



**HAL**  
open science

# Sécurité et efficacité des immunothérapies de type inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité chez les patients de plus de 70 ans atteints de cancers

Guillaume Goldzak

► **To cite this version:**

Guillaume Goldzak. Sécurité et efficacité des immunothérapies de type inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité chez les patients de plus de 70 ans atteints de cancers. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02427121

**HAL Id: dumas-02427121**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02427121>**

Submitted on 3 Jan 2020

**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.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n° 3052

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Juin 2019

Par Guillaume GOLDZAK

Né le 10 Août 1990 à Tarbes (65)

**SECURITÉ ET EFFICACITÉ DES IMMUNOTHÉRAPIES DE TYPE  
INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ CHEZ  
LES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS ATTEINTS DE CANCERS**

**Directeur de thèse**

M. le Docteur Amaury DASTE

**Rapporteur de thèse**

M. le Professeur Christophe BORG

**Membres du Jury :**

M. le Professeur Alain RAVAUD.....Président

M. le Professeur Pierre SOUBEYRAN..... Juge

Mme le Docteur Claire ROUBAUD.....Juge

M. le Docteur Thomas GRELLETY.....Juge

M. le Docteur Amaury DASTE.....Juge



## Remerciements :

**Monsieur le Professeur Alain Ravaud :** Je vous remercie pour la confiance et la bienveillance que vous m'avez accordées ainsi que pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. Vous inspirez le calme et le respect à chacun d'entre nous. Veuillez recevoir l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Pierre Soubeyran :** Vous êtes le Président de la société francophone d'Onco-Gériatrie. Votre expérience et vos travaux font de vous un expert national et international et un précurseur dans le domaine. Votre présence dans ce jury est un réel honneur.

**Madame le Docteur Claire Roubaud :** Vous avez accepté de juger mon travail et de l'enrichir d'une vision gériatrique. Votre présence au sein de ce jury est pour un moi un plaisir doublé d'un honneur. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mon respect.

**Monsieur le Docteur Thomas Grellety :** Tu as co-dirigé ce travail et tu m'as apporté de précieux conseils. Tes connaissances et ton esprit de synthèse m'impressionnent. Je t'apprécie tout particulièrement et je serai enchanté de travailler à tes côtés.

**Monsieur le Docteur Amaury Daste :** Tes nombreuses qualités font que tu es unanimement apprécié. Ta disponibilité, ton sérieux et tes compétences sont pour moi exemplaires. Je te remercie de m'avoir fait confiance en dirigeant cette thèse et de m'avoir aussi bien encadré.

## **A mon Père, défunt, qui fut pour moi le meilleur des Hommes.**

À ma Maman, ma première fan, que j'aime.

À Marine. Je t'aime tendrement. À toutes nos aventures et à tous nos projets. A notre enfant à naître, dont la seule pensée me remplit de joie.

À ma sœur Manon, que j'aime et que j'apprécie de plus en plus. Et à mon beau frère préféré Nico.

À toute la famille :

### Paternelle :

À mes grands-parents : Noel et Finita, que j'embrasse.

À Michèle (Tats, Rasta, plus récemment Tatie Gingembre) : ta générosité et ton grand cœur n'ont d'égal que le poids de ton bilan carbone (et les points Miles récoltés). Merci de l'alourdir d'un Cayenne Bordeaux pour venir me voir aujourd'hui (oui on ira à Decathlon demain !).

À Fred : Quel bon compagnon, quel mentor ! Merci pour la technique de l'œil droit et tous les bons moments ! A Cécile, Valentine, ma superbe filleule, et Léon.

À Daniel, sa femme et mes cousins d'Uruguay Gonzalo et Nicolas que je vois trop rarement.

### Maternelle :

À mon parrain Roland qui compte tant pour moi ! J'adore nos sessions cèpes.

À mes tantes maternelles : Anna (souviens toi que tu es la seule à m'avoir fait courir 10 minutes pour 100 francs) , Pascale (ta bienfaisance n'a connu aucune interruption aussi loin que je puisse me souvenir) et Antoinette (ma chère maraine, la reine de la multipropriété de Baqueira).

### Aux cousins et cousines :

À Domi et Tof : Pour toutes nos passions communes, couleur Bordeaux, pour m'avoir appris à faire des crêpes, cuire des pommes de terres et préparer le poulet dominical.

À Pascal : pour les bons moments et ton air rieur inimitable.

À Carole, Jean Jacques et Julien : les plus espagnols des italiens. Soirées inoubliables, sorties cèpes. Merci !

À Julie et Camille : Mon investissement aux trails reste à fournir, ma présence sur les marchés s'est par contre maintes fois vérifiées.

À Burno, le sommelier familial, avec qui nous échangeons quotidiennement au sujet de notre passion commune. L'élève dépassera-t-il le maître ?

À Jerem : tu es un cousin, un ami, un frère ! Je pense pouvoir dire que tu as vécu mes études de médecine mieux que personne.

À Pauline, avec qui je partage bien plus que l'âge et toute mon enfance, et Florent.

À Jeremy Cazalas qui est l'âme de cette cousinade !

Sans vous, mon enfance n'aurait jamais été aussi belle.

À mes Amis de toujours, donc d'Albi : Jean Baptiste, Alexis, Nine, Labreze. Jean Baptiste pour ton art de vivre, Alexis qui m'a toujours accompagné dans toute mes lubbies (au péril de sa santé fragile), Nine pour la magie d'un après-midi à Puygouzon, d'une soirée puis d'une matinée raclette. Labreze parce ce que chacune de nos entrevues me laissent un souvenir impérissable, et nous approchent de la péremption. En commun parce que je vous vois trop rarement.

À ma belle-famille: Marie Pascale et Philippe (Emile) Josette et Pauline que j'apprécie tout particulièrement. Je tiens à vous.

À mes Amis de Toulouse :

Aux Saint Laryiens : Laure (je n'oublierai jamais notre voyage à Chicago) , Raphaëlle et ton élan de vie hors du commun (et Max !) , Doumé , Marion Figeac mon alter ego maléfique, et bien sûr encore Jerem-du-coin-fumeur ! Saint Lary, Garorocks, Barcelone resteront à jamais gravés comme des moments de grâce avec vous !

De promotion : Mathilde, Clémence, Julie & Nico Leduc (et Ulysse), Martin, Julien, Abdul, Pierre Marie, Hadrien Paoli, Hadrien Reboul, Olivier allez allez.

À mon maitre Toulousain : Michel Gigaud. Votre présence à la soutenance me touche profondément.

À mes co-internes et amis de Bordeaux :

Corentin : J'ai l'impression de t'avoir toujours connu. Quel art de vivre que nous partageons !

À Mumu également, qui fait bien plus que cadrer l'électron libre !

Eivind : Ton absence totale de limites fait de toi un ami unique !



À Florent : (hop ! en dessous de l'épaule, avoue tu t'y attendais pas)

À Coriolan : Je t'ai découvert cette année ! Pour tous ces bons moments partagés que ce soit au squash (quand je venais encore), aux activités œnologiques (quand tu venais encore).

À Kévin : Tu es aussi vaillant au travail qu'en soirée, j'ai adoré passé ces deux semestres à tes côtés.

À mes co-internes, par semestre : Thomas, Alexandra, Florent, Manon (pour sa gastro post dirty dancing), Laura Poetsch (quel rayon de soleil en stage, toujours la banane), Maëlle & Baptiste (pour ce super semestre à l'HDJ), aux anapaths Damien, Camille, Mégane et Léonie (pour les discussions lunaires, les théories invraisemblables, les états frais et les superbes moments passés quand j'en avais bien besoin), Laura Haïk, Coriolan, Marion, Jeanne, Cynthia et Aurélie (la team HDJ). Sans oublier mes superbes co-internes actuels Thibault et Lucie, le semestre sera grand !

De ma promotion : Diego (avec qui je ne partagerai plus jamais de chambre), Laura L, Pauline (félicitations pour ta thèse hier !!), Mario, Thomas.

Des autres promotions, le grand Felix Lefort (bientôt l'ESMO de Barcelone), Matthieu (celui qui fait des brunch à Biarritz), Matthieu l'Albigeois, Guillaume Le Bihan, Céline, Luc (la bise à ta maman), Pitchoun', Mathilde, Maxime, Quentin, Camille, Agathe, Mylène et tous les autres.

Sans oublier les internes de l'Internant de Bayonne, notamment Emma, Pascaline, Louis, Marine & Matthieu que je n'ai pas encore cité.

Aux infirmiers formidables, du 4ème que je côtoie actuellement (Sam, Mouche, Delphonce, Pierre le sage, Sandrine, Cécile, Philippe, Clément le normand...) et des essais (Sylvie, Aurore, Adeline, Florence, Clémence). Sans oublier les infirmiers de Saint André, en particulier de l'HDJ, et les infirmiers de l'HDJ Bergonié (superbe équipe, avec qui j'ai passé beaucoup de bons moments, désolé Audrey pour la cheville...) et les cadres respectives (Mme Carton et Lynda !).

Aux aides-soignants, en particulier Frédéric à l'HDJ Saint André et Bernard à l'HDJ Bergonié pour leur bonne humeur.

A mes chefs Assistants et Chefs de Clinique :

Dans l'ordre chronologique : Margaux, Valérie, Louis, Chalotte Broniman (ton génie et ton état d'esprit sont hors du commun !), Julie LallieR (pour les soirées où l'on rencontre parfois des gens improbables), Alexandre, Houda, Benjamin, Kévin, Corentin (ça me fait mal de te mettre aussi dans cette catégorie).

A l'équipe de Bayonne qui compte beaucoup pour moi et que j'ai hâte de rejoindre: Anne, Jean Philippe, Louis, Floriane et Thomas. Et c'est important, à Dominique, qui m'a donné les premières leçons d'oncologie et pour qui j'ai beaucoup d'estime.

Aux Praticiens :

Mickael Desroches : Ne change rien !

Guilhem Roubaud : Tes présentations et tes consultations m'impressionnent. Merci de tes enseignements.

Camille Chakiba : Tu es clairement un de mes exemples à suivre.

Hervé Bonnefoi : J'ai apprécié chacun des échanges que nous avons eu. J'ai un immense respect pour vous et pour la dynamique d'enseignement en colloque que vous avez mise en place.

**Jean Philippe Dutin : Je te remercie pour la confiance que tu m'accordes. J'ai une profonde estime et de l'affection pour toi.**

Mais aussi, à Marine Gross Goupil, à Sophie Morrin, Amandine Quivy, Laura Salabert, Fanny Lafaye, Marc Debled, Anne Floquet, Philippe Lagarde, Sophie Cousin.

À Véronique Brouste, et l'équipe de biostatistiques de l'Institut Bergonié, qui m'ont énormément accompagné pour ce travail.

*(et à tous ceux que j'oublie, je ne peux pas être exhaustif, je suis tête en l'air, vous êtes priés de ne pas me haïr si je vous ai oublié).*

## Plan :

### Partie I : Introduction

<b>I) <u>Spécificités de prise charge des cancers chez les sujets âgés</u></b>	<b>1</b>
a) Epidémiologie	
b) Organisation de l'onco-gériatrie en France	
c) Evaluation gériatrique	
d) Outils de dépistage, prédictifs de toxicités et de mortalité	
e) Essais cliniques en oncologie et sujets âgés	
<b>II) <u>Immunothérapies et cancers</u></b>	<b>14</b>
<b>1) <u>Physiopathologie</u></b>	<b>14</b>
a) De l'immunologie aux immunothérapies	
b) Immuno-sénescence	
<b>2) <u>Une place prépondérante des immunothérapies : principaux essais et résultats</u></b>	<b>21</b>
a) Mélanome	
b) Carcinome bronchique	
c) Carcinome rénal	
d) Carcinome urothélial	
e) Carcinome épidermoïde ORL	
<b>3) <u>Toxicités des immunothérapies</u></b>	<b>35</b>
a) Caractérisation des toxicités : type, fréquence, délai d'apparition	
b) Principe de prise en charge de ces toxicités	

### Partie II : Travail original **38**

<b>1) <u>Introduction</u></b>	<b>38</b>
<b>2) <u>Matériels et Méthodes</u></b>	<b>38</b>
A. Recueil de données	<b>38</b>
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	<b>38</b>
C. Caractéristiques des patients	<b>39</b>

1. Age
2. Indice de Masse Corporelle (IMC)
3. Performans status selon ECOG
4. Avis onco-gériatrique
5. Polymédication
6. Polypathologie
7. Fragilité oncologique
8. Score G8
9. Troubles de mobilité
10. ADL/IADL
11. Nombre de lignes de traitements reçus avant immunothérapie
12. Statut PD-L1

D. Définitions 40

1. Catégories tumorales
  - a. Primitif
  - b. Histologie
2. Traitements
  - a. Mode de prescription
  - b. Définition de la durée de traitement
3. Définition du critère principal d'évaluation
4. Définition des critères secondaires
  - a. De toxicité
  - b. D'efficacité

E. Analyses statistiques 42

**3) Résultats :** 43

A. Caractéristiques des patients

1. Population 43

- a. Données générales
- b. Données gériatriques

2. Caractéristiques des traitements reçus 45

- a. Associations de traitements et inclusion dans les essais cliniques

b.	Durée médiane de traitement	
c.	Traitements post-immunothérapie	
B.	Critère principal de toxicité	46
1.	Résultat principal : Incidence des toxicités sévères	46
2.	Facteurs associés	48
a.	Analyse univariée	
b.	Analyse multivariée	
3.	Facteurs non statistiquement associés	50
C.	Critères secondaires	51
1.	De toxicité	51
a.	Description des toxicités	
b.	Prise en charge des toxicités	
2.	D'efficacité	52
a.	Taux de réponse	
b.	Recherche de facteurs associés à la réponse	
D.	Sous-groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques	55
1.	Caractéristiques de la population et des traitements reçus	55
2.	Critère de jugement principal	56
a.	Incidence des toxicités sévères	
b.	Facteurs associés	
3.	Efficacité des traitements par CPI	58
a.	Taux de réponse	
b.	Facteurs associés à la réponse	
c.	Facteurs associés à la réponse ou stabilisation de la maladie	
4)	<b>Discussion</b>	61
5)	<b>Conclusion</b>	67
	<b>ANNEXE</b>	68
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	69
	<b>SERMENT</b>	79
	<b>RÉSUMÉ</b>	80

## Liste des abréviations

ADL : Activities of Daily Life

AOG : Antenne d'Oncogériatrie

CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules

CIRS : Cumulative Illness Rating Scale

CIRSG : Cumulative Illness Rating Scale Geriatric

CPI : Check point Inhibitor / Inhibiteur de points de contrôle de l'immunité

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : European Medicine Agency

ESMO : European Society for Medical Oncology

GDS : Geriatric Depression Score

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

JCO : Journal of Clinical Oncology

MMSE : Mini-Mental State Examination

MNA : Mini Nutritional Assessment

NCI : National Cancer Institute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SIOG : Société Internationale d'Onco-Gériatrie

SoFOG : Société Francophone d'Onco-Gériatrie.

UCOG : Unités de Coordination et antennes d'OncoGériatrie



# Partie I Introduction :

La mise à disposition des immunothérapies a grandement modifié la prise en charge médicale de nombreux cancers. Les profils d'efficacité et de toxicité de ces traitements sont tout à fait différents des autres traitements anti-cancéreux, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de thérapies ciblées. Néanmoins et comme souvent en oncologie, les essais thérapeutiques disponibles n'ont inclus que peu de patients âgés. Or, de nombreux cancers, sans être une maladie exclusive du sujet âgé, présentent une incidence qui se majore avec l'âge. Les données spécifiques dans cette population ne sont donc que très peu décrites alors même que celle-ci représente une part importante de notre activité en oncologie.

Le travail développé dans cette thèse a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité des traitements d'immunothérapie, de type inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (*check-point-inhibitors* ou CPI), dans la population âgée à travers le recueil de données effectué dans deux centres distincts.

## **I) Spécificités de prise charge des cancers chez les sujets âgés**

### a) Epidémiologie du cancer : une représentation prépondérante des sujets âgés

On assiste dans l'ensemble des pays industrialisés à un vieillissement de la population. En France, au premier janvier 2019, d'après l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), 14,2% de la population avait 70 ans ou plus(1).

En 2013, 567 078 décès d'individus domiciliés en France entière (hors Mayotte) ont été enregistrés. Avec 163 602 décès en 2013, les cancers constituent la principale cause de décès devant les maladies cardio-vasculaires (142 175 décès), tous sexes confondus.

D'après le dernier rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en date de décembre 2017(2), dont les principaux résultats sont présentés dans le tableau 1, l'incidence estimée des cancers était de 399 500 pour tous types de cancers, tous âges et sexes confondus, soit 214 000 chez l'homme et 185 500 chez la femme. L'incidence augmente du fait du vieillissement de la population. En effet, 66% des nouveaux cas de cancer chez l'homme et 58% chez la femme concernaient des individus âgés de plus de 65 ans.

Concernant la mortalité, toujours selon les chiffres de l'InVS, 77 % des décès liés aux cancers concernent des individus de plus de 65 ans, quel que soit le sexe.

Si on restreint aux personnes âgées de plus de 75 ans, 47% des décès par cancer concernent des hommes, et près de 56% des femmes.

<b>Classe d'âge</b>	<b>Incidence</b>		<b>Mortalité</b>	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00 ; 14]	919	764	96	78
[15 ; 49]	14 472	25 874	2 757	2 892
[50 ; 64]	57 690	50 616	17 355	11 967
[65 ; 74]	75 247	46 442	24 625	14 517
[75 ; 84]	45 728	35 881	22 207	16 504
[85; ++]	19 965	26 028	17 060	20 245
<b>Total</b>	<b>214 021</b>	<b>185 605</b>	<b>84 100</b>	<b>66 203</b>

Tableau 1 : Répartition par classe d'âge de l'incidence et des décès par cancer en France métropolitaine en 2017, d'après l'InVS (2)

Le tableau 2 confronte les classes d'âge de la population générale française publiées par l'INSEE (1) aux incidences et aux taux de mortalité par cancer dans ces mêmes classes d'âge.

Il apparaît clairement que l'incidence des cancers et la mortalité spécifique sont surreprésentées au sein des populations avançant en âge.

<b>en %</b>			
<b>Groupe d'âges</b>	<b>Femmes</b>	<b>Incidence tout cancer Femmes</b>	<b>Mortalité par cancer Femmes</b>
Moins de 15 ans	17,0	0,4	0,1
15-49 ans	41,8	14,0	4,4
50-64 ans	19,3	27,3	18,1
65-74 ans	11,1	25,1	21,9
75 ans ou plus	11,0	33,3	55,5
<b>Groupe d'âges</b>	<b>Hommes</b>	<b>Incidence tout cancer Hommes</b>	<b>Mortalité par cancer Hommes</b>
Moins de 15 ans	19,0	0,4	0,1
15-49 ans	43,9	6,8	3,3
50-64 ans	19,3	27,0	20,6
65-74 ans	10,4	35,2	29,3
75 ans ou plus	7,5	30,7	46,7

Tableau 2 : Répartition de l'incidence et de la mortalité par cancer selon l'âge et le sexe au sein de la population française

Selon un autre rapport de l'InVS, intitulé estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, l'incidence du cancer a augmenté de 65 %

chez l'homme et de 93% chez la femme (3). D'après leurs modèles mathématiques, 39% et 23% de cette augmentation est directement liée au vieillissement de la population chez l'homme et chez la femme respectivement.

L'âge médian au diagnostic de nombreux cancers se situe vers 65 ans ou au-delà, comme le montre le tableau 3.

Sous-entité	Homme	Femme
	Âge médian au diagnostic	Âge médian au diagnostic
<b>Lèvre-bouche-pharynx</b>		
Lèvre	70	79
Cavité buccale	62	66
Glandes salivaires	69	66
Oropharynx	61	61
Nasopharynx	57	57
Hypopharynx	63	60
<b>Œsophage</b>		
Epidermoïde	65	68
Adénocarcinome	69	78
<b>Côlon et rectum</b>		
Côlon	72	75
Rectum	69	71
Anus	66	64
<b>Poumon</b>		
Petites cellules (C34)	67	63
Epidermoïde (C34)	68	66
Adénocarcinome (C34)	65	63
<b>Sarcome</b>		
Sarcome des tissus mous	68	65
Sarcome osseux	43	47
<b>Ovaire</b>		
Tumeur épithéliale (C56)		68
<b>Testicule</b>		
T. germ. séminomateuse	37	
T. germ. non-séminomateuse	31	
<b>Rein</b>		
Rein : parenchyme rénal	66	69
<b>Système nerveux central</b>		
Glioblastome (C71)	65	67
<b>Thyroïde</b>		
Cancer Papillaire	58	51

Tableau 3 : Age médian au diagnostic de plusieurs cancers en France métropolitaine en 2018, d'après l'InVS(3)

Le cancer est donc à la fois plus fréquent et plus mortel chez les sujets âgés.

Ainsi, oncologues et gériatres sont de plus en plus amenés à interagir dans le cadre de la prise en charge des patients.

Cependant, le vieillissement ne peut être uniquement réduit individuellement à l'âge chronologique.

En avançant en âge, l'état de santé des individus au sein d'une population est de plus en plus hétérogène. L'âge numérique ne permet pas de caractériser l'état physiologique d'une population, et encore moins d'un individu dont le vieillissement est plus ou moins réussi.

La notion d'âge seuil n'a donc que peu de sens d'un point de vue gériatrique individuel.

Néanmoins, dans le cadre des études, pour définir une population de façon objective, il est obligatoire de fixer un seuil à partir duquel un sujet est considéré comme « âgé », bien que celui-ci soit arbitraire.

On comprend que celui-ci soit également soumis à controverse. S'il est trop élevé, il exclut trop de patients et diminue donc drastiquement les effectifs étudiés. S'il est trop bas, la population est trop jeune et n'est absolument plus le reflet de la réalité gériatrique.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considèrent cependant que le seuil de 65 ans peut être retenu pour définir un sujet comme « âgé ».

En pratique clinique courante, en gériatrie, 75 ans est un « âge repère » pour les accès aux hospitalisations en service de gériatrie.

En oncologie, bien que quelques études retiennent un âge supérieur à 75 ans (4), l'âge de 70 ans est également repris dans la plupart des études récentes qui se sont intéressées aux immunothérapies dans des populations âgées (5)(6)(7)(8). Actuellement, un seuil de 70 ans peut être considéré comme la limite inférieure de la sénescence car la majorité des changements significatifs liés à l'âge se produisent au-delà.

La limite de 70 ans sera donc la limite que nous retiendrons pour notre travail.

#### b) Organisation de l'onco-gériatrie en France

L'onco-gériatrie, selon l'Institut National du Cancer (INCa), implique la mise en commun des compétences en cancérologie et en gériatrie avec pour objectif l'amélioration de l'état de santé des patients âgés atteints de cancer.

La société francophone d'onco-gériatrie ou SoFOG, (9) reconnue dans le troisième plan cancer (2014-2019) a pour objectif de promouvoir la réflexion multidisciplinaire et multicatégorielle entre gériatres, oncologues, spécialistes d'organes, mais aussi infirmières, diététiciennes, psychologues, assistants sociaux autour de la prise en charge du patient âgé atteint de cancer. Elle assure également la promotion de la recherche clinique académique sur les sujets âgés atteints de cancers, la formation des professionnels de santé en onco-gériatrie (Diplôme Inter-Universitaire DIU, Développement Professionnel Continu DPC, information des personnels de soins) et les relations

avec les autorités institutionnelles sanitaires. Enfin, la SoFOG vise à animer la fédération des Unités de Coordination et antennes d'Onco-Gériatrie (UCOG) (10). Les UCOG ont pour but d'améliorer la prise en charge et de permettre à toute personne âgée de bénéficier, si son état l'exige, d'une prise en charge onco-gériatrique. Dans le cadre des plans cancers, un des objectifs importants est de rendre ce dispositif accessible à l'ensemble du territoire. Depuis 2011, l'INCa et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) ont sélectionné 24 équipes dans 19 anciennes régions pour former des UCOG. Quatre anciennes régions, dépourvues de ce dispositif, ont bénéficié d'Antennes d'Onco-gériatrie (AOG), afin de réduire les inégalités d'accès aux soins. Ces antennes ont pour mission d'assurer la partie « soins » des missions dévolues aux UCOG.

Une UCOG d'une région voisine (UCOG interrégionale, UCOGIR) vient en appui de ces antennes pour certaines autres missions, notamment pour l'accès des patients aux essais cliniques, ou pour soutenir des formations en onco-gériatrie. L'UCOG d'Aquitaine est chargée de favoriser la prise en charge onco-gériatrique dans les régions d'Outre-mer dépourvues d'UCOG.

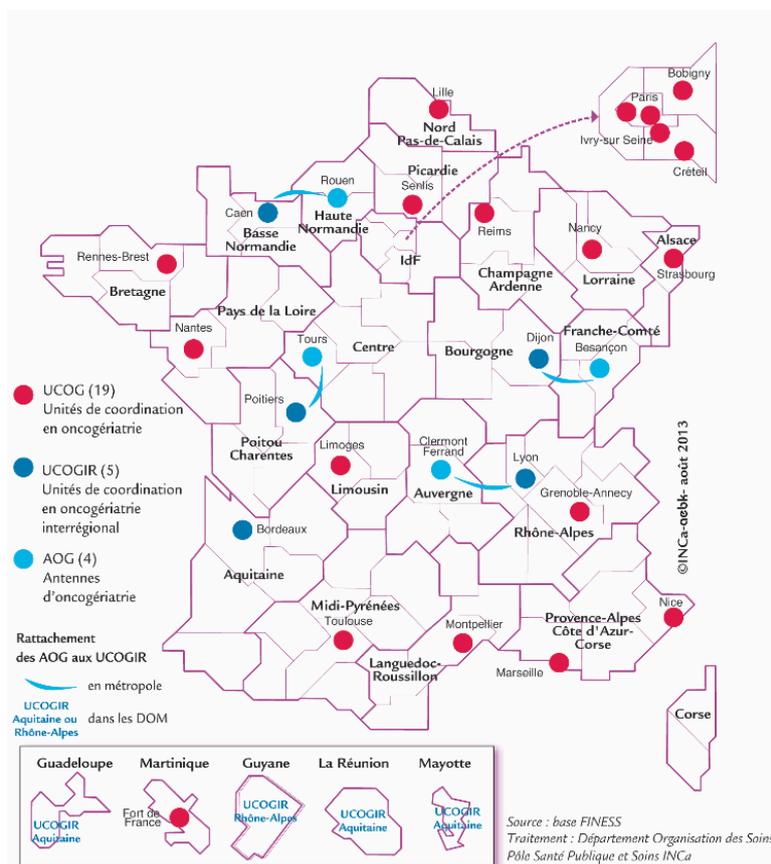


Figure 1 : 28 unités de coordination en onco-gériatrie (dont 4 antennes) en Août 2013, source InCa ecancer.fr

c) L'évaluation onco-gériatrique

Au-delà d'un âge chronologique, les décisions de traitement des patients âgés doivent reposer sur l'évaluation d'un âge fonctionnel (11).

Les populations âgées sont hétérogènes mais nécessitent une prise en charge adaptée c'est à dire onco-gériatrique.

Bien qu'il n'existe pas de définition standardisée (comme on le lit souvent) du contenu d'une évaluation gériatrique, on peut définir celle-ci comme une approche multidimensionnelle et pluridisciplinaire visant à décrire l'état du patient âgé sur le plan médical, social, fonctionnel.

L'évaluation gériatrique doit appréhender les aspects suivants :

- Le **mode de vie** :

Il s'agit d'une information essentielle. Il est nécessaire de connaître le **lieu de vie**, qu'il s'agisse du domicile ou d'une institution (Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes EHPAD) et les caractéristiques de celui-ci (maison de plein pied, appartement, aménagement, isolement éventuel).

L'évaluation du mode de vie nécessite également de connaître l'existence **d'un conjoint(e)** et de son état de santé. Il est utile de savoir s'il s'agit d'un aidant potentiel, en meilleure santé que le patient, ou si on est dans la situation inverse.

Existe-t-il une **situation de précarité** quelle qu'elle soit, des **aides financières** et du **personnel d'aide à domicile** mis en place ?

Il vise également à connaître les éventuels **aidants** et **l'environnement social** du patient : dans le couple, dans la filiation, dans l'entourage (amis, voisins).

- **L'état général** :

Celui-ci peut être facilement coté par Performans Status selon l'ECOG (12) côté de 0 à 4 et/ou l'indice de Karnofsky de 100% à 10%.

- **L'état nutritionnel** :

L'état nutritionnel d'une personne âgée est un élément essentiel. Il peut s'apprécier assez simplement avec plusieurs paramètres. Il est important d'évaluer une éventuelle dénutrition et sa sévérité. Le poids actuel du patient permet de calculer son indice de masse corporelle (IMC) qui

doit être idéalement supérieur à 21 chez le sujet âgé. Plus important, la perte de poids doit être appréciée selon le temps d'apparition et le pourcentage du poids total perdu.

Des outils tels que le Mini Nutritionnel Assesment (MNA) permettent d'évaluer l'état nutritionnel et de repérer une dénutrition chez une personne âgée (13). Cette échelle comporte deux temps : le dépistage en 6 questions avec une notation maximale sur 14 points. Si le score est égal ou supérieur à 12 le sujet n'est pas dénutri et le test peut être interrompu. Dans le cas contraire il faut poursuivre le test. L'évaluation globale, sur 30 points permet de distinguer trois catégories : mauvais état nutritionnel (MNA<17), risque de malnutrition (MNA entre 17 et 23,5) et état nutritionnel satisfaisant (MNA>24).

### **- L'état fonctionnel :**

- Activités de base de la vie quotidienne (ADL)(14) : il s'agit d'une grille d'évaluation en 6 points : hygiène corporelle, habillage, aller aux toilettes, locomotion, continence et capacité à manger seul. La note optimale est de 6/6.

- Activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (15), évalue les 4 fonctions suivantes : se servir d'un téléphone, emprunter les moyens de transports, observer un traitement médicamenteux et gérer ses finances.

- Évaluation de la marche et du risque de chute : nombre de chutes durant les 6 derniers mois, test d'appui monopodal (16), « timed get-up and go » test (17). La vitesse de marche est hautement prédictive de la fragilité d'un patient âgé. Le test consiste à chronométrer le temps que met un patient à marcher 4 mètres. Une vitesse de marche inférieure à 0,8m/s entre dans la définition de la fragilité et a une valeur prédictive sur le risque d'hospitalisation, de chute, de perte fonctionnelle et de mortalité (18).

### **- Fonctions mentales :**

#### **- Cognition :**

Langage, praxies, gnosies sont évalués lors de l'interrogatoire et à l'aide de tests standardisés tels que le Mini Mental State Examination (MMSE) (19) qui est un test largement utilisé pour évaluer succinctement les principales fonctions supérieures. Il contient 30 questions qui sont autant de points à accorder en cas de bonne réponse. Un score inférieur à 26/30 doit alerter et nécessite une évaluation approfondie.

Le test de l'horloge (20) consiste à présenter le dessin d'un cercle en demandant au patient de placer les grandes et petites aiguilles correspondant à l'heure indiquée par l'évaluateur. La cotation est sur

10 points.

Les 5 mots de Dubois (21), évaluant la mémoire et l'attention. On remet au patient une liste de 5 mots, on lui demande de les lire à haute voix et de les retenir. Ces 5 mots sont placés en 5 catégories. Un rappel immédiat est effectué pour s'assurer de la compréhension, de l'encodage. Ensuite une épreuve attentionnelle intercurrente, sans rapport avec les 5 mots (exemple un décompte) est demandée au patient. Puis celui-ci doit restituer les 5 mots. En cas d'échec sur un ou plusieurs mots on donne un indice (rappel indicé), qui permet de dépister ce qui relève davantage d'un trouble de l'attention que d'une atteinte neuro-cognitive. Un score inférieur à 10/10 doit conduire à un avis spécialisé.

- **dépression** : Le Geriatric Depression Score (GDS) est l'échelle reconnue de l'évaluation de l'humeur en gériatrie. Elle comporte 30 items (22). Des échelles simplifiées réduites à 15 items short-GDS (23) puis à 4 items (mini GDS) ont été réalisées (24). Cette dernière est surtout utilisée en dépistage.

#### - **Troubles sensoriels** :

L'incidence et les conséquences des troubles d'acuité visuelle et auditive (presby-acousie, surdité) sont majeures chez les personnes âgées. Il faut les dépister et chercher à les corriger.

#### - **Prises médicamenteuses**

Plusieurs paramètres indispensables sont à évaluer : **la poly-médication**, c'est à dire plus de 3 médicaments pris quotidiennement, (25) le motif des prises (bon usage, mésusage, inobservance) et la **iatrogénie** qui peut en résulter (26).

#### - Évaluation des **comorbidités** :

**Le score de Charlson** (27) relève les co-morbidités des patients parmi une liste de 12 items, dont le coefficient de point à additionner. Le score maximum est de 24 points. Le critère de loin le plus pondéré est l'existence d'un cancer solide métastatique, avec 6 points accordés dans cette situation. Ainsi, ceci le rend moins discriminatif lorsque l'on s'intéresse à une population de patients atteints de cancers métastatiques.

**Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) geriatric (CIRS G)** (28) est une autre échelle d'évaluation des comorbidités comprenant 14 items, et nécessitant de coter la sévérité de ces dernières.

- Dépistage d'une **fragilité gériatrique**, c'est à dire une perte progressive de la tolérance au stress (29); avec diminution progressive des réserves physiologiques propres à l'individu.

**Les critères de Fried** sont utiles pour la dépister. Ils sont au nombre de cinq : la perte de poids involontaire depuis un an (supérieur à 5%), l'épuisement ressenti par le patient, la vitesse de marche ralentie, la baisse de la force musculaire et les activités physiques réduites. En cas de 3 critères et ou plus, les patients sont dits fragiles (30).

L'enjeu du dépistage de la fragilité est majeur, en particulier en oncologie. Ce déclin cumulatif épuise les capacités d'adaptation de l'organisme, jusqu'à ce que des facteurs de stress mineurs entraînent des modifications disproportionnées de l'état de santé.

Balducci et al. ont proposé dès 2000 une approche pratique onco-gériatrique (4) aboutissant à la distinction en trois groupes principaux de patients âgés (harmonieux, intermédiaire et très fragile), ce qui permet d'adapter leur prise en charge (figure 2). La prise en charge du groupe au vieillissement « harmonieux » rejoint celle d'une population jeune, donc standard. Le second groupe, de fragilité intermédiaire, bénéficie d'un traitement, mais celui-ci doit alors être adapté. Enfin, le groupe très fragile, avec des patients dépendants, aux poly-comorbidités, aux syndromes gériatriques évolutifs, ne bénéficient pas d'un traitement spécifique mais de soins de supports exclusifs.

D'après Clegg et al. (31), nous devons développer des méthodes plus efficaces pour détecter la fragilité et mesurer sa gravité dans la pratique clinique de routine. De tels progrès permettraient selon lui la sélection appropriée des personnes âgées pour les procédures invasives ou les traitements médicamenteux et constitueraient la base pour une prise en charge optimale de cette catégorie de patients.

Si l'on considère les toxicités des traitements anti-cancéreux comme autant de stress potentiel pour l'organisme, il semble qu'une telle approche soit intéressante dans l'évaluation pré-thérapeutique.

L'ensemble de ces items d'évaluation gériatrique doit permettre de caractériser au mieux les patients âgés. Schématiquement il faut éviter de les sur-traiter, mais aussi de les sous-traiter, deux situations qui peuvent aboutir à une plus forte mortalité à maladie de stade équivalent par rapport aux populations jeunes. Notons toutefois qu'en 2000, les traitements médicaux des cancers se résumaient essentiellement aux chimiothérapies cytotoxiques, et que les immunothérapies modernes n'étaient pas disponibles. La question de la transposition de ce modèle aux traitements actuels reste ouverte, en particulier pour la catégorie intermédiaire. Une immunothérapie est-elle plus toxique et/ou moins efficace dans cette catégorie ? L'onco-gériatre doit donc intégrer la connaissance des toxicités des nouveaux traitements à son évaluation.

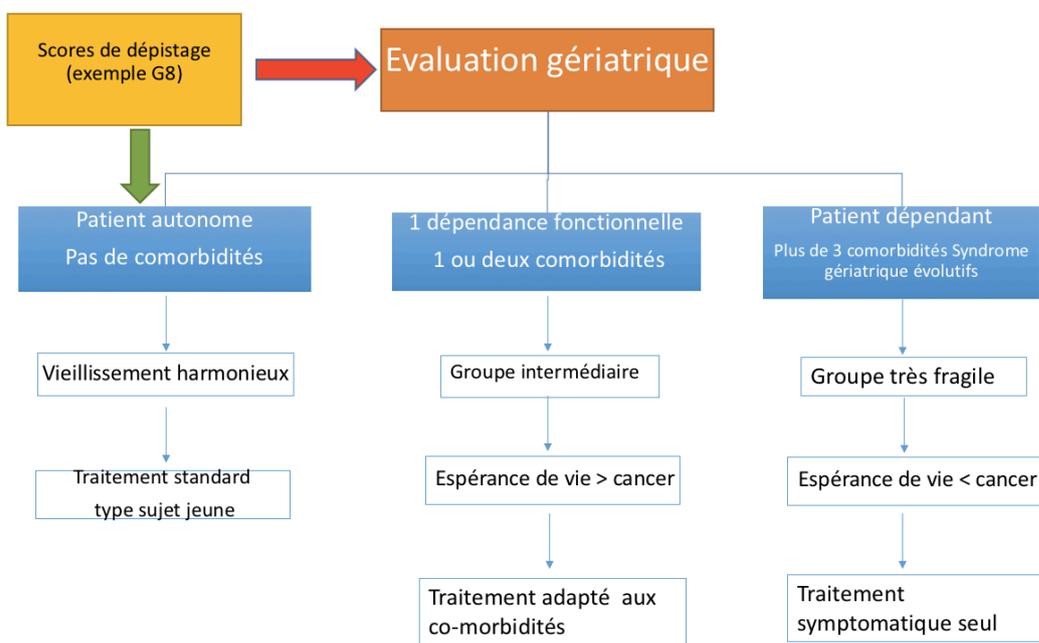


Figure 2 : Schéma de prise en charge adaptée d'après les trois groupes de Balducci

d) Outils de dépistage, prédictifs de toxicités et de mortalité

Des estimations individuelles de l'espérance de vie et de la réserve fonctionnelle peuvent être obtenues par une évaluation gériatrique multidimensionnelle complète, qui prend un temps conséquent (4). Or, cette prise en charge doit être compatible avec la pratique courante de l'oncologue, et le nombre malheureusement limité, lui aussi, de gériatres, qui ne peuvent pas évaluer tous les patients âgés atteints de cancer de façon exhaustive.

Il était donc nécessaire de développer des outils de dépistage, simples, reproductibles et performants afin de différencier au mieux les patients totalement aptes à recevoir les traitements (« fit ») des patients nécessitant une évaluation gériatrique standardisée, approfondie, auprès d'un gériatre. Un des outils les plus reconnus, et couramment utilisé est le score G8, développé à Bordeaux par l'équipe du Professeur Soubeyran (32). Le G8 est anormal en cas de score  $\leq 14$  : une évaluation gériatrique est alors indiquée. Le dépistage des fragilités type G8 sert, après évaluation onco-gériatrique complète, à proposer une prise en charge adaptée. Sa sensibilité dans la prédiction d'une anomalie pour au moins un des questionnaires de l'évaluation gériatrique est de 76,5% et sa spécificité de 64,4%, ce qui en fait l'un des tests de dépistage les plus performants (33).

D'autres tests de dépistage existent ; citons le Vulnerable Elders Survey (VES13), le Triage Risk Screening Tool (TRST1+), le GRONINGEN Frailty Index (GFI), l'Emed Criteria, le Barber et enfin l'Abbreviated CGA (aCGA).

D'après la société internationale d'onco-gériatrie (SIOG), parmi ces tests, le score G8 et le TRST 1+ présentent la plus grande sensibilité **pour prédire la fragilité**, (respectivement 87% et 92%) mais une faible spécificité (respectivement 61% et 47%). La SIOG conclut qu'aucune méthode de dépistage ne possède à elle seule un pouvoir discriminant suffisant pour sélectionner les patients en vue d'une évaluation plus approfondie (34).

Pour l'oncologue, il est intéressant de prédire la toxicité des traitements avant de décider de les administrer, et pour éventuellement les adapter. Le CRASH score (35) est un outil intégrant à la fois le risque intrinsèque du protocole de chimiothérapie, les paramètres clinico-biologiques courants (Pression artérielle diastolique, LDH) et des paramètres d'évaluation gériatrique simples (IADL, ECOG PS, MMS MNA) pour prédire le risque de toxicité lié au traitement.

Une approche complémentaire consiste à identifier des paramètres clinico-biologiques simples **prédictifs de la toxicité** des traitements à instaurer théoriquement.

Soubeyran et al. ont publié en 2007 une étude portant sur 348 patients de plus de 70 ans atteints de cancers avancés traités par chimiothérapie cytotoxique, et montré qu'un score nutritionnel MNA et un GUG test (Get Up and Go) faibles avant instauration du traitement par chimiothérapie de première ligne étaient associés à une surmortalité 6 mois après initiation du traitement(36). Le performans status (PS selon ECOG) ou l'indice de Karnofsky sont couramment utilisés par l'ensemble des oncologues. Sur ces scores très simples reposent, dans les référentiels, les indications ou les restrictions d'indications des traitements spécifiques. Mais sont-ils bien applicables chez les populations âgées ?

Une étude publiée en 2011 dans le Journal of Clinical Oncology (JCO) (37) menée chez 500 patients de plus de 65 ans, tous cancers confondus, a montré qu'il est possible de prédire les toxicités sévères (grade 3 à 5) des chimiothérapies en fonction d'un score issu de paramètres cliniques (âge>72 ans, type de cancer, type de chimiothérapie), biologiques (hémoglobine, clairance de la créatinine) et d'évaluation gériatrique simple (hypoacousie, difficultés à la marche, chute dans les 6 derniers mois, diminution des activités sociales, besoin d'aide dans la prise des médicaments). Un schéma de stratification des risques peut établir le risque de toxicité de la chimiothérapie chez les personnes âgées. Les variables d'évaluation gériatrique prédisent de manière indépendante le risque de toxicité.

En 2016, la même équipe réalise la validation externe de cet outil sur une cohorte de 250 patients avec succès : il n'y a pas de différence significative dans la prédiction du risque de toxicité dans la cohorte externe par rapport à la cohorte de développement de l'outil (38).

Le « sacro-saint » Karnofsky Performans Score n'a pas identifié les personnes âgées à risque accru de toxicité de la chimiothérapie dans la population de cette étude, reflétant les limites de l'utilisation

d'un seul paramètre d'évaluation globale de l'état fonctionnel pour décrire l'hétérogénéité de la population gériatrique (37)(38). Il serait donc possible d'évaluer rapidement et efficacement un ensemble de facteurs prédictifs simples de tolérance à la chimiothérapie chez les sujets âgés.

Mais au-delà de la prédiction de la fragilité, de la toxicité des traitements, la question essentielle est de savoir si la prise en charge onco-gériatrique permet d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

D'après l'European Society for Medical Oncology (ESMO), le score G8 est utile car il peut aider à prédire la mortalité(39). En réalité, à ce jour, cette démarche n'a pas encore prouvé de bénéfice objectif en survie par rapport à une prise en charge sans intervention gériatrique. C'est tout le rationnel de l'essai randomisé de phase III PREPARE (40), en cours, qui a pour but de rechercher un bénéfice clinique à cette prise en charge onco-gériatrique pour les patients, en ce qui concerne la survie (à un an) et la qualité de vie. D'autre part, pour les tutelles, l'objectif est de montrer que ce schéma de prise en charge est réaliste en termes de faisabilité et de coût-efficacité. Le schéma simplifié de l'étude est présenté dans la figure 3.

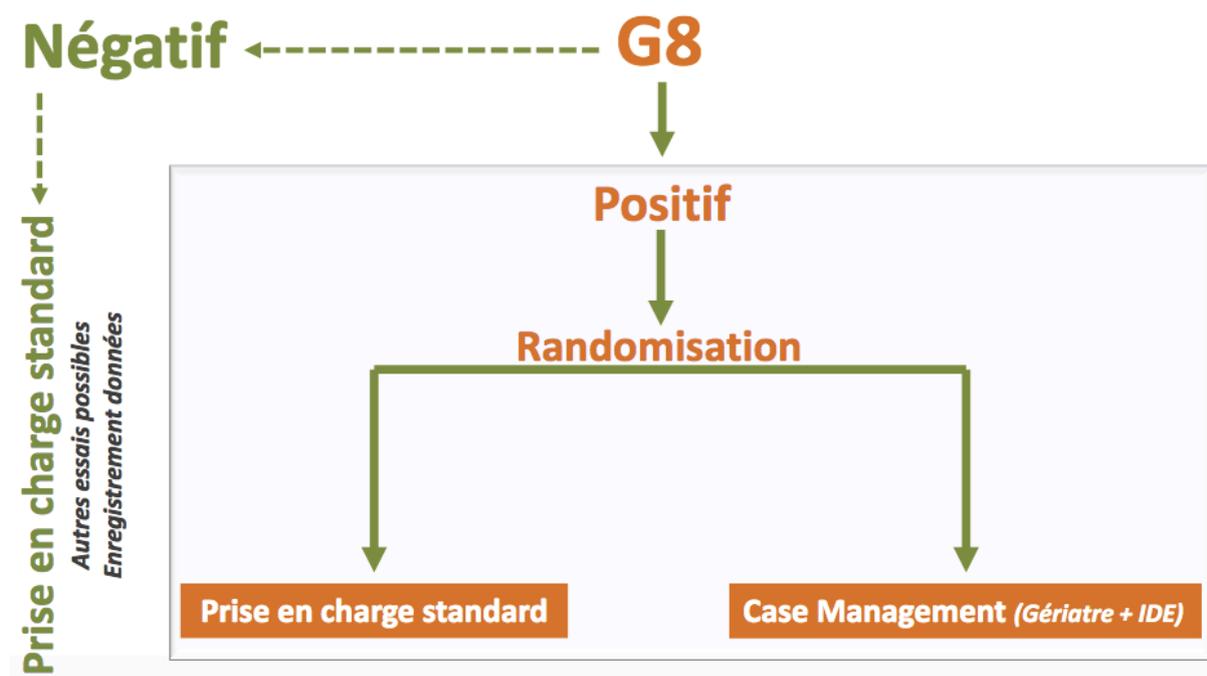


Figure 3 : Schéma de l'essai de phase III PREPARE, repris de Soubeyran et al (40)

En résumé, l'expérience des oncologues médicaux couplée, après dépistage, à celle d'un gériatre permet d'optimiser le traitement de chimiothérapie de ces patients. Les résultats de l'essai PREPARE permettront d'évaluer objectivement si cette prise en charge se traduit par un bénéfice par rapport aux patients qui n'en bénéficieraient pas.

Les chimiothérapies cytotoxiques sont pour la plupart anciennes, leurs effets indésirables sont bien décrits, et l'expérience aidant, leur adaptation aux populations âgées est maintenant meilleure qu'autrefois.

Certains protocoles couramment utilisés ont même été spécialement évalués pour les sujets âgés, comme par exemple le protocole Carboplatine Taxol Sujet Agé dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules(41).

Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (CPI) sont des traitements globalement mieux tolérés que les protocoles de mono et de poly-chimiothérapies usuels(42). Ils sont prescrits depuis seulement quelques années, mais leurs indications s'étendent. Ils sont et seront prescrits aux personnes âgées de façon importante.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude publiée à ce jour évaluant les facteurs prédictifs de toxicité et d'efficacité des immunothérapies de type CPI chez les sujets âgés. Le paradigme de prise en charge onco-gériatrique avec ces nouveaux traitements va donc probablement changer.

#### e) Essais cliniques en oncologie et sujets âgés

D'une manière générale, les sujets de plus de 75 ans représentent seulement environ 10% des patients inclus dans les essais de groupe coopératif du National Cancer Institute (NCI). Cette sous-représentation des sujets âgés dans les essais cliniques en oncologie est historique. Elle était déjà décrite et pointée du doigt à la fin du siècle dernier (43) et reste d'actualité (44)(45) malgré la hausse constante de l'incidence des cancers dans les populations âgées. Les essais cliniques de molécules innovantes, financés par l'industrie, ont pour objectif de s'adresser à une population la plus large possible. Ainsi, il n'y a pas ou peu d'essais cliniques qui se restreignent exclusivement aux sujets âgés. Ces derniers sont inclus selon plusieurs paramètres : l'état général, l'absence de co-morbidités lourdes qu'ils auraient pu cumuler au cours de leur vie leur interdisant l'accès aux essais.

À ces restrictions peuvent s'ajouter des contraintes géographiques d'accès au centre réalisant les études, parfois à plusieurs centaines de kilomètres, ainsi que le choix de l'investigateur de proposer ou non la participation à l'étude. Ceci demande une certaine expérience des sujets âgés voire idéalement une approche onco-gériatrique. Ces quelques raisons peuvent déjà expliquer pour une part, la sous-représentation des sujets de plus de 70 ans dans les essais cliniques. Enfin, bien sûr, la décision d'y participer revient au patient. Néanmoins, dans plusieurs publications, le souhait des patients âgés de participer à des essais est beaucoup plus fréquent qu'on ne pourrait le penser, car trois quart d'entre eux y seraient favorables (46)(47).

Comme le souligne la revue de la littérature sur le sujet de Alkharabseh et al.(5) parue dans Journal of Geriatric Oncology en 2017, la sous-représentation des personnes âgées dans les essais de CPI mérite d'être prise en considération pour trois raisons principales:

- Premièrement, les cancers pour lesquels ces médicaments sont indiqués sont fréquents, et leur incidence en hausse chez les personnes âgées.
- Deuxièmement, l'incidence et la gravité des effets indésirables liés aux médicaments pourraient varier dans une population vieillissante en raison de comorbidités, de médicaments, d'altérations fonctionnelles ou changements physiologiques associés au vieillissement.
- Troisièmement, l'immuno-sénescence, ou la diminution de la fonction du système immunitaire avec l'âge, pourrait théoriquement nuire à l'efficacité des inhibiteurs de point de contrôle. Ajoutons également que l'incidence non négligeable de maladies auto-immunes chez le sujet âgé pourrait nuire à leur tolérance.

Au total, se pose la question de la transposition des résultats de ces traitements des populations d'études, schématiquement jeunes et sélectionnées, sur une population plus âgée.

Herin et al. (48) ont publié une étude comparative rétrospective cas-témoin comprenant leurs patients inclus dans les études de phase I avec ce type d'immunothérapies de 2012 à fin 2016 à l'Institut Gustave Roussy. 20% de la population était âgée de plus de 70 ans, soit 46 patients comparés aux 174 patients de moins de 70 ans. L'incidence cumulée des toxicités de grade I/II était significativement plus élevée chez les sujets âgés de plus de 70 ans. En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de toxicités de grade III/IV (22% chez les sujets âgés, 13% chez les sujets jeunes,  $p=0,12$ ) selon les groupes ni en termes de réponse objective ou en médiane de survie sans progression selon les groupes.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'essais cliniques prospectifs publiés évaluant les CPI spécifiquement chez les sujets âgés.

## **II) Immunothérapies et cancers**

### **1) Physiopathologie**

#### **a. De l'immunologie aux immunothérapies de type check-point inhibiteur**

L'immunité cellulaire, dont l'efficacité dépend de l'activation de ses effecteurs qui sont les lymphocytes T, a été largement étudiée.

En 1999, est décrit un modèle à deux signaux pour l'activation du lymphocyte T naïf. Selon ce modèle, l'activation optimale des lymphocytes T spécifiques de l'antigène nécessite une reconnaissance spécifique de l'antigène par les lymphocytes (« signal1 »), ainsi qu'un signal supplémentaire (« signal 2 » ou le signal co-stimulateur)(49).

Ce modèle a été complété : il a été décrit également des signaux co-stimulateurs négatifs (autrement dit inhibiteurs). Ces signaux inhibiteurs fonctionnent comme des points de contrôle immunitaires et ont un rôle décisif dans le maintien de la tolérance périphérique et la prévention de l'auto-immunité. La voie impliquant B7-1 ou B7-2 plus soit CD28 ou *Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) est la voie la mieux caractérisée ; elle est cruciale à la fois pour l'activation des lymphocytes T et pour la tolérance immunitaire (50)(51). L'identification dans un second temps du récepteur *Programmed Cell Death* (PD-1) a révélé qu'il existe plusieurs voies co-inhibitrices pour assurer le maintien de la tolérance des lymphocytes T (52)(53).

On parle de *check point* immunitaire (ou points de contrôle immunitaires).

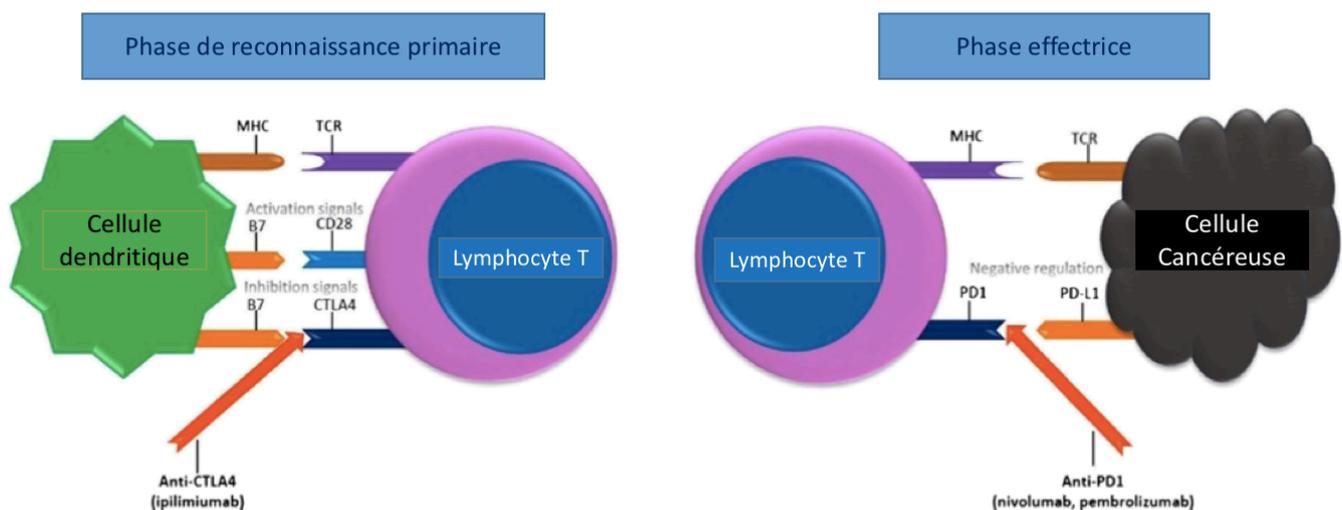


Figure 4: schéma du lieu et du mécanisme d'action des CPI, d'après Elias et al. (7)

Dans un article de revue de littérature paru dans le *New England Journal of Medicine* en 2016, Boussiotis et al. expliquent la physiopathologie des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (CPI) (54).

Pour comprendre l'utilité des CPI il est nécessaire d'effectuer quelques rappels, notamment concernant l'immuno-surveillance mais avant tout d'oncogénèse.

Le processus d'oncogénèse, tel qu'il était décrit en 2000, reposait sur six points essentiels (« hallmarks of cancer ») (55) : l'indépendance des facteurs de croissance (autosuffisance), la résistance aux inhibiteurs de prolifération, la résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose),

l'immortalisation, la néo-angiogenèse et enfin la capacité d'invasion des membranes basales et des tissus.

On sait depuis que l'échappement au système immunitaire est le septième, et non le moindre des principaux mécanismes d'oncogénèse(56). Un système immunitaire efficace peut prévenir l'apparition de cancer de trois manières principales : premièrement en luttant efficacement contre certaines infections virales dont l'agent pathogène est un oncogène reconnu (exemple de certains HPV), deuxièmement en participant au contrôle des processus inflammatoires pour diminuer la durée de ces phénomènes favorisant l'oncogénèse. Troisièmement, et essentiellement, le système immunitaire peut identifier et éliminer les cellules cancéreuses. Cette dernière fonction est à la base du concept de veille immunitaire anti-tumorale (ou immuno-surveillance anti-tumorale). Malgré tout, le système immunitaire ne peut pas toujours contrôler l'apparition de cancers. Quoiqu'il en soit, il joue schématiquement un rôle en 3 phases, à la base du concept majeur « d'immunoédition » (57) qui est représentée dans la figure 5.

La première phase est celle d'élimination. La cytotoxicité des cellules immunitaires innées (« natural killer » ou NK) et des cellules immunitaires adaptatives (lymphocytes T activés ou l<sup>c</sup>T) préviennent l'apparition tumorale. Il s'agit de la phase d'immuno-surveillance anti tumorale efficace.

La seconde phase correspond conceptuellement à une phase d'équilibre, une sorte de *statut quo*, entre les cellules malignes et la cytotoxicité qu'elles subissent du système immunitaire. Cet équilibre, une période de « latence », mais de latence active, se traduit par une absence de signe clinique ou d'imagerie patent de formation tumorale.

La troisième phase est celle de l'échappement à la surveillance du système immunitaire proprement dite, après cette période latente, dont la durée est variable. Une sélection des mutants cellulaires tumoraux plus résistants au système immunitaire de l'hôte s'est opérée. Les deux mécanismes principaux avancés sont l'immuno-sélection (sélection des clones tumoraux les moins immunogènes) et l'immuno-subversion (mécanismes de suppression de la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis des cellules tumorales). Ainsi, apparaît une maladie cancéreuse qui deviendra décelable.

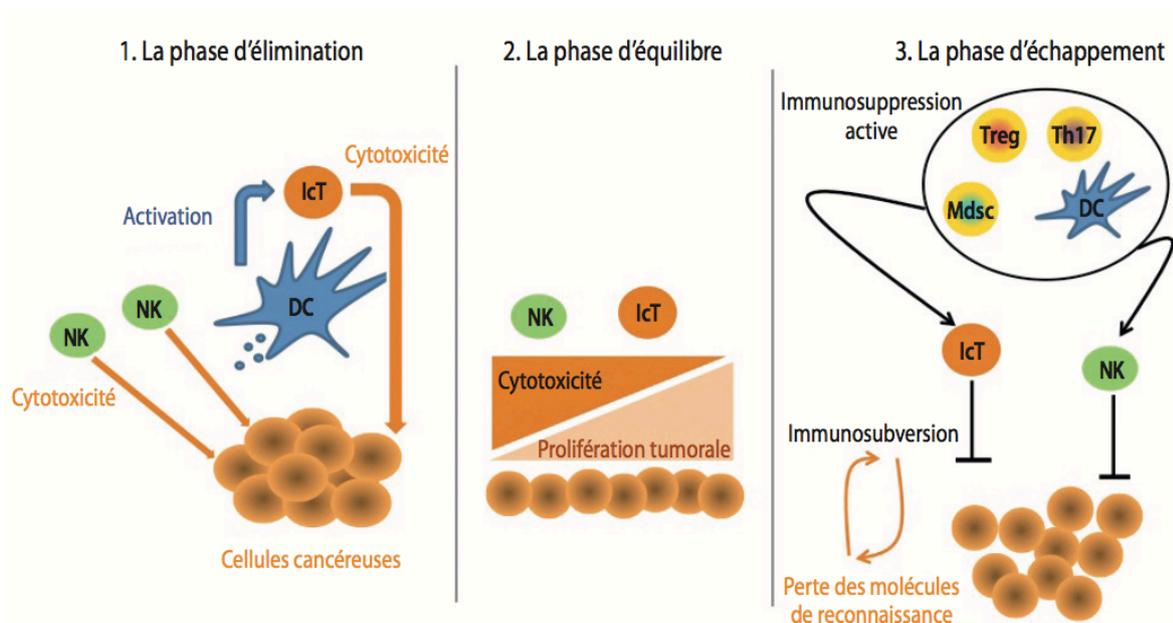


Figure 5 : Théorie de l'immuno-surveillance et de l'échappement immunitaire. Schéma repris du Dr François Ghiringhelli correspondance en Onco-théranostic janvier-mars 2013

On comprend ainsi que système immunitaire est une cible de choix pour le développement de traitements anti-cancéreux, notamment en ciblant les signaux d'immuno-subversion. C'est tout le sens des CPI.

L'expression de PD-1 et ses ligands dans le microenvironnement tumoral inhibe la fonction des lymphocytes T spécifiques de la tumeur. Dès 1995, il a été suggéré que la meilleure approche dans la recherche d'une activité anti-cancéreuse ne serait pas l'activation directe de l'immunité pour attaquer le cancer, mais plutôt l'inhibition des signaux de blocage, qui pourrait entraîner une réponse anti tumorale des lymphocytes T(58). L'année suivante, il est montré que l'inhibition du CTLA-4 permet d'obtenir une réponse anti tumorale chez la souris (59). Le développement d'anticorps bloquant les points de contrôle immunitaires en tant que traitements anticancéreux repose sur le rôle naturel de ces molécules de point de contrôle en tant que co-récepteurs inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T. Les traitements anti CTLA-4 / anti PD-1 ou PD-L1 sont dits de la famille des Check-Point-Inhibitors (CPI).

Il faudra attendre 2010 pour la première utilisation réussie d'un anticorps monoclonal anti CTLA-4 (Ipilimumab) dans le traitement du mélanome métastatique chez l'homme (60). Sur la base du même concept, la voie co-inhibitrice PD-1 – PD-L1 a également été exploitée avec des anticorps monoclonaux dirigés soit contre PD-1 soit contre PD-L1, avec des résultats remarquables. Des taux de réponse de 20 à 45% ont été observés dans plusieurs essais cliniques et pour divers types de cancers (61)(62).

Le Prix Nobel de médecine 2018 a récompensé l'Américain James Allison et le Japonais Tasuku Honjo qui ont participé au développement de cette approche totalement innovante contre le cancer ; ce qui atteste, si cela était encore nécessaire, de l'importance de ces découvertes.

Les CPI, par inhibition des signaux co-inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T, doivent orienter la réponse cellulaire contre les cellules cancéreuses. L'activité cytotoxique des lymphocytes T est augmentée, celle-ci peut également affecter les cellules saines du patient. Le traitement est susceptible de déplacer le « curseur de la veille immunitaire du patient » d'une tolérance immunitaire excessive (vis à vis des cellules cancéreuses) vers un état à risque d'auto-immunité (non spécifique, pouvant parfois toucher des cellules saines). D'ailleurs, rappelons que ce sont des observations de manifestations auto-immunes inhabituelles chez l'animal qui ont fait découvrir l'importance de ces signaux co-inhibiteurs. En effet, des phénotypes auto-immuns ont été retrouvés chez l'animal déficient en PD-1 et CTLA-4 (51) (52).

### **b) Immuno-sénescence**

L'immuno-sénescence peut se définir comme l'ensemble des mécanismes responsables du déclin du système immunitaire avec l'âge (63).

Le concept de veille immunitaire permettant de prévenir l'apparition de tumeur, bien que restant controversé, a été étayé par l'observation d'une plus grande incidence de certains types de tumeurs chez les sujets immunodéprimés (HIV, transplantés d'organe sous immuno-suppresseurs) (64).

Cependant, avancer que le motif de l'augmentation de la fréquence des cancers chez les personnes âgées serait uniquement dû à des altérations du système immunitaire serait hasardeux (65). En revanche, l'immuno-sénescence pourrait, en théorie, avoir un impact négatif sur l'efficacité des check point inhibitors et modifier leur profil de toxicité. Nous allons décrire les différents aspects physiopathologiques de l'immuno-sénescence puis nous analyserons en quoi ceci pourrait influencer sur l'action des immunothérapies.

#### **- Hématopoïèse**

Considérant que tous les leucocytes, dont les lymphocytes, proviennent de cellules souches hématopoïétiques, on comprend que les conséquences de l'avancée en âge sur l'hématopoïèse puissent avoir un impact important sur le fonctionnement du système immunitaire. Les capacités répliquatives des cellules souches hématopoïétiques décroissent avec l'âge. La moelle est alors plus riche en tissu adipeux (66).

Plusieurs explications ont été avancées. La génération de progéniteurs lymphoïdes inefficaces, présentant des défauts de survie ou de potentiel de prolifération en est une.

Les stimulations endocrines et le micro-environnement médullaire ont également un rôle important, comme le suggère des études sur modèle animal. L'administration de Growth Hormone

(GH) chez le rat âgé a permis d'inverser la tendance en remplaçant du tissu adipeux par de la moelle répliquative, similaire au sujet plus jeune, avec un accroissement significatif de l'hématopoïèse.(67)

- Immunité humorale

o Lymphocytes B primaires

Le taux de pro-lymphocytes B produits dans la moelle osseuse est significativement réduit avec l'âge (68). L'étape suivante de maturation, consistant au passage du pro-lymphocyte B au pré-lymphocyte B, est également altérée en raison de la recombinaison déficiente du gène de la chaîne lourde V-DJ(69). Il existe des désaccords dans la littérature concernant les effets du vieillissement sur l'expression d'immunoglobulines de surface à ce stade (63).

o Lymphocytes B secondaires

Après leur migration depuis la moelle osseuse, les cellules B nouvellement produites pénètrent dans la rate et passent par diverses étapes de transition avant de se développer en cellules B folliculaires ou marginales. L'entrée continue des cellules B immatures dans la rate et la sélection dans les pools des zones folliculaires et marginales assurent un renouvellement constant des cellules B spléniques et le maintien du répertoire exhaustif de cellules B.

Le vieillissement est associé à une réduction du nombre de cellules B nouvellement créées qui migrent de la moelle osseuse vers la rate. Cette réduction pourrait être due à la diminution de la production des stimuli responsables de la sortie des lymphocytes B de la moelle osseuse ou à l'incapacité des cellules B de la moelle osseuse à répondre à ces stimuli. En outre, il existe une accumulation de cellules de la lignée B mémoires spécifiques à l'antigène qui ont rempli des niches périphériques spléniques, en lieu et place des lymphocytes B effecteurs ; ces derniers étant plus faiblement produits que chez le sujet jeune(70).

L'ensemble de ces phénomènes, et probablement d'autres qui n'ont pas encore été décrits, expliquent qu' il ait été constaté de longue date que la durée de la réponse humorale chez les personnes âgées est relativement plus courte que chez les jeunes et que les immunoglobulines produites sont moins protectrices en raison de leur faible titre et de leur faible affinité (71)(72). La production d'IgM est plus importante, au détriment des IgG qui sont plus efficaces.

Plus intéressant, en ce qui concerne notre sujet des immunothérapies, il a été décrit une réduction d'expression de molécules co-stimulatrices telles que B7 (CD86) (73).

- Immunité cellulaire

○ Lymphocytes T primaires :

Le thymus est un organe lymphoïde essentiel à la maturation des lymphocytes T. L'atrophie de son épithélium commence dès l'âge d'un an, son involution proprement dite à la puberté. Cette involution adipeuse se poursuit plus tard qu'on ne le pensait, puisque l'on a retrouvé du tissu thymique fonctionnel chez des individus jusqu'à près de 60 ans (74).

○ Lymphocytes T secondaires

Après leur maturation dans le thymus, les lymphocytes T (CD4+ ou CD8+) migrent dans les organes lymphoïdes secondaires. Malgré un nombre et un ratio CD4/CD8 relativement conservés avec l'avancée en âge, il existe une diminution des réponses médiées par les lymphocytes T (75).

Les lymphocytes T CD4 des sujets âgés produisent moins d'IL2, se différencient moins bien en T helper de type 1 ou de type 2 et sont moins efficaces. (76) Les lymphocytes T CD4 mémoires se divisent également moins efficacement et produisent moins de cytokines que chez le sujet jeune : leur potentiel d'activation est plus faible, tout comme la réponse immunitaire induite (77). Les lymphocytes T CD8, ont également une activité cytotoxique moins efficace chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes(78). En outre, dans les populations de cellules T, la présence accrue de populations de cellules T régulatrices, l'expansion clonale des cellules T et des changements dans l'utilisation du répertoire des récepteurs des cellules T (TCR), peuvent avoir un impact négatif sur une nouvelle réponse immunitaire chez les personnes âgées.

Plus que tout, c'est la génération de nouvelles réponses immunitaires contre les vaccins, les tumeurs ou les agents pathogènes chez les personnes âgées qui est affectée de la manière la plus significative. (79).

Un défi majeur est de déterminer à quel point l'environnement contribue à la diminution de l'immunité à médiation cellulaire chez les personnes âgées.

Si l'on s'intéresse au niveau d'expression des signaux co-inhibiteurs, il a été retrouvé une corrélation entre l'âge et une augmentation du niveau d'expression de CTLA4 (80). L'auteur émet l'hypothèse qu'un mécanisme majeur pour expliquer l'immuno-sénescence serait une activation immunitaire chronique, elle-même responsable d'une diminution associée des molécules de co-stimulation CD28 et d'une augmentation du nombre de molécules inhibitrices de CTLA-4. Canaday et al. (81) ont également montré que les lymphocytes T des sujets âgés avaient une expression différente des co-récepteurs régulateurs que chez les sujets jeunes. CTLA-4 était également plus exprimé sur les lymphocytes des sujets âgés, mais avec en revanche une expression plus faible de PD-1. Ils font l'hypothèse que ces différences pourraient avoir des conséquences sur l'auto-immunité ainsi que sur l'immunité contre les infections et les tumeurs.

Ces résultats suggèrent donc que l'immunosénescence peut avoir un impact sur la veille immunitaire et la réponse anti-tumorale. Ajoutons à cela que les cibles des immunothérapies pourraient avoir un niveau d'expression différent que chez les sujets jeunes, bien que cela soit controversé (80). Il se pourrait que l'efficacité et la tolérance des traitements par immunothérapie visant ces points de contrôle immunitaires aient un profil de toxicité et d'efficacité différent selon l'âge des sujets.

- Immunité innée

L'immunité innée ne nécessite pas l'exposition préalable à un antigène pour être activée. Les lymphocytes natural killer (NK) participent au relargage d'antigènes tumoraux (servant aux effecteurs de l'immunité adaptative) et dans les dernières phases de la réaction immunitaire anti tumorale. Les modifications des fonctions NK au cours du vieillissement sont plus controversées, mais pourraient conduire à une diminution des capacités cytotoxiques (82). Les monocytes, les macrophages des souris âgées montrent un potentiel fonctionnel réduit (83) .

## **2) Une place prépondérante des immunothérapies : principaux essais et leurs résultats (7)(56)**

Les principaux médicaments de la famille des points de contrôle de l'immunité sont des anticorps monoclonaux :

Anti CTLA4 :

Ipilimumab

Anti PD-1

Nivolumab

Pembrolizumab

Avelumab

Anti PD-L1 :

Atezolizumab

Durvalumab

Les études dont nous ferons mention sont toutes dans une situation avancée / métastatique.

## a. Mélanome

### Essais pivots

Bien que notre étude n'inclut pas les patients atteints de mélanome, il n'est pas concevable de parler de CPI sans évoquer cette pathologie en premier lieu, tant ils ont bouleversé sa prise en charge et son pronostic. En outre, dans une dimension chronologique, il s'agit de la première localisation pour laquelle les CPI ont fait preuve d'une efficacité clinique.

En 2010 est publié le premier essai de phase III avec 676 patients, positif en termes d'amélioration de la survie globale grâce à l'Ipilimumab (qu'il soit associé ou non à une thérapeutique vaccinale par gp100) versus gp100. Les patients étaient atteints d'un mélanome métastatique après progression sous thérapeutique classique (usuellement le Dacarbazine). La survie globale était de 10,1 mois avec l'Ipilimumab contre 6,4 mois avec le gp100 seul (*hazard ratio* HR 0,66  $p = 0,003$ )(60). Bien qu'on puisse critiquer l'utilisation de gp100 comme bras de contrôle, celui-ci n'ayant jamais été un standard, une telle avancée dans une pathologie comme le mélanome, en dehors de toute addiction oncogénique était en soit remarquable. La médiane de survie globale était similaire entre les patients de moins de 65 et de plus de 65 ans avec *hazard ratio* (HR) de 0,65 (0,47-0,90) et 0,61 (0,38-0,99), respectivement. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 attribués au traitement ont été observés chez 22,1% des patients, dont 14,5% immuno-médiés.

Ces résultats ont été confirmés par Sileni et al.(84) qui ont analysé les données d'accès précoce à l'Ipilimumab en Italie et ont comparé l'efficacité chez les patients plus jeunes (70 ans) et plus âgés (> 70 ans). La médiane de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (SG) étaient similaires dans les groupes plus jeunes et plus âgés. Le profil de toxicité de l'Ipilimumab chez les patients de plus de 70 ans était similaire à celui observé dans la population jeune.

Le Nivolumab a considérablement augmenté la survie globale chez les patients non antérieurement traités atteints de mélanome avancé non muté BRAF par rapport à la Dacarbazine (85). Un bénéfice significatif en ce qui concerne la survie globale a été observé dans le bras Nivolumab avec un HR pour le décès de 0,42 (0,25 - 0,73;  $P < 0,001$ ). Ce net avantage a également été observé chez les différents sous-groupes d'âge, en particulier pour les plus de 75 ans ( $n = 67, 16\%$ ) (HR: 0,25). Des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au médicament sont survenus chez 11,7% des patients traités avec le Nivolumab et 17,6% de ceux traités avec la Dacarbazine, sans qu'il n'y ait de données spécifiques publiées concernant les toxicités chez les sujets les plus âgés.

Le Nivolumab a également démontré son efficacité par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant progressé après l'Ipilimumab, mais aucune donnée spécifique concernant le vieillissement n'a été décrite (86).

Dans Keynote 006 (87), le Pembrolizumab a été comparé à l'Ipilimumab chez les patients présentant un mélanome de stade III ou IV non résecable et qui n'avaient pas reçu plus d'une ligne de traitement spécifique antérieure. Le Pembrolizumab prolongeait la PFS et la survie globale et présentait une toxicité moins grave que l'Ipilimumab chez les patients atteints de mélanome à un stade avancé. Le bénéfice du traitement par Pembrolizumab était également retrouvé dans le groupe d'âge supérieur à 65 ans. Les taux d'événements indésirables de grade 3 à 5 liés au traitement étaient plus faibles dans le groupe Pembrolizumab (10,1%) que dans le groupe Ipilimumab (19,9%). La toxicité spécifique dans le sous-groupe des sujets plus âgés n'était pas décrite dans l'article.

L'essai de phase III checkmate-067 (88) a randomisé 945 patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV non résecable en 3 bras : Nivolumab seul, Nivolumab plus Ipilimumab, Ipilimumab seul. La médiane de survie sans progression était statistiquement supérieure de 11,5 mois dans le bras « combo » contre 2,9 mois avec l'Ipilimumab et 6,9 mois avec le Nivolumab, bénéfique qui a été ensuite confirmé en survie globale (89). Cet essai est particulièrement intéressant d'un point de vue de l'analyse des toxicités car il a comparé de façon randomisée à la fois anti PD1, anti CTLA4 et leur combinaison, permettant d'avoir l'évaluation de ces trois options dans une même population. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement sont survenus chez 16,3% des patients du groupe Nivolumab, 55% de ceux du groupe Nivolumab plus Ipilimumab et 27,3% de ceux du groupe Ipilimumab. Des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 7,7% des patients du groupe Nivolumab, 36,4% de ceux du groupe Nivolumab plus Ipilimumab et 14,8% de ceux du groupe Ipilimumab. Les colites sévères étaient le principal effet indésirable majoré par le combo (88). Au total, la double immunothérapie pourrait avoir un intérêt en première ligne pour certains patients atteints de mélanome avec un bénéfice en survie globale, mais au prix d'une toxicité immuno-médiée bien plus marquée (toxicités sévères dans plus d'un cas sur deux), défi d'autant plus important en situation réelle (hors essai).

A noter que dans les données actualisées de Checkmate 067 (89), il n'est pas démontré de bénéfice en termes de PFS ou de survie globale dans le sous-groupe des personnes âgées de plus de 65 ans (41% de l'effectif tout de même) traitées par cette double immunothérapie par rapport au bras Nivolumab.

#### Articles spécifiquement orientés sujet âgé

Friedman et al. (90) ont analysé une centaine de patients traités pour mélanome au MSKCC, âgés de plus de 80 ans et qui ont reçu au moins une dose d'Ipilimumab, de Pembrolizumab, de Nivolumab ou une combinaison de plusieurs de ces traitements. L'efficacité et la toxicité étaient relativement identiques aux données des essais de phase III. L'une des principales limites de cette

étude, outre son caractère rétrospectif, vient de l'effectif du groupe Nivolumab associé à l'Ipilimumab limité à seulement 8 patients.

Ibrahim et al. (91) ont réalisé une étude similaire chez 99 patients et suggèrent également que l'immunothérapie est efficace et bien tolérée chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Les toxicités imputables de grade 3–4 pour le Pembrolizumab, le Nivolumab et l'Ipilimumab étaient de 24,2%, 62,5% et 32,7%, respectivement. La survie sans progression médiane dans le groupe Pembrolizumab, le Nivolumab ou l'Ipilimumab étaient de 11,9 mois (IC 95% : 5,4–18,4), 1,4 mois (IC 95%: 0,01–2,8) et 2,8 mois (IC 95%: 2,6-3), tandis que taux de réponse objective étaient de 51,6%, 12,5% et 17,3%, respectivement. La survie sans progression sous Pembrolizumab était même meilleure qu'attendue d'après les études de phase III, à pondérer bien sûr du fait d'un faible effectif (43 patients).

En résumé, le mélanome est bien la localisation pour laquelle les immunothérapies ont changé complètement le paradigme de prise en charge en situation métastatique. Les CPI sont efficaces et sont surtout bien tolérés, en tout cas en monothérapie, chez les sujets âgés, comme en atteste les essais de phase II/III qui incluaient souvent près de 40% de sujets de 65 ans. Ces effets indésirables semblent gérables au quotidien comme le montrent les quelques essais rétrospectifs en situation réelle. Le traitement par CPI doit être envisagé pour tous les patients âgés atteints de mélanome avancé, y compris ceux qui sont très âgés (80 ans et plus) car bien toléré, avec des taux de réponse comparables à ceux observés chez les personnes plus jeunes. Il faut néanmoins rester vigilants vis-à-vis des effets indésirables graves potentiels de ces traitements pour prévenir la morbidité et la mortalité, en particulier dans ce groupe d'âge (92).

Pour des raisons d'harmonisation des données lorsque l'on s'intéresse à la toxicité, la part importante de la double immunothérapie et l'existence d'un travail de thèse en préparation sur le sujet, nous avons choisi d'exclure les mélanomes de notre travail original.

## **b. Carcinome bronchique**

Les immunothérapies concernent les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dans les stades avancés / métastatiques sans addiction oncogénique, par conséquent non accessibles à des thérapies ciblées de type inhibiteurs de tyrosine kinase (absence de mutation EGFR ou ALK). Avant l'avènement des immunothérapies et en simplifiant, la prise en charge médicale en première ligne métastatique des patients en bon état général reposait sur l'administration de doublet à base de sel de platine. La seconde ligne, quand elle pouvait être réalisée, était une mono-chimiothérapie aux résultats souvent modestes.

Les immunothérapies ont bouleversé la prise en charge et les nouvelles stratégies sont en train de se dessiner. Il existe plusieurs tendances actuelles, nous en soulignerons deux :

La première est l'introduction précoce de l'immunothérapie et une association à un doublet de chimiothérapie en première ligne. Mentionnons un bénéfice concernant la survie globale avec le Pembrolizumab dans cette situation (62) (93) mais seulement en PFS pour l'Atézolizumab (94). Nous ne détaillerons pas ces essais car notre étude s'intéresse aux toxicités sévères des immunothérapies, nous n'avons par conséquent pas inclus de patient recevant une association immunothérapie et chimiothérapie pour lequel le recueil des toxicités aurait été confondant.

La seconde est de chercher à identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement tels que le statut PD-L1, la charge mutationnelle (Tumor Mutation Border ou TMB) et de stratifier ainsi les prises en charge des patients en fonction. A ce titre, le carcinome bronchique non à petites cellules est une localisation pour laquelle le statut PD-L1 est souvent requis pour la prescription dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Nous nous concentrerons donc sur les essais dont un des bras est un CPI.

Après avoir écarté les essais d'immuno-chimiothérapie, il demeure deux situations principales :

- **Après échec du doublet à base de sels de platine :**

Nivolumab: deux essais de phase III ont été réalisés, en distinguant les épidermoïdes des non-épidermoïdes :

- CBNPC épidermoïdes: Dans CheckMate 017(95), 272 patients ont été randomisés, avec comme bras de contrôle le Docétaxel. Dans le bras Nivolumab sont retrouvés une amélioration de la survie globale médiane (9,2 versus 6,0 mois HR à 0.59; 95% CI, 0.44 - 0.79; P<0.001), du taux de réponse objective (20% versus 9%) et de la durée de la réponse (25 versus 8 mois). Environ la moitié des patients avait des tumeurs dont l'expression de PD-L1 était d'au moins 1%, mais cela ne semblait pas avoir d'influence sur les résultats de survie. Les toxicités de grade  $\geq 3$  étaient moins fréquentes avec le Nivolumab que pour le Docétaxel (7% contre 55%). Seulement 8% des patients avaient 75 ans ou plus. Il n'y a pas eu de description des toxicités ou de l'efficacité dans ce groupe de patients (ni dans la catégorie 65-74 ans qui représentait pour sa part 33% de l'effectif).
- CBNPC non épidermoïdes: Dans CheckMate 057(96), 582 patients présentant un CBNPC non épidermoïdes ont été randomisés avec comme bras de contrôle le Docetaxel. Le Nivolumab apporte une amélioration de la survie globale (12,2 contre 9,4 mois, HR, 0.73; 96% CI, 0.59-0.89; P = 0.002), du taux de réponse objective (19% contre 12%) et de la durée de la réponse (18 mois contre 6 mois). Parmi les 55% de tumeurs évaluables présentant un degré d'expression

de PD-L1, la survie était améliorée avec le Nivolumab, mais la survie était similaire entre le Nivolumab et le Docétaxel pour les patients présentant des tumeurs négatives pour PD-L1. Les toxicités de grade  $\geq 3$  étaient moins fréquentes avec le Nivolumab (10% par rapport à 54%). Les sujets de plus de 75 ans ont été analysés : il n'était pas retrouvé de bénéfice en survie globale. Il n'est pas possible de tirer de conclusion du fait du faible effectif de ce sous-groupe, celui-ci ne comportant que 43 patients soit 7% de l'effectif total de l'étude. Il n'y avait pas d'analyse spécifique des toxicités chez les sujets les plus âgés.

Le Nivolumab a fait l'objet d'une étude rétrospective en condition réelle d'utilisation au cours de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France dans le cadre de l'étude CLINIVO (97). Les résultats d'efficacité et de tolérance du Nivolumab dans ces indications sont comparables à ceux des essais cliniques puisque le taux de réponse objective est de 19,0 % [16,2 ; 21,7], la survie globale de 9,9 mois [9,1–11,3]. Le taux de toxicités liées au traitement de grade supérieur ou égal à 3 était de 10,9 %. Enfin, le pronostic sous traitement post Nivolumab était corrélé à la réponse objective sous Nivolumab.

#### Atezolizumab :

Dans l'essai de phase III OAK, portant sur 1225 patients atteints de CBNPC (épidermoïdes et non épidermoïdes), les patients étaient randomisés (1:1) pour recevoir soit 1200 mg d'Atezolizumab, soit 75 mg / m<sup>2</sup> de Docétaxel toutes les 3 semaines. La survie globale était améliorée dans le bras Atezolizumab par rapport au bras Docetaxel (13,8 mois [IC 95% 11,8 à 15,7] vs 9,6 mois [8,6 à 11,2]; [HR] 0,73 [IC 95% 0,62–0,87], p = 0. 0003). Il en était de même pour la durée de la réponse (16,3 versus 6,2 mois), mais pour la PFS (2,8 versus 4 mois). L'amélioration de la survie globale était corrélée au niveau d'expression de PD-L1. Moins de patients présentaient des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement sous Atezolizumab (15%) que sous Docétaxel 43%. Le sous-groupe des patients âgés de 65 ans ou plus représentait 45 % de l'effectif. L'analyse de l'efficacité concernant la survie globale est significativement en faveur de l'Atezolizumab dans ce sous-groupe, avec 14,1 mois versus 9,2 mois et un HR à 0,66 (0,52-0,83).

#### Pembrolizumab :

L'étude de phase II / III KEYNOTE-010 (98) a randomisé 1034 patients atteints de CPNPC avancé préalablement traité et avec au moins 1% d'expression de PD-L1 en trois groupes : Pembrolizumab 2 mg / kg (faible dose), Pembrolizumab 10 mg / kg (forte dose), ou Docétaxel. À un suivi médian de 13 mois, le Pembrolizumab était associé à une amélioration significative de la

survie globale par rapport au Docétaxel (10,4 et 12,7 mois pour les doses faible et élevée de Pembrolizumab, respectivement, contre 8,5 mois pour le groupe traité au Docétaxel (HR 0,71, 95% IC [0,58-0,88] et 0,61, IC à 95% [0,49-0,75], respectivement). La survie sans progression était similaire dans tous les groupes (environ quatre mois). Les taux de réponses objectives étaient meilleurs dans les groupes Pembrolizumab par rapport au groupe Docétaxel (environ 18% pour les deux doses versus 9% avec le docétaxel), *a fortiori* chez les patients avec au moins 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (environ 30% pour les deux doses versus 8% avec le docétaxel). En ce qui concerne la tolérance, 13 à 16% des sujets traités par le Pembrolizumab présentaient une toxicité de grade  $\geq 3$  contre près de 35% sous Docétaxel). A noter qu'une pneumopathie de grade  $\geq 3$  apparaissait chez 2% des patients sous Pembrolizumab. Les patients âgés de plus de 65 ans représentaient 41,5% de l'effectif ; pour lesquels il n'a pas été possible de démontrer un bénéfice statistiquement significatif avec un HR à 0,76 [0,57–1,02]. L'impact positif de la dose de Pembrolizumab à 10mg/kg par rapport à 2mg/kg n'est apparu que dans le sous-groupe PDL1>50% dans une actualisation ultérieure ; la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines a été retenue dans l'AMM initiale pour les CBNPC précédemment traités par chimiothérapie.

- **Première ligne métastatique (chimio-naïf)**

Pembrolizumab :

Dans l'essai de phase III KEYNOTE-024(62), 305 patients naïfs de traitement et présentant un CPNPC avancé présentant une expression de la PD-L1 supérieure à 50% ont été randomisés pour recevoir du Pembrolizumab (dose fixe de 200 mg IV toutes les trois semaines) versus une chimiothérapie standard par doublet à base de sels de platine. Après un suivi médian de 11,2 mois, la survie sans progression (PFS), critère principal d'évaluation, était prolongée avec le Pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie (survie médiane, 10,3 versus 6 mois; HR 0,50, IC 95% [0,37-0,68]). Le taux de réponse objective (ORR) a également été amélioré sous Pembrolizumab (45% contre 28%). Chez les patients de plus de 65 ans, soit 53% de l'effectif, le bénéfice en termes de PFS était également présent, le hazard ratio était de 0,45 [0,29-0,70]. Il n'y avait pas de données pour des âges plus élevés, que ce soit en termes d'efficacité ou de toxicité. Les résultats actualisés avec un suivi médian de 25 mois démontrent une amélioration de la survie globale médiane avec le Pembrolizumab (30 mois contre 14,2 mois avec la chimiothérapie ; HR 0,63, IC 95% [0,47-0,86] (99). Les effets indésirables graves ( $\geq 3$ ) liés au traitement ont été moins fréquents chez les patients traités par le Pembrolizumab (31,2% par rapport à 53,3%). Des effets indésirables graves (de grade  $\geq 3$ ) à type de réactions cutanées, des pneumopathies et de colites ont tout de même été rapportés chez 3,9%, 2,6% et 1,3% des patients traités au Pembrolizumab respectivement.

## Nivolumab

L'essai CheckMate 026 (100) a randomisé 541 patients présentant un CBNPC avancé, non traité au préalable, positif pour PD-L1 (>5%) entre un bras Nivolumab et un bras standard par chimiothérapie (doublet à base de sel de platine). L'essai est négatif sur son critère principal puisque le Nivolumab n'a pas été associé à une survie sans progression significativement plus longue qu'avec la chimiothérapie standard. La survie globale était similaire entre les deux groupes. Des effets indésirables de grade  $\geq 3$  liés au traitement sont survenus chez 18% des patients ayant reçu le Nivolumab et chez 51% de ceux ayant reçu une chimiothérapie.

### **c. Carcinome rénal**

Le traitement médical du carcinome rénal à cellules claires métastatique reposait, à l'aube des essais d'immunothérapies, essentiellement sur des traitements anti-angiogéniques, au premier rang desquels le Sunitinib en première ligne. L'Everolimus, inhibiteur de mTor, était souvent utilisé après plusieurs lignes d'anti-angiogéniques. Il serait injuste de citer ces traitements actuellement utilisés et d'évoquer les immunothérapies actuelles sans mentionner l'utilisation des interleukines 2 et l'interferon alpha qui sont également d'authentiques immunothérapies, pionnières (donc à saluer au vu de l'essor des immunothérapies que nous connaissons aujourd'hui), dont les profils de toxicité (101) et d'efficacité (102) expliquent néanmoins qu'elles aient laissé leur place aux anti-angiogéniques.

Dans l'essai de phase III CheckMate 025 (103), 821 patients ont été randomisés entre le Nivolumab (3 mg / kg toutes les deux semaines) ou l'Everolimus (10 mg / jour). Tous les patients avaient déjà reçu un ou deux traitements anti-angiogéniques antérieurs (72 et 28%, respectivement) par Sunitinib, Pazopanib ou Axitinib (59, 30 et 12%, respectivement). Le Nivolumab augmentait significativement la survie globale par rapport à l'Everolimus (médiane 25,0 versus 19,6 mois, ratio de risque (HR) 0,73, IC à 95% [0,57-0,93]). Il n'y avait aucune différence en survie sans progression (PFS médiane 4,6 versus 4,4 mois, HR 0,88, IC 95% [0,75-1,03]). Le taux de réponse objective était plus élevé avec le Nivolumab (25% versus 5%, odds ratio de 5,98, IC à 95% [3,68 -9,7]). Moins de patients présentaient une toxicité de grade 3 ou 4 avec le Nivolumab par rapport à l'Everolimus (19% contre 37%). Il n'a pas été montré de bénéfice en survie du Nivolumab face à l'Everolimus chez les patients de plus de 75 ans. Ce résultat non significatif dans les groupes très âgés peut éventuellement être attribué à la petite taille de l'échantillon de ce sous-groupe, qui ne compte que 74 patients soit moins de 10% de l'effectif total de l'étude, comme en témoigne d'ailleurs la « largeur » de l'intervalle de confiance de ce résultat [0,66-2,31].

L'efficacité de l'association de Nivolumab et de l'Ipilimumab dans le traitement du cancer du rein métastatique a été établie lors de l'essai de phase III Checkmate 214 (104) incluant 1084 patients non traités antérieurement présentant un carcinome rénal à cellules claires métastatique ou avancé à pronostic intermédiaire ou mauvais (selon la classification MSKCC). Ces derniers ont été randomisés (1:1) soit dans un bras Nivolumab plus Ipilimumab soit dans un bras Sunitinib. L'association de Nivolumab (3 mg / kg) et de l'Ipilimumab (1 mg / kg) a été administrée toutes les trois semaines pour quatre doses, suivie de Nivolumab (3 mg / kg) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le Sunitinib a été administré selon le schéma habituel, à raison de 50 mg par jour pendant quatre semaines sur un cycle de six semaines. Après un suivi médian de 25 mois, la survie globale était significativement augmentée dans le bras Nivolumab plus Ipilimumab par rapport au bras Sunitinib (médiane non atteinte versus 32,9 mois, HR 0,68, IC 99,8% [0,49-0,95]). Le taux de réponse objective a également augmenté de manière significative (39% par rapport à 32%), mais sans différence en survie sans progression (médiane : 12,4 mois contre 12,3 mois, HR 0,98). Notons également que le taux de réponse objective était de 42% dans le bras double immunothérapie contre 27% dans le bras Sunitinib ( $p < 0,001$ ). Ce bénéfice en survie globale était plus marqué dans le sous-groupe d'expression de PDL1  $> 1\%$  mais était également significatif dans le sous-groupe PDL1  $< 1\%$ . En ce qui concerne la tolérance, des effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient moins fréquents dans le groupe double immunothérapie que dans le groupe Sunitinib (46% et 63% respectivement). En revanche, les effets indésirables liés au traitement entraînant son arrêt étaient plus fréquents dans le bras double immunothérapie, puisqu'ils représentaient 22% et 12% des patients des groupes respectifs.

Une étude de qualité de vie a également été réalisée sur la population de Checkmate 214 (105) retrouvant que l'association Nivolumab plus Ipilimumab entraînait moins de symptômes gênants et permettait une meilleure qualité de vie que le Sunitinib.

Avec un âge médian de 62 ans, 38% des patients de cette étude avaient plus de 65 ans dont seuls 7,6% plus de 75 ans. Il n'y a pas de bénéfice retrouvé en ce qui concerne survie globale dans le groupe 65 à 74 ans (HR 0,86 [0,58-1,27]) pourtant fort de plus de 30% de l'effectif total de l'étude, ni dans le groupe de faible effectif des patients âgés de 75 ans et plus (HR 0,97 [0,48-1,95]). Il ne faut pas pour autant en tirer de conclusions hâtives car il s'agit d'analyses exploratoires.

En outre, il n'y a pas de données spécifiques de toxicité sur ces populations âgées décrites dans l'étude.

La question du bénéfice réel en termes d'efficacité et de tolérance de la double immunothérapie par rapport au Sunitinib en première ligne chez les sujets les plus âgés n'est pas aussi claire que dans la population générale, plus jeune.

Notons que plusieurs essais de stratégies de combinaisons d'immunothérapies aux anti-angiogéniques sont en cours, ou publiés.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude d'immunothérapie spécifiquement réalisée sur les populations les plus âgées dans le cancer du rein métastatique.

#### **d. Carcinomes urothéliaux**

Le carcinome urothélial constitue la principale histologie des tumeurs de vessie et des voies excrétrices urinaires.

Pour comprendre le positionnement des essais cliniques d'immunothérapie pour ce type tumoral, il est nécessaire de replacer brièvement les principes de prise en charge qui sont restés peu ou prou inchangés depuis le début des années 2000 :

La prise en charge des formes métastatiques repose, en première ligne, sur une poly-chimiothérapie à base de sel de platine et plus spécifiquement de Cisplatine. Les deux protocoles recommandés sont les Cisplatine-Gemzar et le MVAC. Ils offrent des taux de réponse objective relativement conséquents, similaires (46 et 49% respectivement) chez les patients pouvant recevoir du Cisplatine (106). Les toxicités sont non négligeables (1 et 3% de décès toxiques respectivement), moindre dans le Cisplatine-Gemzar, ce qui explique qu'il soit le protocole de première ligne métastatique le plus utilisé en pratique. Chez les patients ne pouvant recevoir de Cisplatine, le plus souvent du fait d'une clairance de la créatinine < 60 mL/min (ou d'hypo-acousie marquée, d'une insuffisance cardiaque) et gardant un état général compatible, il est proposé en première ligne un doublé de Carboplatine-Gemzar, moins efficace (taux de réponse objective de 21 à 30,3%) (107).

La rechute est souvent précoce et la survie médiane globale, à la veille de l'immunothérapie, comme une quinzaine d'année plus tôt, est d'environ 15 mois. En effet, à moins d'un intervalle libre conséquent qui autorise de « *re-challenger* » les platines, les taux de réponses objectives aux mono-chimiothérapies de seconde ligne usuelles, tels que les Taxanes, la Gemcitabine, ou la Vinflunine sont faibles, de l'ordre de 20% ou moins.

Nous allons maintenant présenter les principaux essais d'immunothérapie dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux métastatiques selon leur positionnement :

- En seconde ligne après sels de platine versus monochimiothérapie

a. Pembrolizumab :

Dans l'essai de phase III KEYNOTE 045 (108), la survie globale médiane dans la population totale (quel que soit le statut PD-L1) était de 10,3 mois (intervalle de confiance à 95% [IC] de 8,0 à 11,8) dans le groupe Pembrolizumab, contre 7,4 mois (IC à 95% de [6,1 à 8,3]) dans le groupe monochimiothérapie au choix de l'investigateur (risque relatif pour le décès, 0,73; IC 95%, [0,59 à 0,91];  $p = 0,002$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la PFS. Il y avait également moins d'événements de grade 3 décrits dans le groupe Pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (15,0% contre 49,4%). Dans cette étude, les patients âgés de plus de 65 ans représentaient la majorité de la cohorte ( $n = 312$ , 58%) et le *hazard ratio* en termes de survie était similaire à celui du groupe des moins de 65 ans (0,73 [0,56 - 0,94] et 0,75[0,53 -1,05] respectivement). L'actualisation à 2 ans de suivi de cet essai parue en mai 2019 confirme le bénéfice en survie globale sans amélioration de la PFS.

b. Atezolizumab :

Les données les plus complètes avec cet agent proviennent de l'essai de phase III IMvigor211 (109) , dans lequel 931 patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique ont été randomisés entre un bras Atezolizumab (1200 mg par voie intraveineuse toutes les trois semaines) et un bras monochimiothérapie chimiothérapie au choix de l'investigateur (Vinflunine, Paclitaxel, ou Docetaxel ). L'essai est négatif puisque l'objectif principal de l'étude, la survie globale, ne différait pas significativement entre les patients du groupe Atezolizumab et ceux du groupe chimiothérapie (proche de 11 mois), excluant ainsi toute analyse statistique formelle ultérieure (y compris selon l'âge). Les toxicités de grade 3 à 4 étaient moins fréquentes avec l'Atezolizumab qu'avec la chimiothérapie (20% versus 43%).

c. Nivolumab(110), Avelumab(111), Durvalumab(112) :

Ces molécules n'ont pour leur part fait l'objet que d'essais de phase I/II, non randomisés, retrouvant des taux de réponse objectives similaires (19,6%, 17%, 17,8%) et des toxicités imputables de grade 3/4 de 18%, 8% et 7% respectivement. Il n'y avait pas de données spécifiquement sur les sujets âgés.

- En première ligne en situation de non éligibilité aux régimes de polychimiothérapie à base de Cisplatine.

Les situations de non-éligibilité au Cisplatine regroupent davantage de personnes âgées.

a. Pembrolizumab :

Dans l'étude de phase II KEYNOTE-052 (113), monobras, 370 patients atteints d'un carcinome urothélial avancé réfutés pour un schéma thérapeutique à base de Cisplatine ont été traités par Pembrolizumab (200 mg toutes les trois semaines jusqu'à deux ans). Après un suivi médian de 9,5 mois, le taux de réponse objective, critère principal de l'étude, était de 29% pour l'ensemble de la cohorte, dont tout de même 7% de réponses complètes et 22% de réponses partielles. 16% des patients ont eu un événement indésirable de grade 3 ou plus lié au traitement, au premier rang desquels une colite grave chez 2 patients (moins d'un 1% de l'effectif). Du fait des critères d'inéligibilité au Cisplatine, notamment l'insuffisance rénale (50% des patients inclus), l'âge moyen de la population de l'étude était de 74 ans, et 29% des patients étaient âgés de 80 ans ou plus. Les taux de réponse en fonction d'un âge supérieur ou inférieur à 65 ans étaient similaires, de 26% et 30%. Il n'y avait pas d'analyse de toxicité en fonction de l'âge des patients.

b. Atezolizumab :

Dans une étude multicentrique de phase II portant sur un seul groupe, l'Atezolizumab (dose totale de 1 200 mg toutes les trois semaines) a été utilisé chez 119 patients (114). Des réponses objectives ont été observées chez 27 patients (23%), dont 11 (9%) avec une réponse complète. Il y a eu des effets indésirables de grade 3/4 chez 16% des patients, dont 4 cytolyses hépatiques (3%). Il y a également eu un décès toxique. L'âge médian était de 73 ans et 21% des patients avaient plus de 80 ans. Ces patients âgés de plus de 80 ans avaient une survie médiane de 14,8 mois. Une réponse objective était survenue chez 7 patients (28%).

e. Carcinomes épidermoïdes ORL

Le Nivolumab utilisé à la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines améliore la survie globale par rapport aux traitements de monothérapie standard dans un essai de phase III (115) dans les cas de récurrences de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en progression dans les 6 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les traitements standards, laissés au choix de l'investigateur pouvaient être du Methotrexate, du Docetaxel ou du Cetixumab. La survie globale médiane était de 7,5 mois (intervalle de confiance à 95% [IC], [5,5 à 9,1] dans le groupe Nivolumab versus 5,1 mois (IC à 95%, [4,0 à 6,0] dans le groupe ayant reçu le traitement standard. La durée de survie globale était significativement meilleure avec le Nivolumab qu'avec le traitement standard (HR : 0,70 ; 97,73% IC, [0,51 à 0,96] p = 0,01). L'âge médian était de 60 ans, dont seulement 5% avaient plus de 75 ans. En ce qui concerne les analyses en fonction de l'âge, les auteurs ont segmenté la population en 3 parties. Les moins de 65 ans (76% de l'effectif), les patients âgés d'au moins 75 ans (6% de l'effectif, soit seulement 12 patients) et un groupe intermédiaire de 65 à 75 ans regroupant tout de même 39% de l'effectif soit 56 patients. Dans ce dernier sous-groupe, il n'est pas retrouvé de bénéfice statistique en termes de survie globale : HR 0,93 [0,56-1,54]. Cet intervalle de confiance

large trahit toutefois un effectif trop faible pour mettre en évidence une quelconque différence si elle existe, ce qui est inhérent à une analyse en sous-groupe. Le groupe des plus de 75 ans, trop faible en effectif, n'a pas pu faire l'objet d'analyse en sous-groupe. En ce qui concerne la tolérance, moins d'événements de grades 3 ou 4 ont été rapportés dans le groupe Nivolumab que dans le groupe sous traitement standard (survenant chez 13,1% contre 35,1% des patients). En tout état de cause, il manque des données robustes chez les sujets âgés dans cette situation.

Les premières données concernant l'efficacité et la tolérance du Pembrolizumab, publiées en 2016, proviennent pour leur part de l'essai de phase Ib KEYNOTE 012 (116), réalisé chez une centaine de patients en récidive après chimiothérapie par Platine. Le taux de réponse était de 18%. Le Pembrolizumab a été bien toléré avec 17% des patients présentant des effets indésirables de grade 3-4. L'âge médian était de 60 ans [25-84] sans données spécifiques en fonction de l'âge.

Puis vint KEYNOTE 040 (117), essai de phase III testant le Pembrolizumab à dose fixe de 200mg toutes les 3 semaines chez les patients ayant progressé pendant ou après un traitement contenant du platine pour une maladie récurrente et/ou métastatique. Pour les maladies localement avancées, il fallait que la maladie ait récidivé ou progressé dans les 3 à 6 mois après un traitement multimodal précédent contenant du platine. La survie globale médiane dans la population en intention de traiter était de 8,4 mois (IC95% [6,4-9,4]) avec le Pembrolizumab et de 6,9 mois [5,9-8,0] avec le traitement standard (HR 0,80, [0,65-0,98] ; p= 0,016). Les effets indésirables de grade 3 ou plus graves liés au traitement ont concerné 13% des patients sous Pembrolizumab contre 36% dans le cas d'une chimiothérapie.

D'une manière générale, en situation de récidive après échec précoce des sels de platine, on observe le même profil d'amélioration de la survie globale, indépendamment de la survie sans progression grâce aux CPI par rapport aux chimiothérapies « standards ». Il manque dans tous les essais prospectifs des données sur les sujets âgés.

L'immunothérapie par anti-PD1 va donc rapidement devenir le traitement de deuxième ligne de choix pour les carcinomes épidermoïdes ORL non résécables /métastatiques résistants au platine. Son rôle comme éventuel traitement de première ligne reste à définir.

Essai	Phase	Age	Taux de réponse objective		Survie globale (mois)		Hazard ratio	Toxicités de grade III et plus (%)	
			Immuno	Référence	Immuno	Référence		Immuno	Référence
<b>Carcinome bronchique non à petites cellules</b>							<b>NS / Significatif</b>		
Checkmate 017 : Nivolumab versus Docetaxel 2eme ligne épidermoïde	3	tous <65 ans 65-75 ans > 75 ans	20%	9%	9,2	6	0,59 (0,44-0,79) 0,52 (0,35-0,75) 0,56 (0,34-0,91) <b>1,85 (0,76-4,51) : NS</b>	7% 11,20% 13,80% 7,45%	55%
Checkmate 057 : Nivolumab versus Docetaxel 2eme ligne non épidermoïde	3	tous <65 ans 65-75 ans > 75 ans	19,20% 17% 22%	12,40% 13% 12% NR			0,73 (0,59-0,89) 0,81(0,62-1,04) 0,63(0,45-0,89) <b>0,90(0,43-1,87) : NS</b>	10%	54%
Keynote-010 : Pembrolizumab versus Docetaxel 2ème ligne	3	<b>Pas de données par tranche d'âge</b>	10mg/kg 18% 2mg/kg 18%	9%	10mg/kg : 12,7 2mg/kg : 10,4	8,5	10mg/kg : 0,61 (0,49-0,75) 2mg/kg 0,71 (0,58-0,88)	10mg/kg : 16% 2mg/kg : 13%	35%
OAK : Atezolizumab versus Docetaxel 2eme ligne	3	tous >65 ans			13,8 14,1	6,2 9,2	0,73(0,62-0,87) 0,66 (0,52-0,83)	15%	43%
Keynote-024 : Pembrolizumab 1ere ligne PD-L1 >50% versus doublet à base de sels de platine	3	tous < 65 ans >65 ans	45%	28%	30	14,2	0,50 (0,37-0,68) 0,61 (0,40-0,92) 0,45 (0,29-0,70)	31,20%	53,30%
<b>Carcinome rénal à cellules claires</b>									
checkmate 025 : Nivolumab versus Everolimus 2eme ligne	3	tous <65 ans 65-75 ans > 75 ans	25%	5%	25	19,6	0,76 (0,62-0,92) <b>0,78 (0,60-1,01)</b> 0,64 (0,45-0,91) <b>1,23(0,66-2,31)</b>	19%	37%
Checkmate 214 : Nivolumab + Ipilimumab 1ere ligne	3	tous <65 ans 65-75 ans > 75 ans	39%	32%	Non atteint	26	0,63 (0,44-0,89) 0,53 (0,40-0,71) <b>0,86 (0,58-1,27)</b> <b>0,97 (0,48-1,95)</b>	46%	63%
<b>Carcinome urothélial (vessie/voies excrétrices)</b>									
Keynote 045 Pembrolizumab 2eme ligne après platine versus monochimiothérapie	3	tous <65 ans > 65 ans	21,10%	11,40%	10,3	7,4	0,73 (0,59-0,91) 0,73 (0,56-0,94) <b>0,75 (0,53-1,05)</b>	15%	49,40%
Imvigor 211 Atezolizumab 2eme ligne après platine versus monochimiothérapie	3	tous					<b>Non significatif</b>	20%	43%
<b>Epidermoïde ORL</b>									
Checkmate 141 : Nivolumab en récidive dans les 6 mois après sels de platine	3	tous < 65 ans > 65 ans	13,30%	5,80%	7,5	5,1	0,69 (0,53-0,89) 0,64 (0,45-0,89) <b>0,93 (0,56-1,54)</b>	13,10%	35,10%

Tableau 4 : Tableau résumant les résultats en termes d'efficacité et de toxicités des principaux essais de phase 3 des patients sous CPI par classe d'âge

### 3) Toxicités des immunothérapies

#### a) Caractérisation des toxicités : type, fréquence, délai d'apparition

Les toxicités spécifiques des immunothérapies de type inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (CPI) sont logiquement celles du spectre de la dysimmunité cellulaire. De ce fait, ils peuvent toucher absolument tous les organes (118) et leur apparition est stochastique.

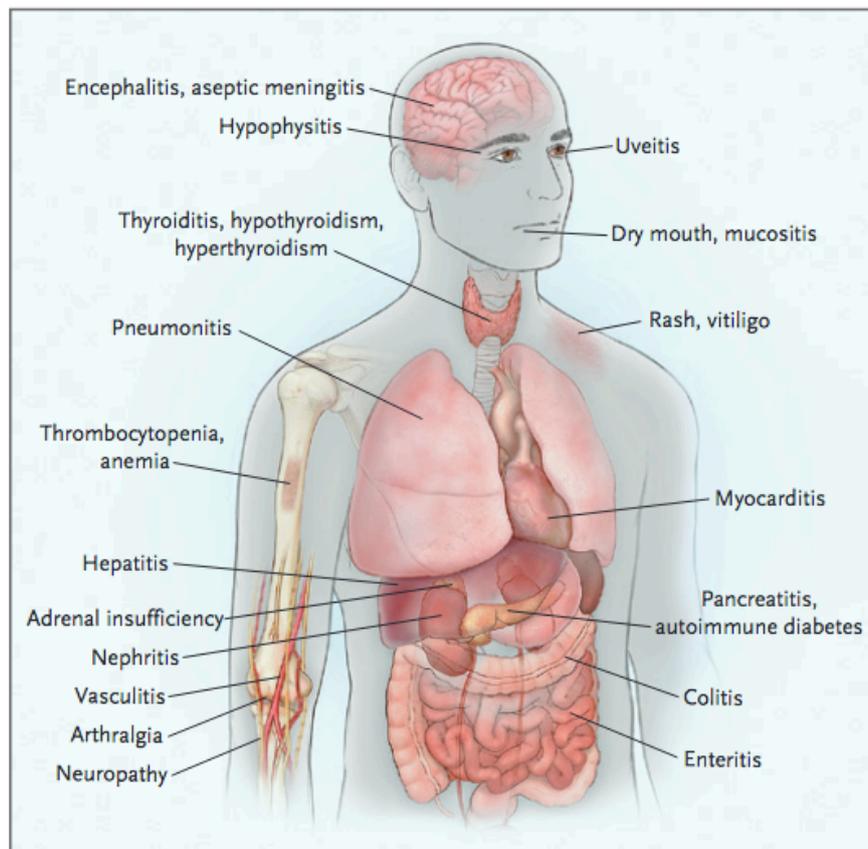


Figure 6 : organes concernés par les toxicités des CPI, d'après Postow et al, NEJM (118)

Leur délai d'apparition est variable et dépend de la classe thérapeutique. La séquence d'apparition des toxicités a été décrite par Weber en ce qui concerne l'Ipilimumab (chez des patients atteints de mélanome métastatique) et est présentée dans la figure ci-dessous (figure 7). Les premières toxicités n'arrivent qu'après au moins deux semaines et sont cutanées, suivies des colites et des hépatites à partir de six semaines. (119)

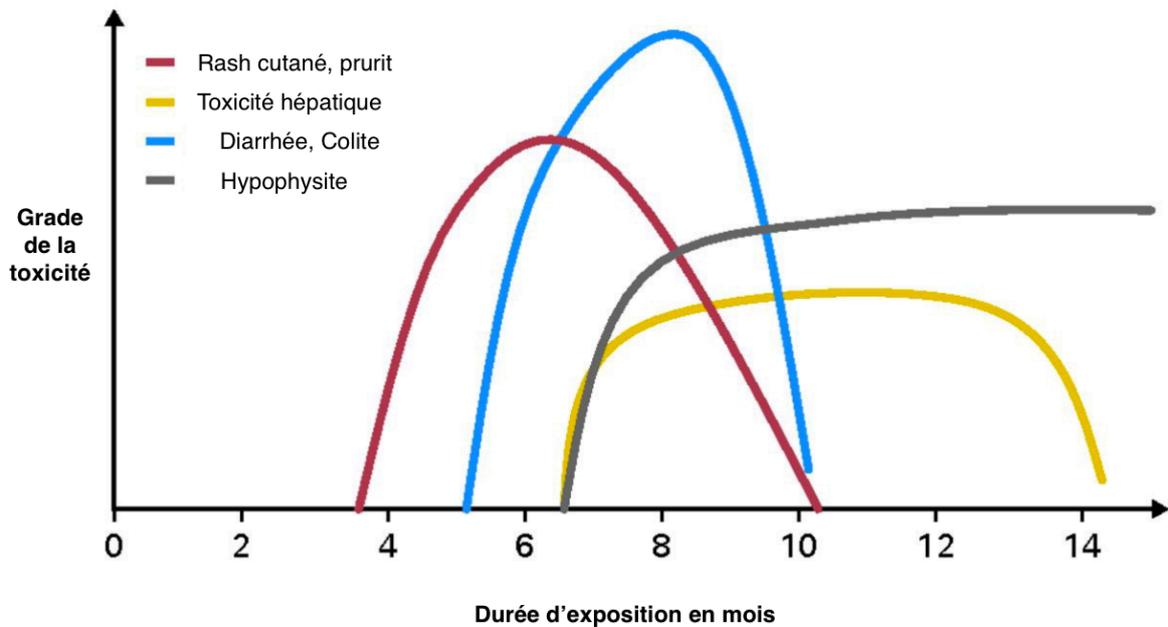


Figure 7 : délai d'apparition des toxicités immuno-induites sous Ipilimumab, d'après Weber (119)

Dans les faits, les organes les plus souvent concernés sont la peau (mais rarement sévère), le foie, le colon, les poumons et les glandes endocrines.

b) Principes de prise en charge de ces toxicités

Leur prise en charge demande une évaluation du grade selon CTCAE et parfois d'un avis spécialisé. Des référentiels de prise en charge ont été établis (120).

Néanmoins, une toxicité imputable de grade 3 ou plus, impose toujours un arrêt du traitement et l'instauration d'une corticothérapie systémique. Les possibilités de reprise du traitement sont à évaluer au cas par cas. En cas de toxicité grave et réfractaire (après 72 heures) à la corticothérapie systémique, il doit se discuter, après avis spécialisé, d'instaurer des immunosuppresseurs type micophénolatemophetyl ou anti TNF alpha (Infliximab).

Les principales idées sont condensées dans les tableaux 5 et 6.

Grade	Type de prise en charge	Corticothérapie	Autres immunosuppresseurs	Immunothérapie
1	Ambulatoire	Non recommandé	Non recommandé	Poursuite
2	Ambulatoire	locaux ou généraux (0,5-1mg/kg/j)	Non recommandé	Suspension temporaire
3	Hospitalisation	Systémique oral ou IV (1-2mg/kg)	Selon évolution après 3-5 jours. Avis spécialisé	Arrêt, reprise à évaluer au cas/cas
4	Hospitalisation +/- soins intensifs	Systémique oral ou IV (1-2mg/kg)	Selon évolution après 3-5 jours. Avis spécialisé	Arrêt définitif

Tableau 5: Proposition de prise en charge générale des toxicités en fonction du grade CTCAE d'après Champiat et al(120)

Localisation	Clinique / Biologie	Traitement pour grade I-II	Traitement pour grade III-IV
<b>Dermatologique</b>	Eruption maculo papuleuse prurigineuse Syndrome de Stevens-Johnson (grade IV)	Dermocorticoïdes et anti histaminiques Pour grade II persistant, rare suspensions du CPI jusqu'à résolution	Suspension du CPI (permanent pour grade IV) Corticothérapie systémique
<b>Gastro-intestinal</b>	Colite Perforation digestive	Anti-diarrhéiques Hydratation +/- supplémentation ionique orale (potassique essentiellement)	Suspensions des CPI (permanent pour grade IV) Corticothérapie systémique Avis spécialisé pour instauration d'Infliximab en absence d'amélioration à 48-72 heures.
<b>Hépatique</b>	Elevation des transaminases Hyperbilirubinémie, signe de gravité	Surveillance pour grade I Suspension des traitements temporaire et corticothérapie pour grade II	Suspension du CPI Corticothérapie systémique Avis spécialisé pour instauration d'un immunosuppresseur tel que le mycophenolate si cortico-refractaire
<b>Endocrinien</b>	Dysfonction thyroïdienne  Insuffisance surrénalienne Insuffisance hypophysaire	Surveillance pour grade I Débatu pour grade II, ophothérapie quand hypothyroïdie.	Traitement symptomatique de l'hyper puis de l'hypothyroïdie. Suspension des CPI débatu si toxicité thyroïdienne isolée, car thyroidite séquellaire dans tous les cas Suspension CPI, ophothérapie Suspension CPI, ophothérapie
<b>Pulmonaire</b>	Pneumopathie interstielle immuno induite	Surveillance pour grade I Suspension pour grade II +/- corticothérapie	Suspension des traitements Corticothérapie systémique

Tableau 6 : Principes des prises en charges spécifiques, par organe, des toxicités des CPI (121)

## **Partie 2 : Travail original**

### **1) Introduction**

Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (CPI) ont un profil d'efficacité et de toxicité intéressant dans les principales populations d'études que nous avons passées en revue. Ils ont eu ces dernières années des indications de plus en plus larges. Il faut toutefois rappeler que les sujets âgés de plus de 70 ans sont globalement sous représentés dans les essais cliniques. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'essais cliniques prospectifs publiés évaluant les CPI spécifiquement chez les sujets âgés.

Nous proposons de reprendre l'ensemble des patients âgés de plus de 70 ans traités par ce type d'immunothérapies pour des tumeurs solides hors mélanome depuis leur mise à disposition, que ce soit dans le cadre d'essai, en ATU, en AMM, ou d'indication compassionnelle au Centre de Lutte Contre le Cancer Institut Bergonié et au CHU de Bordeaux et de caractériser cette cohorte. Il s'agit principalement de recueillir les toxicités sévères et de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs associés à leur apparition.

### **2) Matériels et Méthodes :**

#### **A. Recueil de données**

Le recueil des dossiers médicaux électroniques a été effectué au CHU de Bordeaux et au Centre de Lutte Contre le Cancer Bergonié. Les données étaient extraites via la pharmacie des deux centres (PMSI), en croisant ces informations avec les données du logiciel CHIMIOprod®.

Conformément aux textes en vigueur, les données ont été rendues anonymes et un formulaire explicatif a été adressé à tous les patients (annexe 1). Un délai raisonnable de 2 mois leur a été accordé pour s'opposer à l'utilisation de leurs données personnelles. Un dossier CNIL a été déposé et une approbation de cette instance a été obtenue.

#### **B. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Tous les hommes et femmes âgés de 70 ans ou plus lors de leur première administration d'immunothérapie, atteints d'un cancer avancé ou métastatique hors hémopathie et hors mélanome

et ayant reçu au moins une injection d'anticorps monoclonal de type anti PD-1, anti PD-L1 anti CTLA-4, ou une association de deux médicaments appartenant à cette seule et même classe thérapeutique que nous appellerons inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (CPI) ont été inclus. Les patients pouvaient avoir été inclus dans des essais thérapeutiques testant ces molécules, ou dans toutes les autres situations de prescriptions (ATU, post ATU, compassionnel, AMM). Etaient exclus tous les traitements concomitants appartenant à une autre classe que celle des immunothérapies de type CPI, qu'il s'agisse de chimiothérapie orale ou intra-veineuse, thérapies ciblées de type anticorps monoclonal avec une autre cible que les points de contrôle de l'immunité, ou inhibiteurs de tyrosine kinase.

### C. Caractéristiques des patients

#### 1. Age

Seuls étaient inclus les patients ayant 70 ans ou plus lors de la première administration d'un CPI du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 juillet 2018.

Outre l'âge à l'initiation de l'immunothérapie, étaient recueillis l'âge au diagnostic initial (selon la date de l'anatomopathologie idéalement, à défaut la date du diagnostic scannographique ou d'après les consultations), ainsi que l'âge au diagnostic de situation avancée / métastatique.

Trois catégories ont été définies : entre 70 et 74 ans, entre 75 et 79 ans et 80 ans et plus.

#### 2. Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle, ou IMC, à l'initiation de l'immunothérapie était calculé selon le poids et la taille indiqués dans le logiciel de prescription à la date du premier cycle de CPI. Il était séparé en trois catégories : <18 entre 18 et 21 ou > 21.

#### 3. Performans status selon ECOG

Le Performans Status (PS) selon l'ECOG était également relevé à la fois au diagnostic de cancer, au diagnostic de cancer dans une situation avancée/métastatique et à l'initiation de l'immunothérapie. Trois groupes ont été définis : PS0, PS1 et PS2 et plus (PS2, PS3 et PS4). Ils seront ainsi comparés.

#### 4. Avis onco-gériatrique

L'existence éventuelle d'un avis onco-gériatrique tracé dans le dossier que ce soit à la prise en charge métastatique ou avant l'instauration de l'immunothérapie était relevée.

#### 5. Poly-médication

La poly-médication était définie comme la prise d'au moins trois médicaments quotidiennement. N'étaient pas comptabilisés les traitements pris de façon symptomatique, à la demande, sauf s'il

était renseigné que ces derniers étaient pris quotidiennement. Les associations d'anti-hypertenseurs, lorsqu'elles étaient dans un même comprimé, comptaient pour un seul médicament.

#### 6. Poly-pathologie

La poly-pathologie était définie comme une ou plusieurs maladies chroniques, qu'elles soient dégénératives, métaboliques (exemple diabète), ou séquellaires (exemple AVC), à condition qu'elles soient marquées, c'est à dire que leurs conséquences aient un réel impact négatif sur la qualité de vie quotidienne et qui s'ajoute(nt) à la situation de néoplasie métastatique.

#### 7. Fragilité oncologique

La fragilité oncologique était définie dans notre étude comme un critère composite regroupant un performans status supérieur ou égal à 2, et/ou l'existence d'une poly-pathologie telle que définie ci-dessus.

#### 8. Score G8

Lorsqu'il était réalisé, le score de dépistage G8 était classé en deux catégories, > 14 (pas d'indication d'évaluation gériatrique) et inférieur ou égal à 14 (indication à une évaluation gériatrique spécialisée).

#### 9. Troubles de mobilité

Les troubles de mobilité à l'instauration des traitements étaient définis comme soit une marche impossible sans canne ni déambulateur, un périmètre de marche restreint (inférieur à 300 mètres), ou une dyspnée de grade 2 ou plus selon NYHA quelles qu'en soient les raisons.

#### 10. ADL / IADL

La normalité ou l'altération des scores d'ADL et d'IADL étaient recueillies autant que possible.

#### 11. Nombre de lignes de traitements reçus avant immunothérapie

Ce chiffre reflétait le nombre de lignes de traitements médicaux du cancer administrées, que ce soit en situation néo-adjuvante, adjuvante et métastatique, qu'il s'agisse de chimiothérapies ou de thérapies ciblées (hormonothérapies, anticorps monoclonaux, inhibiteur de tyrosine kinase).

#### 12. Statut PD-L1

Lorsqu'il avait été réalisé, le taux de cellules tumorales exprimant PD-L1 en immunohistochimie était noté.

### D. Définitions

#### 1. Catégories tumorales

##### a. Primitif

Cinq principales catégories tumorales étaient définies :

- Bronchique (catégorie composée exclusivement de carcinomes non à petites cellules)
- Rénale
- Vessie et voies excrétrices urinaires
- ORL (restreint aux épidermoïdes)
- Autres

Les mélanomes et les lymphomes étaient exclus. Les mélanomes vont faire l'objet d'un travail de thèse indépendant et les lymphomes n'ont pas été retenus car il s'agit d'une pathologie hématologique et ne concernant que peu de patients dans les deux centres étudiés.

#### *b. Histologie*

Le diagnostic anatomopathologique était recueilli pour chacune des cinq catégories tumorales de notre étude.

### 2. Traitements

#### *a. Mode de prescription*

Les modes de prescription étaient regroupés en deux catégories : la première dans le cadre d'essais thérapeutiques (quelle que soit la phase) ; la seconde hors essai clinique, c'est-à-dire dans le cadre de l'AMM, en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ses dérivés (par exemple post-ATU) ou en indication dite compassionnelle (molécule fournie par le laboratoire).

#### *b. Définition de la durée de traitement*

Par convention, la fin du traitement était considérée comme la date de la dernière administration du traitement à laquelle étaient ajoutées deux semaines ; ce qui aurait correspondu dans la majorité des cas à la date théorique de la cure suivante si elle avait eu lieu.

### 3. Définition du critère principal d'évaluation

**L'objectif principal de cette étude rétrospective bi-centrique est d'évaluer l'incidence des toxicités sévères des traitements d'immunothérapie chez les patients âgés de plus de 70 ans.** Il s'agit d'un critère composite défini par :

- le décès toxique du patient,
- et/ou une toxicité nécessitant l'arrêt définitif du traitement,
- et/ou une hospitalisation pour mise en place d'une corticothérapie du fait d'une toxicité immuno-induite, ou la mise en place d'une corticothérapie par voie générale pour une toxicité imputable à plus de 0.7mg/kg dans ce cas pour une durée supérieure à 2 semaines.

#### 4. Définition des critères secondaires

##### a. De toxicité :

Nous cherchions à caractériser les taux de toxicités de grade II, de grade III de grade IV et les décès toxiques. Il était également recherché des associations statistiques entre toxicité sévère et les autres facteurs relevés. Une analyse en sous-groupe selon la catégorie tumorale était également prévue.

##### b. D'efficacité :

Le critère choisi pour évaluer l'efficacité était le taux de réponse objective, défini pour la meilleure réponse obtenue comme une réponse partielle ou une réponse complète selon RECIST 1.1. Une recherche de facteurs associés à cette réponse était effectuée. Là encore, une analyse en sous-groupe selon la catégorie tumorale était également prévue. Le critère de durée de survie globale n'a pas été recueilli devant une durée de suivi hétérogène, parfois courte.

#### E. Analyses statistiques

Pour l'analyse des toxicités, a été retenue la méthode de Kaplan Meier pour le calcul des probabilités de toxicités sévères en fonction de la durée d'exposition au traitement, et le modèle Cox pour le calcul des *hazard ratio* après vérification de la proportionnalité des risques par le test de Shoenfeld.

Les patients ayant présentés une toxicité sévère définie par un ou plusieurs des quatre critères composites représentaient les événements avec un temps calculé de la date de début d'immunothérapie à la date de découverte du premier des quatre critères, les patients n'ayant pas eu de toxicité et qui n'étaient plus sous immunothérapie sont censurés avec un délai calculé de la date de début d'immunothérapie à la date de dernière injection + 15 jours (durée intercurrente pour la majorité des CPI). Enfin, les patients sans toxicité et toujours sous immunothérapie étaient censurés avec un délai calculé du début de l'immunothérapie à la date des dernières nouvelles.

Des recherches d'associations entre le critère principal de toxicité, le taux de réponse et les différentes caractéristiques des patients (sexe, *performans status*, IMC, polymédication, polypathologie, fragilité, troubles de mobilité, inclusion dans un essai clinique) étaient effectuées par régression logistique univariée. Si plusieurs items étaient associés de façon univariée, une analyse multivariée serait réalisée.

### 3) Résultats :

#### A. Caractéristiques des patients

##### 1. Population

##### a. Données générales

197 patients répondaient aux critères d'inclusion. Trois patients ont refusé l'utilisation de leurs données. 194 patients ont donc été inclus dans cette étude rétrospective. Les caractéristiques principales des patients sont résumées dans le tableau 1. Il s'agissait majoritairement d'hommes (139 patients, soit 71,6%). 97 patients, soit 50% de l'effectif total de l'étude, avaient plus de 75 ans et 42 patients, soit 22% de l'effectif avait plus de 80 ans. Un PS à 0 ou 1 était retrouvé chez 142 patients (73,2%) et 143 (73,7%) avaient un IMC supérieur à 21. Une majorité de patients, 116 (59,8 %), étaient atteints de carcinomes bronchiques.

	Total		poumon		rein		carcinome		ORL		autre	
	N(194)	% col.	N(116)	% col.	N(30)	% col.	N(23)	% col.	N(12)	% col.	N(13)	% col.
<b>Centre</b>												
Institut Bergonié	85	43.8	55	47.4	6	20.0	17	73.9	.	.	7	53.8
CHU	109	56.2	61	52.6	24	80.0	6	26.1	12	100.0	6	46.2
<b>Sexe</b>												
Femme	55	28.4	37	31.9	6	20.0	5	21.7	4	33.3	3	23.1
Homme	139	71.6	79	68.1	24	80.0	18	78.3	8	66.7	10	76.9
<b>Age</b>												
[70-74 ans]	97	50.0	57	49.1	18	60.0	8	34.8	5	41.7	9	69.2
[75- 79 ans]	55	28.4	32	27.6	7	23.3	9	39.1	5	41.7	2	15.4
>80ans	42	21.6	27	23.3	5	16.7	6	26.1	2	16.7	2	15.4
<b>Performans status</b>												
OMS 0	40	20.6	19	16.4	7	23.3	8	34.8	1	8.3	5	38.5
OMS 1	102	52.6	59	50.9	13	43.3	12	52.2	10	83.3	8	61.5
OMS 2	35	18.0	24	20.7	7	23.3	3	13.0	1	8.3	.	.
OMS 3	10	5.2	7	6.0	3	10.0	.	.	.	.	.	.
OMS 4	2	1.0	2	1.7	.	.	.	.	.	.	.	.
NR	5	2.6	5	4.3	.	.	.	.	.	.	.	.
<b>IMC</b>												
<18	11	5.7	8	6.9	2	6.7	.	.	1	8.3	.	.
[18-21]	40	20.6	28	24.1	5	16.7	4	17.4	2	16.7	1	7.7
>21	143	73.7	80	69.0	23	76.7	19	82.6	9	75.0	12	92.3

Tableau 1: Caractéristiques générales des patients à l'instauration de l'immunothérapie

##### b. Données gériatriques

Les données n'étaient pas notées dans le dossier médical pour le G8 (88,7%), la fragilité (24,7%), les troubles éventuels de mobilité (33,5%) et les altérations de l'ADL et de l'IADL (70,6%).

Un avis onco-gériatrique avait été demandé et tracé dans le dossier de 12 patients (6,2%), dont 9 patients (21,4%) de plus de 80 ans. Plus d'un tiers (35%) de cette catégorie la plus âgée était dans des essais thérapeutiques. 131 patients (67,5%) étaient poly-médiqués et 111 (57,2%) poly-pathologiques. Les principales caractéristiques des patients par classes d'âge sont résumées dans le tableau 2.

		Age à l'instauration de l'immunothérapie					
		[70-74 ans]		[75- 79 ans]		>80ans	
		N(97)	% col.	N(55)	% col.	N(42)	% col.
SEXE	Femme	27	27.8	18	32.7	10	23.8
	Homme	70	72.2	37	67.3	32	76.2
CENTRE	Bergonié	37	38.1	27	49.1	21	50.0
	CHU	60	61.9	28	50.9	21	50.0
PS	0	23	23.7	10	18.2	7	16.7
	1	49	50.5	29	52.7	24	57.1
	2	17	17.5	10	18.2	8	19.0
	3	3	3.1	5	9.1	2	4.8
	4	1	1.0	1	1.8	0	0
	NR	4	4.1	0	0	1	2.4
PRIMITIF	Poumon	57	58.8	32	58.2	27	64.3
	Rein	18	18.6	7	12.7	5	11.9
	Carcinome urothélial	8	8.2	9	16.4	6	14.3
	ORL	5	5.2	5	9.1	2	4.8
	autre	9	9.3	2	3.6	2	4.8
ESSAI	Oui	41	42.3	20	36.4	15	35.7
	Non	56	57.7	35	63.6	27	64.3
NOMBRE DE LIGNE AVANT CPI	NR	1	1.0	.	.	.	.
	Aucune	15	15.5	8	14.5	7	16.7
	1 seule	52	53.6	33	60.0	30	71.4
	2 et plus	29	29.9	14	25.5	5	11.9
SCORE G8	<14	6	6.2	8	14.5	7	16.7
	>14	0	0	1	1.8	0	0
	NR	91	93.8	46	83.6	35	83.3
AVIS GERIATRIQUE	Non	97	100.0	52	94.5	33	78.6
	Oui	0	0	3	5.5	9	21.4
IMC	<18	5	5.2	4	7.3	2	4.8
	[18-21]	15	15.5	17	30.9	8	19.0
	>21	77	79.4	34	61.8	32	76.2
POLYMEDICATION	OUI	67	69.1	36	65.4	28	66.7
	NON	28	28.9	16	29.1	14	33.3
	NR	2	2.1	3	5.4	0	0
POLYPATHOLOGIE	OUI	54	55.7	30	54.5	27	64,3
	NON	42	43.3	23	41.8	14	33.3
	NR	1	1.0	2	3.6	1	2.4
TROUBLE MOBILITE	Non	53	54.6	22	40.0	15	35.7
	Oui	16	16.5	12	21.8	11	26.2
	NR	28	28.9	21	38.2	16	38.1
ADL/IADL	NR	68	70.1	41	74.5	28	66.7
	altéré	2	2	5	9.1	.	.
	normal	27	27.9	9	16.4	14	33.4

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'instauration de l'immunothérapie

## 2. Caractéristiques des traitements reçus

### a. Associations de traitements et inclusion dans les essais cliniques

Les caractéristiques des traitements reçus sont résumées dans le tableau 3. La majorité des patients ont reçu un CPI en monothérapie (181 patients sur 194 au total). Treize patients, soit 6,7% de l'effectif, ont reçu une association de deux immunothérapies. Ces derniers étaient tous inclus dans des essais cliniques.

On notait 76 patients (39,2%) inclus dans des essais cliniques. Les patients atteints de carcinomes bronchiques, qui représentaient la majorité des patients (116 patients sur 194), n'étaient que 21 soit 18,1% à être inclus dans des essais cliniques. Les autres localisations tumorales étaient au contraire majoritairement incluses dans des essais cliniques (taux allant de 53,3% à 92,3%).

Caractéristiques des traitements	Total		poumon		rein		carcinome urothélial		ORL		autre	
	N(194)	% col.	N(116)	% col.	N(30)	% col.	N(23)	% col.	N(12)	% col.	N(13)	% col.
<b>Nom des traitements</b>												
Monothérapie												
<b>Nivolumab</b>	<b>115</b>	<b>59.3</b>	78	67.2	27	90.0	.	.	6	50.0	4	30.8
<b>Pembrolizumab</b>	<b>46</b>	<b>23.7</b>	29	25.0	.	.	7	30.4	1	8.3	9	69.2
<b>Atezolizumab</b>	<b>10</b>	<b>5.2</b>	2	1.7	.	.	8	34.8	.	.	.	.
<b>Durvalumab</b>	<b>7</b>	<b>3.6</b>	1	0.9	.	.	5	21.7	1	8.3	.	.
<b>Avelumab</b>	<b>3</b>	<b>1.5</b>	1	0.9	1	3.3	1	4.3	.	.	.	.
Associations												
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	<b>7</b>	<b>3.6</b>	3	2.6	2	6.7	.	.	2	16.7	.	.
<b>Durvalumab + Tremelimumab</b>	<b>6</b>	<b>3.1</b>	2	1.7	.	.	2	8.7	2	16.7	.	.
<b>Inclusions dans un essai clinique</b>												
<b>Oui</b>	<b>76</b>	<b>39.2</b>	21	18.1	16	53.3	16	69.6	11	91.7	12	92.3
<b>Non</b>	<b>118</b>	<b>60.8</b>	95	81.9	14	46.7	7	30.4	1	8.3	1	7.7

Tableau 3 : Caractéristiques des traitements reçus

### b. Durée médiane de traitement

La durée médiane de traitement par CPI pour tous les patients était de 5,2 mois. 43 patients étaient encore en cours d'immunothérapie à la dernière actualisation des données en février 2019. Dans ce groupe de patient, encore en cours de traitement, la durée médiane de traitement était de 11,6 mois (3,4-33,8).

### c. Traitements post-immunothérapie

Parmi les 24 patients ayant présenté le critère principal d'évaluation, un traitement par CPI a été réintroduit dans la suite de la prise en charge pour 5 d'entre eux.

Concernant les 151 patients pour lesquels le traitement par CPI a été interrompu à la clôture des données, quelle qu'en soit la raison, au moins 57 patients (10 perdus de vue) ont eu d'autres lignes de traitements médicaux du cancer au cours du suivi, qui comprenaient dans 72,8% de ces cas des chimiothérapies cytotoxiques.

## B. Critère principal de toxicité

### 1. Résultat principal : Incidence des toxicités sévères

Le résultat principal et sa description sont présentés dans le tableau 4.

**24 patients soit 12,4% (IC95 7-17%) de l'effectif ont manifesté une toxicité grave imputable aux traitements par CPI.** Le délai médian d'apparition de cette toxicité sévère était de 4,6 mois (minimum 1,5 mois, maximum 38,1 mois), dont deux évènements à 19 mois et 38 mois. Deux décès toxiques imputables à des CPI sont à déplorer (1%).

14 patients (7,2%) ont été hospitalisés au moins une fois pour toxicité imputable, 17 (8,8%) ont dû recevoir une corticothérapie à forte dose (au moins 0,7mg/kg) d'au moins 2 semaines pour ce même motif. Enfin 12 patients (6,2%) ont souffert d'une toxicité imputable au traitement ayant nécessité un arrêt définitif de celui-ci. Pour 11 patients, soit 45% des patients répondant au critère principal, au moins deux de ces quatre critères étaient réunis.

		Total		Poumon		Rein		Carcinome		ORL		Autres	
		N(194)	% col.	N(116)	% col.	N(30)	% col.	N(23)	% col.	N(12)	% col.	N(13)	% col.
<b>Critère principal composite de toxicité</b>													
Absence de toxicité grave		170	87.6	101	87.1	27	90.0	20	87.0	9	75.0	13	100.0
<b>Toxicité grave imputable</b>		<b>24</b>	<b>12.4</b>	<b>15</b>	<b>12.9</b>	<b>3</b>	<b>10.0</b>	<b>3</b>	<b>13.0</b>	<b>3</b>	<b>25.0</b>	.	.
<b>Critère 1 : décès toxique</b>													
Non		191	98.5	114	98.3	30	100.0	23	100.0	11	91.7	13	100.0
Oui		3	1.5	2	1.7	.	.	.	.	1	8.3	.	.
<b>Critère 2 : hospitalisation pour toxicité imputable</b>													
Non		180	92.8	107	92.2	28	93.3	22	95.7	10	83.3	13	100.0
Oui		14	7.2	9	7.8	2	6.7	1	4.3	2	16.7	.	.
<b>Critère 3 : Corticothérapie systémique &gt;0,7mg/kg &gt; 2 semaines</b>													
Non		177	91.2	106	91.4	28	93.3	21	91.3	9	75.0	13	100.0
Oui		17	8.8	10	8.6	2	6.7	2	8.7	3	25.0	.	.
<b>critère 4 : Toxicité nécessitant arrêt définitif</b>													
Non		182	93.8	109	94.0	29	96.7	21	91.3	10	83.3	13	100.0
Oui		12	6.2	7	6.0	1	3.3	2	8.7	2	16.7	.	.
<b>Nombre de critères présents parmi les 4</b>													
0		170	87.6	101	87.1	27	90.0	20	87.0	9	75.0	13	100.0
1		13	6.7	9	7.8	1	3.3	2	8.7	1	8.3	.	.
2		3	1.5	1	0.9	2	6.7	.	.	.	.	.	.
3		5	2.6	3	2.6	.	.	1	4.3	1	8.3	.	.
4		3	1.5	2	1.7	.	.	.	.	1	8.3	.	.

Tableau 4 : Critère principal de toxicité imputable aux CPI et ses composantes selon le primitif

**Le critère de jugement principal de toxicité a été retrouvé dans des proportions similaires dans les différents groupes d'âge (tableau 5) :**

- 12,4% dans le groupe de 70 à 74 ans (12 patients)
- 12,7% dans le groupe de 75 à 79 ans (7 patients)
- 11,9% chez les 80 ans ou plus (5 patients)

	Age à l'instauration de l'immunothérapie					
	[70-74 ans]		[75- 79 ans]		>80ans	
	N'97)	% col.	N(55)	% col.	N(42)	% col.
<b>Objectif principal composite de toxicité</b>						
Absence de toxicité grave	85	87.6	48	87.3	37	88.1
Toxicité grave imputable	12	12.4	7	12.7	5	11.9
<b>critère 1 : décès toxique</b>						
0	96	99.0	54	98.2	41	97.6
1	1	1.0	1	1.8	1	2.4
<b>critère 2 : hospitalisation pour toxicité imputable</b>						
Non	90	92.8	50	90.9	40	95.2
Oui	7	7.2	5	9.1	2	4.8
<b>critère 3 : Corticothérapie systémique &gt; 0,7mg/kg &gt; 2 semaines pour toxicité imputable</b>						
Non	87	89.7	53	96.4	37	88.1
Oui	10	10.3	2	3.6	5	11.9
<b>critère 4 : Toxicité nécessitant arrêt définitif</b>						
Non	92	94.8	50	90.9	40	95.2
Oui	5	5.2	5	9.1	2	4.8
<b>Nombre de critères composites remplis parmi les 4</b>						
0	85	87.6	48	87.3	37	88.1
1	6	6.2	4	7.3	3	7.1
2	2	2.1	1	1.8	.	.
3	3	3.1	1	1.8	1	2.4
4	1	1.0	1	1.8	1	2.4

Tableau 5 : Résultats du critère principal de toxicité par tranche d'âge

La probabilité de toxicité grave selon nos critères à 3 mois de l'instauration du traitement par CPI, était de 5% IC95% [2.5 – 9.8], tandis que pour ceux encore sous traitement à 6 mois elle était de 10,1% IC95% [6.1 ; 18.0] et à un an de 17% IC95% [11.0-26.9].

La représentation de ce risque au cours du temps d'exposition correspond à la figure 1 et au tableau 6.

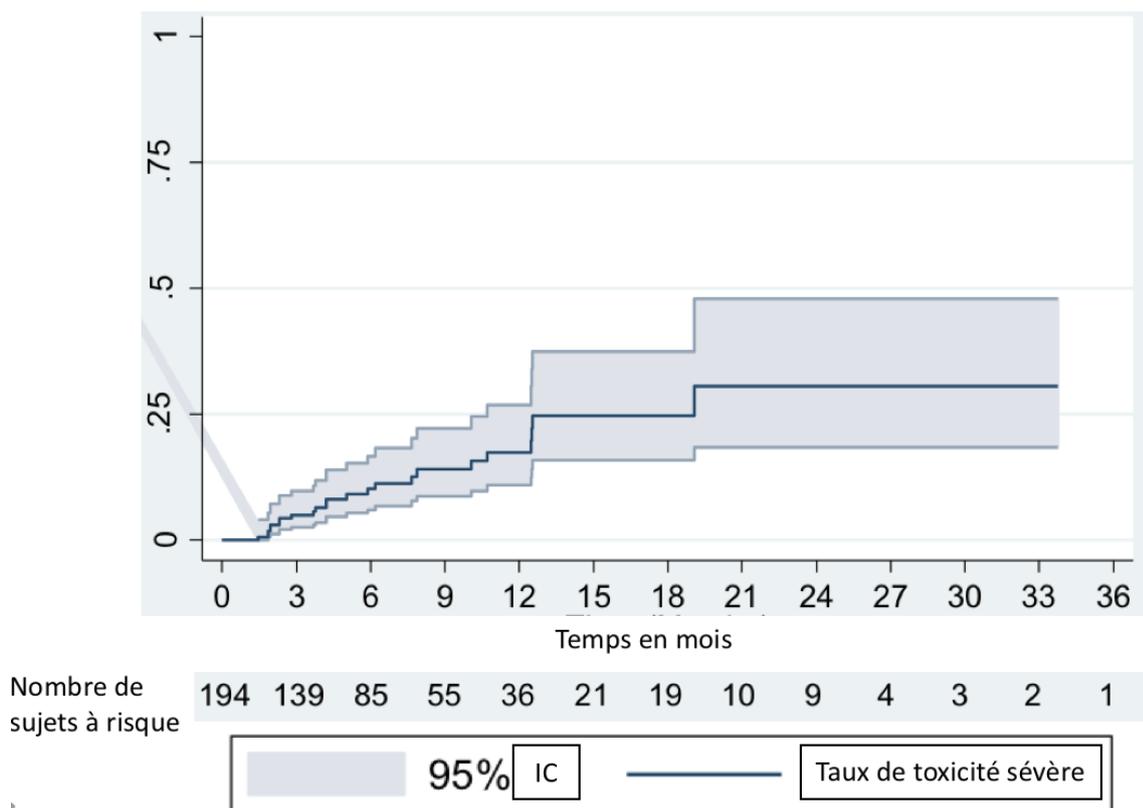


Figure 1 : Modèle de Kaplan Meier représentant l'incidence de toxicité sévère (critère principal) en fonction du temps

	3mois	6mois	1an	2ans
Nombre de patients à risque	139	85	36	9
Nombre d'évènements	8	14	19	23
Probabilité de survie en % [IC 95 %]	5.0 [2.5 ; 9.8]	10.1 [6.1 ; 18.0]	17.0 [11.0 ; 26.9]	30.6 [18.5 ; 47.9]

Tableau 6 : Probabilité de survie sans apparition de toxicité sévère à 3 mois 6 mois 1 an et 2 ans

## 2. Facteurs associés

### a. Analyse univariée

En analyse univariée, **deux facteurs étaient statistiquement associés au critère principal de toxicité : l'indice de masse corporelle inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup> et le fait d'être inclus dans un essai clinique** (plus de toxicité sévère dans les essais cliniques).

c) Indice de masse corporelle à l'instauration de l'immunothérapie

Il existait une différence statistiquement significative avec moins de toxicité pour les patients ayant un IMC supérieur à 21 kg/m<sup>2</sup>, avec un HR pour les patients d'IMC inférieur à 21 de 2,5 IC 95% [1,1-58] p=0,03. (figure 2)

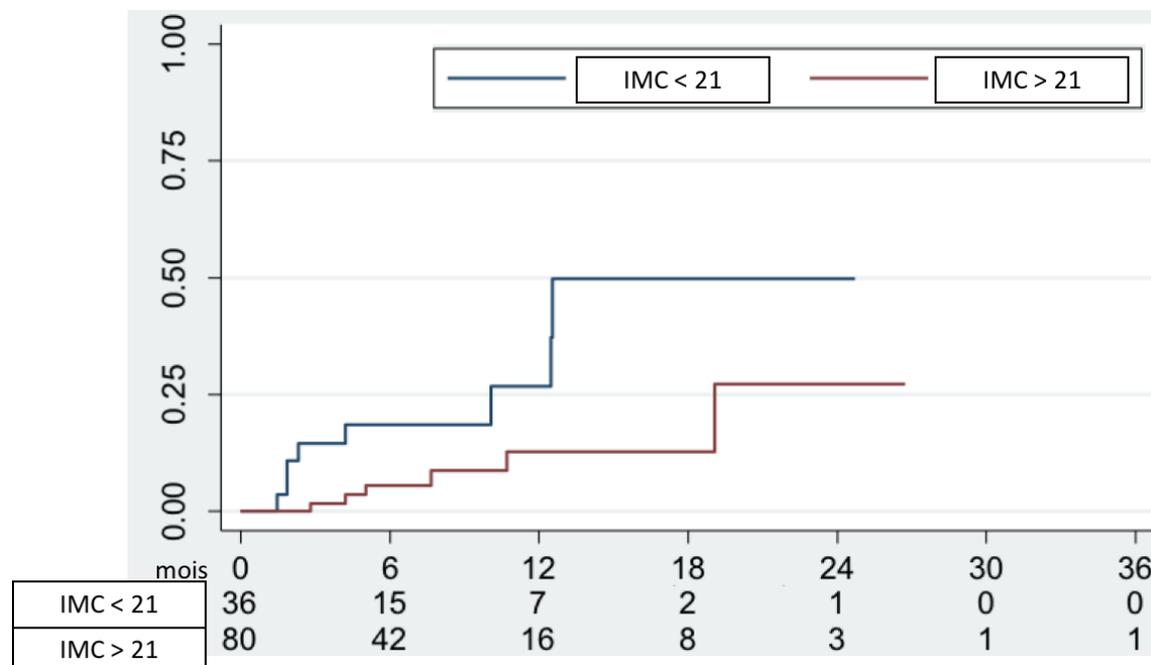


Figure 2 : Toxicité grave selon l'IMC à l'instauration des CPI

- Inclusion ou non dans un essai clinique

Si l'on s'intéresse aux toxicités sévères à 3 mois et à 6 mois, les probabilités d'apparition de cette toxicité étaient de 6% et 17,1% respectivement pour le groupe de patients inclus dans un essai thérapeutique contre respectivement 4,3% et 5,6% pour le groupe hors essai.

Il existait une différence significative de toxicité entre ces deux groupes avec un HR pour l'immunothérapie dans le cadre d'un essai comparativement aux patients hors essai de 2.4 IC95% [1,04-5,56] et p=0,04.

Les 13 patients qui avaient reçu une double immunothérapie étaient inclus dans un essai clinique. Pas moins de quatre d'entre eux ont présenté le critère principal de toxicité (30,7%) dont un décès toxique.

b. Analyse multivariée

L'IMC et l'inclusion dans des essais thérapeutiques restaient deux facteurs significatifs, indépendants de toxicité (tableau 7).

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC95% HR	p value	HR	IC95% HR	p value
<b>IMC à l'instauration de l'immunothérapie</b>						
Strictement inférieur à 21 kg/m2	2.5	[1.1-5.8]	0.03	4.3	[1.7-10.6]	0.002
Supérieur ou égal à 21 kg/m2	1			1		
<b>Inclusion dans un essai clinique</b>						
oui	2.4	[1.04-5.56]	0.041	3.9	[1.6-9.9]	0.003
non	1			1		

Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de toxicité

### 3. Facteurs non statistiquement associés

Aucune association statistiquement significative entre la survenue du critère principal de toxicité et différents groupes d'âge, le sexe ( $p=0,36$ ), le primitif, le performans status ( $p=0,33$ ), la polymédication ( $p=0,99$ ), la polyopathie ( $p=0,13$ ) et la fragilité ( $p=0,69$ ) n'a été retrouvée (tableau 8).

		Total		Critère principal		selon modèle Kaplan Meier			selon modèle COX		
		N(194)	% col.	N(24)	% ligne	3 mois	6 mois	1 an	HR	IC95% HR	p Wald
AGE	[70-74 ans]	97	50.0	12	12.4	6,1 [2.6-14.0]	9.2 [4.5-18.4]	16.5 [8.9-29.7]	1		0.77
	[75- 79 ans]	55	28.4	7	12.7	2.4 [0,3-15.7]	8.7 [2.8-25.1]	14.0 [5.2-35.1]	1.3	[0.49-3.30]	0.62
	>80ans	42	21.6	5	11.9	5.6 [1.4-20.7]	14.9 [5.5-36.8]	23.4 [9.4-51.6]	14.4	[0.50-4.2]	0.50
SEXE	femme	55	28.4	5	9.1	4.0 [1.03-15.2]	7.1 [2.3-21.1]	12.03 [4.3-31.1]	1		
	homme	139	71.6	19	13.7	5.4 [2.5-11.7]	11.4 [6.4-19.7]	19.7 [11.8-31.8]	1.6	[0.6 - 4.3]	0.36
PRIMITIF	poumon	116	59.8	15	12.9	5.2[2.2-12.1]	9.3[4.7-17.8]	16.8[9.1-29.7]	1		0.2608
	rein	30	15.5	3	10.0	4.0 [0.6-25.2]	8.2[2.1-28.9]	15.8 [5.0-43.7]	0.691	0.198 2.413	0.5623
	urothélial	23	11.9	3	13.0	6.7 [1.0-38.7]	16.0 [4.1-5.1]	16.0 [4.1-5.1]	1.386	0.397 4.836	0.6083
	ORL	12	6.2	3	25.0	10.0[1.5-52.7]			3.997	1.086 14.705	0.0371
	autre	13	6.7	.	.	0			0.000		
PERFORMANS STATUS	OMS:0	40	20.6	4	10.0	Regroupement pour test : OMS 0 versus OMS1 versus OMS2-3-4					
	OMS:1	102	52.6	15	14.7						
	OMS:2	35	18.0	5	14.3						
	OMS :3	10	5.2	.	.						
	OMS: 4	2	1.0	.	.						
	NR	5	2.6	.	.						
	OMS 2-3-5	47	24.2	5	10.6	3.0 [0.4-19.6]	7.1 [1.8 - 25.8]	16.4 [4.8-47.8]	1,9	[0.5-7.1]	0.33
POLY-MEDICATION	Non	58	29.9	8	13.8	2.7 [0.9-14.1]	9.1 [3.4-23.0]	17.6 [7.8-36.9]	1		0.99
	Oui	131	67.5	16	12.2	5.8 [2.6-12.4]	10.8 [5.9-19.4]	17.5 [10.0-29.6]	1.001	[0.43-2.38]	
	NR	5	2.6	.	.						
POLY-PATHOLOGIE	Non	79	40.7	8	10.1	1.4 [0.2-9.6]	5.2 [1.7-15.7]	14.1 [6.3-29.7]	1		
	Oui	111	57.2	16	14.4	8.2 [4.0-16.4]	14.8 [8.3-25.4]	20.7 [11.8-34.9]	1.95	[0.8-4.6]	0.13
	NR	4	2.1	.	.						
FRAGILITE	Non	70	36.1	10	14.3	4.6 [1.5-13.6]	9.0 [3.8-20.7]	19.2 [9.6-36.2]	1		
	Oui	76	39.2	9	11.8	3.7 [0.9-14.0]	14.0 [6.4-28.9]	19.0 [9.0-37.8]	1.2	[0.49-3.0]	0.69
	NR	48	24.7	5	10.4						

Tableau 8: Facteurs sans association retrouvée avec le critère principal de toxicité

## C. Critères secondaires

### 1. De toxicité

#### a. Description des toxicités

Les 3 principales toxicités imputables aux CPI, tous grades confondu, étaient thyroïdiennes, cutanées et rhumatologiques, survenues respectivement chez 19 (9,8%), 16 (8,2%) et 11 patients (5,7%).

Les toxicités digestives (colites) et hépatiques (hépatites) étaient en revanche les plus représentées en ce qui concerne les grades 3 ou plus, avec 5 cas pour chacune (2,6%). Le détail des toxicités imputables est présenté dans le tableau 9.

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Décès	Total
Asthénie	3	4	2	0	0	9
Cardiaque	0	0	0	1	1	2
Cutanée	14	2	0	0	0	16
Digestive	0	1	5	0	0	6
Hépatique	1	2	3	2	0	8
Musculaire	0	0	0	1	0	1
Pulmonaire	1	5	1	0	0	7
Rénale	0	0	1	0	0	1
Rhumatologique	3	7	1	0	0	11
Syndrome d'activation macrophagique	0	0	1	1	0	2
Syndrome sec	1	1	0	0	0	2
Thrombopénie de consommation / CIVD	0	0	0	0	1	1
Thyroïdienne	10	9	0	0	0	19
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>31</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	

Tableau 9 : Description des toxicités imputables aux CPI

#### b. Prise en charge des toxicités

Une corticothérapie systémique a dû être introduite chez 24 patients (12,4%) avec des effets secondaires rapportés chez 3 patients (1,5%). Un d'entre eux a présenté un déséquilibre glycémique de grade 4 avec transfert en unité de soin continu pour prise en charge. Un autre a présenté une cataracte 6 mois après, sans symptômes décrits avant l'instauration de l'immunothérapie dans les observations cliniques. Le dernier a eu un syndrome œdémateux de grade 2 avec rétention hydrique potentiellement imputable au traitement par corticoïde (au moins partiellement). L'instauration d'un autre immunosuppresseur a dû avoir lieu chez 2 patients (1%) (Tableau 10). Pour l'un d'entre eux il s'agissait de CELCEPT<sup>®</sup> pour une toxicité hépatique cortico-résistante. Pour le second patient il s'agissait d'une colite auto immune également

non contrôlée par la corticothérapie seule. Un traitement par Méthotrexate a été instauré à dose immunosuppressive. Dans les deux cas les symptômes ont fini par être contrôlés, mais la corticothérapie a été maintenue plus de 8 semaines. Les deux situations ne se sont pas soldées par un décès toxique, néanmoins l'arrêt du CPI a été définitif.

Toxicité imputable	Total		poumon		rein		carcinome urothélial		ORL		autre	
	N(194)	% col.	N(116)	% col.	N(30)	% col.	N(23)	% col.	N(12)	% col.	N(13)	% col.
<b>Durée de la corticothérapie</b>												
Pas d'instauration	170	87.6	99	85.3	29	96.7	20	87.0	9	75.0	13	100.0
<2 semaines	4	2.1	3	2.6	.	.	1	4.3	.	.	.	.
entre 2 et 8 semaines	14	7.2	9	7.8	1	3.3	2	8.7	2	16.7	.	.
> 8 semaines	6	3.1	5	4.3	.	.	.	.	1	8.3	.	.
<b>Toxicité corticothérapie</b>												
Non rapportée	191	98.4	114	98.3	30	100.0	22	95.7	12	100.0	13	100.0
Présence d'une toxicité rapportée	3	1.5	2	1.7	.	.	1	4.3	.	.	.	.
<b>Instauration d'un autre immunosuppresseur</b>												
Pas d'instauration	192	99	114	97.5	30	100.0	23	100.0	12	100.0	13	100.0
Instauration d'un autre immunosuppresseur	2	1.0	2	1.7	.	.	.	.	.	.	.	.

Tableau 10 : Utilisation de la corticothérapie et des autres immunosuppresseurs pour toxicité imputable aux CPI

## 2. D'efficacité

### a. Taux de réponse

La meilleure réponse scannographique au traitement était une stabilité chez 55 patients (28,4%), une progression chez 81 patients (41,8%) et une réponse objective chez 54 patients (27,8%) Il était observé une réponse partielle chez 50 patients (25,8%) et une réponse complète chez 4 patients (2%). Les données étaient manquantes chez 4 patients. (Tableau 11)

Meilleure réponse	Nombre de patients	Pourcentage
Non renseignée	4	2,06
Progression	81	41,75
Stabilité	55	28,35
Réponse partielle	50	25,77
Réponse complète	4	2,06
Total	194	100

Tableau 11 : Meilleure réponse aux CPI

Les durées de traitement, meilleures réponses et motifs d'arrêt des CPI en fonction des classes d'âge sont résumés dans le tableau 12. L'efficacité en terme de taux de réponse n'était pas influencée par l'âge des patients, tout comme la durée de traitement.

	Age à l'instauration de l'immunothérapie					
	[70-74 ans]		[75- 79 ans]		>80ans	
	N(97)	% col.	N(55)	% col.	N(42)	% col.
<b>Durée de l'immunothérapie en mois</b>						
N	97		55		42	
Manquant	0.0		0.0		0.0	
Médiane	5.8		5.6		4.4	
Minimum	0.5		0.5		0.5	
Maximum	36.1		30.0		24.7	
<b>Immunothérapie en cours (patients)</b>	26		10		7	
<b>Meilleure réponse</b>						
N/E	2	2.1	.	.	2	4.8
progression	38	39.2	24	43.6	19	45.2
réponse complète	1	1.0	1	1.8	2	4.8
réponse partielle	28	28.9	15	27.3	7	16.7
stabilité	28	28.9	15	27.3	12	28.6
<b>Motif d'arrêt</b>						
En cours (non applicable)	26	26.8	10	18.2	7	16.7
Autre cause	3	3.1	2	3.6	2	4.8
Décès toute cause	5	5.2	1	1.8	3	7.1
Progression	55	56.7	37	67.3	28	66.7
Toxicité	8	8.2	5	9.1	2	4.8

Tableau 12 : Durée de l'immunothérapie, meilleure réponse et motif d'arrêt

b. Recherche de facteurs associés à la réponse

En considérant les réponses objectives (complètes, partielles), aucun facteur associé (âge, sexe, primitif, IMC, PS, Polymédication, polyopathie, fragilité, inclusion dans un essai clinique) à celles-ci n'a pu être mis en évidence de façon significative dans la population générale. (Tableau 13)

	Pas de réponse N(140) % ligne	Réponse objective		Regression logistique univarié				
		N(54)	% ligne	OR	IC95% OR	p		
AGE	[70-74 ans]	68	70.1	29	29.9	1		0.5785
	[75- 79 ans]	39	70.9	16	29.1	0.962	1.989	0.9167
	>80ans	33	78.6	9	21.4	0.640	1.505	0.3060
SEXE	Femme	37	67.3	18	32.7	1.392	2.745	0.3399
	Homme	103	74.1	36	25.9	1		
PRIMITIF	Poumon	85	73.3	31	26.7	1		0.4369
	Rein	22	73.3	8	26.7	0.997	2.471	0.9949
	Urothélial	13	56.5	10	43.5	2.109	5.299	0.1124
	ORL	9	75.0	3	25.0	0.914	3.596	0.8976
	Autre	11	84.6	2	15.4	0.499	2.377	0.3824
IMC	<=21	39	76.5	12	23.5	1		0.4253
	>21	101	70.6	42	29.4	1.351	2.834	
PS	NR	3	60.0	2	40.0			0.5455
	OMS 0	28	70.0	12	30.0	1		0.9449
	OMS 1	72	70.6	30	29.4	0.972	2.162	0.3529
	OMS 2-3-4	37	78.7	10	21.3	0.631	1.668	
POLY MEDICATION	Non	37	63.8	21	36.2			0.0769
	Oui	100	76.3	31	23.7	0.546	1.067	
POLYPATH OLOGIE	NR	3	60.0	2	40.0			0.3316
	Non	54	68.4	25	31.6	1		
	Oui	83	74.8	28	25.2	0.729	1.380	
FRAGILITE	NR	3	75.0	1	25.0			0.2206
	Non	45	64.3	25	35.7	1		
	Oui	56	73.7	20	26.3	0.643	1.304	
ESSAI	NR	39	81.3	9	18.8			
	ESSAI	55	72.4	21	27.6	1		0.9596
HORS ESSAI	85	72.0	33	28.0	1.017	1.936		

Tableau 13 : Recherche d'association entre réponse objective et les différents facteurs étudiés

Si l'on considère la prédiction du bénéfice clinique du traitement, c'est à dire des réponses objectives et des stabilités, trois facteurs ressortaient comme statistiquement associés :

- Le PS à l'instauration en 3 classes (PS0, PS1 et PS supérieur ou égal à 2) était un facteur discriminatif de réponse ou de stabilisation ( $p=0.015$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les réponses ou stabilisations des patients PS0 (65%) et PS1 (61,8%)  $p=0.72$ . En revanche les patients PS 2 ou plus avaient uniquement 38,3% de réponse ou stabilisation temporaire. Les patients PS0 ou 1 avaient un avantage statistiquement significatif en termes de bénéfice clinique, c'est-à-dire de réponse ou stabilisation temporaire sous traitement par CPI par rapport aux patients PS2 ou plus avec un OR à 0,33 (IC 95% [0,14-0,80]  $p = 0,014$ ).

-La poly-pathologie à l'instauration était un facteur de moins bonne réponse (HR=0.48 IC95% [0.27-0.88]  $p=0.017$ ).

- La fragilité à l'instauration de l'immunothérapie avait également un impact négatif. Les patients non fragiles ont pour meilleure réponse au moins une stabilité sous traitement dans 68,6% contre seulement 44,7% des patients considérés initialement comme fragiles, soit un Odd Ratio de 0,37 (OR=0.37 IC95% [0.19-0.73]  $p=0.004$ ).

#### D. Sous-groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques

##### 1. Caractéristiques de la population et des traitements reçus

L'ensemble des 116 patients atteints de cancers du poumon avaient pour histologie des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Parmi eux, il y a 36 épidermoïdes et 80 non-épidermoïdes dont 79 adénocarcinomes bronchiques. La répartition des statuts PD-L1 chez les patients atteints de carcinomes bronchiques est mentionné dans le tableau 14.

<b>Statut PDL1</b>	<b>&lt;1%</b>	<b>[1-49%]</b>	<b>50% et plus</b>	<b>NR</b>	<b>Total</b>
<b>Effectif</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>60</b>	<b>116</b>

Tableau 14 : Statut PDL1 dans le sous-groupe des patients atteints de carcinomes bronchiques

## 2. Critère de jugement principal

### a. Incidence des toxicités sévères

15 patients ont présenté le critère principal de toxicité dans le sous-groupe des 116 patients atteints de carcinomes bronchiques, soit 12,9 % de l'effectif IC95% [6.8 – 19.0]. La médiane d'apparition du critère principal de toxicité était de 5 mois (Min-Max 1,5-38,11mois). Il y a tout de même 4 cas, soit 3,4% de toxicité au-delà d'un an de l'initiation. Les principales données de toxicités sévères dans le sous-groupe carcinomes bronchiques sont présentés dans la figure 3 et le tableau 15.

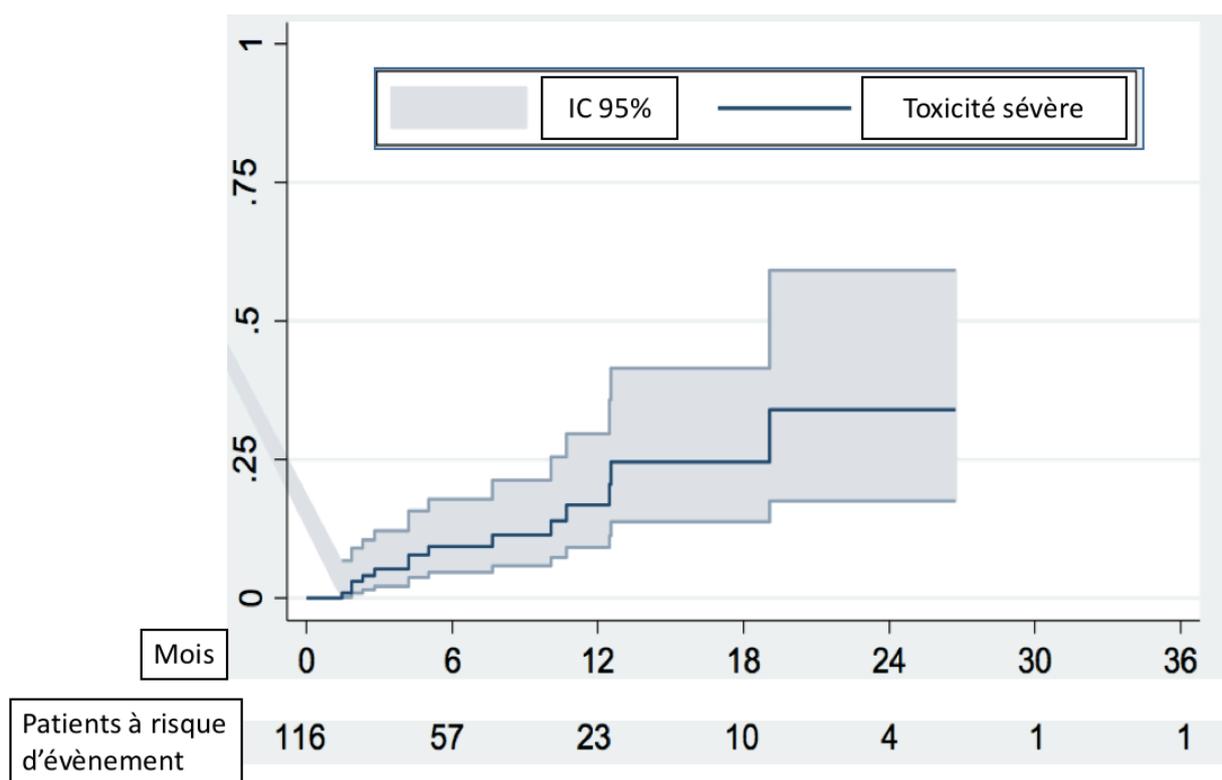


Figure 3 : Modèle de Kaplan Meier représentant l'incidence de toxicité sévère en fonction du temps dans le sous-groupe des patients atteints de carcinomes bronchiques

	3mois	6mois	1an
Nombre de patients à risque	82	57	23
Nombre de toxicités sévères	5	8	11
Probabilité de survie en % [IC 95 %]	5.2 [2.2-12.1]	9.3 [4.7-17.8]	16.8 [9.1-29.7]

Tableau 15 : Probabilité de toxicités sévères sous CPI en fonction du temps pour les patients atteints de carcinomes bronchiques

b. Facteurs associés à la toxicité sévère

Seul l'IMC supérieur à 21 est apparu associé de façon statistiquement significative à une diminution du risque de toxicité sévère (HR 0,283 p=0,0197). Il n'a pas été retrouvé d'association entre toxicité sévère et âge, sexe, performans status, polymédication, polypathologie, fragilité et une inclusion éventuelle dans un essai clinique, comme indiqué dans le tableau 16.

	Total		Critère principal N(24) % ligne	selon modèle Kaplan Meier			selon modèle COX				
	N(194)	% col.		3 mois	6 mois	1 an	HR	IC95% HR	p Wald		
AGE	[70-74 ans]	57	49.1	8	14.0	6.1 [2.0-17.6]	10.8 [4.6-24.0]	15.0 [6.7-31.7]	1		
	[75- 79 ans]	32	27.6	3	9.4	0	0	10.0 [1.5-52.7]	non proportionnalité des risques		
SEXE	>80ans	27	23.3	4	14.8	8.8 [2.3-31.0]	16.4 [5.3-44.6]	26.9 [10.1-60.2]			
	femme	37	31.9	3	8.1	3.0 [0.4-19.6]	3.0 [0.4-19.6]	11.1 [2.5-42.1]	1		
PERFORMANS STATUS	homme	79	68.1	12	15.2	6.3 [2.4-16.0]	12.3 [6.0-24.2]	19.1 [9.9-35.1]	1.662	0.463	5.972
	OMS 0	19	16.4	1	5.3	0	0	10.0 [1.5-52.7]	1		0.3768
IMC	OMS 1	59	50.9	10	16.9	7.5 [2.9-18.9]	14.7 [7.2-28.7]	20.8 [9.9-40.7]	4.309	0.542	34.250
	OMS 2-3-4	33	28.4	4	12.1	4.6 [0.7-28.1]	4.6 [0.7-28.1]	16.5 [3.8-56.8]	4.209	0.467	37.918
POLY-MEDICATION	NR	5	4.3	.	.						
	<=21	36	31.0	8	22.2	1.4 [5.7-34.0]	18.5 [8.1-39.0]	26.7 [12.0-52.8]	1		
POLY-PATHOLOGIE	>21	80	69.0	7	8.8	1.6 [0.2-11.1]	5.6 [1.8-16.3]	12.7 [5.2-29.3]	0.283	0.098	0.818
	Non	29	25.0	4	13.8	3.5 [0.5-22.1]	3.5 [0.5-22.1]	17.0 [5.5-46.1]	1		
FRAGILITE	Oui	83	71.6	11	13.3	6.0 [2.3-15.3]	12,1 [5.9-23.9]	16.2 [7.9-31.8]	1.339	0.412	4.352
	NR	4	3.4	.	.						
ESSAI CLINIQUE	Non	39	33.6	4	10.3	0	0	10.0 [2.6-34.8]	non proportionnalité des risques		
	Oui	74	63.8	11	14.9	8.9 [3.8-20.0]	16.3 [8.4-30.4]	21.9 [11.0-40.8]			
ESSAI CLINIQUE	NR	3	2.6	.	.						
	Non	31	26.7	3	9.7	0	0	14.1 [3.7-46.0]	1		
ESSAI CLINIQUE	Oui	53	45.7	8	15.1	5.4 [1.4-19.9]	16.0 [6.9-34.6]	22.4 [10.1-45.4]	2.653	0.693	10.164
	NR	32	27.6	4	12.5						
ESSAI CLINIQUE	Oui	21	18.1	5	23.8	5.0 [0.7-30.5]	18.2 [6.2-46.9]	18.2 [6.2-46.9]	1		
	Non	95	81.9	10	10.5	5.3 [2.0-13.5]	6.9 [2.9-15.9]	13.1 [6.0-27.3]	0.520	0.173	1.557
										0.2424	

Tableau 16 : Recherche d'association entre les paramètres cliniques et le critère principal de toxicité dans le sous-groupe des patients atteints de carcinomes bronchiques

### 3. Efficacité des traitements par CPI

#### a. Taux de réponse

28 patients avaient obtenu une réponse partielle et 3 patients une réponse complète.

Le taux de réponse objective était dans ce sous-groupe de 26,7% (tableau 17).

<b>Meilleure réponse</b>		
	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b>Non évalué</b>	<b>3</b>	<b>2.59</b>
<b>Progression</b>	<b>48</b>	<b>41.38</b>
<b>Stabilité</b>	<b>34</b>	<b>29.31</b>
<b>Réponse partielle</b>	<b>28</b>	<b>24.14</b>
<b>Réponse complète</b>	<b>3</b>	<b>2.59</b>
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>100</b>

Tableau 17 : Meilleure réponse dans le sous-groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques

#### b. Facteurs associés à la réponse

La recherche d'association à la réponse objective dans le sous-groupe poumon par régression logistique univariée est présentée dans le tableau 18.

Un facteur a été retrouvé comme significativement associé à la réponse objective de l'immunothérapie dans le sous-groupe des carcinomes bronchiques : la poly-médication.

Le fait d'avoir une poly médication à l'instauration de l'immunothérapie est associée à un moindre taux de réponse comparativement aux patients sans poly médication un OR=0.39 IC95% [0.16-0.97] p=0.04 pour les patients avec poly médication.

Un facteur non significatif mais limite p=0.06 : la poly-pathologie à l'instauration de l'immunothérapie mais ces deux notions sont très associées et dans cette série c'est la poly médication qui a le plus fort potentiel prédictif de réponse.

	Pas de réponse		Réponse objective		Regression logistique univarié		
	N(85)	% ligne	N(31)	% ligne	OR	IC95% OR	P (Wald)
AGE	[70-74 ans]	39	68.4	18	31.6	1	0.4417
	[75- 79 ans] >80ans	24	75.0	8	25.0	0.722	1.916
SEXE	F	22	81.5	5	18.5	0.492	1.509
	M	27	73.0	10	27.0	1.023	2.468
IMC		58	73.4	21	26.6	1	0.9597
	<21	27	75.0	9	25.0	1	
PS	>21	58	72.5	22	27.5	1.138	2.799
	NR	3	60.0	2	40.0		
	OMS:0	13	68.4	6	31.6		0.6943
	OMS:1	43	72.9	16	27.1	0.806	2.483
ESSAI	OMS:2-3-5	26	78.8	7	21.2	0.583	2.093
	Oui	16	76.2	5	23.8	1	
POLY MEDICATION	AMM/comp assionnel	69	72.6	26	27.4	1.206	3.625
	Non	17	58.6	12	41.4	1	
POLY PATHOLOGIE	Oui	65	78.3	18	21.7	0.392	0.970
	NR	3	75.0	1	25.0		0.0427
FRAGILITE	Non	24	61.5	15	38.5	1	
	Oui	58	78.4	16	21.6	0.441	1.033
	NR	3	100.0	.	.		0.0593
	Non	19	61.3	12	38.7	1	
	Oui	39	73.6	14	26.4	0.568	1.464
	NR	27	84.4	5	15.6		0.2418

Tableau 18 : Recherche de facteurs associés à la réponse objective dans le sous groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques

c. Facteurs associés à la réponse ou stabilisation de la maladie

Trois facteurs étaient statistiquement associés à la réponse objective ou la stabilisation dans le sous-groupe de carcinomes bronchiques. Il s'agit du performans status ( $p=0,00169$ ), de la polypathologie (HR 0,39 IC 95% [0,17-0,90]  $p=0,00279$ ) et la fragilité ( $p=0,0490$ ). (Tableau 19).

Les patients PS 1 avaient un taux de réponse ou stabilisation temporaire de la maladie de 67,8% contre seulement 36,4% dans le groupe PS2 ou plus ( $p<0,05$ ).

	Progression		Reponses ou stabilisation		Regression logistique univarié		
	N(51)	% ligne	N(65)	% ligne	OR	IC95% OR	P (Wald)
AGE							
[70-74 ans]	23	40.4	34	59.6	1		0.6788
[75- 79 ans]	16	50.0	16	50.0	0.676	0.283	1.618
>80ans	12	44.4	15	55.6	0.846	0.335	2.133
SEXE							
Femme	18	48.6	19	51.4	0.757	0.346	1.659
Homme	33	41.8	46	58.2			0.4873
IMC							
<21	18	50.0	18	50.0	1		
>21	33	41.3	47	58.8	1.424	0.646	3.140
PS							
NR	3	60.0	2	40.0	1		0.0169
OMS:0	8	42.1	11	57.9	1.531	0.529	4.427
OMS:1	19	32.2	40	67.8	0.416	0.131	1.318
OMS:2-3-5	21	63.6	12	36.4	1		0.1360
POLY MEDICATION							
Non	10	34.5	19	65.5	0.623	0.259	1.501
Oui	38	45.8	45	54.2			0.2919
NR	3	75.0	1	25.0			
POLY PATHOLOGIE							
Non	11	28.2	28	71.8	0.393	0.171	0.904
Oui	37	50.0	37	50.0			0.0279
NR	3	100.0	.	.			
FRAGILITE							
Non	10	32.3	21	67.7	0.394	0.156	0.996
Oui	29	54.7	24	45.3			0.0490
NR	12	37.5	20	62.5			
ESSAI							
Oui	7	33.3	14	66.7	1		
non	44	46.3	51	53.7	0.580	0.215	1.564
							0.2816

Tableau 19 : Recherche de facteurs associés à la réponse objective ou à la stabilisation dans le sous-groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques

#### **4) Discussion :**

Les études prospectives ayant amené à la validation des différentes indications des CPI ne se sont pas spécifiquement intéressées aux sujets âgés. Dans le meilleur des cas, des analyses en sous-groupes sont proposées, avec souvent une limite à 65 ans pour définir les sujets âgés. Cela permet d'avoir un effectif plus important mais restreint la possibilité de transposer les résultats aux populations réellement gériatriques. Dans cette étude rétrospective, qui portait sur près de 200 patients atteints des principaux cancers solides métastatiques, les traitements par CPI présentaient des toxicités sévères dans 12,4% des cas des patients âgés de plus de 70 ans. Cette toxicité était globalement comparable à celles des études prospectives qui concernaient des sujets en général plus jeunes (7).

Dans une étude publiée en 2018 dans le BJC par Herin et al. (48), ont été repris rétrospectivement l'ensemble des patients inclus dans les 14 essais d'immunothérapie par CPI de phase I/II réalisés jusqu'alors à l'Institut Gustave Roussy tout âge confondu, soit 220 patients. Il s'agissait d'une étude cas témoins comprenant 46 patients de plus de 70 ans et 174 patients plus jeunes. L'objectif était de comparer l'incidence des toxicités entre les deux groupes. Il n'a pas été retrouvé de différence significative d'incidence entre les deux groupes de patients selon l'âge que ce soit en termes de toxicités de grade 3-4 ou de grade 1-2. Il n'a pas non plus été retrouvé de différence significative d'efficacité entre les deux groupes en termes de survie sans progression ou de survie globale. Ceci a permis à Herin et al. de conclure que la toxicité des CPI apparaissait acceptable pour les sujets de plus de 70 ans inclus dans les essais de phase précoce. Il est important de préciser cette dernière caractéristique car il s'agit d'une population forcément très sélectionnée et qui exclut souvent, de fait, les sujets de PS supérieur à 1. Or dans notre étude le performans status était associé au bénéfice clinique en terme d'efficacité du traitement. Notre étude se démarque en incluant une majorité de patients hors essai clinique et offre donc un reflet probablement plus transposable de la population âgée réelle consultant en oncologique et accessible à un traitement. En revanche, leur étude cas témoin permet de comparer plus rigoureusement la toxicité entre deux groupes que notre simple cohorte rétrospective sans bras de contrôle, puisque nous n'avons pas recueilli les données des sujets âgés de moins de 70 ans au début de l'immunothérapie.

Les études prospectives comparatives, comme le décrivent Daste et al.(6) et Elias et al.(7) dans leurs revues de la littérature, n'ont que des données disparates sur les sujets âgés, qui se limitent le plus souvent à une efficacité à un sous-groupe des plus de 65 ans. Les données de notre étude confortent leur conclusion ; à savoir que les données actuelles ne montrent pas d'augmentation des taux de toxicité associés aux inhibiteurs de points de contrôle chez les patients âgés.

La définition des **toxicités sévères** aurait pu se limiter aux toxicités de grade 3 ou 4 imputables au traitement. Nous avons fait le choix de créer un critère composite reposant davantage sur les conséquences graves des toxicités que le grade CTCAE isolé. Malgré tout, si l'on regarde les référentiels de prise en charge des toxicités par immunothérapie, une toxicité de grade 3 ou plus, si elle est considérée comme imputable, est le plus souvent associée à un de nos critères composites (décès toxique, arrêt définitif du traitement, hospitalisation en urgence pour toxicité et instauration d'une corticothérapie systémique à forte dose). Ainsi, ce critère reste finalement comparable, transposable à celui des différentes études. Il nous paraît plus pertinent cliniquement de définir ce critère composite que le seul critère de grade supérieur à 3, dans la mesure où l'information du grade n'a absolument pas le même impact fonctionnel selon l'organe concerné (une colite de grade 3 ou une hépatite de grade 3 auront un impact plus lourd sur la prise en charge qu'une lymphopénie de grade 3 ou même qu'une toxicité thyroïdienne de grade 3 par exemple).

Le recueil exhaustif des toxicités est naturellement d'autant plus aisé que celles-ci sont d'un grade élevé, car mieux rapportées. Notons également qu'il est parfois plus difficile de juger de l'imputabilité du traitement lorsque le grade de toxicité est faible car le lien est parfois moins évident et il est moins indispensable de le mettre en évidence. Ceci explique le relatif faible nombre de toxicités imputables de grade 1 (proche du nombre de grade 2), qui est probablement largement sous-estimé. C'est en connaissance de cette limite et pour des raisons de pertinence qu'à part le tableau 9, peu de descriptions des toxicités modérées sont présentées. Il s'agit d'une des faiblesses de notre étude, qui est indissociable de son caractère rétrospectif. Pourtant ces toxicités dites « non limitantes » de grade 2 voire de grade 1 peuvent pourtant avoir une conséquence sur la qualité de vie du patient en fonction de leur durée, a fortiori chez des sujets âgés, poly-pathologiques, et sont donc à prendre en compte. Il existe un biais de recueil probablement plus limité chez les patients inclus dans les essais cliniques que hors essais. On peut considérer que les toxicités imputables de grade 3 ou plus étaient tout de même toujours rapportées. Ceci ne suffit pas à expliquer le taux plus élevé de toxicité sévères dans les essais, qui relève selon nous de la présence de 13 patients en double immunothérapie uniquement dans ce sous-groupe et dont le taux de toxicité sévères était logiquement plus important (4 patients sur 13, soit 31%).

L'évaluation de l'efficacité des CPI était un critère secondaire. On pourrait s'étonner que la survie globale ne soit pas le critère d'évaluation d'efficacité mais plutôt la meilleure réponse, celui-ci n'étant pas un marqueur de substitution tout à fait satisfaisant pour l'immunothérapie. Ceci s'explique par la durée de suivi des patients. Les indications et l'usage courant des immunothérapies à Bordeaux comme ailleurs se sont étendus à partir de 2017-2018. Nous avons fait le choix d'inclure un maximum de patients en fixant la limite jusqu'à fin juillet 2018, pour avoir un effectif satisfaisant en situation hors essai, ce qui fatalement, n'autorisait un suivi que d'à peine plus de 6 mois pour les

derniers patients inclus. L'objectif principal étant la toxicité, ce délai a été considéré comme un compromis acceptable pour inclure davantage de patients, mais est trop court pour l'évaluation de la survie globale pour 30% de l'effectif environ. Néanmoins, comme nous l'avons montré dans nos résultats, il n'y a pas de différence significative en termes de taux de réponse et de durée médiane de traitement selon la classe d'âge, ou de toxicité limitante.

L'âge médian des patients était de 75 ans. 42 patients, soit 22% de l'effectif avait même 80 ans ou plus. Il s'agit donc bien d'une population d'âge gériatrique, pour peu que cette notion d'âge chronologique ait un sens. En effet, **l'âge chronologique, au-delà de 70 ans, n'a jamais été associé à l'efficacité ou la toxicité du traitement dans notre étude dans les différents sous-groupes.**

Notre population était globalement en bon état général puisque 73.2% des patients était PS 0 ou 1. Rappelons que 39.2% des patients étaient inclus dans des essais thérapeutiques, qui, pour la plupart, imposent un performans status à 1 maximum. Cette population était donc sélectionnée. Si l'on s'intéresse aux items de fragilités gériatriques qui ont pu être globalement rapportés, 57% des patients de l'étude sont poly-pathologiques, et les 2/3 poly-médiqués. La population nous paraît malgré tout **représentative de la population réelle amenée à consulter en oncologie et éligible à un traitement spécifique.** Ceci est cohérent, considérant que nous n'avons recueilli que les données des patients pour lesquels des traitements par immunothérapie avaient été instaurés.

L'une des principales limites de cette étude vient du manque d'information de l'évaluation gériatrique. Peu de patients ont eu une évaluation gériatrique tracée dans le dossier. Ceci est un résultat important en soi. Cela s'explique pour plusieurs raisons. La première est que celle-ci n'était pas toujours jugée nécessaire. Autrement elle n'a pas été tracée, ou retrouvée. Nous pouvions en revanche nous attendre à davantage de score de dépistage G8. Là encore, un bon nombre n'a pas été tracé dans le dossier tout en ayant été réalisé. Malgré tout, les items simples comme l'IMC, la poly-médication et la poly-pathologie ont pu largement être recueillis. Les deux premiers sont parfaitement objectifs et transposables d'une étude à l'autre. La poly-pathologie est en revanche plus difficile à apprécier et à définir. Nous avons essayé d'utiliser les scores d'évaluation des comorbidités les plus connus, CIRS G (122), le score de Charlson (123) sur un échantillon de 10% de notre cohorte mais leur recueil rétrospectif rendait leurs résultats hasardeux, et qui ne reflétait en rien la situation de fragilité oncologique du patient.

Un IMC inférieur à 21, critère diagnostique de dénutrition de la personne âgée d'après l'HAS, était associé à une majoration statistiquement significative du taux de toxicités sévères aux immunothérapies. Il s'agit clairement là d'un des résultats importants de l'étude. On aurait pu

éventuellement s'attendre à ce que le statut nutritionnel soit associé à une différence d'efficacité (plutôt que de toxicité) du traitement par immunothérapie, avec une association entre dénutrition protidique et baisse des défenses immunitaires, mais il n'en est rien. Nous n'avons pas mis en évidence de baisse d'efficacité chez les patients d'IMC plus faible (mais cela peut être dû à un trop faible effectif) mais au contraire des toxicités plus fréquentes. Ce résultat était également retrouvé dans le sous-groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules. Il existe probablement une relation entre système immunitaire, notamment sa régulation, et le statut nutritionnel. Enfin, pour être honnête, cela peut tout simplement être lié au hasard, dans la mesure où de nombreux tests statistiques ont été effectués, il existe un phénomène d'inflation du risque alpha qui peut aboutir à un résultat faussement significatif. Quoi qu'il en soit, cela ne fait que conforter l'importance capitale d'un bon statut nutritionnel dans une population âgée atteinte de cancers métastatiques, avec un potentiel bénéfique à l'instauration de l'immunothérapie en termes de toxicités futures. Ce résultat nécessiterait néanmoins d'être confirmé de façon plus rigoureuse dans un essai prospectif.

L'autre facteur statistiquement associé à des toxicités immuno-induites sévères était l'inclusion dans des essais cliniques. Plusieurs explications peuvent être avancées, complémentaires : la première est que l'ensemble des doubles immunothérapies, que l'on sait plus toxiques que les monothérapies (88), étaient réalisées dans le cadre d'essais cliniques. 4 patients en bithérapie sur 13 ont présenté le critère principal de toxicité (31%) contre 20 patients sur 181 en monothérapie (11%). Mais cette explication seule n'est pas satisfaisante considérant le peu de patients concernés par la double immunothérapie (13 patients). Il faut noter que les patients inclus dans des essais cliniques étaient globalement inclus antérieurement au reste de la population. La gestion des effets indésirables pouvait être moins bonne, d'autant plus que l'usage de la corticothérapie était probablement soumis à davantage de restriction qu'en dehors des essais.

Notons que le performans status à l'instauration selon 3 groupes : 0, 1 et 2 ou plus n'était pas associé à la toxicité sévère. Le performans status ne semble donc pas prédictif de toxicité des immunothérapies chez les sujets de plus de 70 ans. En revanche, si l'on s'intéresse à l'efficacité des traitements ; un performans status strictement inférieur à 2 était associé à une meilleure efficacité du traitement, avec un plus grand bénéfice clinique du traitement par immunothérapie (stabilisation, réponse partielle ou complète). Nous reconnaissons que le terme de « bénéfice du traitement » reste toutefois sujet à caution dans la mesure où la durée de stabilisation et de réponse au traitement n'a pas été recueillie. Néanmoins, la corrélation entre efficacité du traitement et performans status est également retrouvée dans l'étude rétrospective de Muchnik et al(124) qui s'intéressait aux patients âgés de plus de 70 ans, atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules traités par CPI. Celle-ci a inclus 75 patients, et recherchait des facteurs associés parmi le

score de Charlson, le performans status et la survie globale ou le temps avant échec du traitement. Il existait une association entre survie globale et performans status. Le résultat concernant l'association entre performans status et la survie globale n'a rien d'étonnant, ni d'intéressant, puisqu'elle est axiomatique en oncologie, quel que soit le traitement, en situation métastatique. En revanche le délai avant échec du traitement, critère mixte entre toxicité et efficacité, qui incluait, en plus du décès, l'arrêt du traitement pour progression, l'hospitalisation pour toxicité sévère, est plus intéressant. Il existait une association entre le performans status (0-1 versus 2 et plus) et le délai avant échec du traitement (HR 2,11 IC 95% [1,21-3,68]  $p < 0,01$ ). Il n'existait pas dans leur étude de corrélation entre l'indice de Charlson et l'âge chronologique ni entre l'âge et l'efficacité ou la toxicité. Dans notre étude, que ce soit dans la population globale (194 patients), ou dans le sous-groupe de patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules, comprenant pas moins de 116 patients, il existait une association entre le critère d'efficacité (bénéfice clinique, stabilisation temporaire ou réponse objective) et le performans status (PS0-1 versus 2 et plus) avec un OR 0,33 (IC 95% 0,14-0,80  $p = 0,014$ ) dans la population générale. Dans la population atteinte de carcinomes bronchiques non à petites cellules, 67,8% des patients PS à 1 avaient un bénéfice clinique du traitement contre 36,4% seulement des PS2 et plus ( $p < 0,05$ ). Ces résultats, avec des critères de définition certes un peu différents entre les deux études, sont tout de même concordants. Par ailleurs, leur taux de toxicité de grade 3 ou plus imputables aux CPI était de 8% dans leur étude, et de 12,9% dans notre étude dans le sous-groupe de carcinomes bronchiques.

L'étude CLINIVO(97) regroupait 600 patients ayant pour âge médian 64 ans, dans le cadre de l'ATU par Nivolumab en deuxième ligne après chimiothérapie chez les patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules. L'âge médian de la population était similaire à ceux des essais Checkmate 017 (95) et 057 (96) ayant validé le Nivolumab dans cette indication. Cette étude reflétait l'utilisation réelle, dans notre pays de ce médicament, et serait donc peut être plus facilement comparable à la population de notre étude, qui diffère par son âge médian (75 ans). Globalement, les résultats en termes de survie globale, de taux de réponse, de durée d'efficacité, et de tolérance étaient similaires aux données des essais de phase III (95)(96).

Deux populations non randomisées ne peuvent être comparées sans se risquer à de nombreux biais. Néanmoins, globalement, les CPI chez les patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques de plus de 70 ans semblent avoir un profil de tolérance et d'efficacité semblable que chez les patients plus âgés dans notre étude.

En effet, le taux de toxicité grade 3 ou plus était de 10,9%, proche du résultat de notre population plus âgée (12,9%, rappelons-le). Le taux de réponse objective était de 19,0% et le taux de contrôle de 54,5% contre respectivement contre 26,7% et 56% dans notre sous-groupe de carcinomes

bronchiques non à petites cellules patients âgés. Notons toutefois que la population âgée de notre étude ne comprenait pas uniquement des patients dans la situation de Nivolumab en deuxième ligne. Il s'agissait néanmoins globalement de la situation majoritaire.

L'analyse statistique du critère principal de toxicité a été réalisée sur le modèle de Kaplan Meier. Initialement, avait été envisagé de réaliser un simple calcul par test de Chi<sup>2</sup> de la toxicité en fin de suivi, en faisant en sorte d'avoir 6 mois de suivi minimum. Il était considéré a priori que l'essentiel, pour ne pas dire toutes les toxicités potentielles seraient survenues. Nous nous sommes rendu compte que quelques patients avaient des toxicités très tardives (dont un à 19 et un à 38 mois), ce qui rappelle bien que les toxicités sous immunothérapie nécessitent une vigilance constante, et peuvent survenir à n'importe quel moment sous traitement, même très tardivement(120). C'est pourquoi la méthode statistique repose sur la méthode de Kaplan Meier et représente le risque de toxicité sévère en fonction de la durée d'exposition au traitement. Un des résultats importants est selon nous tout de même le risque de toxicité à 6 mois d'exposition au CPI, qui est de 10.1 % [6.1 ; 18.0], et ce pour deux raisons : la première est que tous les patients inclus ont été suivis au moins 6 mois après l'instauration de leur immunothérapie, donc il n'y a pas d'individus censurés pour défaut de suivi, dans la mesure où les derniers patients étaient inclus le 31 juillet 2018 et la dernière actualisation des données a eu lieu mi-février 2019. La seconde raison est que la majorité des patients chez qui le traitement est encore en cours au bout de 6 mois ont au moins transitoirement un bénéfice clinique (stabilité, réponse) ou du moins une progression limitée sous traitement. Le résultat global reste qu'il y a 12.4% de toxicités sévères selon nos critères.

Ce risque de toxicité est comparable à la population générale des principaux essais cliniques de CPI(7) et reste bien inférieur aux toxicités des principales chimiothérapies lorsqu'elles ont été comparées dans des essais de phase de III (62)(96)(95). Le traitement par CPI reste donc relativement bien toléré chez les sujets âgés.

Le signal retrouvant une association entre efficacité en termes de taux de réponse ou de stabilisation de la maladie sous traitement et la poly-médication suggère que cet item gériatrique constitue un élément important à relever chez les patients âgés.

## **5) Conclusion :**

Les traitements par immunothérapie de type inhibiteur de point de contrôle immunitaire peuvent ainsi être envisagés pour tous les patients indépendamment de leur âge chronologique car ils semblent aussi bien tolérés et avec des taux de réponse comparables que lorsqu'ils sont utilisés chez des sujets plus jeunes. Il est nécessaire d'encourager l'inclusion de patients âgés dans les essais prospectifs, voire la réalisation d'essais spécifiquement dédiés aux sujets âgés pour optimiser la prise en charge onco-gériatrique de cette catégorie croissante des patients atteints de cancers.



Bordeaux, le 18/10/2018

### **Note d'information**

## **Evaluation de la tolérance de l'immunothérapie chez les patients âgés de plus de 70 ans**

**Coordonnateur : Dr Amaury Daste**

CHU de Bordeaux  
Hopital Saint André,  
Service d'Oncologie Médicale  
1 Rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux  
Tél.05 56 79 56 79

Madame, Monsieur,

Vous avez été, ou êtes traité(é) par immunothérapie au CHU de Bordeaux.

Par ce présent courrier, nous souhaiterions nous assurer de votre non opposition de participation à un travail visant à évaluer rétrospectivement la tolérance de ces traitements d'immunothérapie chez les patients âgés de plus de 70 ans. Le but est d'évaluer nos pratiques afin d'améliorer la prise en charge des patients de plus de 70 ans bénéficiant de ces traitements innovants.

Nous voulons, sauf opposition de votre part, recueillir dans votre dossier médical les informations médicales nécessaires à cette étude.

Cette étude n'entraîne aucune modification de votre prise en charge. Aucune intervention, examen complémentaire, ni même aucun appel ou questionnaire ne vous seront demandés. Vous êtes libre de refuser de participer à cette étude, sans en donner les raisons, et sans que le refus de participer ait une influence sur les soins et les relations avec l'équipe soignante.

Ces données feront l'objet d'un traitement informatisé dans des conditions de nature à garantir leur confidentialité par codage et ce, dans le strict respect du secret médical.

Cette étude sera déclarée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez vous opposer au traitement des données vous concernant. Dans ce cas, merci de nous retourner par courrier postal le formulaire d'opposition ci-joint.

Dr Amaury Daste  
Oncologue médical

## **Bibliographie :**

1. Population par sexe et groupe d'âges en 2019 | Insee [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
2. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
3. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>
4. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2000;36(14):1741-54.
5. Alkharabsheh O, Kannarkatt P, Kannarkatt J, Karapetyan L, Laird-Fick HS, Al-Janadi A. An overview of the toxicities of checkpoint inhibitors in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. sept 2018;9(5):451-8.
6. Daste A, Domblides C, Gross-goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. sept 2017;82:155-66.
7. Elias R, Morales J, Rehman Y, Khurshid H. Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults. *Curr Oncol Rep* [Internet]. août 2016 [cité 2 sept 2018];18(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-016-0534-9>
8. Herin et al. - 2018 - Immunotherapy phase I trials in patients Older tha.pdf.
9. Sofog [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://sofog.org/>
10. Les unités de coordination et antennes d'oncogériatrie - Oncogériatrie [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Les-unites-de-coordination-et-antennes-d-oncogeriatrie>
11. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2010;46(9):1502-13.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.
13. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. *Nutr Rev*. 27 avr 2009;54(1):S59-65.

14. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in Development of the Index of ADL. *The Gerontologist*. 1 mars 1970;10(1\_Part\_1):20-30.
15. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
16. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the « get-up and go » test. *Arch Phys Med Rehabil*. juin 1986;67(6):387-9.
17. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 29 déc 1988;319(26):1701-7.
18. Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing*. janv 2015;44(1):148-52.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-98.
20. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993;8(6):487-96.
21. Cowppli-Bony P, Fabrigoule C, Letenneur L, Ritchie K, Alperovitch A, Dartigues JF, et al. Le test des 5 mots : validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. /data/revues/00353787/01610012/1205/ [Internet]. 1 mars 2008 [cité 14 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/105194>
22. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983 1982;17(1):37-49.
23. Marc LG, Raue PJ, Bruce ML. Screening Performance of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) in a Diverse Elderly Home Care Population. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. nov 2008;16(11):914-21.
24. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *L'Encephale*. avr 1997;23(2):91-9.
25. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med*. 15 mars 2004;116(6):394-401.
26. Williams CM. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician*. 15 nov 2002;66(10):1917-24.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. janv 1987;40(5):373-83.
28. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating

Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.* févr 1995;43(2):130-7.

29. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ Can Med Assoc J.* 15 févr 1994;150(4):489-95.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2001;56(3):M146-156.
31. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl.* 2 mars 2013;381(9868):752-62.
32. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, éditeur. *PLoS ONE.* 11 déc 2014;9(12):e115060.
33. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2015;26(2):288-300.
34. Frailty as a Predictor | SIOG [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://siog.org/content/frailty-predictor>
35. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 1 juill 2012;118(13):3377-86.
36. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2012;30(15):1829-34.
37. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol.* sept 2011;29(25):3457-65.
38. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 10 juill 2016;34(20):2366-71.
39. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2018;36(22):2326-47.
40. Soubeyran P, Terret C, Bellera C, Bonnetain F, Jean OS, Galvin A, et al. Role of geriatric intervention in the treatment of older patients with cancer: rationale and design of a phase III multicenter trial. *BMC Cancer.* 01 2016;16(1):932.
41. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavalé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 17

sept 2011;378(9796):1079-88.

42. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncologist*. 2017;22(4):470-9.
43. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. *N Engl J Med*. 30 déc 1999;341(27):2061-7.
44. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of Elderly Patients in Clinical Trials for Cancer Drug Registration: A 7-Year Experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 15 nov 2004;22(22):4626-31.
45. Singh H, Kanapuru B, Smith C, Fashoyin-Aje LA, Myers A, Kim G, et al. FDA analysis of enrollment of older adults in clinical trials for cancer drug registration: A 10-year experience by the U.S. Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15\_suppl):10009-10009.
46. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2005;23(13):3112-24.
47. Townsley CA, Chan KK, Pond GR, Marquez C, Siu LL, Straus SE. Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials. *BMC Cancer*. 8 févr 2006;6:34.
48. Herin H, Aspeslagh S, Castanon E, Dyevre V, Marabelle A, Varga A, et al. Immunotherapy phase I trials in patients Older than 70 years with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. mai 2018;95:68-74.
49. Bretscher PA. A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 5 janv 1999;96(1):185-90.
50. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. nov 1995;3(5):541-7.
51. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4. *Science*. 10 nov 1995;270(5238):985-8.
52. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. août 1999;11(2):141-51.
53. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2 oct 2000;192(7):1027-34.
54. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 3 nov 2016;375(18):1767-78.

55. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
56. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol*. oct 2006;6(10):715-27.
57. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. nov 2002;3(11):991-8.
58. Allison JP, Hurwitz AA, Leach DR. Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T-cell responses. *Curr Opin Immunol*. oct 1995;7(5):682-6.
59. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science*. 22 mars 1996;271(5256):1734-6.
60. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
61. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
62. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
63. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. févr 2004;5(2):133-9.
64. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 7 juill 2007;370(9581):59-67.
65. Pawelec G, Lustgarten J, Ruby C, Gravekamp C. Impact of aging on cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. déc 2009;58(12):1907-8.
66. Geiger H, Van Zant G. The aging of lympho-hematopoietic stem cells. *Nat Immunol*. avr 2002;3(4):329-33.
67. French RA, Broussard SR, Meier WA, Minshall C, Arkins S, Zachary JF, et al. Age-associated loss of bone marrow hematopoietic cells is reversed by GH and accompanies thymic reconstitution. *Endocrinology*. févr 2002;143(2):690-9.
68. Miller JP, Allman D. The Decline in B Lymphopoiesis in Aged Mice Reflects Loss of Very Early B-Lineage Precursors. *J Immunol*. 1 sept 2003;171(5):2326-30.
69. Szabo P, Shen S, Telford W, Weksler ME. Impaired rearrangement of IgH V to DJ segments in bone marrow Pro-B cells from old mice. *Cell Immunol*. mars 2003;222(1):78-87.
70. Johnson KM, Owen K, Witte PL. Aging and developmental transitions in the B cell lineage. *Int Immunol*. nov 2002;14(11):1313-23.

71. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol.* 1980;29:287-330.
72. Immunological studies of aging. II. Loss of IgG and high avidity plaque-forming cells and increased suppressor cell activity in aging mice. [cité 8 mars 2019]; Disponible sur: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1019613049>
73. Zheng B, Han S, Takahashi Y, Kelsoe G. Immunosenescence and germinal center reaction. *Immunol Rev.* déc 1997;160:63-77.
74. Jamieson BD, Douek DC, Killian S, Hultin LE, Scripture-Adams DD, Giorgi JV, et al. Generation of functional thymocytes in the human adult. *Immunity.* mai 1999;10(5):569-75.
75. Effros RB, Cai Z, Linton P-J. CD8 T cells and aging. *Crit Rev Immunol.* 2003;23(1-2):45-64.
76. Linton PJ, Haynes L, Klinman NR, Swain SL. Antigen-independent changes in naive CD4 T cells with aging. *J Exp Med.* 1 nov 1996;184(5):1891-900.
77. Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Randall TD, Swain SL. CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 déc 2003;100(25):15053-8.
78. Po JLZ, Gardner EM, Anaraki F, Katsikis PD, Murasko DM. Age-associated decrease in virus-specific CD8+ T lymphocytes during primary influenza infection. *Mech Ageing Dev.* 30 avr 2002;123(8):1167-81.
79. Haynes L, Maue AC. Effects of aging on T cell function. *Curr Opin Immunol.* août 2009;21(4):414-7.
80. Leng Q, Bentwich Z, Borkow G. CTLA-4 upregulation during aging. *Mech Ageing Dev.* juill 2002;123(10):1419-21.
81. Canaday DH, Parker KE, Aung H, Chen H, Nunez-Medina D, Burant CJ. Age-dependent changes in the expression of regulatory cell surface ligands in activated human T-cells. *BMC Immunol.* 2013;14(1):45.
82. Manser AR, Uhrberg M. Age-related changes in natural killer cell repertoires: impact on NK cell function and immune surveillance. *Cancer Immunol Immunother CII.* avr 2016;65(4):417-26.
83. Lloberas J, Celada A. Effect of aging on macrophage function. *Exp Gerontol.* déc 2002;37(12):1325-31.
84. Chiarion Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Grimaldi AM, Maio M, Di Guardo L, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 4 avr 2014;33(1):30.
85. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv

2015;372(4):320-30.

86. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2015;16(4):375-84.

87. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet.* 21 oct 2017;390(10105):1853-62.

88. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma | NEJM [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504030>

89. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma | NEJM [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709684>

90. Friedman CF, Horvat TZ, Minehart J, Panageas K, Callahan MK, Chapman PB, et al. Efficacy and safety of checkpoint blockade for treatment of advanced melanoma (mel) in patients (pts) age 80 and older (80+). *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15\_suppl):10009-10009.

91. Ibrahim T, Mateus C, Baz M, Robert C. Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol Immunother.* oct 2018;67(10):1571-8.

92. Friedman CF, Wolchok JD. Checkpoint Inhibition and Melanoma: Considerations in Treating the Older Adult. *J Geriatr Oncol.* juill 2017;8(4):237-41.

93. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.

94. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 36, No 18\_suppl* [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18\\_suppl.LBA9000](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA9000)

95. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.

96. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.

97. Molinier O, Besse B, Barlesi F, Audigier-Valette C, Friard S, Monnet I, et al. IFCT 1502-CLINIVO : efficacité et tolérance du nivolumab et du traitement post-nivolumab dans le cancer

bronchique non à petites cellules au stade avancé. Une étude en vie réelle dans le cadre de l'ATU nivolumab 2015. *Rev Mal Respir.* janv 2018;35:A8.

98. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 9 avr 2016;387(10027):1540-50.

99. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 8 janv 2019;37(7):537-46.

100. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 juin 2017;376(25):2415-26.

101. Ravaud A, Negrier S, Lakdja F, Mercatello A, Cany L, Coronel B, et al. [Adverse effects of interleukin 2]. *Bull Cancer (Paris).* nov 1991;78(11):989-1005.

102. nous M de l'Urologie : C. Interleukine-2 et Interféron dans le cancer du rein métastatique. L'expérience du Groupe Français d'Immunothérapie [Internet]. 2018 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/interleukine-2-et-interferon-dans-le-cancer-du-rein-metastatique-lexperience-du>

103. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.

104. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 avr 2018;378(14):1277-90.

105. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 févr 2019;20(2):297-310.

106. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 2000;18(17):3068-77.

107. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2012;30(2):191-9.

108. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol [Internet].* [cité 27 mai

2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz127/5485243>

109. Powles T, Durán I, Heijden MS van der, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi UD, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 24 févr 2018;391(10122):748-57.

110. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-22.

111. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):51-64.

112. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 2016;34(26):3119-25.

113. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study - *The Lancet Oncology* [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30616-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30616-2/fulltext)

114. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 07 2017;389(10064):67-76.

115. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck | *NEJM* [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)

116. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):956-65.

117. Cohen EEW, Soulières D, Tourneau CL, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 12 janv 2019;393(10167):156-67.

118. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.

119. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and

Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol.* 21 mai 2012;30(21):2691-7.

120. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.

121. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 1 avr 2016;27(4):559-74.

122. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* mars 1992;41(3):237-48.

123. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2011;173(6):676-82.

124. Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer: IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS AND OLDER ADULTS. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 30 janv 2019 [cité 12 févr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.15750>



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**Introduction :** Les essais prospectifs disponibles d'immunothérapies par inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (CPI) n'ont inclus que peu de patients âgés.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective s'intéressait aux patients de plus de 70 ans traités par CPI (anti PD-1, PD-L1 et/ou CTLA-4) entre 2014 et 2018 au CLCC Bergonié et CHU de Bordeaux. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la prévalence des toxicités sévères, définies comme le décès toxique, l'arrêt définitif du traitement pour toxicité, la nécessité d'une hospitalisation pour mise en place d'une corticothérapie du fait d'une toxicité, et/ou l'instauration d'une corticothérapie à plus de 0,7mg/kg pour plus de 2 semaines. L'objectif secondaire consistait à rechercher des associations entre ces toxicités sévères, l'efficacité en terme de réponse et les paramètres d'intérêt.

**Résultats :** 194 patients ont été inclus, 139 étaient des hommes (71,6%) dont l'âge médian était de 75 ans. 24 patients soit 12,4% de l'effectif (IC95 7-17%) ont présenté une toxicité grave imputable au traitement. Un indice de masse corporelle inférieur à 21 était associé à un sur risque de toxicité sévère (HR 2,5 [1,1-5,8] p=0,03). Le taux de réponse objective était de 27,8% sans paramètre statistiquement associé. Il existait en association entre réponse ou stabilisation et le bon performans status (0 ou 1) (OR=0,37 IC95% [0,19-0,73] p=0,004) ainsi que la prise de moins de 3 médicaments par jour (HR=0,48 IC95% [0,27-0,88] p=0,02). Pour les 116 patients atteints de carcinomes bronchiques l'IMC inférieur à 21 était également associé à une sur-toxicité (HR 0,283 p=0,02) et la poly-médication était associée à une moins bonne réponse objective aux CPI (p=0,04).

**Conclusion :** Les prescriptions de CPI sont envisageables chez les sujets âgés en termes de toxicité et d'efficacité au vu de ces données. Il faut encourager l'inclusion de patients âgés dans les essais prospectifs et la réalisation d'essais onco-gériatriques.

**Introduction:** Checkpoint Inhibitors (CPI) have greatly modified the management of many advanced cancers. There is no specific prospective trial published with these treatments on an elderly population.

**Methods:** This retrospective study focuses on patients over 70 years old treated with CPI (anti-PD-1, anti PD-L1 anti CTLA-4) between 2014 and 2018 in Bordeaux (CLCC Bergonié or CHU de Bordeaux). The primary objective was to evaluate the prevalence of severe toxicities, defined as toxic death, definitive discontinuation of the treatment for toxicity, hospitalization requirement for the implementation of corticosteroid therapy because of a toxicity, and / or initiation of corticosteroid therapy above 0.7 mg / kg for more than 2 weeks. The secondary objective was to retrieve associations between these severe toxicities, efficacy define by disease response and parameters of interest.

**Results:** 194 patients were included, 139 were men (71.6%) with a median age of 75 years. Twenty-four patients, 12.4% of the total (IC95 7-17%) had serious adverse event. A body mass index below 21 was associated with a higher risk of severe toxicity (HR 2.5 [1.1-5.8] p = 0.03). The objective response rate was 27.8% with no statistically associated parameter. There was an association between response or stabilization and the good performans status (0 or 1) (OR = 0.37 CI95% [0.19-0.73] p = 0.004) and the intake of less than 3 drugs per day (HR = 0.48 CI95% [0.27-0.88] p = 0.02). For 116 patients with bronchial carcinomas, BMI <21 was also associated with over-toxicity (HR 0.283 p = 0.02) and poly-medication was associated with poorer objective response to CPI (p = 0.04).

**Conclusion:** Our study shows that CPI treatments can be considered irrespective of patients chronological age. The inclusion of elderly patients in prospective trials and the development of specific oncogeriatric trials should be encouraged.