cumulative avec les immunothérapies (80).

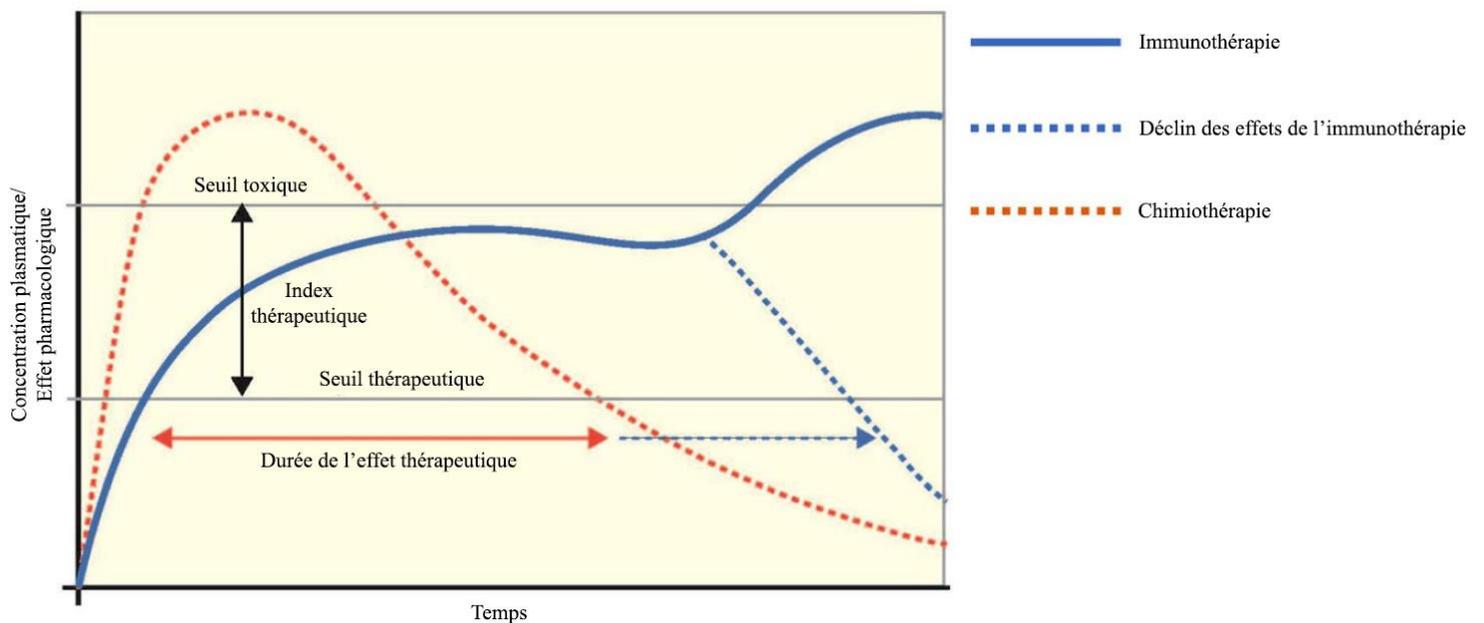


Figure 6 : Différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre immunothérapie et chimiothérapie.

Traduit de Puzanov *et al.* et adapté de Ernstoff *et al.* (77, 78).

Les oncologues doivent donc être vigilants et le traitement ne doit pas être arrêté trop tôt en cas de non réponse voire de progression morphologique au début du traitement, car avec l'immunothérapie un phénomène de « pseudo-progression » peut exister et a donné lieu à la création des critères de réponse tumorale à l'imagerie iRECIST (extension des critères RECIST adaptée aux ICI) (81–83). Une analyse basée sur des essais cliniques de phases II et III dans le mélanome avancé avec l'ipilimumab associé au nivolumab suggère d'ailleurs que

l'efficacité du traitement n'est pas significativement différente entre les patients qui ont arrêté le traitement pour irAEs et les autres (84).

F. Efficacité

1) Corrélation avec la mauvaise tolérance

Plusieurs études ont démontré que la tolérance des ICI dans la prise en charge du mélanome était inversement corrélée à l'efficacité (85–87). Des résultats similaires ont également été observés avec le nivolumab dans le CBNPC, on constate une différence significative de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) (88). Concernant les anti-PD-L1, c'est aussi ce qui semble ressortir de la phase III de l'essai clinique OAK impliquant l'atézolizumab (89). Le développement d'effets indésirables immuno-médiés semblent donc s'associer de manière générale à l'effet pharmacologique de l'immunothérapie, et donc à la régression de la maladie, néanmoins celle-ci sera appréciée au cas par cas et en fonction des résultats visibles en imagerie médicale.

2) Impact des co-médications

a) Corticothérapie

i. Avant ou au moment de l'initiation de l'immunothérapie

Les patients sous fortes doses de corticoïdes au moment de l'initiation du traitement par immunothérapie sont habituellement exclus des essais cliniques en se basant sur l'hypothèse que les corticoïdes pourraient diminuer l'efficacité des ICI par effet antagoniste, empêchant ainsi l'obtention de données prospectives à ce sujet.

Arbour et ses collaborateurs (2018) ont montré un impact négatif significatif de la corticothérapie pré-immunothérapie à des doses \geq à 10 mg d'équivalent prednisone sur l'efficacité des anti-PD-(L)1 (survie globale, survie sans progression, taux de réponse globale) dans le CBNPC (90). Les corticoïdes étaient dans cette étude utilisés pour tout de même 14%

des patients dans 3 principales indications : métastases cérébrales, dyspnée ou asthénie. Une différence de l'ordre de 6-7 mois de médiane de survie a été observée entre les groupes de patients sous corticothérapie ≥ 10 mg et les autres selon les cohortes. Cette différence étant moins marquée pour les patients ayant été sous corticothérapie ≥ 10 mg entre 1 et 30 jours avant l'initiation du traitement par immunothérapie, cela suggère qu'il peut être utile d'arrêter la corticothérapie au long cours avant de débiter l'immunothérapie si applicable. De plus cette perte d'efficacité est proportionnelle à la dose des corticoïdes. Si une corticothérapie est indispensable avant de débiter l'immunothérapie la dose minimale efficace est donc recommandée.

L'impact potentiel de l'utilisation préalable de corticoïdes sur l'efficacité des ICIs reste cependant discuté. En effet, une récente étude rétrospective s'est intéressée aux indications des corticoïdes prescrits au moment de l'initiation de l'immunothérapie en créant des sous-groupes dans son analyse. Ainsi, même si elle montre à nouveau l'effet délétère de la corticothérapie de manière globale sur l'efficacité de l'immunothérapie, il s'avère après analyse des sous-groupes que cette conclusion n'est retrouvée que pour l'indication palliative de la corticothérapie et pas quand celle-ci est prescrite pour d'autres indications sans lien avec le cancer, suggérant que ces résultats négatifs sont plutôt dus au pronostic plus sombre des patients au début des cures d'immunothérapie (91).

ii. Au début du traitement par immunothérapie

Un autre article de 2018 s'est intéressé aux 30 premiers jours après l'initiation du nivolumab, là aussi dans le CBNPC. Nous retrouvons également une différence d'environ 7 mois au niveau de la médiane de survie entre les patients sous corticoïdes ≥ 10 mg (4,3 mois) dans les 30 premiers jours d'immunothérapie et les patients sans corticoïdes (11 mois) pendant cette période (92). Il semble donc préférable, lorsque cela est possible, d'éviter les corticoïdes aussi au début de l'immunothérapie. Cependant ce groupe de patients sous corticoïdes avait également un nombre médian de cures de nivolumab plus faible (2 contre 6) et plus de comorbidités ou des cancers plus avancés (d'où l'utilisation de corticoïdes). A noter que seulement 15% des patients traités par corticostéroïdes l'ont été pour la prise en charge d'effets indésirables liés à l'immunothérapie (irAEs).

En 2019, Luca *et al.* ont obtenu des résultats allant dans le même sens, et ont en plus souligné le fait que l'utilisation de corticoïdes en début d'immunothérapie était associée à une modification de la numération des globules blancs ce qui peut ainsi contribuer à une moins bonne réponse immunitaire antitumorale (93).

iii. *Pendant le traitement par immunothérapie*

Une revue de la littérature sur le sujet datant de 2017 suggère en majorité que la corticothérapie pendant le traitement immunomodulateur par ICIs n'a pas d'impact sur leur efficacité comme le montre le tableau suivant :

| Author | Type of study | Primary Disease site | Presence of brain mets | Type of steroid | Steroid indication | Checkpoint name | Outcome different between steroid and non-steroid groups | Median follow-up (mo) | # Patients | # Patients on steroids |
|------------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|---|---|--------------------------------------|--|-----------------------|------------|------------------------|
| Chasset et al. (2015) | Retrospective | Melanoma | Some | Prednisone, Prednisolone | Immune related adverse events, symptomatic metastases | Ipilimumab | Yes | 22 | 45 | 8 |
| Downey et al. (2007) | Pooled analysis | Melanoma | Some | NOS | Immune related adverse events | Ipilimumab | No | 29 to 50 | 139 | 38 |
| Gutzmer et al. (2017) | Retrospective | Melanoma | Some | Dexamethasone, Budesonide, Prednisolone, Hydrocortisone | Immune related adverse events, known auto-immune disease | Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab | No | ≥ 6 | 41 | 16 |
| Horvat et al. (2015) | Retrospective | Melanoma | Some | Prednisone | Immune related adverse events | Ipilimumab | No | 27 | 298 | 103 |
| Johnson et al. (surv) (2015) | Retrospective | Melanoma | Some | Prednisone, Hydrocortisone | Immune related adverse events | Ipilimumab | No | ≥ 24 | 33 | 12 |
| Johnson et al. (ipi) (2016) | Retrospective | Melanoma | Some | Prednisone, Methylprednisolone | Immune related adverse events, known auto-immune disease | Ipilimumab | No | NOS | 30 | 10 |
| Margolin et al. (2012) | Phase 2 | Melanoma | Yes | NOS | Symptomatic metastases | Ipilimumab | Yes | 12 | 72 | 21 |
| Weber et al. (2009) | Phase 2 | Melanoma | Some | Budesonide, multiple | Immune related adverse events, chemotherapy prophylactic pre-medication | Ipilimumab | No | 12 to 16 | 115 | 83 |
| Yang et al. (1997) | Phase 2 | Renal cell | No | Multiple | Immune related adverse events | Ipilimumab | No | NOS | 61 | 20 |

Tableau 2 : Résultats clés de plusieurs études observationnelles sur l'impact de la corticothérapie pendant le traitement par immunothérapie.

Adapté de Garant *et al.* (94).

b) Inhibiteurs de la pompe à protons

Moins de données sont disponibles concernant les autres co-médications qui sont aussi source potentielle d'interactions médicamenteuses avec les ICIs. De récentes études suggèrent que le microbiote intestinal pourrait avoir une influence sur l'efficacité des inhibiteurs de points de

contrôle immunitaire (95). Ainsi les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antibiotiques, puisqu'ils déséquilibrent la flore intestinale et créent une dysbiose en exerçant leur action, pourraient faire que l'immunothérapie soit moins efficace (96).

A l'état normal, l'acidité gastrique protège et rend l'estomac quasiment stérile. C'est en augmentant le pH gastrique par le biais du blocage de la pompe H^+/K^+ ATPase que les IPP vont permettre la prolifération bactérienne gastrique et ainsi modifier la composition du microbiote intestinal, ce qui augmente par ailleurs le risque de diarrhées et d'infections intestinales notamment à *Clostridium difficile* (97).

Encore trop peu d'études se sont intéressées à l'impact de la prise concomitante d'IPP sur l'efficacité de l'immunothérapie, et leurs résultats ne sont pas toujours en accord, par exemple, quand une analyse groupée de 2 essais cliniques (phase III de l'essai OAK et phase II de l'essai POPLAR) suggère que les IPP utilisés dans un intervalle de 30 jours avant ou après le début de l'atézolizumab réduisent son efficacité, une étude chinoise sur plusieurs anti-PD-(L)1 ne retrouve pas de différence significative à ce niveau (98, 99). Cette influence potentielle reste donc à prouver.

c) Antibiotiques

Les antibiotiques sont des co-médications qui peuvent être fréquemment rencontrées chez les patients atteints de cancers pour traiter des infections bactériennes dont l'apparition est souvent favorisée par l'immunodéficience. Il n'est plus à prouver que les antibiotiques éliminent certaines bactéries commensales du tube digestif induisant ainsi un déséquilibre du microbiote intestinal qui joue un rôle immunitaire majeur et peut avoir une influence significative sur l'efficacité des ICI.

L'hypothèse est que les bactéries les plus touchées sont probablement les plus immunogènes, celles qui sont requises pour engager la rupture de tolérance immunitaire souhaitée avec les ICI (100). Cet effet dépendra donc du spectre d'activité des antibiotiques mais aussi de leur voie d'administration, il s'avère être plus marqué quand les antibiotiques sont administrés par voie intraveineuse que quand ils sont administrés par voie orale (101, 102). Les antibiotiques altèrent ainsi la réponse immunitaire innée et adaptative, et peuvent être associés au développement de maladies inflammatoires et auto-immunes (103).

Pour Pinato *et al.* (2019) il semble que cet impact négatif soit valable seulement quand les antibiotiques sont pris dans le mois qui précède le début de l'immunothérapie mais pas après (104). C'est pour cette raison que dans notre étude, pour étudier ce lien potentiel, nous avons pris soin de recenser la prise d'antibiotiques jusqu'à un mois avant l'initiation du traitement par anti-PD-(L)1.

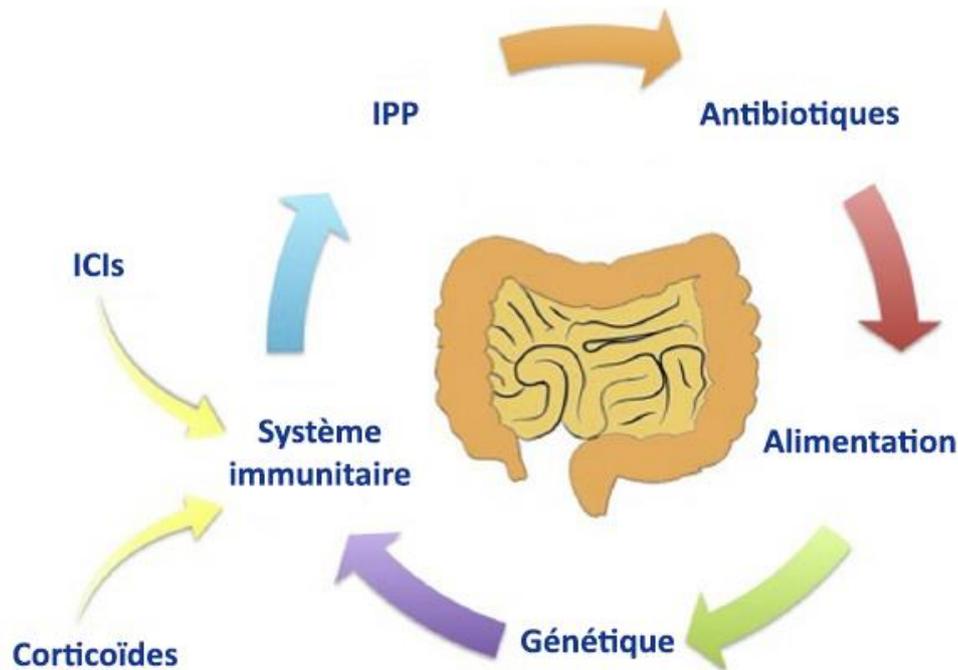


Figure 7 : Principaux facteurs influençant la composition du microbiote intestinal.

Adapté de Rossi *et al.* (96).

d) Vaccins

Etant donné le principe de la vaccination nous pouvons émettre l'hypothèse qu'elle puisse provoquer une activation du système immunitaire supérieure sous ICI qui conduirait à un impact sur l'efficacité ou à plus d'effets indésirables. Cependant, pour ce qui est de l'efficacité des ICI, avec le vaccin de la grippe, cette hypothèse ne semble pas être vérifiée, à l'inverse, l'efficacité du vaccin pourrait être diminuée (105).

Des alertes de sécurité ont surgi chez des patients sous immunothérapie qui ont reçu des vaccins, alors qu'ils peuvent être particulièrement utilisés pour prévenir les infections dans cette population à risque souvent amplifié par les traitements anticancéreux concomitants ou qui précèdent l'immunothérapie (radiothérapie, chimiothérapie). Une étude rétrospective a

observé une fréquence plus élevée d'irAEs de grade 3 et 4 (26,1%) chez un groupe de patients atteints de cancer du poumon ayant reçu un vaccin antigrippal trivalent inactivé pendant leur traitement par immunothérapie comparé aux fréquences observées dans les essais cliniques et dans une autre cohorte de patients non vaccinés (9,8%) (106). Néanmoins, étant donné le faible nombre de patients impliqués dans cette analyse et des résultats différents retrouvés dans d'autres études, cela ne permet pas de conclure à une activation du système immunitaire supérieure chez les patients vaccinés qui conduirait à plus d'effets indésirables. Le vaccin contre la grippe reste donc recommandé en cas de cancer traité par ICIs. Davantage de données doivent être apportées pour les autres vaccins.

3) Influence de l'âge

Les personnes âgées représentent une population importante et grandissante au niveau mondial, mais plus fragile d'un point de vue clinique car plus souvent polymédiquée et avec plus de comorbidités comparativement aux patients plus jeunes.

L'immunosénescence est définie comme le remodelage et l'altération progressive naturelle du système immunitaire liée au vieillissement de l'individu avec entre autres une diminution de la production de certains lymphocytes T, elle rend ces personnes plus vulnérables aux maladies infectieuses, aux maladies inflammatoires et auto-immunes, et favorise ainsi le développement de cancers par la diminution de l'immunosurveillance anticancéreuse (107–109). Ce processus diminue également la qualité de la réponse vaccinale, c'est pour ces raisons qu'elle fait craindre une perte d'efficacité et une moins bonne tolérance de l'immunothérapie dans la population âgée. Néanmoins plusieurs études suggèrent qu'il n'y a rien de tel à redouter.

Les patients de plus de 75 ans étant souvent sous représentés dans les essais cliniques (environ 10% des patients dans les essais cliniques relatifs aux anti-PD-(L)1) contrairement à ce qui est retrouvé en vie réelle, et étant parfois inclus pour leur bonne forme physique, les données qui en résultent sont délicates à interpréter (110, 111). D'après une publication lyonnaise de 2019, qui s'est intéressée aux données de 410 patients en vie réelle, les trois critères étudiés (SG, SSP et taux d'irAEs de grade 3-4) ne sont pas significativement différents entre le groupe de patients âgés de 70 ans et plus (34%) et les autres (66%). Ces

résultats semblent signifier que le devenir des patients en termes non seulement d'efficacité mais aussi de tolérance n'est pas influencé négativement par l'âge (80).

Une autre étude récente, multicentrique, suggère même que la réponse au pembrolizumab est meilleure avec l'âge chez les plus de 60 ans, une tendance qui avait déjà été observée, bien que non significative, avec les anti-CTLA-4 et les anti-PD-(L)1 dans l'étude lyonnaise évoquée précédemment (112). C'est pourquoi, face à la chimiothérapie plus agressive, l'immunothérapie représente une alternative intéressante chez les personnes âgées. Cependant il faut rester vigilant par rapport aux associations d'ICIs entre eux ou avec d'autres anticancéreux, qui sont de plus en plus présentes dans les stratégies thérapeutiques et qui pourraient être moins bien tolérées dans la population âgée. Si l'on s'intéresse aux patients de plus de 80 ans, une étude exclusivement menée sur les patients âgés sous anti-PD-1 atteints de mélanome montre tout de même que leur SG est en moyenne significativement plus faible que celle des patients de moins de 80 ans (113).

G. Effets indésirables

1) Généralités

De par leur mécanisme d'action, les ICIs induisent une dysimmunité et sont potentiellement responsables d'effets indésirables de nature inflammatoire qui peuvent concerner tous les organes, même si ceux-ci sont le plus souvent localisés au niveau digestif, dermatologique, endocrinien, pulmonaire, hépatique, rhumatologique et rénal (63, 77, 114–116). Un seul de ces effets secondaires peut par ailleurs toucher plusieurs organes.

Les effets indésirables liés à l'action de l'immunothérapie sont communément appelés immune-related Adverse Events (irAEs) et ont été décrits à la fois avec les anti-CTLA-4 et les anti-PD-(L)1 (115). Néanmoins quelques différences peuvent être mises en évidence entre ces deux classes pharmacologiques puisque agissant à des niveaux différents. Les inhibiteurs de CTLA-4 provoquent plus d'effets indésirables (qui touchent plus d'organes différents) que les anti-PD-(L)1 étant donné qu'en plus d'agir sur les lymphocytes T régulateurs au niveau périphérique, ils ciblent les lymphocytes T naïfs présents dans les organes lymphoïdes, acteurs majeurs de l'initiation de la réponse immunitaire. Les anti-PD-(L)1, impliquant une

protéine transmembranaire, PD-L1, présente à la surface des cellules cancéreuses à la différence de CTLA-4, ciblent donc de plus près la tumeur ce qui se traduit par moins de toxicité au niveau des tissus sains.

2) Délai d'apparition

Les irAEs surviennent en général dans les 3 mois après l'initiation du traitement et leur apparition est plus précoce et plus fréquente en cas de traitement combiné ou séquentiel par anti-CTLA-4 et anti PD-1 (117). Une revue de la littérature récente a représenté la cinétique d'une partie des irAEs en fonction du type d'anticorps utilisé : anti-CTLA-4, anti-PD-(L)1, ou bien l'association des deux (118). La figure 9 représente ainsi celle des anti-PD-(L)1.

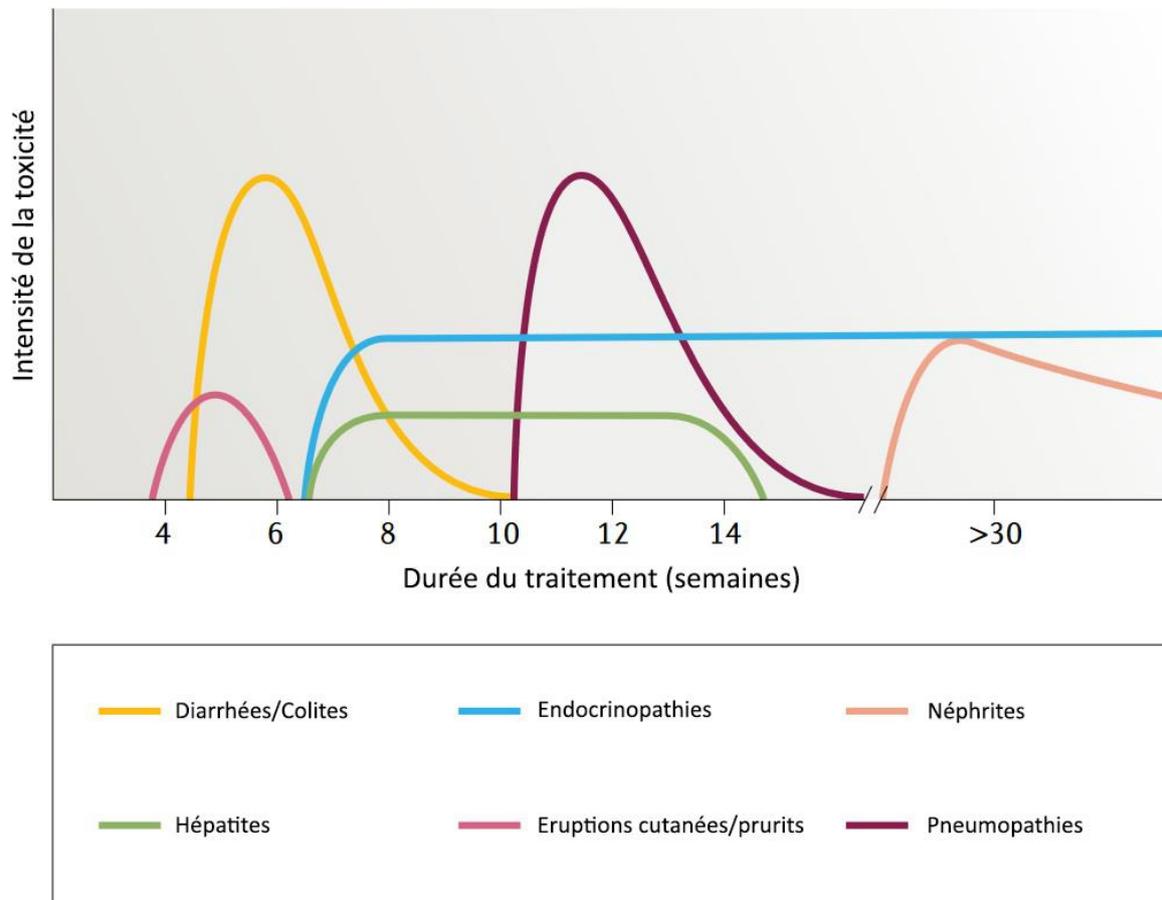


Figure 8 : Cinétique des effets secondaires des anti-PD-(L)1.

Adapté de Martins *et al.* (118).

Des toxicités tardives (même après arrêt du traitement) ont également été mises en évidence et ont d'ailleurs été prises en compte dans notre projet, mais étant donné la période de suivi

souvent courte des études et le caractère relativement récent de ces thérapeutiques, ces complications sont pour l'instant beaucoup moins bien connues.

3) Sévérité

Comme pour les chimiothérapies, il est désormais d'usage de grader les effets indésirables des immunothérapies en fonction de leur sévérité selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) de l'institut national du cancer des Etats-Unis (119).

Les irAEs sont la plupart du temps de gravité légère à modérée, mais il arrive que le pronostic vital soit engagé. Dans les essais cliniques sur l'ipilimumab et le nivolumab, le taux de décès imputés aux irAEs variait entre 1 et 2,1% (120–122). De manière générale, les anti-PD-(L)1 montrent un bon profil de sécurité (meilleur qu'avec la chimiothérapie) avec un risque faible d'irAEs de grade ≥ 3 .

4) Localisations

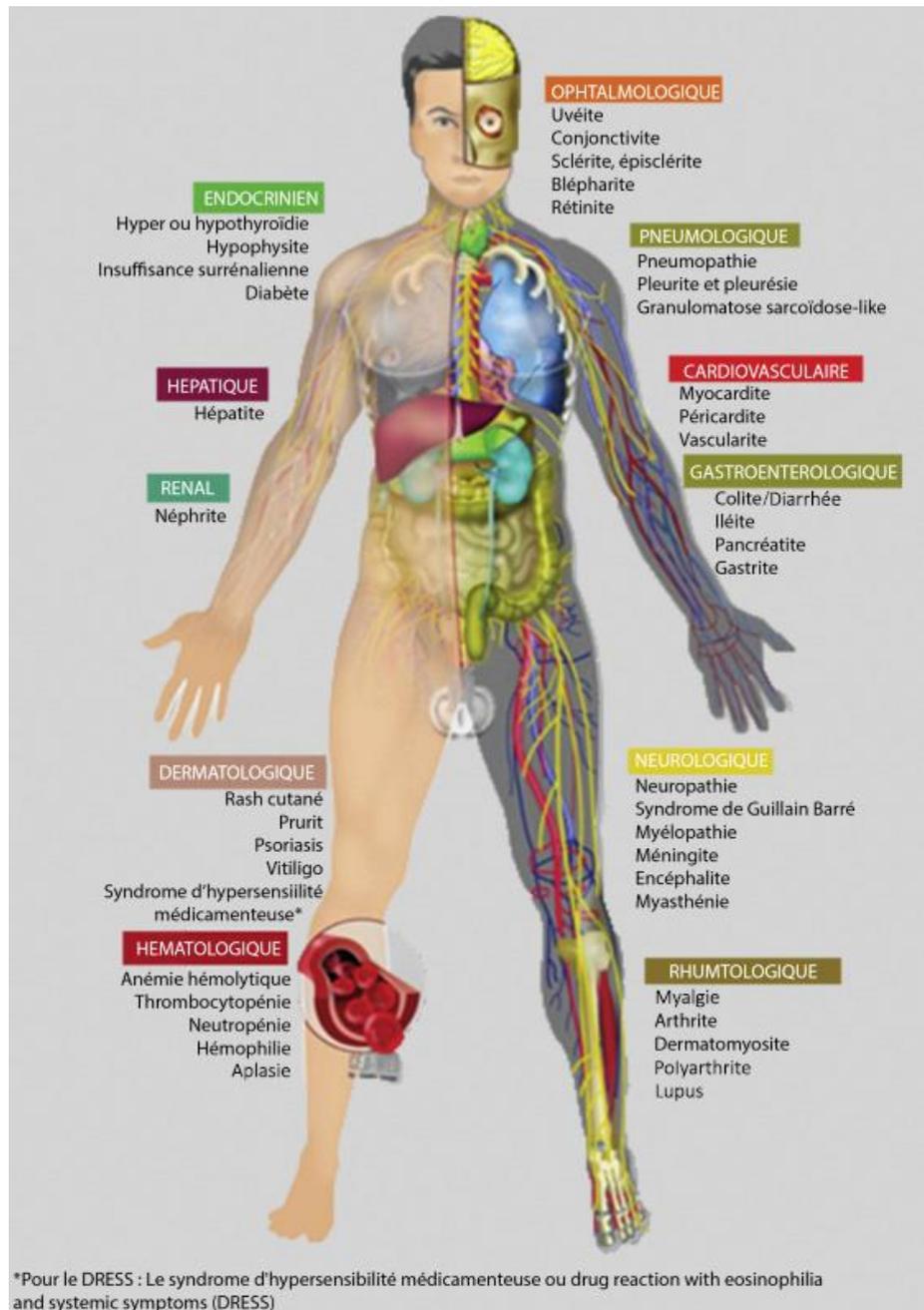


Figure 9 : Localisations des irAEs.

Adapté de Champiat *et al.* (123).

a) Toxicité dermatologique

Selon Sibaud *et al.*, plus d'un tiers des patients sous immunothérapie développent des réactions dermatologiques associées (124). La toxicité cutanéomuqueuse est la plus fréquente mais n'est la plupart du temps bien heureusement pas assez sévère pour susciter l'interruption du traitement. Ces affections peuvent pourtant prendre de nombreuses formes bien souvent à

composante auto-immune pouvant aller jusqu'à la nécrose : prurit, rash, psoriasis, exanthème maculo-papuleux, vitiligo, pemphigoïde, lésions acnéiformes ou lichénoïdes, ainsi que des réactions plus graves de type Stevens-Johnson ou de « DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrom ».

b) Toxicité digestive

Les complications du tractus gastro-intestinal sont elles aussi très fréquentes bien que plus rares avec les anti-PD-(L)1 qu'avec les anti-CTLA-4 (125). Au niveau digestif, il est bien souvent difficile de différencier la toxicité des anti-PD-(L)1 de l'atteinte liée à la tumeur qui peut par exemple être une carcinose péritonéale ou des métastases intestinales (126). La majorité de ces affections se limite à de simples diarrhées mais dans certains cas, essentiellement avec les anticorps anti-CTLA-4, de véritables colites inflammatoires peuvent apparaître en quelques semaines ou mois et ainsi mettre en jeu le pronostic vital des patients.

c) Toxicité endocrinienne

Les effets indésirables endocriniens des immunothérapies sont représentés essentiellement par des dysthyroïdies pour les anticorps anti-PD-(L)1 avec une fréquence un peu plus élevée d'hypothyroïdies (commençant souvent par des hyperthyroïdies transitoires) que d'hyperthyroïdies (127). Des hypophysites auto-immunes sont également possibles, bien qu'assez inhabituelles avec les anti-PD-1, elles le sont beaucoup moins avec les anti-CTLA-4 puisque selon Faje *et al.* (2019) la prévalence des hypophysites est de 0,5% avec le nivolumab et le pembrolizumab contre 13,6% avec l'ipilimumab (128). Très rarement, les patients sous ICIs peuvent également développer une insuffisance surrénalienne primitive ou un diabète (129).

d) Toxicité pulmonaire

Selon une étude rétrospective publiée en 2017, sur 915 patients qui ont reçu des anti-PD-(L)1 43 ont été atteints de pneumopathie soit 5% (130). Ces complications s'améliorent généralement avec l'utilisation de corticostéroïdes mais des pneumopathies graves et résistantes sont possibles, peuvent évoluer vers des infections et mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est difficile étant donné la non spécificité des aspects radiologiques des

pneumopathies liées à l'immunothérapie, la présence éventuelle de métastases pulmonaires (ou d'une tumeur primaire) et les symptômes (toux, dyspnée) pas toujours présents et pouvant aussi être ceux d'une atteinte infectieuse sans lien avec l'immunothérapie.

e) Atteintes rhumatologiques

Dans le cadre d'un traitement par ICI des complications rhumatologiques peuvent survenir avec une fréquence d'environ 6 à 7% (63). La toxicité peut aussi bien concerner les articulations (arthralgies souvent à composante auto-immune, polyarthrite, rhumatisme psoriasique, lupus induit) ou les muscles (myalgies avec possible rhabdomyolyse, myosites, myasthénies). Les arthrites sont polymorphes et la ponction articulaire permettra d'écarter les diagnostics différentiels (liquide synovial inflammatoire). Le risque de survenue d'effets indésirables de ce type pourrait être plus élevé en cas d'antécédents de maladies auto-immunes rhumatismales d'où l'intérêt de réaliser un bilan immunologique avant de débiter le traitement par immunothérapie.

f) Toxicité hépatique

Les troubles hépatiques liés à l'utilisation d'ICIs se manifestent principalement par la hausse des enzymes hépatiques, surtout des transaminases (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines (PAL). Selon une étude française de 2018 réalisée sur des patients atteints de cancers métastatiques, les hépatites aiguës de grade ≥ 3 liées aux immunothérapies sont peu fréquentes (retrouvées chez 3,5% des patients) et très souvent non sévères (131). Des atteintes pancréatiques ont également été décrites mais restent plus rares surtout avec les anti-PD-(L)1 (132).

g) Toxicité rénale

Se manifestant par la hausse de la créatininémie traduisant une Insuffisance Rénale Aigüe (IRA), la toxicité rénale des immunothérapies est, selon une étude récente réalisée à l'Hôpital Lyon Sud, d'origine immunoallergique puisque des néphrites interstitielles aiguës de ce type ont été identifiées sur les biopsies rénales de 5 patients ayant présenté une IRA au cours de leur traitement par anti-PD-1 (133). La prise concomitante de certains médicaments, comme les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ou les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

(AINS), doit être connue car ils sont des facteurs favorisant les néphrites tubulo-intersticielles aiguës qui peuvent être exacerbées par la réactivation de la réponse immune des lymphocytes T induite par les ICI (134). La fréquence des complications rénales est estimée entre 0,6 et 3% selon les études et les résultats des essais cliniques de phase II et III (135).

h) Toxicité neurologique

Des atteintes neurologiques assez diverses peuvent survenir sous ICI chez 1 à 10% des patients selon les études (136). Elle va de la simple céphalée à des complications plus graves comme par exemple des neuropathies périphériques (incluant le syndrome de Guillain-Barré), des méningites ou des encéphalites aseptiques. A noter que d'après l'analyse de Sato *et al.* sur une base de données de pharmacovigilance japonaise, le nombre de méningites et de myélites/encéphalites était significativement plus élevé avec les anti-PD-L1 qu'avec le nivolumab (anti-PD-1).

i) Toxicité cardiologique

Des cas de myocardites fulminantes qui peuvent s'avérer fatales ont été rapportés. Elles apparaissent en général durant les 6 premières semaines d'immunothérapie. Ces complications surviennent dans environ 75% du temps sans qu'il y ait de traitement médicamenteux cardiovasculaire concomitant ou d'antidiabétiques (137). Ces effets indésirables pourraient s'expliquer par le fait que PD-1 et PD-L1 seraient potentiellement exprimés au niveau des cardiomyocytes humains puisque effectivement faiblement détectés sur des cellules cardiaques de rats (138, 139).

j) Toxicité hématologique

Beaucoup plus rarement (fréquence d'environ 0,5% avec les anti-PD-(L)1), une toxicité hématologique a également été rapportée (140). Les anomalies biologiques rencontrées sont diverses : neutropénies, anémies hémolytiques, thrombopénies auto-immunes, pancytopénies, aplasies, bicytopénies. Elles sont potentiellement graves voire fatales puisque selon l'analyse de Delanoy *et al.* (2019), 6% des patients (2 sur 35) qui ont développé des irAEs hématologiques sont décédés suite à des neutropénies fébriles.

k) Toxicité ophtalmologique

Des complications oculaires (uvéites, sclérites, rétinites, orbitopathies inflammatoires) ont été décrites avec l'utilisation d'anti-PD-1 ou d'anti-PD-L1 mais restent exceptionnelles avec une prévalence d'environ 0,4% selon une étude française (141). Ces irAEs étaient au maximum de grade 3 et ont été résolus ou contrôlés par l'utilisation de corticoïdes administrés par voie ophtalmique ou systémique dans la grande majorité des cas (7 patients sur 8).

5) Fréquence

Le nombre de patients touchés par les irAEs dépend non seulement de la localisation mais aussi du type d'ICIs utilisé(s) comme le souligne le tableau suivant :

| ORGANES TOUCHÉS | EFFETS INDÉSIRABLES | ANTI-CTLA-4 | ANTI-PD-(L)1 | ANTI-CTLA-4 + ANTI-PD-(L)1 |
|----------------------|---------------------------|-------------|--------------|----------------------------|
| PEAU | Rougeurs | 24% | 15% | 28% |
| | Démangeaisons | 19% | 13-20% | 33% |
| APPAREIL DIGESTIF | Diarrhées | 27-54% | 20% | 44% |
| | Colites | 8-22% | 1% | |
| POUMONS | Toux/dyspnée | <1% | 20-40% | Non renseigné |
| | Pneumopathies | | 2-5% | 10% |
| FOIE | Hépatites | 4-15% | 5-10% | 20-30% |
| ORGANES ENDOCRINIENS | Hypothyroïdies | 4% | 4-7% | 13% |
| | Hyperthyroïdies | 2% | 0,5-3% | 8% |
| | Hypophysites | 3-17% | 0,5% | 7% |
| SYSTÈME NERVEUX | Symptômes neurologiques | 4-6% | | 12% |
| APPAREIL LOCOMOTEUR | Symptômes rhumatologiques | 6% | 7-11% | 10% |
| REINS | Néphrites | 0,6-3% | | 5% |
| COEUR | Myocardites | <1% | | Non renseigné |
| CELLULES SANGUINES | Troubles hématologiques | | | |
| YEUX | Troubles ophtalmiques | | | |

Tableau 3 : Fréquence des différents irAEs.

D'après (77, 117, 142, 143).

6) Populations à risque

a) Patients atteints de maladies auto-immunes

Les patients ayant une maladie auto-immune préexistante ont un risque théorique supérieur de développer des irAEs ou des exacerbations inflammatoires des symptômes de leurs pathologies sous-jacentes. Ils sont la plupart du temps exclus des essais cliniques relatifs aux ICI mais pourtant bien présents en conditions réelles (4,5% des patients nouvellement diagnostiqués pour un mélanome non résecable ou métastatique).

Les données d'efficacité et de tolérance dont nous disposons dans cette population particulière sont peu nombreuses, mais de premières études suggèrent que les ICI peuvent être administrés en toute sécurité chez ces patients (144). Cette auto-immunité préexistante ne constitue donc pas une contre-indication à l'immunothérapie anti-cancéreuse mais il faut par précaution évaluer de près la tolérance des ICI chez ces patients tout au long du traitement. De plus vastes études sont nécessaires pour valider ces observations.

Ce sont pour ces raisons que nous avons choisi d'évaluer ces paramètres dans notre analyse en répertoriant les antécédents de maladies auto-immunes dans notre cohorte de patients, qu'ils soient personnels ou familiaux. Dans tous les cas il est préférable que la maladie auto-immune préexistante soit contrôlée avant de débiter l'immunothérapie pour diminuer le risque de poussée inflammatoire.

Une étude rétrospective multicentrique française publiée en 2019 et focalisée sur les patients atteints de maladies auto-immunes confirme que le développement d'une décompensation auto-immune ou d'un autre irAEs au cours de l'immunothérapie est associé avec une plus faible survie sans progression en moyenne, pourtant sans impact sur la survie globale (145). Il est néanmoins précisé que la SSP moyenne est aussi significativement plus courte (3,8 mois contre 12 mois) chez les patients sous immunosuppresseurs (54% de corticoïdes et 46% d'autres immunosuppresseurs utilisés en rhumatologie) au moment de l'initiation des ICI.

b) Patients greffés

Les patients transplantés, moins nombreux dans la population générale, constituent un groupe particulier puisqu'ils doivent trouver un équilibre immunitaire en prenant des immunosuppresseurs pour éviter le rejet d'allogreffe, principal obstacle dans la transplantation d'organe. Cependant chez un sujet trop immunodéprimé, une réaction du greffon contre l'hôte est également possible, limite majeure de la greffe de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques) (146).

Par l'hyperactivation lymphocytaire qu'engendrent les ICI, ils peuvent donc perturber cet équilibre en facilitant les rejets de greffes. Bien que la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle important dans la tolérance du greffon, la possible meilleure tolérance de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) par rapport aux anti-PD(L)1 dans cette population est discutée en fonction des publications (147–149).

L'analyse multivariée de Naidoo *et al.* (2019) suggère que les patients définis comme « à risque » (transplantés ou avec une auto-immunité préalable) sont plus susceptibles de développer des pneumopathies ($p = 0,015$) mais ne montre pas de manière significative que le risque global d'irAEs de grade ≥ 3 est supérieur ($p = 0,07 >$ au seuil de significativité de 0,05) (150).

7) Prise en charge

a) Une coalition pluridisciplinaire

La bonne gestion des effets indésirables potentiellement liés à l'immunothérapie repose sur une collaboration entre oncologues et médecins spécialistes d'organes. Tout l'enjeu de la prise en charge des irAEs sera de contrôler la toxicité immuno-induite sans pour autant nuire à l'efficacité du traitement. A l'Hôpital Européen de Marseille, les oncologues font également appel aux médecins internistes qui, grâce à leur formation peuvent apporter leur vision globale, systémique, à ces complications qui peuvent toucher tous les organes.

Plusieurs études ou revues de la littérature scientifique ont dès 2015 montré l'importance d'un diagnostic rapide des irAEs pour une prise en charge adéquate des patients et pour la

résolution de ces complications (151, 152). Plus récemment, Naidoo *et al.* ont montré qu'il était possible et efficace de créer une équipe virtuelle pluridisciplinaire dédiée à la prise en charge des effets indésirables des immunothérapies via une plateforme électronique pour répondre aux problèmes rencontrés par les équipes soignantes en contact direct avec les patients (150).

b) Corticothérapie

Le plus souvent, les effets indésirables des ICIs, étant la conséquence d'une modulation du système immunitaire, sont traités, si nécessaire, par le biais d'immunosuppresseurs majoritairement représentés par les corticoïdes. Au fil du temps, la corticothérapie a ainsi été considérée comme le traitement majeur des irAEs de grade 2 et plus (117).

Outre leur effet anti-allergique, par leur fixation au récepteur des glucocorticoïdes, les corticoïdes vont exercer à la fois deux actions utiles dans la gestion des irAEs :

- un effet immunosuppresseur en diminuant les lymphocytes circulants et la production d'IFN- α (interféron alpha) et d'IL-2 (interleukine 2)
- un effet anti-inflammatoire en augmentant la transcription de lipocortine-1, d'IL-10, d'I κ B (Inhibitor of nuclear factor Kappa B) et en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires (153).

La voie et la posologie de la corticothérapie dépendra de la gravité et de la localisation des irAEs et sera fonction des recommandations actuelles.

c) Recommandations internationales pour la gestion des irAEs

Plusieurs organisations internationales ont émis des recommandations pour la prise en charge des irAEs : l'ESMO (European society of medical oncology), l'ASCO (American society of clinical oncology), et la SITC (Society for immunotherapy of cancer) (77, 116, 117).

Pour les irAEs de grade 1, bien souvent la prise en charge consiste en une simple surveillance. Quand un traitement médicamenteux est instauré il est essentiellement symptomatique et adapté à la localisation. Si possible il sera préférentiellement local (topiques, aérosols, collyres...). Par exemple pour les irAEs dermatologiques l'utilisation d'émollients, de corticoïdes ou d'antihistaminiques (pour les prurits) par voie topique est préconisée. Le

recours à la corticothérapie par voie systémique n'est en général pas nécessaire. Le traitement ne doit pas être interrompu sauf exceptionnellement pour certains irAEs neurologiques, hématologiques ou cardiaques.

C'est souvent pour des irAEs de grade ≥ 2 qu'une prise en charge médicamenteuse est débutée. La corticothérapie se fera par voie orale (prednisolone, prednisone ou hydrocortisone essentiellement) à des doses comprises entre 0,5 et 1 mg/kg d'équivalent prednisone (1 à 2 mg/kg pour les irAEs de grade ≥ 3) ou par voie intraveineuse (méthylprednisolone entre 1 et 2 mg/kg) si la sévérité le justifie. Un relais par voie orale est ensuite fait dès que possible. La corticothérapie ne devra de préférence pas excéder 4 à 6 semaines et être arrêtée progressivement si la durée du traitement est supérieure à 7 jours.

Des doses journalières plus faibles de prednisolone (10-20 mg) associées à des antalgiques de palier I peuvent notamment suffire en rhumatologie. Des infiltrations articulaires par exemple de Bétaméthasone (DIPROSTONE[®]) pourront également être pratiquées.

L'optimisation du traitement immunomodulateur par ICIs, notamment par l'espacement des cures peut aussi être une option thérapeutique. Si une interruption des cures est nécessaire l'immunothérapie sera reprise après amélioration (passage au grade 1) ou résolution de l'effet indésirable.

Un traitement spécifique pourra être associé en fonction de la localisation, par exemple avec la supplémentation en hormones thyroïdiennes dans le cas des hypothyroïdies induites par l'immunothérapie. Si une infection est premièrement suspectée ou associée, l'utilisation d'antibiotiques est de mise, mais il n'est pas clairement admis qu'une antibioprophylaxie doive être prescrite en routine avec les corticoïdes pour éviter les infections opportunistes selon la SITC (77).

L'organisation recommande par contre l'utilisation des IPP en prévention des lésions gastroduodénales pouvant être induites par les corticoïdes par voie systémique. Antibiotiques et IPP sont néanmoins à utiliser avec précaution étant donné leur effet sur le microbiote intestinal qui par ailleurs a aussi une influence sur la tolérance des ICIs, puisque la transplantation de microbiote fécal, même si elle ne fait pas pour le moment officiellement

partie des recommandations pour la prise en charge des colites réfractaires induites par l'immunothérapie, a montré des résultats très prometteurs dans cette utilisation (154).

Dans les cas sévères (grade ≥ 3), le traitement par immunothérapie doit être interrompu, voire arrêté définitivement (arrêt en général recommandé au grade 4 sauf pour les endocrinopathies contrôlées par substitution hormonale) après évaluation du rapport bénéfice/risque s'il est très mal toléré. Une hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) est souvent nécessaire.

Des recommandations particulières par organes touchés sont détaillées dans les documents évoqués ci-dessus. Dans tous les cas, l'ajustement de la dose des ICI n'est pas recommandé par l'ASCO (116).

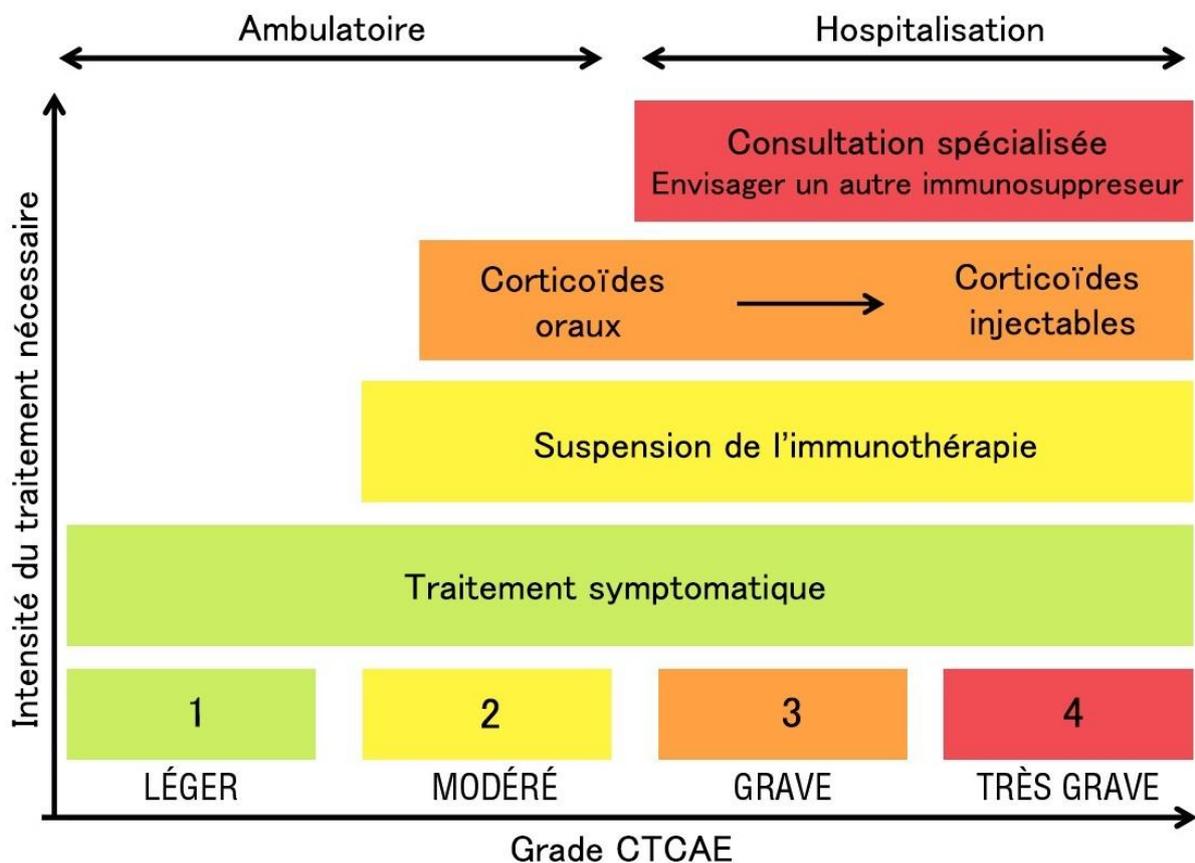


Figure 10 : Principes généraux de prise en charge des irAEs.

Adapté du guide pour les patients ESMO/S. Champiat (155).

d) Utilisation d'autres immunosuppresseurs

Dans la majorité des cas, la corticothérapie permettra l'amélioration ou la résolution des irAEs. Néanmoins dans les cas cortico-résistants (sans amélioration après 48 à 72h de

corticothérapie à hautes doses) d'autres immunosuppresseurs peuvent alors être utilisés en fonction de la localisation comme par exemple l'infliximab qui est recommandé pour certaines colites sévères à la dose de 5mg/kg en une perfusion, renouvelable une fois après 2 semaines si nécessaire. Son utilisation est aussi possible pour les toxicités cardiaques et pulmonaires selon les recommandations de l'ESMO et même envisageable pour tout irAE de grade 4 pour la SITC (77, 117). Un autre anticorps, le védolizumab peut aussi être employé et a montré de bons résultats dans les colites réfractaires induites par l'immunothérapie (156).

Pour les irAEs rhumatologiques les immunosuppresseurs utilisés classiquement dans la polyarthrite pourront être utilisés (méthotrexate, léflunomide) ainsi que la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine pour leurs propriétés immunomodulatrices (77). Le tocilizumab a récemment aussi montré son efficacité (157).

Le mycophénolate mofétil pourra quant à lui être utilisé pour certaines pneumopathies ou hépatites immuno-induites (en cas d'inefficacité l'addition de tacrolimus sera à considérer) voire dans la prise en charge des myocardites. L'azathioprine est à envisager dans le cas des hépatites et des myosites pour l'ASCO (116).

Peu de données sont disponibles sur l'impact de ces immunosuppresseurs sur l'efficacité de l'immunothérapie.

e) Ressources françaises pour la gestion des irAEs

En France la FITC (French immunotherapy coalition), une société savante dédiée à l'immunothérapie des cancers, qui a vu le jour il y a peu en janvier 2019, met à disposition des professionnels, des patients et des familles de patients plusieurs ressources d'éducation thérapeutique relatives à l'immunothérapie et aux irAEs afin de faciliter leur identification et leur prise en charge (158). L'ESMO propose par ailleurs une version française de leur guide destiné aux patients « Les effets secondaires liés à l'immunothérapie » (155). De plus la société française d'endocrinologie (SFE) a émis des recommandations spécifiques pour la prise en charge de la toxicité endocrinologique des ICIs (159).

8) Prévention

Outre l'éducation thérapeutique des patients et de leurs familles, la prévention des irAEs repose essentiellement sur l'identification préalable des patients potentiellement à risque (atteints de maladies auto-immunes, transplantés) pour permettre d'anticiper au mieux ces complications.

Il n'y a actuellement pas de prophylaxie médicamenteuse recommandée, d'autant plus que, comme vu précédemment, les corticoïdes avant ou au début de l'immunothérapie ont un impact négatif sur l'efficacité du traitement et doivent donc être évités ou diminués au maximum.

H. Autres complications

Des effets indésirables qui ne sont pas forcément liés au mécanisme d'action des immunothérapies (et donc qui ne sont pas vraiment des irAEs) sont également possibles. Il s'agit des complications liées au site d'injection (inflammations, infections) des ICIs qui ne sont pas spécifiques de ces molécules.

En effet, les perfusions d'immunothérapies se font en général par voie veineuse centrale à l'aide d'une chambre implantable (PAC) ou d'un cathéter veineux central à insertion périphérique (PICC line). A la différence des agents cytotoxiques néocrosants, l'administration de ces anticorps monoclonaux sera aussi possible par voie veineuse périphérique (cathéter Midline).

Le site d'injection peut constituer un foyer infectieux initial et l'infection peut par la suite se généraliser à l'organisme entier (septicémie). Ces complications infectieuses seront traitées la plupart du temps par antibiothérapie probabiliste puis secondairement adaptée après identification du germe en cause, mais aussi par l'ablation du dispositif médical (intervention chirurgicale pour les PAC). Si le dispositif est conservé en fonction de la gravité de l'infection, des verrous locaux d'antibiotiques pourront également être pratiqués (160).

Bien que l'immunothérapie, ne soit à priori pas associée à un risque infectieux plus élevé (sauf en cas de traitement immunosuppresseur associé), des cas de réaggravation paradoxale

de sepsis et d'infections présumées latentes (tuberculoses, aspergilloses...) ont été rapportés sous immunothérapie (161). Nous avons donc décidé de tenir compte également des complications infectieuses dans notre étude en les différenciant des irAEs mais en les considérant tout de même comme des irAEs potentiels.

I. L'immunothérapie à l'Hôpital Européen (Marseille)

1) Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés

Actuellement à l'Hôpital Européen de Marseille les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire qui sont administrés sont uniquement des anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et des anti-PD-L1 (atézolizumab, durvalumab). En fonction des protocoles thérapeutiques, ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association, pour traiter des patients adultes inclus dans des essais cliniques ou non, dans les cancers suivants : cancer du poumon (CBNPC, CBPC), carcinome urothélial (vessie), carcinome à cellules rénales (rein), carcinome épidermoïde de la tête et du cou (ORL), lymphome classique de Hodgkin.

2) Consultation interniste pré-immunothérapie

Au sein de l'Hôpital Européen de Marseille, la décision d'initier un traitement par immunothérapie est prise par l'oncologue référent du patient, au regard des différents référentiels et des recommandations en cours en fonction du cancer, et le plus souvent après une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). L'oncologue doit alors informer, selon un protocole standardisé, un des deux médecins internistes référents pour la gestion des irAEs. L'objectif étant d'anticiper et de traiter efficacement les irAEs qui pourraient survenir au cours du traitement, la prise en charge du maximum de patients selon ce procédé est souhaitée.

La consultation interniste pré-immunothérapie se fait dans l'idéal le jour ou la veille du début des cures. Le but de cette consultation est de prévenir et d'anticiper la survenue éventuelle d'effets indésirables immuno-induits. Au cours de celle-ci, le médecin spécialiste en médecine interne réévalue l'état de santé du patient dans sa globalité en interprétant les résultats du bilan biologique pré-immunothérapie et s'intéresse particulièrement à ses éventuels

antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes étant en théorie plus à risque de développer des irAEs, il s'assure, le cas échéant, que la maladie auto-immune du patient est maîtrisée avant d'initier le traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. De la même manière, pour prévenir un risque d'aggravation infectieuse éventuelle, il s'assurera qu'il n'y a pas d'infection évolutive. De plus, compte tenu de l'impact négatif que semblent avoir les corticoïdes sur l'efficacité de l'immunothérapie, si le patient est sous corticothérapie par voie systémique (qu'il soit atteint de maladie auto-immune ou non), la posologie de celle-ci sera diminuée si possible en dessous de 10 mg d'équivalent prednisone par jour, ou bien elle sera totalement arrêtée (progressivement si nécessaire) à l'issue de la consultation. Le principe de l'immunothérapie est également expliqué au patient et il est informé des éventuels effets indésirables ce qui permet de les reconnaître au mieux. Des conseils lui sont donnés quant à la conduite à tenir en cas de suspicion de toxicité. Après l'avis du médecin interniste, s'il n'y a pas de raison de reporter le début de l'immunothérapie, celle-ci peut alors être initiée.

3) Conciliation médicamenteuse

La conciliation médicamenteuse a été définie en 2015 par le collège de la HAS (Haute Autorité de Santé) comme « *un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé, aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts.* » (162).

La conciliation médicamenteuse consiste en l'élaboration de la liste des médicaments pris habituellement par le patient (Bilan Médicamenteux Optimisé ou BMO) à partir de plusieurs sources d'informations (un minimum de trois sources est recommandé), pouvant être par exemple : le patient, la pharmacie d'officine habituelle du patient, son médecin traitant, un médecin spécialiste ou le Dossier Patient Informatisé (DPI). Ce BMO sera ensuite comparé au traitement prescrit au patient à son entrée en hospitalisation (Ordonnance Médicale d'Admission ou OMA), ce qui permettra d'identifier puis de corriger d'éventuelles divergences non intentionnelles (erreurs médicamenteuses). La conciliation médicamenteuse permet ainsi d'assurer le lien ville-hôpital.

A l'Hôpital Européen, le pharmacien hospitalier est impliqué dans une démarche de conciliation médicamenteuse auprès des patients qui vont débiter un traitement par immunothérapie. Au cours de cette conciliation, il s'intéresse tout particulièrement aux traitements pouvant avoir une influence sur l'efficacité et/ou la tolérance des anti-PD-(L)1 comme les IPP, les antibiotiques ou encore les corticoïdes et peut alors proposer aux médecins la diminution de la posologie, l'arrêt ou la substitution de ces médicaments. Les IPP pourront par exemple être arrêtés pendant le traitement par immunothérapie et repris en cas de symptômes, ou bien être substitués par un anti-acide type GAVISCON® qui aura un effet plus localisé, moins important sur le pH gastrique, et donc moins d'impact sur le microbiote intestinal.

4) Préparation et administration

Après prescription informatisée de l'oncologue sur le logiciel d'aide à la prescription Chimio® (Computer Engineering) puis validation pharmaceutique, les poches d'immunothérapies sont préparées dans un isolateur dédié aux molécules non cytotoxiques au sein de l'URC (Unité de Reconstitution des Cytotoxiques). Bien souvent, la première cure d'immunothérapie sera administrée au cours d'une hospitalisation programmée pour permettre un bilan préalable et une surveillance prolongée post-administration. Les cures suivantes pourront se faire en ambulatoire au sein de l'hôpital de jour spécialisé en oncologie de l'Hôpital Européen.

5) Suivi des patients

a) Suivi biologique

Dans le but de débiter les cures d'immunothérapie, un bilan biologique pré-immunothérapie sera prescrit par l'oncologue référent. Ainsi pour ce qui est du suivi biologique d'un patient sous immunothérapie au regard du risque de toxicité pendant ou après le traitement, voici les principaux paramètres à surveiller :

- Bilan immunologique par la recherche d'auto-anticorps pouvant être impliqués dans une maladie auto-immune (ANCA, anti-ENA, AAN, anti-ADN, anti-CCP, auto-anticorps thyroïdiens anti-TPO, anti-TG et anti-récepteur de la TSH) avant la première cure

- Numération Formule Sanguine (NFS), ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ -GT, PAL, bilirubine), CPK avant chaque cure
- Bilan thyroïdien (TSH, T₃, T₄) avant la première cure puis une fois par mois
- NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique et thyroïdien tous les 3 mois après l'arrêt de l'immunothérapie

Le bilan pré-immunothérapie comprendra donc dans le cas idéal l'intégralité de ces analyses. En fonction des comorbidités initiales et en cas de toxicité pendant le traitement, d'autres examens ainsi que des analyses complémentaires pourront être effectués selon les organes impliqués.

b) Suivi clinique et imagerie médicale

Avant chaque cure d'immunothérapie, une consultation a lieu avec l'oncologue qui évalue la tolérance du patient au traitement. L'efficacité du traitement est évaluée en imagerie selon les critères RECIST. En pneumologie plus particulièrement (les cancers du poumon représentant la majorité des patients traités par immunothérapie à l'Hôpital Européen), une hospitalisation est programmée toutes les 4 cures, pour réaliser un bilan complet et réévaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Cependant, ce bilan engendre bien souvent une prolongation de l'intercure.