



HAL
open science

Évaluation des toxicités de grade 3-4 induites par les immunothérapies : étude rétrospective dans un centre de lutte contre le cancer

Aminata Cissé

► **To cite this version:**

Aminata Cissé. Évaluation des toxicités de grade 3-4 induites par les immunothérapies : étude rétrospective dans un centre de lutte contre le cancer. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02964331

HAL Id: dumas-02964331

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02964331>

Submitted on 12 Oct 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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE-PRACTIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 24 Septembre 2020

Par Mme Cissé Aminata
Né(e) le 21 Septembre 1991

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :
**EVALUATION DES TOXICITES DE GRADE 3-4 INDUITES
PAR LES IMMUNOTHERAPIES : ETUDE RETROSPECTIVE
DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Patrice Vanelle

Membres : Madame le Docteur Emmanuelle Fougereau (*directrice de thèse*)

Madame le Docteur Anne Madrozsyk

Monsieur le Professeur Alexandre Evrard



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BEROCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A mon président du jury,

Monsieur le Professeur Patrice Vanelle. Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie pour l'enseignement et les conseils que vous m'avez apportés tout au long de mes études.

A ma directrice de thèse,

Madame Emmanuelle Fougereau. Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse. Merci pour vos conseils et pour le temps conséquent passé sur cette thèse.

Aux membres de mon jury,

Madame Anne Madroszyk. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Un grand merci pour votre encadrement et votre aide.

A Monsieur Alexandre Evrard. Vous me faites un privilège en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

A ma famille,

Merci maman, papa pour votre énorme soutien tout au long de ces années d'études. Vous m'avez toujours soutenue moralement et encouragé à aller le plus loin possible. Sans vous rien de cela n'aurait été possible. Je vous aime très fort.

A mon fils, mon coeur. Je m'excuse profondément de toutes mes absences à répétitions pour la préparation de cette thèse. Et un immense merci pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

A mon cher et tendre époux. Un grand merci pour ta patience et ton soutien. Ces années d'études ont été longues et parfois difficiles mais tu as toujours été présent.

A mes frères et sœurs, un grand merci pour votre soutien tout au long de mon parcours.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES ABREVIATIONS	18
I. PREMIERE PARTIE : LES IMMUNOTHERAPIES ET LEURS TOXICITES	21
I.1 Introduction générale	21
I.2 Les principes généraux de l'immunothérapie des cancers	22
I.3 Les points de contrôle du système immunitaire	23
I.3.1 Le récepteur PD1	23
I.3.2 Les ligands PDL1 et PDL2	24
I.3.3 L'interaction entre le PD1 et ses ligands	24
I.3.4 Le CTLA4	25
I.3.5 Application des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire en cancérologie	27
I.4 Les molécules d'immunothérapie	29
I.5 Prix et commercialisation des immunothérapies	31
I.6 Le traitement du Mélanome	33
I.6.1 L'Ipilimumab dans le mélanome	33
I.6.2 Le Nivolumab dans le mélanome	35
I.6.3 Le Pembrolizumab dans le mélanome	38
I.7 Le traitement du cancer pulmonaire	41
I.7.1 Le Nivolumab dans le cancer pulmonaire	41
I.7.2 Le Pembrolizumab dans le cancer pulmonaire	43
I.7.3 L'Atezolizumab dans le cancer pulmonaire	47
I.7.4 Le Durvalumab dans le cancer pulmonaire	49
I.7.5 Place des anti PD1 et anti PDL1 dans la stratégie thérapeutique du CBNPC	51
I.8 Le traitement du carcinome rénal	53
I.8.1 Le Nivolumab dans le carcinome rénal	53
I.8.2 Le Pembrolizumab dans le carcinome rénal	55
I.8.3 L'Avelumab dans le carcinome rénal	57
I.9 Lymphome Hodgkin	58

I.9.1	Le Nivolumab dans la maladie de Hodgkin	59
I.9.2	Le Pembrolizumab dans la maladie de Hodgkin	60
I.10	Cancer épidermoïde tête et cou	61
I.10.1	Le Nivolumab dans le cancer épidermoïde tête et cou	62
I.10.2	Le Pembrolizumab dans le cancer épidermoïde tête et cou	63
I.11	Cancer urothélial	65
I.11.1	Le Nivolumab dans le carcinome urothélial	65
I.11.2	Le Pembrolizumab dans le carcinome urothélial	66
I.11.3	L’Atezolizumab dans le carcinome urothélial	67
I.12	L’Avelumab dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel	68
I.13	Les posologies	70
I.13.1	Ipilimumab en monothérapie	72
I.13.2	Nivolumab et Pembrolizumab	72
I.13.3	Association d’immunothérapie	74
I.13.4	Atezolizumab	75
I.13.5	Durvalumab	76
I.14	Les toxicités des immunothérapies	77
I.14.1	Mécanisme de la toxicité	77
I.14.2	Les colites	78
I.14.3	Les hépatites	79
I.14.4	Les pneumopathies	81
I.14.5	Les toxicités cutanées	86
I.14.6	Les toxicités rénales	90
I.14.7	Les toxicités cardiaques	94
I.14.8	Les toxicités neurologiques	95
I.14.9	Les troubles endocriniens	97
I.15	Réseau de prise en charge des patients	100
II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR L’EVALUATION DES TOXICITES DE GRADE 3-4 INDUITES PAR LES IMMUNOTHERAPIES		102
II.1	Contexte et objectif de l’étude	102
II.2	Méthodes	102
II.2.1	Patients	102
II.2.2	Recueil de données	103
II.2.3	Extraction des données sources	103

II.2.4	Comparaison aux RCP :	109
II.2.5	Analyses statistiques	110
II.3	Résultats	111
II.3.1	Processus d'extraction des données patient	111
II.3.2	Caractéristiques de la population totale	112
II.3.3	Caractéristiques générales de la population ayant présenté des toxicités de grade 3-4 sous immunothérapie	113
II.3.4	Les molécules	117
II.3.5	Les indications et lignes précédentes de traitement	117
II.3.6	Les doses et variations de doses d'immunothérapie	119
II.3.7	Toxicités	123
II.3.8	Durées et délais médians des effets indésirables du Nivolumab et Pembrolizumab	130
II.3.9	Toxicités ayant nécessité une hospitalisation et/ou un passage en réanimation	133
II.3.10	Suspensions de traitement et/ou arrêts définitifs de l'immunothérapie	137
II.3.10.1	Durées moyennes des suspensions et grade des toxicités à la reprise de l'immunothérapie	138
II.3.10.2	Analyse des arrêts définitifs	139
II.3.10.3	Poursuite de l'immunothérapie	141
II.3.11	Toxicités des associations d'immunothérapies	141
II.3.12	Prise en charge médicamenteuse des toxicités	142
II.3.12.1	La corticothérapie	142
II.3.12.2	Autres immunosuppresseurs	145
II.3.13	Influence des comorbidités sur l'apparition des toxicités	145
II.3.14	Comparaison aux RCP :	148
II.3.14.1	Comparaison des toxicités de grade 3-4 entre le groupe IPC et les groupes RCP	148
II.3.14.2	Comparaison des délais et durées des EI entre le groupe IPC et les groupes RCP	153
II.3.14.3	Comparaison des toxicités responsables des arrêts définitifs	156
II.3.14.4	Comparaison des toxicités ayant nécessité une corticothérapie	157
II.4	Discussion	158
II.4.1	Influence des variations de doses sur les toxicités	158
II.4.2	Délais et durées des EI du Nivolumab et Pembrolizumab	159
II.4.3	Les hospitalisations	160
II.4.4	Suspensions et arrêts définitifs de l'immunothérapie	161
II.4.5	Association d'immunothérapie	162
II.4.6	Influence des comorbidités sur les toxicités	163
II.4.7	Comparaison aux RCP du Nivolumab et du Pembrolizumab	163
II.4.7.1	Comparaison des toxicités de grade 3-4	164

II.4.7.2	Comparaison des délais médians de survenue et de résolution des effets indésirables	165
II.4.7.3	Comparaison des arrêts définitifs de l'immunothérapie	166
II.4.7.4	Comparaison des toxicités ayant nécessité une corticothérapie	166
II.4.8	Conclusion	167
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		168
ANNEXES		178

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voie de signalisation du PD1 dans les lymphocytes	25
Figure 2 : Processus d'externalisation du CTLA4	26
Figure 3 : Les points de blocage immunitaire	28
Figure 4: Classification des pneumopathies immuno-induites.....	84
Figure 5: Réseau Immunotox	100
Figure 6: Proportion de patients retrouvés dans plusieurs sources différentes.....	108
Figure 7: Processus d'extraction.....	111
Figure 8 : Répartition de la population totale en fonction des indications	113
Figure 9: Répartition des patients ayant subi une variation de dose de Nivolumab au cours de l'étude	122
Figure 10: Proportion d'EI de grade 3-4 chez les patients passés aux doses fixes de Nivolumab	122
Figure 11: Répartition générale des toxicités de grade 3-4 (toutes molécules confondues)	124
Figure 12: Répartition des toxicités de grade 3-4 induites par le Nivolumab en monothérapie.....	125
Figure 13: Répartition des toxicités de grade 3-4 induites par le Pembrolizumab	126
Figure 14: Toxicités de grade 3-4 ayant entraîné une hospitalisation	134
Figure 15: Molécules ayant induit une hospitalisation liée à un effet indésirable de grade 3-4.....	135
Figure 16 : Toxicités de grade 3-4 ayant entraîné des suspensions et arrêts définitifs de traitement..	137
Figure 17: Durées moyennes de suspension de l'immunothérapie en fonction des toxicités de grade 3-4	138
Figure 18: Toxicités de grade 3-4 ayant nécessité une corticothérapie par voie intraveineuse.....	143
Figure 19: Toxicités de grade 3-4 ayant nécessité une corticothérapie per os	144

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Récapitulatif des anti PD1/anti PDL1/anti CTLA4 approuvés par l'ANSM	30
Tableau 2: Récapitulatif du coût de traitement par immunothérapies	32
Tableau 3: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Ipilimumab dans le mélanome)	34
Tableau 4: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le mélanome)	36
Tableau 5: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le mélanome)	39
Tableau 6: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le CBNPC)	43
Tableau 7: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le CBNPC)	45
Tableau 8: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Atezolizumab dans le CBNPC)	47
Tableau 9: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Durvalumab dans le CBNPC)	50
Tableau 10: Récapitulatif des indications en fonction de l'expression de PD-L1	52
Tableau 11: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le carcinome rénal)	54
Tableau 12: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le carcinome rénal)	56
Tableau 13: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le lymphome de Hodgkin)	59
Tableau 14: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le lymphome de Hodgkin)	60
Tableau 15: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le cancer épidermoïde tête et cou)	62
Tableau 16: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le cancer urothélial)	66
Tableau 17: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Avelumab dans le CCM)	69
Tableau 18: Posologies des immunothérapies	71
Tableau 19: Nouvelles posologies du Nivolumab	72
Tableau 20: Posologie de l'association Nivolumab-Ipilimumab	74

Tableau 21: Les grades de la toxicité pulmonaire	82
Tableau 22: Les grades de la toxicité cutanée	87
Tableau 23: Diagnostic différentiel de la toxicité rénale.....	91
Tableau 24: Les grades de la toxicité rénale	91
Tableau 25: Les grades de la toxicité endocrinienne.....	98
Tableau 26: Diagnostic différentiel des hyperthyroïdies.....	99
Tableau 27: Récapitulatif des sources utilisées et du nombre de patients identifiés par source.....	108
Tableau 28 : Répartition des patients ayant présenté des toxicités de grade 3-4 sous immunothérapie en fonction des différentes sources d'extractions	112
Tableau 29: Répartition de la population totale en fonction des molécules	112
Tableau 30: Caractéristiques générales de la population ayant présenté des toxicités de grade 3-4...	116
Tableau 31: Répartition des patients ayant développé des toxicités de grade 3-4 en fonction des molécules.....	117
Tableau 32 : Répartition des indications et des lignes antérieures de traitement chez les patients ayant développé des toxicités de grade 3-4.....	118
Tableau 33 : Posologies relevées au moment des effets indésirables de grade 3-4.....	119
Tableau 34: Détail du poids des patients passés aux doses fixes de Pembrolizumab	120
Tableau 35 : Détail du poids des patients passés aux doses fixes de Nivolumab.....	121
Tableau 36: Délais d'apparition des toxicités de grade 3-4 chez les patients passés aux doses fixes de Nivolumab.....	123
Tableau 37 : Toxicités de grade 3-4 induites par les immunothérapies.....	128
Tableau 38: Patients ayant présenté plusieurs effets indésirables de grade 3-4 au cours de l'étude ...	129
Tableau 39: Durées et délais médians de survenue des effets indésirables de grade 3-4 du Nivolumab et Pembrolizumab.....	132
Tableau 40: Durées médianes d'hospitalisation en fonction du type de toxicité de grade 3-4.....	136
Tableau 41: Les grades à la reprise de l'immunothérapie après suspension	138
Tableau 42: Analyse des arrêts définitifs	140
Tableau 43: Patients dont la toxicité de grade 3-4 n'a pas nécessité de suspension ni d'arrêt de l'immunothérapie	141
Tableau 44: Effets indésirables de grade 3-4 causés par les associations d'immunothérapies	142
Tableau 45: Posologies de la corticothérapie IV en fonction des toxicités	143
Tableau 46: Posologies moyennes initiales en corticoïdes per os en fonction des toxicités	145
Tableau 47: Principaux antécédents des patients ayant présenté des toxicités de grade 3-4.....	146
Tableau 48: Corrélations entre antécédent et toxicité de grade 3-4	146

Tableau 49: Comparaison des toxicités de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Nivolumab)	151
Tableau 50: Comparaison des toxicités de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Pembrolizumab)	152
Tableau 51: Comparaison des délais et durées des EI de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Nivolumab)	153
Tableau 52: Comparaison des délais et durées des EI de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Pembrolizumab)	155
Tableau 53: Comparaison des toxicités de grade 3-4 ayant entraîné un arrêt définitif de traitement	156
Tableau 54: Comparaison des toxicités de grade 3-4 ayant nécessité de fortes doses de corticoïdes	157

LISTE DES ABREVIATIONS

FDA	Food Drug Administration
CTLA4	Antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques
TLR	Toll Like Récepteur
PD1	Programmed Death 1
PDL1	Programmed Death ligand 1
BCR	B Cell Receptor
TCR	T Cell Receptor
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
NK	Natural Killer
SFIg	Super Famille des Immunoglobulines
IG	Immunoglobuline
ITIM	Immunoreceptor Tyrosine based Inhibition Motif
ITSM	Immureceptor Tyrosine based Switch Motif
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
SHP1	Domain-Containing Tyrosine Phosphatase 1
SHP2	Domain-Containing Tyrosine Phosphatase 2
PP2A	Serine Threonine Protein Phosphatase 2A
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
Treg	Lymphocyte T Régulateur
IFN gamma	Interféron gamma
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CT	Commission de Transparence
HAS	Haute Autorité de Santé
SMR	Service Médical Rendu
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé

LISTE DES ABREVIATIONS

T2A	Tarifcation à l'Activité
EI	Effet indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
RCP	Résumé des Caractéristiques des Produits
SSP	Survie Sans Progression
SG	Survie Globale
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ROS 1	Proto-Onco Tyrosine Protein Kinase ROS 1
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
GCSH	Greffe de Cellules Souches Hématopoiétiques
CSH	Cellules Souches Hématopoiétiques
BV	Brentuximab Vedotin
5 FU	5 Fluorouracile
CCM	Carcinome à Cellules de Merkel
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
ICI	Inhibiteurs des points de Contrôle Immunitaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ASAT	Aspartate AminoTransferase
ALAT	Alanine AminoTransferase
TNF alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
Teff	Lymphocyte T effecteur
BPCO	Broncho-Pneumopathie Obstructive
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
ESMO	European Society of Medical Oncology

LISTE DES ABREVIATIONS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
NFS	Numération Formule Sanguine
DRESS	Drugs Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ELISA	Enzyme Linked Immuno Assay
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
GN	Glomérulonéphrite
IPC	Institut Paoli Calmettes
HTA	Hypertension Artérielle
DNID	Diabète Non Insulinodépendant
DID	Diabète Insulinodépendant
AOMI	Artériopathie Oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident Vasculaire Cérébral

I. PREMIERE PARTIE : LES IMMUNOTHERAPIES ET LEURS TOXICITES

I.1 Introduction générale

L'immunothérapie des cancers est un concept théorique qui a toujours existé sans application clinique pratique jusqu'à récemment. En effet, l'année 2011 est une date pivot de l'immunothérapie ; tout d'abord la FDA (Food Drug Administration) approuve le premier vaccin thérapeutique basé sur les cellules dendritiques dans le traitement des cancers prostatiques métastatiques, indolents et hormono-résistants. Puis au cours de la même la FDA suivie par l'Agence Médicale Européenne, approuvent la mise sur le marché de la 1^{ère} molécule d'immunothérapie ; l'Ipilimumab (anti CTLA4, Antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques) dans le traitement du mélanome. Et en Octobre 2011, le prix Nobel de Physiologie et de Médecine est décerné à trois scientifiques ayant découvert le rôle et les ligands des récepteurs Toll-Like (TLR) et leurs applications en oncologie.

Ces récentes découvertes démontrent le pouvoir majeur des mécanismes d'immunosuppression sur la croissance tumorale. Dans ce contexte, le développement de nouvelles molécules d'immunothérapie est en pleine expansion. Actuellement plusieurs molécules sont disponibles sur le marché dans le traitement de différents cancers (mélanome, cancer bronchique, cancer urothélial, cancer rénal, etc.).

A côté de ce succès thérapeutique sans précédent des immunothérapies, ces molécules présentent un profil de toxicité spécifique et différent des anticancéreux conventionnels. Les spécialistes sont donc face à de nouvelles toxicités qui nécessitent une prise en charge particulièrement attentive.

L'objectif de ce travail, est de décrire le profil de toxicité de ces molécules et plus précisément les toxicités graves qu'elles peuvent engendrer et de les comparer aux toxicités mentionnées dans les RCP (Résumé des Caractéristiques des Produits). Pour cela nous avons mis en place une étude rétrospective à l'Institut Paoli Calmettes de Marseille sur l'évaluation des toxicités de grade 3-4 induites par les immunothérapies de janvier 2017 à Septembre 2019.

Dans une première partie nous allons décrire les principes de l'immunothérapie anti-cancéreuse, nous allons présenter les différentes molécules autorisées par les autorités de santé et décrire les principales toxicités.

Dans une deuxième partie nous allons exposer et analyser les résultats de notre étude rétrospective.

I.2 Les principes généraux de l'immunothérapie des cancers

L'immunothérapie des cancers a pour objectif le rétablissement d'une réponse immunitaire antitumorale.

La capacité du système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales est une notion évoquée depuis le début du 20^{ème} siècle¹.

Le principe d'immuno-surveillance des cancers a été découvert à la fin des années 60. Ce concept reposait initialement sur des données expérimentales montrant la possibilité d'immuniser des souris contre des cellules tumorales.

L'immuno-surveillance antitumorale repose essentiellement sur l'immunité adaptative (les lymphocytes T reconnaissent de façon spécifique les antigènes tumoraux). Le rôle de l'immunité adaptative a été mis en évidence chez les souris ayant une déficience des gènes RAG1 ou RAG2 (gènes nécessaires à la recombinaison des récepteurs lymphocytaires BCR [B Cell Receptor] et TCR [T Cell Receptor]). Celles-ci ont développé des cancers chimio-induits par rapport aux souris immunocompétentes.

Les arguments en faveur d'une immuno-surveillance antitumorale chez l'homme reposent notamment sur l'augmentation de l'incidence des cancers chez les personnes immunodéprimées ainsi que l'infiltration des tumeurs par les cellules immunitaires. Il est également décrit que dans certaines tumeurs (mélanome, cancer de l'ovaire et adénocarcinomes colorectaux), l'infiltration tumorale par les lymphocytes T est liée à une survie prolongée des patients².

Plus tard, ce concept d'immuno-surveillance est complété par des travaux, il apparaît alors la théorie de « l'immuno-editing » ou « théorie des trois E »³.

Cette théorie décrit les conditions de la progression tumorale :

- « Elimination » : c'est la 1^{ère} phase, qui correspond à l'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire.
- « Equilibre » : c'est la 2^{ème} phase qui est définie par l'instauration d'un équilibre entre le renouvellement des cellules tumorales et leur destruction. Les cellules tumorales acquièrent la capacité d'échapper au système immunitaire.
- « Echappement » : c'est la 3^{ème} phase, les cellules cancéreuses échappent totalement au système immunitaire et prolifèrent.

La réponse immunitaire antitumorale est déclenchée par la reconnaissance spécifique du TCR (récepteur membranaire caractéristique des lymphocytes T) d'un antigène tumoral lié au CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) ainsi qu'une costimulation.

D'une manière générale, la réponse immunitaire est en permanence régulée par des co-sigaux activateurs et inhibiteurs qui sont représentés par les points de contrôle du système immunitaire. Ils permettent de contenir la durée et l'intensité des réponses immunitaires, les plus étudiés sont le PD1 et CTLA4.

I.3 Les points de contrôle du système immunitaire

I.3.1 Le récepteur PD1

Le PD1 (Programmed Death 1 ou CD 279) est une molécule co-inhibitrice du système immunitaire. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire de type 1 isolé pour la 1^{ère} fois en 1992 sur des cellules T de souris. A l'époque, son analyse génétique a permis de mettre en évidence son implication dans la mort cellulaire programmée⁴.

Depuis, les recherches se sont multipliées au sujet du récepteur PD1, ce qui a permis de définir sa structure de manière plus précise et de mieux comprendre son mécanisme d'action.

Il s'agit d'un récepteur transmembranaire essentiellement exprimé à la surface des lymphocytes activés y compris des lymphocytes T CD4+, CD8+ et des lymphocytes Natural Killer (NK). On le trouve également à la surface des lymphocytes B, des monocytes activés, des cellules dendritiques⁵ et des cellules de Langerhans⁶.

Sa structure se compose d'un domaine extracellulaire de type variable (appartenant à la superfamille des immunoglobulines, SFIg), un domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique⁷. Le domaine cytoplasmique est composé d'un motif ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine based Inhibition Motif*) ainsi que d'un motif ITSM (*Immunoreceptor Tyrosine based Switch Motif*).⁸

I.3.2 Les ligands PDL1 et PDL2

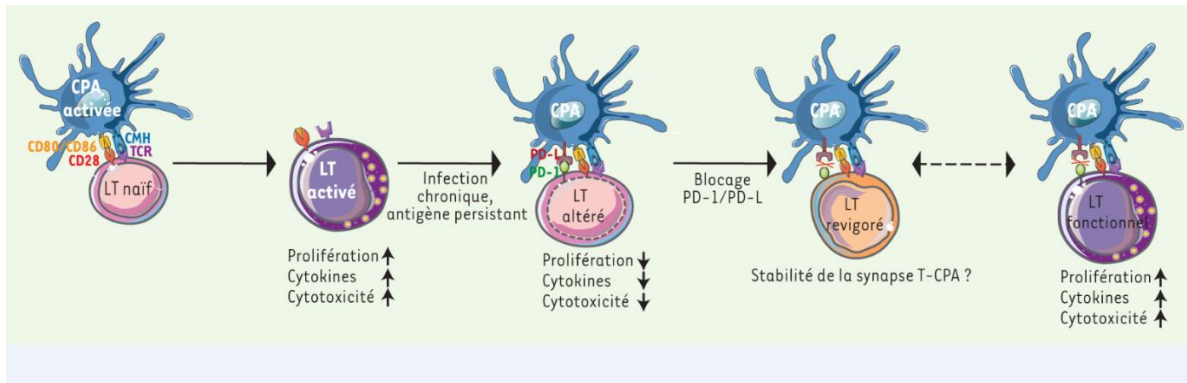
Les ligands du PD1 sont le PDL1 (B7-1H) et PDL2 (B7-DC). Le PDL1 (Programme Death Ligand 1) a été identifié pour la 1^{ère} fois en 1999 du fait de sa similarité aux molécules de la superfamille B7^{9 10}. Il est exprimé de manière constitutive sur les cellules T et B, les macrophages et les cellules dendritiques. L'ARNm (Acide Ribonucléique messenger) du PDL1 a également été détecté dans une variété de tissus non hématopoïétiques, y compris dans le cœur, les poumons et le placenta. Le PDL1 est exprimé dans de nombreux cancers comme dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les cancers du nasopharynx, le cancer urothélial, le carcinome gastrique et le cancer à cellules rénales. Les tumeurs exprimant le PDL1 rendent les lymphocytes T cytotoxiques inactifs du fait de leur interaction avec le récepteur PD1.

Le PDL2 (Programmed Death Ligand 2) a été découvert plus tard, en 2001. L'expression de PDL2 est plus restreinte : on le retrouve sur les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques activées, les macrophages et les lymphocytes B. L'expression de L'ARNm du PDL2 dans les tissus normaux et dans les tissus tumoraux est plus restreinte que celle du PDL1¹¹, ce qui en fait pour le moment une cible moins convoitée par l'immunothérapie anticancéreuse^{12 13}. De plus son mécanisme d'action n'est pas encore tout à fait élucidé.

I.3.3 L'interaction entre le PD1 et ses ligands

Après reconnaissance du ligand, le récepteur PD1 est phosphorylé sur son résidu tyrosine appelé ITSM. La phosphorylation de ce résidu entraîne une cascade de signalisation dont le recrutement de tyrosines phosphatases SHP1-SHP2 (Domain-Containing Tyrosine Phosphatase 1 et 2) qui déphosphorylent des molécules effectrices (CD3, ZAP7 et PKC θ) impliquées dans

des voies de signalisation du récepteur^{14 15}. Il en résulte une inhibition des lymphocytes T ; l'interaction PD1-PDL1 est une voie de régulation négative des lymphocytes T.



*Figure 1 : Voie de signalisation du PD1 dans les lymphocytes*¹⁶

Dans les conditions physiologiques, cette interaction PD1-PDL1 permet de maintenir la tolérance au soi pour éviter des réactions auto-immunes^{17 18}. Le CTLA4 et le PD1 jouent un rôle important dans le maintien de cette tolérance immunitaire centrale et périphérique.

Des études ont démontré que les souris déficientes en récepteurs PD1 semblent initialement saines, mais développent avec l'âge des maladies auto-immunes telles que la glomérulonéphrite proliférative de type lupus, de l'arthrite ainsi qu'une inflammation exacerbée lors des infections^{19 20}.

I.3.4 Le CTLA4

Le gène du CTLA-4 a été identifié pour la 1^{ère} fois en 1987²¹.

Le CTLA-4 (ou CD152) est une glycoprotéine transmembranaire essentiellement exprimée à la surface des cellules T (CD4+, CD8+, Treg et Natural Killer) et appartenant à la superfamille B7 et CD28.

C'est un régulateur majeur des lymphocytes T, son mécanisme d'action repose sur un phénomène de compétition avec la molécule co-stimulatrice CD28 :

Le CTLA4 possède les mêmes ligands (CD80 et CD86) que le CD28, cela contrecarre l'effet activateur de ce dernier et inhibe les lymphocytes T effecteurs.

Dans les lymphocytes T au repos Le CTLA4 est intracytoplasmique ; il apparaît à la surface des lymphocytes T après leur activation par des CPA et par des molécules de co-stimulation telle que le CD28. L'activation du TCR induit l'expression du CTLA4 ainsi que l'exocytose de vésicules contenant du CTLA4, permettant ainsi l'augmentation de son expression à la surface des lymphocytes T. Le CTLA4 est capable alors de se lier de façon compétitive aux CD80/CD86 par rapport au CD28. Après la liaison aux ligands, le motif cytoplasmique (YVKM) du CTLA4 s'associe à la tyrosine phosphatase SHP2 (*domain-containing tyrosine phosphatase 2*) et au PP2A (*serine/threonine protein phosphatase 2A*). SHP2 et PP2A inhibent la signalisation du TCR en déphosphorylant le complexe TCR-CD3 et ZAP70, entraînant ainsi la mort cellulaire^{22 23} (figure 2).

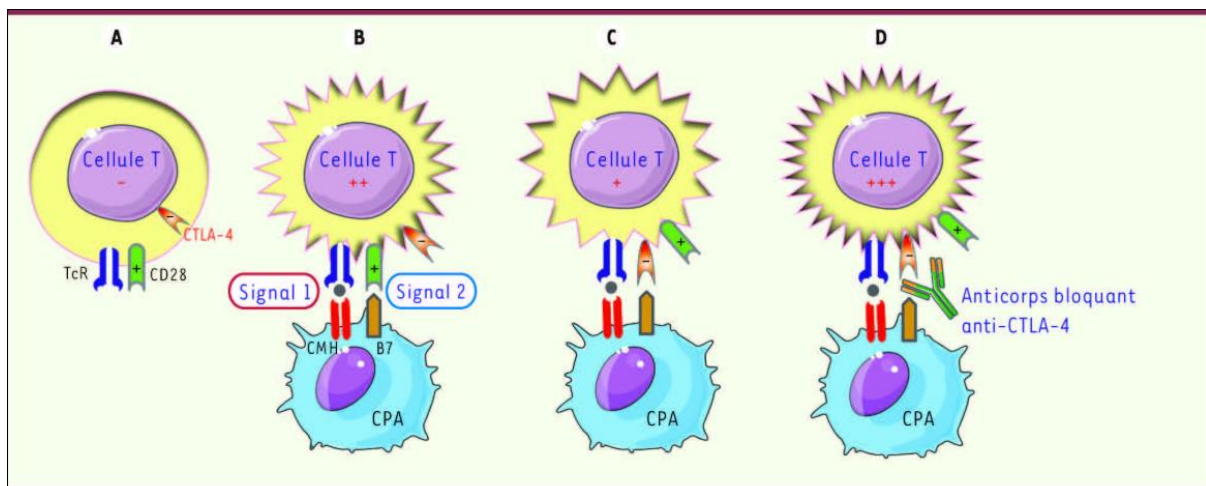


Figure 2 : Processus d'externalisation du CTLA4²⁴

Le CTLA4 joue un rôle crucial dans la tolérance immunitaire²⁵. Certaines études montrent que des souris rendues déficientes en CTLA4 ont développé des maladies lymphoprolifératives avec infiltration lymphocytaire multi-organique et destruction tissulaire, des myocardites et des pancréatites particulièrement sévères²⁶.

I.3.5 Application des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire en cancérologie

Certaines tumeurs sont capables de détourner les points de contrôle du système immunitaire à leurs avantages.

En effet, Il existe deux principaux mécanismes de régulation des rétrocontrôles inhibiteurs par les cellules tumorales : la résistance immunitaire innée et la résistance immunitaire adaptative. La cellule cancéreuse peut exprimer à sa surface des ligands des rétrocontrôles inhibiteurs soit de façon constitutive via l'activation d'une voie de signalisation oncogénétique (résistance immunitaire innée), soit en réponse à des signaux inflammatoires (IFN gamma) présent dans l'environnement tumoral du fait de la réponse immunitaire antitumorale (résistance immunitaire adaptative). Ces mécanismes ont été particulièrement mis en évidence pour le PDL1^{27 28}.

De plus, la surexpression de ces ligands à la surface des cellules tumorales est souvent associée à des cancers plus agressifs et de mauvais pronostic²⁹.

La connaissance de ces mécanismes a permis le développement de nombreuses stratégies d'immunothérapies antitumorales : utilisation de peptides et de protéines, utilisation de cellules dendritiques, utilisation d'outils génétiques et l'utilisation d'anticorps.

L'approche thérapeutique qui a profondément modifié le traitement du cancer repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Ces anticorps peuvent être dirigés contre des antigènes tumoraux, contre des récepteurs ou des ligands exprimés par les cellules tumorales.

Les mécanismes expliquant les effets anticancéreux des anticorps monoclonaux sont très variés et peuvent être classés entre des effets cytotoxiques directs et des effets cytotoxiques impliquant une participation du système immunitaire.

Récemment une nouvelle catégorie d'anticorps a été utilisée avec un succès thérapeutique : il s'agit d'anticorps monoclonaux capables d'agir sur les points de contrôle du système immunitaire ; ils restaurent ainsi l'activation des lymphocytes T.

Le premier anticorps à avoir obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est un anti-CTLA4 (Ipilimumab), il bloque la voie de signalisation du CTLA4, prolonge l'activation lymphocytaire T et la capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire antitumorale³⁰.

D'autres anticorps bloquant des points de contrôle du système immunitaire ont été développés : c'est le cas des anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) et anti-PDL1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab). La voie de signalisation PD1-PDL1 constitue le mécanisme principal de résistance immunitaire tumorale dans les tissus périphériques.

Le ciblage de l'interaction PD1-PDL1 et du CTLA4 est un moyen de maintenir les fonctions effectrices des cellules T et de restaurer une activité antitumorale dans de nombreux cancers (mélanome, CBNPC, cancer rénal, cancer urothélial, lymphome de Hodgkin classique).

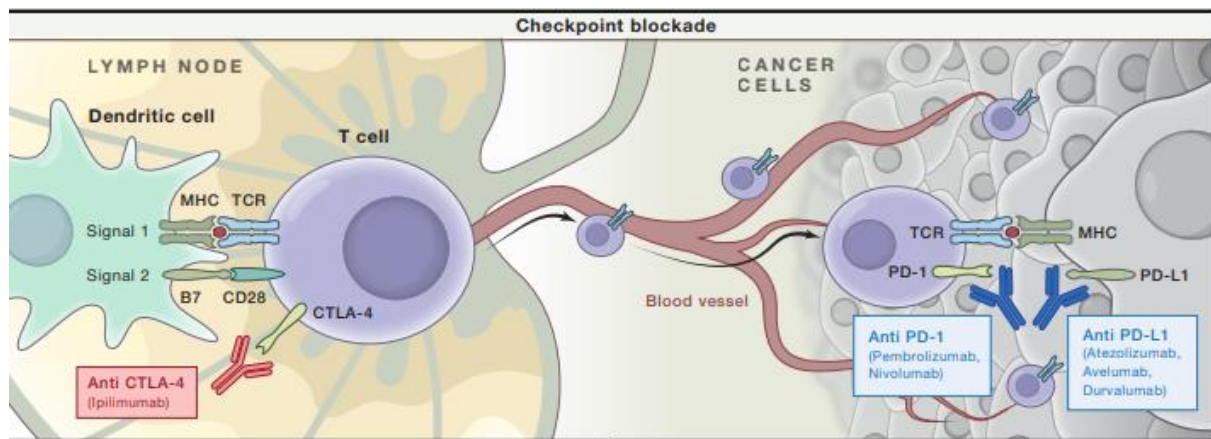


Figure 3 : Les points de blocage immunitaire ³¹

Le succès récent des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire a renouvelé l'intérêt pour les immunothérapies et notamment pour les combiner aux chimiothérapies permettant une activité clinique additive ou synergique³². En effet, dans certains cancers métastatiques évolués, une association aux chimiothérapies est nécessaire pour un meilleur contrôle de la maladie. La chimiothérapie anticancéreuse a toujours été considérée comme immunosuppressive ; il est désormais admis que certaines chimiothérapies peuvent augmenter l'immunité antitumorale en induisant la mort cellulaire immunogène dans le cadre de leurs effets thérapeutiques prévus et en perturbant les stratégies utilisées par les tumeurs pour échapper à la reconnaissance immunitaire.

Les indications des immunothérapies évoluent parallèlement aux études cliniques ; elles sont de plus en plus utilisées en association : thérapies combinées d'immunothérapies, ou en association aux chimiothérapies.

I.4 Les molécules d'immunothérapie

Au cours de ces dernières années, le développement des immunothérapies n'a cessé de s'agrandir. Le 1^{er} inhibiteur de checkpoint à avoir été mis sur le marché est l'Ipilimumab (anti CTLA4) avec son indication initiale dans le mélanome (2011) puis dans le carcinome à cellules rénales.

Depuis, plusieurs autres molécules ont fait leur entrée sur le marché avec de larges champs d'indications :

Le Nivolumab (anti PD1), le Pembrolizumab (anti PD1) sont arrivés en 2015 et sont indiqués dans plusieurs cancers (mélanome, CBNPC, cancer rénal, cancer urothélial, cancer ORL et lymphome de hodgkin).

Plus tard, les anti PDL1 sont apparus, l'Atezolizumab en 2017 dans le CBNPC, le CBPC (Cancer Bronchique à Petites Cellules) et le cancer urothélial. Et le durvalumab en 2018 dans le CBNPC.

Tout récemment en avril-mai 2020, l'Avelumab (anti PDL1) a obtenu un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées par les collectivités dans le carcinome à cellules de Merkel métastatique dont la maladie a progressé après au moins une ligne antérieure de chimiothérapie et dans le carcinome à cellules de Merkel métastatique chez les patients naïfs de chimiothérapie.

Molécule	Laboratoire de commercialisation	Date d'obtention initiale de l'AMM	Indications
Ipilimumab (Yervoy®, anti CTLA4)	Bristol Myers Squibb Pharma (BMS pharma)	2011	Mélanome Carcinome à cellules rénales
Nivolumab (Opdivo®, anti PD1)	Bristol Myers Squibb Pharma (BMS pharma)	2015	Mélanome CBNPC Carcinome rénal à cellules claires Lymphome de hodgkin classique Cancer épidermoïde de la tête et du cou Carcinome urothélial
Pembrolizumab (Keytruda®, anti PD1)	Merck sharp & dohme BV	2015	Mélanome CBNPC Carcinome rénal à cellules claires Lymphome de Hodgkin classique Cancer épidermoïde de la tête et du cou Carcinome urothélial
Atezolizumab (Tecentriq®, anti PDL1)	Roche	2017	Carcinome urothélial CBNPC CBP
Durvalumab (Imfinzi®, anti PDL1)	AstraZeneca AB	2018	CBNPC
Avelumab (Bavencio®, anti PDL1)	Merck-Sereno	2020 2020	Carcinome à cellules de Merkel Carcinome à cellules de Merkel

Tableau 1: Récapitulatif des anti PD1/anti PDL1/anti CTLA4 approuvés par l'ANSM

I.5 Prix et commercialisation des immunothérapies

L'accès au remboursement et la fixation du prix d'un médicament sont étroitement liés à l'avis délivré par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS). La CT émet deux avis : le SMR et l'ASMR, en vue de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables³³.

Le SMR, Service Médical Rendu, détermine le degré de prise en charge par l'assurance maladie. Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres stratégies disponibles, et l'intérêt pour la santé publique. Il est composé de 4 niveaux (important, modéré, faible, insuffisant). Il participe à la fixation du taux de prise en charge du médicament par l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie).

L'ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu, correspond à la valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux médicaments de la même classe thérapeutique. Il est composé de cinq niveaux (majeur, important, modéré, mineur, absence de progrès). Il sert à la fixation du prix du médicament lors de la négociation entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé). La décision finale d'inscription sur la liste des médicaments remboursables relève de la compétence du ministre de la santé et est publiée au journal officiel. Un médicament obtient un SMR et ASMR à chaque nouvelle indication.

Les laboratoires commercialisant les immunothérapies fixent les prix en accord avec le CEPS.

Nous avons calculé le coût des traitements par immunothérapie sur la base de 7 semaines de traitement (tableau 2) : ce qui correspond à 4 cures de traitement pour le Nivolumab, le Durvalumab et l'Avelumab et à 3 cures de traitement pour le l'Ipilimumab, le Pembrolizumab et l'Atezolizumab. Pour les doses exprimées en mg/kg (Durvalumab, Ipilimumab), le poids de référence pour calculer le coût est fixé à 80kg.

Molécules	Posologies	Prix TTC unitaire (euros)	Coût TTC (euros) pour 7 semaines de traitement
Yervoy (Ipilimumab) Flacon 5mg/ml (10ml)	En monothérapie 3mg/kg toutes les 3 semaines En association 1 mg/kg toutes les 3 semaines	2930	14065 4688
Opdivo (Nivolumab) Flacon 10mg/ml (24ml)	240 mg Toutes les 2 semaines	2481	9925
Keytruda (Pembrolizumab) Flacon 25mg/ml (4ml)	200 mg toutes les 3 semaines	2647	15882
Tecentriq (Atezolizumab) Flacon 20ml (1200mg)	1200 mg toutes Les 3 semaines	3569	10708
Imfinzi (Durvalumab) Flacon 50mg/ml (10ml)	10 mg/kg toutes les 2 semaines	2246	14376
Bavencio (Avelumab) Flacon 20 mg/ml (10ml)	800 mg toutes les 2 semaines	857	13712

Tableau 2: Récapitulatif du coût de traitement par immunothérapies

Afin de faciliter l'accès aux thérapies innovantes et coûteuses, le Ministère chargé de la santé a mis en place la liste en sus de la T2A (Tarification à l'Activité). Cette liste permet la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques, pour certaines de leurs indications thérapeutiques, en sus des tarifs d'hospitalisation, lorsque ces indications présentent un caractère innovant. Cette liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et précise les seules indications concernées, conformément à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale.

Les indications sont inscrites sur la liste en sus lorsque que l'ASMR est de niveau 1,2 ou 3 c'est-à-dire respectivement importante, majeure ou modérée. Lorsque que l'ASMR est de niveau 5 (absent), l'indication n'est pas inscrite sur la liste en sus. Pour les indications disposant d'une ASMR de niveau 4 (mineure), elles peuvent être inscrites sur la liste en sus en l'absence d'alternative thérapeutique³⁴.

I.6 Le traitement du Mélanome

Le mélanome, est un cancer cutané à fort potentiel métastatique. Il est associé à des taux de mortalité élevés car il est hautement résistant à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Ces circonstances ont conduit à une recrudescence récente des recherches sur les thérapies visant à stimuler les réponses immunitaires antitumorales³⁵.

I.6.1 L'Ipilimumab dans le mélanome

L'Ipilimumab (Yervoy®, anti CTLA4), est un anticorps monoclonal qui potentialise les lymphocytes T en bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA4. Ce mécanisme entraîne une activation des lymphocytes T aboutissant à la mort des cellules tumorales. C'est le 1^{er} inhibiteur de point de contrôle immunitaire à avoir été mis sur le marché.

CODE LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription Liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000381	Traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	Non	<2018	01/03/2018
I000463	En association à Nivolumab, en 1ère ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent	Oui	30/04/2019	

Tableau 3: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Ipilimumab dans le mélanome)

Place dans la stratégie thérapeutique :

L'Ipilimumab, a obtenu l'AMM en 2011 dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

À la suite de la réévaluation des études pivots de l'Ipilimumab dans le mélanome et du fait de l'arrivée des anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) sur le marché ; cette indication ne fait plus

partie de la « liste en sus ». L'ASMR de l'Ipilimumab en monothérapie a été jugée comme insuffisante par la CT de la HAS. Il n'est donc plus utilisé en monothérapie dans le mélanome.

I.6.2 Le Nivolumab dans le mélanome

Le Nivolumab (Opdivo®, anti PD1), est un anticorps entièrement humanisé de type IgG4, antagoniste du récepteur PD1. C'est le premier des anti-PD1 à avoir obtenu l'AMM (Juin 2015) pour le traitement du mélanome non résecable à un stade avancé ou métastatique en monothérapie.

Il a ensuite bénéficié de deux extensions d'indication ; il peut être utilisé en association à l'Ipilimumab ou en monothérapie chez les patients atteints d'un mélanome avec atteintes ganglionnaires ou métastatiques et ayant subi une résection complète.

Les indications du Nivolumab en monothérapie ont respectivement des ASMR de niveau 3 (modérée) et bénéficient d'un remboursement par l'assurance maladie (inscription sur « la liste en sus » de la T2A).

L'association Nivolumab-Ipilimumab dispose d'une ASMR de niveau 5 (inexistante) mais elle bénéficie tout de même d'une inscription sur la « liste en sus » de la T2A. Cela est probablement lié au fait que l'ASMR est donnée sur toute la population de l'étude ; par contre, le remboursement est accordé pour une partie seulement de la population de l'essai : c'est-à-dire pour les patients avec un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, la nécessité de réaliser une réunion de concertation pluridisciplinaire avant l'introduction du traitement, pour les tumeurs B-RAF mutées ne présentant pas de métastases cérébrales actives et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent³⁶.

CODE-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000264	Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	Oui	<2018	
I000397	En association à l'Ipilimumab, en 1re ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent	Oui	19/12/2017	
I000471	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	Oui	16/07/2019	

Tableau 4: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le mélanome)

Ces différentes indications se basent sur des essais cliniques pivots du Nivolumab dans le mélanome :

- La Checkmate 067³⁷ (étude pivot du Nivolumab en association à l'Ipilimumab) ; démontre que l'association Nivolumab-Ipilimumab dans le traitement du mélanome à un stade avancé est supérieure en termes d'efficacité par rapport à une monothérapie. En effet, la médiane de survie sans progression (SSP) a été plus longue dans le groupe en association (11,5 mois) par rapport à l'Ipilimumab en monothérapie (2,9 mois). Cette combinaison d'immunothérapie augmente également de manière significative la survie globale (SG) : 19,9 mois dans le groupe Ipilimumab en monothérapie et non atteinte dans le groupe en association, après un suivi de 28 mois.

Cependant un surcroît de toxicité a été démontré dans le groupe en association : La fréquence des effets indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab (55,3%) que dans le groupe Ipilimumab (21,7%). La plupart ont été de grade 3-4 et ont été considérés comme liés au traitement (38,3% dans le groupe Nivolumab + Ipilimumab versus 13,0% dans le groupe Ipilimumab).

- La Checkmate 238³⁸ (étude pivot du Nivolumab en monothérapie chez les patients ayant eu une résection complète du mélanome), est une étude comparative versus Ipilimumab : qui a démontré la supériorité du Nivolumab par rapport à l'Ipilimumab en termes de survie sans récurrence (HR= 0,65 ; IC95 56% [0,51 ; 0,83], p<0,0001).

Cette étude a également mis en évidence que le Nivolumab en monothérapie a un meilleur profil de tolérance que l'Ipilimumab : La proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-4 a été de 25,4% dans le groupe Nivolumab et de 55,2% dans le groupe Ipilimumab.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Le Nivolumab en monothérapie, est un traitement de 1ère ligne chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF et de 2ème ligne chez les patients B-RAF mutés.
- L'association Nivolumab-Ipilimumab est considérée comme une option thérapeutique en première ligne chez les patients dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastases cérébrales. Mais la prescription de cette association doit prendre en compte la fréquence plus élevée d'EI (notamment de grade 3-4) et le patient doit être informé de ce risque.
- Chez les patients ayant un mélanome métastatique avec atteintes ganglionnaires et ayant subi une résection complète, le Nivolumab en monothérapie est le traitement à privilégier par rapport aux interférons (traitement historique).

I.6.3 Le Pembrolizumab dans le mélanome

Le Pembrolizumab (Keytruda®, anti PD1), est un anticorps entièrement humanisé de type IG4, antagoniste du récepteur PD1. Il a obtenu l'AMM 1 mois après le Nivolumab (juillet 2015) pour le traitement en monothérapie du mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique). Cette indication dispose d'une ASMR de niveau 4 (mineure) et bénéficie d'un remboursement par l'assurance maladie.

CODE-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000210	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	Oui	<2018	
I000477	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.	Oui	22/11/2019	

Tableau 5: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le mélanome)

Cette AMM fait suite aux études Keynote 001, Keynote 002 et Keynote 006 :

- La Keynote 001³⁹, est une étude de phase 2 dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'activité antitumorale du Pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF, naïfs ou en 2ème ligne de traitement. Cette étude a démontré un taux de réponse antitumorale allant de 27,8% dans la cohorte de 2ème ligne de traitement du mélanome au stade avancé (réfractaires à l'Ipilimumab) et de 33% dans la cohorte de patients en première ligne.
- La Keynote 002⁴⁰, est une étude de phase 2, randomisée, en ouvert, ayant comparé le Pembrolizumab IV 2 mg/kg versus 10 mg/kg et versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (qui pouvait comprendre : Dacarbazine, Témazolomide ou Paclitaxel en association ou non au Carboplatine) chez 540 patients ayant ou pas une mutation

tumorale de B-RAF et prétraités par Ipilimumab. Cette étude a démontré un gain en SSP (72% d'événements [progression ou décès] survenus dans le groupe Pembrolizumab 2 mg/kg/3 semaines, versus 87% dans le groupe chimiothérapie).

- La Keynote 006⁴¹, a été menée chez des patients naïfs et / ou ayant reçu de l'Ipilimumab et a évalué différents régimes de Pembrolizumab administrés toutes les 2 ou 3 semaines, ce qui a permis de déterminer la posologie recommandée de 2 mg / kg toutes les 3 semaines. Les schémas thérapeutiques à base de Pembrolizumab ont amélioré de manière significative la SSP (8,4 mois dans le groupe Pembrolizumab versus 3,4 dans le groupe Ipilimumab), la SG (la médiane de survie était de 32,7 mois dans le groupe Pembrolizumab versus 15,9 mois dans le groupe Ipilimumab).

D'un point de vue de la tolérance, le Pembrolizumab présente un meilleur profil de sécurité que les chimiothérapies classiques ou que l'Ipilimumab. Des événements indésirables graves (grade ≥ 3) ont été rapportés chez 37 à 47% des patients selon les études pour le schéma posologique du Pembrolizumab à 2 mg/kg⁴².

En Décembre 2018, le Pembrolizumab a bénéficié d'une nouvelle extension d'AMM dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteintes ganglionnaires, ayant eu une résection complète. Cette autorisation s'est basée sur l'étude Keynote 054⁴³ et a fait l'objet d'une inscription sur la « liste en sus » de la T2A en 2019 (tableau 5).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Tout comme le Nivolumab, le Pembrolizumab est un traitement de première ligne en cas d'absence de mutation B-RAF et en seconde ligne en cas de la présence de cette mutation (chez les patients en rechute après un traitement par des inhibiteurs de B-RAF).

I.7 Le traitement du cancer pulmonaire

Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. On comptait 46 363 cas de cancer du poumon diagnostiqués en 2018. Le cancer du poumon représente ainsi 15 % de tous les nouveaux cas de cancers.⁴⁴

Le CBNPC représente 85% des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques : les cancers épidermoïdes (comptant pour 15 à 25% des cas) et les cancers non épidermoïdes (environ 75 à 85% des cas, incluant entre autres : les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

La chimiothérapie à base de platine, avec ou sans traitement d'entretien, associée à d'autres cytotoxiques de type Gemcitabine, Paclitaxel, Docetaxel, est le traitement standard pour la plupart des patients atteints d'un CBNPC avancé. Mais l'efficacité de ces traitements est limitée avec une médiane de survie d'environ 1 an⁴⁵.

Depuis l'avènement des immunothérapies, les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire ont été intégrés à la prise en charge thérapeutique des cancers pulmonaires, avec des résultats d'efficacité très prometteurs.

I.7.1 Le Nivolumab dans le cancer pulmonaire

1^{er} anti PD1 à avoir obtenu l'AMM dans le cancer du poumon (Juillet 2015).

Cette AMM est issue d'une étude pivot du Nivolumab dans le cancer du poumon, la CA209017⁴⁶.

Dans cette étude, l'efficacité et la tolérance du Nivolumab ont été évaluées en comparant le Nivolumab à la posologie de 3mg/kg toutes les 2 semaines au Docétaxel à la posologie de 75mg/m² toutes les 3 semaines et après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients ont été inclus indifféremment de leur statut PDL1. Les principales conclusions de cette étude ont été : que la médiane de SG a été plus élevée dans le groupe Nivolumab versus Docétaxel (respectivement de 9.2 mois versus 6 mois), le taux de

réponse a été plus élevée dans le groupe Nivolumab versus Docétaxel (respectivement de 20% versus 8.8%) et la SSP a été également plus élevée dans le groupe Nivolumab versus Docétaxel avec respectivement 3.48 mois versus 2.83 mois.

En termes de tolérance, la proportion de patients ayant présenté un évènement indésirable grave a été de 46.6% dans le groupe Nivolumab versus 54.3% dans le groupe Docétaxel.

Ces résultats prometteurs ont permis l'approbation du Nivolumab par l'ANSM dans le traitement de 2^{ème} ligne du CBNPC de type épidermoïde et non épidermoïde localement avancé ou métastatique. Ces indications ont respectivement des AMSR de niveau 3 et 4 et ont également bénéficié d'une inscription sur la liste en sus (tableau 6).

Actuellement un essai clinique randomisé de phase 3 en cours, étudie l'association du Nivolumab + Ipilimumab versus un doublet à base de Carboplatine dans le traitement de première ligne du CBNPC avancé chez des patients PS (Performance Statut) 2 ou de plus de 70 ans. L'objectif principal est de comparer le taux de survie des patients traités par Nivolumab + Ipilimumab versus les patients traités par chimiothérapie. Le Nivolumab est administré à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines et l'Ipilimumab à la dose de 1mg/kg toutes les 6 semaines⁴⁷.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000265	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites-cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	Oui	<2018	
I000266	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1).	Oui	<2018	

Tableau 6: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le CBNPC)

I.7.2 Le Pembrolizumab dans le cancer pulmonaire

En juillet 2016, le Pembrolizumab a obtenu l'AMM dans le traitement du CBNPC.

Il a d'abord été autorisé en monothérapie dans le CBNPC avec deux indications inscrites sur la liste en sus (tableau 7).

Ces indications se sont notamment basées sur La Keynote 024⁴⁸ ; qui est une étude multicentrique évaluant l'efficacité du Pembrolizumab versus chimiothérapie à base de sels de platines au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne avec une expression positive du PDL1 et sans mutation EGFR (Epidermal Growth Factor) ou ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase). Une amélioration de la médiane de la SSP (critère principal) a été observée dans le bras Pembrolizumab. La médiane de SG a été de 30 mois dans le bras Pembrolizumab versus 14,2 mois le bras chimiothérapie.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000211	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ayant préalablement reçu un traitement autorisé pour ces mutations	Oui	<2018	
I000392	En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS)> ou = 50% sans mutation tumorales d'EGFR ou d'ALK	Oui	06/12/2017	

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000476	En association à une chimiothérapie Pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	Oui	22/11/2019	
Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000501	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.	Oui	05/06/2020	

Tableau 7: référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le CBNPC)

Les indications du Pembrolizumab se sont ensuite élargies et son utilisation est désormais possible en association à la chimiothérapie en vue d'un effet synergique dans le CBNPC :

En effet, des études ont démontré que les cytotoxiques tels que les sels de platine ont un effet immunologique sur les tumeurs ; ils peuvent par exemple augmenter l'activation des cellules

dendritiques via les antigènes tumoraux après avoir induit l'apoptose des cellules tumorales. Cet effet- là peut être potentialisé par l'association avec des immunothérapies⁴⁹.

Depuis la publication des résultats de la Keynote 189⁵⁰, l'utilisation du Pembrolizumab est possible en association à une chimiothérapie à base de Pemetrexed et de sels de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. Cette association a entraîné une SG et une SSP significativement plus longues que la chimiothérapie seule (un gain de 3,9 mois en faveur du Pembrolizumab en association).

Cette indication dispose d'une ASMR de niveau 3 et d'une inscription sur la « liste en sus » de la T2A.

Cependant l'association Pembrolizumab-chimiothérapie est moins bien tolérée ; les EI de grade 3 à 5 liés au traitement étaient de 48,4% dans le groupe Pembrolizumab en association versus 39,6% dans le groupe chimiothérapie seul. Les effets indésirables graves (EIG) représentaient 18,8% dans le groupe Pembrolizumab versus 9,4% dans le groupe chimiothérapie.

Depuis mars 2019, le Pembrolizumab peut être également utilisé en association au Carboplatine et au Paclitaxel ou au Nab Paclitaxel dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. Cette association s'est basée sur les résultats de l'étude KEYNOTE-407⁵¹ ; l'ajout de Pembrolizumab à Carboplatine-Paclitaxel / Nab-Paclitaxel a amélioré de manière significative la SG (gain absolu de 1,6 mois), la SSP (gain absolu de 4,6 mois) avec un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe Pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo.

Cette indication dispose également d'une ASMR de niveau 3 et d'une inscription sur la « liste en sus » de la T2A.

Dans cette étude, un EI de grade 3 à 5 a été rapporté chez 69,8% des patients du groupe Pembrolizumab versus 68,2 % dans le groupe placebo.

I.7.3 L'Atezolizumab dans le cancer pulmonaire

Premier anti PDL1 à avoir été mis sur le marché, l'Atezolizumab (Tecentriq®, anti PDL1) est un anticorps entièrement humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) ; il se lie au ligand PDL1 et assure un double blocage du récepteur PD1. Il n'affecte pas la liaison du PDL2 au récepteur PD1.

En septembre 2017, l'Atezolizumab a obtenu l'AMM dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir l'Atezolizumab.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000454	Le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.	Oui	20/02/2019	

Tableau 8: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Atezolizumab dans le CBNPC)

Cette indication repose essentiellement sur l'étude OAK⁵² ; qui est une étude clinique de phase 3 comparant l'Atezolizumab versus Docetaxel chez des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine.

L'Atezolizumab, a montré sa supériorité en termes de SG (la médiane de survie était de 13,8 mois dans le groupe Atezolizumab versus 9,6 mois dans le groupe Docetaxel).

Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe Docetaxel que dans le groupe Atezolizumab (53,6% d'EI de grade 3-4 dans le groupe Docetaxel versus 37,3% dans le groupe Atezolizumab).

Cette indication possède une ASMR de niveau 4 et fait l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie depuis février 2019 (tableau 8).

L'Atezolizumab en monothérapie est une alternative au Nivolumab et au Pembrolizumab en cas de tumeur avec une expression de PDL1 supérieure ou égale à 5% et après échec d'un traitement à base de platine⁵³.

Les champs d'indications de l'Atezolizumab ne cessent de s'élargir :

- L'Atezolizumab possède également l'AMM dans le cancer du poumon en association au Bevacizumab, Paclitaxel et Carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints CBNPC non épidermoïde métastatique. Cependant l'intérêt clinique dans cette indication est insuffisant (absence d'ASMR) pour bénéficier d'un remboursement par l'assurance maladie. L'Atezolizumab ne peut donc être utilisé dans cette association pour l'instant.

- En Août en 2019, l'ANSM a autorisé l'utilisation de l'Atezolizumab 840 mg dans le cadre d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable en association au Nab-Paclitaxel ou au Paclitaxel, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Cependant, le SMR est insuffisant dans cette indication pour bénéficier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Cette indication est dans l'attente de données comparatives avec la stratégie thérapeutique actuelle.

De plus la spécialité Atezolizumab 840 mg n'apporte pas d'ASMR (ASMR niveau 5) par rapport à la spécialité déjà existante Atezolizumab 1200mg. Les inclusions dans cette ATU ont été arrêtées le 03/08/2020.

L'utilisation de l'Atezolizumab 1200 mg dans le CPC de stade étendu en association au Carboplatine et à l'Etoposide en première ligne de traitement, bénéficiait initialement d'une ATU de cohorte. Cette indication est actuellement en post- ATU et dispose d'un SMR important mais d'une ASMR de niveau 4 qui ne permet pas son inscription sur la « liste en sus ». Cela n'affecte pas la prise en charge financière des initiations et des continuités de traitement dans le cadre de son utilisation en post-ATU.

Actuellement, une nouvelle indication dans le carcinome hépato-cellulaire va bientôt sortir dans le cadre d'une ATU avec la spécialité Tecentriq® 1200mg.

I.7.4 Le Durvalumab dans le cancer pulmonaire

Le Durvalumab (imfinzi®, anti PDL1) est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (Ig1 kappa) entièrement humain. Il bloque le ligand PDL1 (donc l'interaction PD1-PDL1) et le CD80 cela augmente la réponse immunitaire antitumorale et l'activation des lymphocytes T. Il n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et n'interagit pas avec le ligand PDL2.

L'ANSM a autorisé la mise à disposition précoce du Durvalumab dans le cadre d'ATU nominative en novembre 2017 et de cohorte en mars 2018 dans le « traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressée après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine ».

Il a ensuite obtenu l'AMM en septembre 2018 dans le traitement « en monothérapie dans des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs

expriment PD-L1 \geq 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressée après une chimio-radiothérapie à base de platine ». Cette indication bénéficie depuis avril 2020 d'une inscription sur la liste en sus (tableau 9) avec une ASMR de niveau 3.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000499	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine.	Oui	23/04/2020	

Tableau 9: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Durvalumab dans le CBNPC)

L'efficacité du Durvalumab a été démontrée dans de nombreuses études dont l'étude PACIFIC⁵⁴ (étude de phase 3 randomisée en double aveugle). La conclusion a été que le Durvalumab prolonge significativement la SSP avec une médiane qui était de 16,8 mois dans le groupe Durvalumab versus 5,6 mois dans le groupe placebo. Cette étude démontre également l'efficacité du Durvalumab versus placebo : celui-ci entraîne une SG significativement plus longue avec un pourcentage de SG à 24 mois de 63,3 % dans le groupe Durvalumab versus 55,6% dans le groupe placebo.

Le Durvalumab bénéficie actuellement d'une extension d'indication dans le cadre d'une ATU de cohorte en association à l'Etoposide et aux sels de platine (Carboplatine ou Cisplatine) dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CBPC à un stade étendu (CBPC-SE).

De nombreuses études sont en cours sur le Durvalumab en vue d'étendre son utilisation à d'autres types de cancers.

I.7.5 Place des anti PD1 et anti PDL1 dans la stratégie thérapeutique du CBNPC

La stratégie thérapeutique du CBNPC doit être définie en réunion de concertation multidisciplinaire et doit tenir compte de plusieurs paramètres : la présence d'anomalies moléculaires (mutation EGFR, translocation ALK, réarrangement ROS1), le type histologique de la tumeur, l'expression de PDL1, l'âge, l'indice de performance ECOG et des comorbidités.

Le traitement de première ligne repose sur une chimiothérapie associant un sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) à l'une des molécules suivantes : Taxanes (Docétaxel et Paclitaxel), Gemcitabine ou Vinorelbine selon l'âge du patient (< ou \geq 70 ans).

En cas de progression après un traitement par chimiothérapie, un traitement par immunothérapie est possible : Nivolumab ou Pembrolizumab (chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1). Une seconde chimiothérapie par Docétaxel peut être également instaurée en seconde intention.

L'expression de PD-L1 influence également la stratégie thérapeutique : en cas d'expression tumorale PD-L1 élevée (correspondant à un score de proportion tumorale [TPS] \geq 50%) et en absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK identifié, le Pembrolizumab en monothérapie est un traitement de première intention :

Expression PD-L1	Indications
Expression de PD-L1 (sans précision)	Pembrolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (sans mutation EGFR ou ALK).
PD-L1 > ou égal à 50%	Pembrolizumab en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique (sans mutation EGFR ou ALK).
PD-L1 > ou égal à 1%	Durvalumab en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable (dont la tumeur n'a pas progressé après une radio-chimio à base de platine)

Tableau 10: Récapitulatif des indications en fonction de l'expression de PD-L1

Le choix d'une association chimiothérapie-immunothérapie doit être guidé par le profil de tolérance qui est plus favorable avec une monothérapie rapport à l'association mais également de l'évolution de la maladie ainsi que de l'âge du patient. Les traitements en association doivent être utilisés avec prudence, en considérant au cas par cas le rapport bénéfice/risque.

I.8 Le traitement du carcinome rénal

Le carcinome à cellules rénales correspond au 3ème cancer urologique en termes d'incidence (après les cancers de la prostate et de la vessie). On en détecte 11 000 nouveaux cas par an en France chaque année. Le carcinome à cellules rénales représente 90% des tumeurs rénales malignes et comprend 4 types histologiques différents :

Le carcinome à cellules claires (75% des cas), le carcinome rénal tubulo-papillaire (10-15% des cas), le carcinome rénal chromophile (moins de 5% des cas) et le carcinome rénal de Bellini (1%)⁵⁵.

Les traitements du cancer rénal avancé ou métastatique n'ont cessé d'évoluer ces dernières années, notamment avec le développement des thérapies ciblées tels que les facteurs anti-angiogéniques (Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib, Sorafenib, Axitinib, et Bevacizumab) et des inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) tel que l'Everolimus. Récemment, les immunothérapies ont fait leur apparition dans le traitement de ce cancer ; le Nivolumab en monothérapie est utilisé dans le traitement de 2^{ème} ligne du carcinome rénal métastatique après échec des thérapies ciblées. Et l'association Nivolumab-Ipilimumab est utilisée en première ligne ^{56 57}.

I.8.1 Le Nivolumab dans le carcinome rénal

En avril 2016, le Nivolumab a obtenu l'AMM dans le traitement en monothérapie du carcinome rénal avancé après un traitement antérieur. Cette indication possède une ASMR de niveau 3 et une inscription sur la « liste en sus » de la T2A.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000267	Traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF	Oui	<2018	
I000493	L'association OPDIVO / YERVOY est indiquée dans le traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.	Oui	03/03/2020	

Tableau 11: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le carcinome rénal)

L'efficacité du Nivolumab dans cette indication a été démontrée dans de nombreuses études notamment dans une étude clinique de phase 3 la Chekmate 025⁵⁸, dans laquelle le Nivolumab est comparé à l'Everolimus dans le carcinome rénal métastatique ou avancé après une ligne antérieure. Il augmente de manière significative le taux de réponse objective (21,5% dans le groupe Nvolumab versus 5,4% dans le groupe Sunitinib) et la SG (25 mois dans le groupe Nivolumab versus 19,6 mois avec le Sunitinib). En termes de tolérance, le Nivolumab présente moins d'effets indésirables de grade 3-4 que l'Everolimus.

Le Nivolumab est également utilisé en association à l'Ipilimumab en première ligne dans le carcinome rénal. Cette indication fait suite aux résultats de la Chekmate 214 (étude de phase 3, randomisée en ouvert) qui a comparé l'association Nivolumab-Ipilimumab au Sunitinib seul⁵⁹.

Les résultats démontrent que la SG est supérieure avec l'association d'immunothérapie bien que non quantifiable en termes de mois, en effet elle n'a pas été atteinte dans le groupe Nivolumab-Ipilimumab au cours de l'étude et a été de 26 mois dans le groupe Sunitinib.

Cependant un surcroît de toxicité a été constaté avec cette association d'immunothérapie par rapport au Sunitinib seul ; la fréquence d'EIG était respectivement de 55,8% versus 39,8% et les arrêts de traitement étaient également plus élevés dans le groupe Nivolumab-Ipilimumab versus Sunitinib (avec respectivement 30,7% versus 21,3%).

Cette indication possède également une ASMR de niveau 3.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Le Nivolumab en monothérapie constitue un traitement de 2^{ème} ligne après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase avec un profil de tolérance acceptable. L'association Nivolumab-Ipilimumab en 1^{ère} ligne a fourni des résultats prometteurs dans les essais cliniques, cependant des données complémentaires sont nécessaires, notamment la comparaison de l'association Nivolumab-Ipilimumab versus Nivolumab en monothérapie pour confirmer la valeur ajoutée de l'Ipilimumab. De plus la prescription de cette association doit prendre en compte le surcroît de toxicité par rapport à une monothérapie.

I.8.2 Le Pembrolizumab dans le carcinome rénal

Tout récemment, le Pembrolizumab a bénéficié d'une extension d'indication dans le carcinome rénal. Il peut être utilisé en association à l'Axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent à cellules claires (tableau 12).

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000502	Traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.	Oui	05/06/2020	

Tableau 12: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le carcinome rénal)

Cette indication repose la Keynote-426⁶⁰, qui est une étude de phase 3, randomisée, ouverte, multicentrique et qui a comparé l'association (Pembrolizumab + Axitinib) au Sunitinib seul.

Cette étude a mis en évidence une augmentation de la SSP avec une médiane de 15,1 mois dans le groupe Pembrolizumab-Axitinib versus 11,1 mois dans le groupe Sunitinib. Le taux de réponse objective était plus élevé dans le groupe Pembrolizumab-Axitinib que dans le groupe Sunitinib avec respectivement 59,3% versus 35,7%. Cependant les EIG ont été plus fréquents dans le groupe Pembrolizumab + Axitinib que dans le groupe Sunitinib (40,3% versus 31,3%).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Le Pembrolizumab en association à l'Axitinib a montré sa supériorité en termes d'efficacité par rapport au Sunitinib. Cependant les données disponibles actuellement ne permettent pas d'apprécier la contribution respective de chaque molécule (Pembrolizumab/Axitinib) dans l'efficacité. Le choix de ce traitement doit prendre en compte le profil de tolérance de cette association.

I.8.3 L'Avelumab dans le carcinome rénal

Avelumab (Bavencio®, anti PDL1) est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre le PD-L1. L'Avélumab se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs, PD-1 et B7.1. Cela conduit à la suppression des effets inhibiteurs du PD-L1 sur les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, rétablissant ainsi les réponses antitumorales des lymphocytes T.

Cette année, il a obtenu un avis favorable à l'inscription aux spécialités agréées par les collectivités en association à l'Axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Cependant l'ASMR de l'Avelumab dans cette indication est de niveau 5, il ne bénéficie pas d'une inscription sur la « liste en sus » de la T2A.

JAVELIN RENAL 101⁶¹, est l'étude pivot de cette indication :

Étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparant l'association (Avélumab + Axitinib) versus Sunitinib. La médiane de la SSP (critère de jugement principal) est de 13,8 mois avec l'association Avélumab + Axitinib versus 7,2 mois avec le Sunitinib, soit une amélioration de 6,6 mois.

D'un point de vue de la toxicité : la fréquence des EI de grade ≥ 3 a été similaire dans le groupe Avelumab + Axitinib et dans le groupe Axitinib (respectivement 71,2% versus 71,5%). Cependant, plus d'EI graves et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement ont été observés dans le groupe Avelumab + Axitinib que dans le groupe Sunitinib (respectivement 34,6% versus 28,7% et 22,8% versus 13,4%).

Cette étude ne fournit pas de données sur la SG.

Place dans la stratégie thérapeutique :

L'association Nivolumab-Ipilimumab est à privilégier du fait d'un meilleur niveau de preuve sur la SG mais tout en tenant compte du profil de sécurité. Pour l'Avelumab, il est attendu des données complémentaires sur la SG.

L'Avelumab et le Pembrolizumab possèdent les mêmes indications en association à l'Axitinib. Cependant du fait de l'absence de données sur la SG de l'Avelumab, l'association Pembrolizumab-Axitinib est à privilégier.

I.9 Lymphome Hodgkin

Le lymphome hodgkinien classique est une hémopathie maligne lymphoïde possédant un microenvironnement tumoral immunodéprimé. L'expression accrue de PD-L1 sur les cellules malignes de Hodgkin appelées cellules de Reed Sternberg (en raison de l'amplification génétique sur le chromosome 9p24), justifie l'emploi d'un anti PD1 pour inverser l'inhibition des lymphocytes T et permettre une réponse immunitaire antitumorale plus efficace. C'est pour cette raison que les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire ciblant l'interaction PD-1 / PD-L1 se sont révélés particulièrement efficaces dans le lymphome hodgkinien en rechute ou réfractaire avec des taux de réponses se situant entre 70-80% ^{62 63}.

Les traitements de 1^{ère} ligne du lymphome hodgkinien reposent sur des chimiothérapies de type ABVD (Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) ou BEACOPP (Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone) plus ou moins une radiothérapie pour les stades localisés. En cas de rechute, on s'oriente vers une chimiothérapie de 2^{ème} ligne avec notamment un protocole de type ICE (Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide) ou de type (R)-(carbo)-DHAP (Dexaméthasone, Cisplatine, Cytarabine plus ou moins associé au Rituximab et à la Carboplatine) associé à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Puis chez les patients en 3^{ème} ligne réfractaires ou après échec de la greffe on propose un traitement par Brentuximab Vedotin (BV).

Du fait de l'expression du ligand PDL1 sur les cellules de Reed Stenberg, les recherches se sont multipliées en vue de l'utilisation des anti PD1 dans la maladie de Hodgkin.

I.9.1 Le Nivolumab dans la maladie de Hodgkin

En novembre 2016, le Nivolumab obtient l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par BV.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000389	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par Brentuximab vedotin	Non		

Tableau 13: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le lymphome de Hodgkin)

Cette indication repose entre autres sur une étude de phase 2 non comparative (Checkmate 205) qui a évalué la tolérance et l'efficacité du Nivolumab chez les patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique et ayant déjà reçu au préalable une greffe de cellules souches autologue ; cette étude a montré un taux de réponse objective proche de 70%⁶⁴.

En parallèle cette étude a démontré des cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte et une mortalité liée à la transplantation plus élevée chez les patients recevant une allogreffe après un traitement par Nivolumab.

La CT de la HAS a conclu à un SMR important mais une absence d'ASMR. Cette indication ne bénéficie donc pas d'une inscription sur la « liste en sus » de la T2A.

La prise en charge de ces patients repose sur les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi qu'une GCSH en fonction de l'éligibilité.

I.9.2 Le Pembrolizumab dans la maladie de Hodgkin

Le Pembrolizumab a obtenu l'AMM en mai 2017 avec une indication plus large que celle du Nivolumab ; il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par BV ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000426	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.	*	22/11/2019	

Tableau 14: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le lymphome de Hodgkin)

Son efficacité a été établie à partir d'études non comparatives à cohortes multiples parmi lesquelles on retrouve la Keynote 087 ; qui est un essai clinique de phase 2 à bras unique, qui a

évalué le Pembrolizumab dans 3 cohortes (patients atteints de la maladie de Hodgkin en rechute après une greffe et un traitement par BV, patients inéligibles à la greffe et qui ont été traités par chimiothérapie plus BV et patients ayant eu une greffe mais non traités par BV en post greffe) ; cette étude démontre un taux de réponse objective élevé (entre 66,7% et 75,4%) lors d'un suivi médian de 15,9 mois⁶⁵.

Tout comme pour le Nivolumab, des réactions aiguës du greffon contre l'hôte et des décès liés à la greffe de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques) ont été observés plus fréquemment chez les patients recevant une allogreffe après un traitement par Pembrolizumab.

La CT a également conclu à une absence d'ASMR pour cette indication ne permettant son inscription sur la « liste en sus ».

Cependant à la suite de la note d'information N° DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239 du 15 novembre 2019, les ministres chargés de la santé ont proposé de façon dérogatoire une prise en charge « à l'euro, l'euro » dans cette indication sans toutefois l'inscrire sur la liste en sus⁶⁶.

I.10 Cancer épidermoïde tête et cou

Dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé, le traitement curatif de référence associe chimiothérapie, chirurgie plus ou moins radiothérapie⁶⁷. Cela est associé à une amélioration de la survie et une réduction du risque de récurrence. Pour les cancers métastatiques on opte plutôt pour une chimiothérapie palliative, la combinaison Cetuximab, sels de platine et Fluorouracile offre de bon résultat en termes de SG. Les patients atteints d'un carcinome épidermoïde métastatique de la tête et du cou progressant après une chimiothérapie à base de platine ont un très mauvais pronostic et les options thérapeutiques sont limitées. C'est pour cela que les recherches se sont tournées vers les immunothérapies⁶⁸.

I.10.1 Le Nivolumab dans le cancer épidermoïde tête et cou

Le Nivolumab a obtenu l'AMM en avril 2017 dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000419	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine	Oui	05/06/2018	

Tableau 15: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Nivolumab dans le cancer épidermoïde tête et cou)

L'efficacité du Nivolumab a été évaluée dans de nombreux essais cliniques notamment dans l'étude Checkmate 141 qui compare le Nivolumab à un traitement en monothérapie au choix de l'investigateur : le Nivolumab en monothérapie augmente considérablement la SG (critère de jugement principal de l'étude) par rapport au Methotrexate, Docetaxel et Cetuximab (molécules au choix de l'investigateur) ; La médiane de SG a été de 7,5 mois dans le groupe Nivolumab et de 5,1 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 2,4 mois⁶⁹.

En termes de tolérance : La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été similaire dans les groupes Nivolumab et traitement au choix de l'investigateur (23,3%

versus 22,5%). Les EI de grade 3 à 4 ont été notés chez 47,9% des patients du groupe Nivolumab et 62,2% des patients du groupe de traitement au choix de l'investigateur.

Cette indication est inscrite sur la liste en sus (ASMR de niveau 4), le Nivolumab est donc une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer ORL et prétraités par une chimiothérapie à base de platine.

I.10.2 Le Pembrolizumab dans le cancer épidermoïde tête et cou

Le Pembrolizumab a bénéficié d'une extension d'indication en ORL plus 1 an après le Nivolumab ; dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Cette extension d'indication s'est basée sur les résultats de la Keynote-040⁷⁰ ; étude randomisée en ouvert, contrôlée versus un traitement standard au choix de l'investigateur (Méthotrexate, Docetaxel, Cetuximab), chez les patients ayant un cancer épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique en progression après une chimiothérapie antérieure à base de platine.

L'étude a démontré une différence en termes de SG ; la médiane de survie dans le groupe Pembrolizumab était de 8,4 mois versus 6,9 dans le groupe comparateur⁷¹.

Le laboratoire n'a pas demandé l'inscription de la spécialité Keytruda® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

De ce fait cette spécialité n'est pas agréée aux collectivités ni inscrite sur la liste des spécialités prises en charges en sus de la T2A dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ».

Tout récemment (juin 2020), le Pembrolizumab a obtenu une extension d'AMM dans le traitement en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et

de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1.

Cette indication se base sur la Keynote 048⁷² :

C'est une étude de phase III, réalisée en ouvert, randomisée, en trois groupes parallèles ; Pembrolizumab en monothérapie ou Pembrolizumab en association à une chimiothérapie (Carboplatine ou Cisplatine + 5-FU) versus le protocole EXTREME à base de Cétuximab + (Carboplatine ou Cisplatine) +5-FU en première ligne de traitement.

Dans le groupe Pembrolizumab monothérapie versus le groupe protocole EXTREME, il y a eu un gain absolu en termes de SSP (de 4.2 mois) et un gain de SG de 2 mois en faveur du Pembrolizumab en monothérapie.

Dans le groupe Pembrolizumab en association à la chimiothérapie versus le groupe contrôle protocole EXTREME : il y a eu un gain absolu de 3.7 mois de SG en faveur du Pembrolizumab en association.

D'un point de vue de la toxicité : les EIG ont été de 41% dans le groupe Pembrolizumab en monothérapie versus 49,1% dans le groupe contrôle. Et les EI de grade \geq 3 ont été rapportés dans une proportion moindre dans le groupe Pembrolizumab en monothérapie (54,7%) par rapport au groupe contrôle (83,3%).

Place du Pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique du cancer épidermoïde tête et cou :

Le Pembrolizumab constitue un traitement de choix par rapport au Nivolumab quand le taux de PD-L1 est $>$ ou égal à 50%

Le choix de traitement entre Pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie doit se faire en prenant en compte : de l'état général du patient, du profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à l'association, et du statut « d'hyperprogresseur » de la tumeur qui pourrait orienter le choix vers du Pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport à la monothérapie.

En conclusion, pour le Pembrolizumab en association à la chimiothérapie, la CT a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités avec cependant une ASMR mineure (de niveau 4) en comparaison au protocole EXTREME (à base de Cétuximab + (Carboplatine ou Cisplatine) +5-FU).

Le Pembrolizumab en monothérapie dispose également d'une l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités mais avec une ASMR plus élevée (niveau 3) par rapport au protocole EXTREME.

I.11 Cancer urothélial

Le cancer urothélial métastatique est associé à un fort taux de mortalité. Le traitement de référence est basé sur une chimiothérapie combinée aux sels de platine (Cisplatine/Carboplatine). Depuis 2009, la Vinflunine a été autorisée en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancées ou métastatiques après échec d'un traitement préalable à base de platine (2ème ligne et plus). D'autres traitements en monothérapie sont recommandés en 2^e ligne, mais leurs utilisations sont hors AMM (Gemcitabine, Paclitaxel, Docétaxel)⁷³.

Les immunothérapies ont fait leur entrée en 2017 pour le traitement du carcinome urothélial avancé.

I.11.1 Le Nivolumab dans le carcinome urothélial

En juin 2017, le Nivolumab obtient une extension d'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine et dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de Cisplatine.

Les données d'efficacité de cette indication reposent sur deux études non comparatives : Checkmate 032⁷⁴ et Checkmate 275⁷⁵ ayant évalué le taux de réponse objective comme critère principal de jugement.

Les données cliniques issues de ces études ne permettent pas de quantifier l'apport du Nivolumab notamment en termes de SG et de qualité de vie par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle.

Compte tenu de ces éléments, la CT considère que le SMR du Nivolumab dans cette indication est insuffisant et a donné un avis défavorable à l'inscription de cette indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

I.11.2 Le Pembrolizumab dans le carcinome urothélial

Le Pembrolizumab obtient l'AMM en aout 2017 dans le carcinome urothélial. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Code-LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000420	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine	*	22/11/2019	

Tableau 16: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Pembrolizumab dans le cancer urothélial)

Les données d'efficacité sont issues de la Keynote 045⁷⁶, étude randomisée, contrôlée, ouverte ayant comparé le Pembrolizumab à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (Paclitaxel, Vinflunine, Docetaxel), chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Sa supériorité a été établie par rapport à la chimiothérapie : gain absolu de la médiane de SG de 2,9 mois en faveur du Pembrolizumab.

Cependant, il a été démontré un risque de décès augmenté par rapport à la chimiothérapie dans les deux premiers mois de traitement dans le groupe Pembrolizumab. Cette donnée doit être prise en compte lors de la prescription du Pembrolizumab dans cette indication.

La CT considère que le SMR de cette indication est important ce qui lui vaut un agrément aux collectivités mais l'ASMR a été évaluée comme mineure (niveau 4) par rapport à la chimiothérapie de ce fait elle ne bénéficie pas d'une inscription sur la « liste en sus ».

Cette indication fait l'objet d'une prise en charge « à l'euro, l'euro », sur la base du tarif en vigueur de cette spécialité de façon dérogatoire (note d'information du 15 Novembre 2019 de la DGOS)⁷⁷.

I.11.3 L'Atezolizumab dans le carcinome urothélial

Dans le cancer de la vessie l'expression du PDL1 est associée à un grade tumoral plus élevé et un pronostic plus sombre⁷⁸, c'est pour cette raison que les recherches se sont tournées vers l'utilisation des anti PDL1.

L'Atezolizumab a obtenu l'AMM en septembre 2017 dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou chez les patients considérés inéligibles au Cisplatine. En juillet 2018, il y a eu une modification du libellé d'AMM dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles au Cisplatine avec une restriction de l'indication aux patients ayant une tumeur avec expression de PD-L1 \geq 5%.

Les données d'efficacité proviennent entre autres de l'étude IMvigor 211⁷⁹ qui est une étude randomisée, ouverte, comparative à un protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur (Paclitaxel, Docétaxel ou Vinflunine), chez des patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. La médiane de SG (critère de jugement principal) était de 11,1 mois dans le groupe Atezolizumab et 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie (après un suivi médian de 17,3 mois). Cette étude démontre une absence de bénéfice en termes de SG par rapport à la chimiothérapie.

La CT a donné un avis défavorable à l'inscription de l'Atezolizumab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

I.12 L'Avelumab dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel

Le carcinome à cellule de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée rare et agressive, d'origine neuroendocrine.

Les données françaises les plus récentes issues de 11 registres du réseau FRANCIM indiquent une incidence croissante de 0,57 pour 100 000 personnes/année en 2006 et de 0,74 pour 100 000 personnes/année en 2010.

Au stade métastatique, le pronostic est particulièrement sombre avec une médiane de survie inférieure à 1 an. A ce stade il n'existe pas de standard de traitement ; les deux protocoles de chimiothérapie les plus souvent utilisés en première ligne sont l'association platine + Etoposide et l'association Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine.

En Avril 2020, l'Avelumab a obtenu un avis favorable à l'inscription de cette indication aux spécialités agréées par les collectivités.

Code LES	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date de début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus
I000457	En monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie	Oui	01/03/2019	

Tableau 17: Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (Avelumab dans le CCM)

Cette indication repose sur L'étude JAVELIN MERKEL 200⁸⁰ ; Etude de phase II, multicentrique, internationale, réalisée en ouvert, non comparative. Le taux de réponse objective a été de 33% avec l'Avelumab.

Avec les données actuelles sur l'Avelumab, il n'est pas possible d'évaluer son apport thérapeutique dans cette indication. L'ASMR a été jugée comme absent (niveau 5).

I.13 Les posologies

	Ipilimumab Monothérapie	Ipilimumab- Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab Monothérapie	Pembrolizumab En association	Durvalumab	Atezolizumab monothérapie Ou Association
Mélanome	3mg/kg Toutes les 3 semaines	Nivolumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines Et Ipilimumab : 1mg/kg toutes les 3 semaines	240 mg toutes les 2 semaines Ou 480mg toutes les 4 semaines	200 mg toutes les 3 semaines Ou 400 mg toutes les 6 semaines	-	-	-
CBNPC	-	-	240 mg toutes les 2 semaines	200 mg toutes les 3 semaines Ou 400 mg toutes les 6 semaines	200 mg toutes les 3 semaines	10 mg/kg toutes les 2 semaines	1200 mg toutes les 3 semaines Ou 840mg

	Ipilimumab Monothérapie	Ipilimumab -Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab Monothérapie	Pembrolizumab En association	Durvalumab	Atezolizumab Monothérapie Ou Association
Carcinome A cellules rénales	-	Nivolumab : 3mg/kg toutes les 3 semaines Ipilimumab : 1mg/kg toutes les 3 semaines	240 mg toutes les 2 semaines Ou 480mg toutes les 4 semaines	200 mg toutes les 3 semaines Ou 400 mg toutes les 6 semaines	200 mg toutes les 3 semaines	-	-
Lymphome de Hodgkin	-	-	240 mg toutes les 2 semaines	200 mg toutes les 3 semaines Ou 400 mg toutes les 6 semaines	-	-	-
Cancer Epidermoï de Têt et cou	-	-	240 mg toutes les 2 semaines	200 mg toutes les 3 semaines Ou 400 mg toutes les 6 semaines	200 mg toutes les 3 semaines	-	-
Cancer urothélial	-	-	240 mg toutes les 2 semaines	200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines	-	-	1200 mg toutes les 3 semaines

Tableau 18: Posologies des immunothérapies

I.13.1 Ipilimumab en monothérapie

La posologie de l'Ipilimumab en monothérapie est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

I.13.2 Nivolumab et Pembrolizumab

La dose initialement recommandée pour le Nivolumab était de 3mg/kg toutes les 2 semaines et pour 2mg/kg toutes les 3 semaines pour le Pembrolizumab. En début d'année 2019, des doses fixes (« flat dose ») ont été mises en place pour ces molécules ce qui a entraîné une modification des posologies dans les RCP:

Les posologies actuellement recommandées sont :

➤ Pour le Nivolumab

Pour le Nivolumab il existe deux schémas possibles ; l'administration d'une dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines ou à 480 mg tous les mois (uniquement pour le mélanome et le cancer rénal). En perfusion intraveineuse de 30 min.

Doses fixes	Inter-cures	Indications
240 mg	14 jours	Toutes indications
480 mg	28 jours	Uniquement pour le mélanome et le cancer rénal

Tableau 19: Nouvelles posologies du Nivolumab

➤ **Pour le Pembrolizumab**

La posologie est de 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines pour toutes les indications, en perfusion intraveineuse de 30 min.

Ces modifications de posologie ce sont basées sur des études de pharmacologie basées sur la modélisation pharmacocinétique des populations, sur les relations exposition-réponse et l'efficacité/tolérance clinique. Selon lesquelles les doses fixes ont le même profil d'efficacité et de tolérance que les doses exprimées en mg/kg.

Les doses fixes ont été mises en place en vue d'améliorer la qualité de vie des patients. En effet, les doses fixes permettent d'espacer les administrations (toutes les 4 semaines pour le Nivolumab et toutes les 6 semaines pour le Pembrolizumab). Mais aussi pour simplifier les prescriptions et réduire le temps de préparation. Cependant cela a entraîné un surcoût : en effet, selon une étude médico-économique menée au CHU de Reims sur les passages aux doses fixes, un surcoût de 1678,32 et 10516 euros a été respectivement relevé pour le Nivolumab et le Pembrolizumab (avec en moyenne 6 cycles pour le Nivolumab et 8 cycles pour le Pembrolizumab et les patients pesaient en moyenne entre 71 et 75kg). Ces résultats étaient dû au fait que les poids moyens des patients en vie réelle d'utilisation étaient plus faibles que les poids utilisés pour le calcul des doses fixes⁸¹.

Pour calculer les variations de doses induites par le passage aux doses fixes, le poids limite a été fixé à 80kg pour le Nivolumab et 100 kg pour le Pembrolizumab :

➤ **Pour le Nivolumab :**

Les patients dont le poids est supérieur à 80 kg subissent une diminution de dose lors du passage aux doses fixes et ceux dont le poids est inférieur à 80 kg une subissent une augmentation de dose.

➤ **Pour le Pembrolizumab :**

Les patients dont le poids est supérieur à 100 kg subissent une diminution de dose lors du passage aux doses fixes et ceux dont le poids est inférieur à 100 kg une subissent une augmentation de dose.

I.13.3 Association d'immunothérapie

La posologie de l'association Nivolumab-Ipilimumab se compose d'une phase d'association Nivolumab-Ipilimumab pour 4 cycles au total, puis d'une phase en monothérapie (Nivolumab seul).

Durant la phase d'association, le Nivolumab est administré à la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines, puis pendant la phase de monothérapie des doses fixes de Nivolumab (240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg tous les mois) sont administrées.

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase en monothérapie
Nivolumab	1mg/kg	240mg toutes les 2 semaines ou 480mg toutes les 4 semaines
Ipilimumab	3 mg/kg	-

Tableau 20: Posologie de l'association Nivolumab-Ipilimumab

I.13.4 Atezolizumab

Atezolizumab en monothérapie :

La dose recommandée d'Atezolizumab en monothérapie est de 1200mg toutes les 3 semaines dans le CBNPC et le carcinome urothélial.

Dans le CBNPC en 2^{ème} ligne le dosage 840 mg est actuellement disponible.

Atezolizumab en association :

➤ Dans le cancer du sein triple négatif

La dose recommandée est de 840 mg, suivie de 100 mg/m² de Nab-Paclitaxel. Pour chaque cycle de 28 jours, l'Atezolizumab est administré aux jours 1 et 15, et le Nab-Paclitaxel est administré aux jours 1, 8 et 15.

➤ CBNPC (1^{ère} ligne)

- Atezolizumab en association au Bevacizumab, Paclitaxel et Carboplatine

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée d'Atezolizumab est de 1 200 mg, suivie du Bevacizumab, du Paclitaxel, puis de la Carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1 200 mg d'Atezolizumab, suivie du Bevacizumab, est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

- Atezolizumab en association au Nab-Paclitaxel et Carboplatine

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée d'Atezolizumab est de 1200 mg administré par perfusion intraveineuse, suivie du Nab-Paclitaxel et du Carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles. Lors de chaque cycle de 21 jours, l'Atezolizumab, le

Nab-Paclitaxel et la Carboplatine sont administrés au jour 1. Le Nab-Paclitaxel est également administré aux jours 8 et 15.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1 200 mg d'Atezolizumab est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

➤ CBPC de stade étendu (1^{ère} ligne)

- Atezolizumab en association au Carboplatine et à l'Etoposide

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée d'Atezolizumab est de 1200 mg, suivi du Carboplatine, puis de l'Etoposide, administrés au jour 1. L'Etoposide est également administré aux jours 2 et 3. Ce schéma thérapeutique est administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1 200 mg d'Atezolizumab est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

I.13.5 Durvalumab

La dose recommandée de Durvalumab est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.

I.14 Les toxicités des immunothérapies

I.14.1 Mécanisme de la toxicité

Les immunothérapies sont de plus en plus utilisées dans de nombreux cancers, elles commencent à devenir un standard en oncologie. La connaissance de leurs effets indésirables est essentielle pour assurer un diagnostic rapide et permettre la gestion de ces effets qui peuvent parfois être sévères.

Les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaires (ICI) possèdent des effets indésirables spécifiques ; Ils induisent des toxicités liées au système immunitaire.

Les mécanismes de ces toxicités ne sont pas tout à fait élucidés, cependant deux hypothèses sont retrouvées dans la littérature :

La principale hypothèse est que l'activation du système immunitaire par les ICI, conduirait à la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T CD4 ainsi qu'une infiltration tissulaire par les lymphocytes T CD8⁸², qui serait responsable d'une réaction inflammatoire excessive dans les tissus.

Une autre hypothèse serait que les ICI entraîneraient une déplétion en cellules T régulatrices (Treg) : L'efficacité des ICI passe essentiellement par l'activation des lymphocytes T dans l'environnement tumoral mais cette action ne se limite pas uniquement aux lymphocytes T présents dans la tumeur, cette activation touche également les tissus sains. Cela perturberait l'homéostasie immunitaire et entraînerait une dérégulation de la balance entre les cellules T effectrices (Teff) et les Treg à l'origine de ces effets indésirables immunitaires⁸³.

Les effets indésirables de ces immunothérapies peuvent affecter n'importe quel organe, mais touchent principalement le système gastro intestinal, la peau, le système endocrinien, le foie, le système respiratoire, et musculosquelettique. Les toxicités sévères de ces immunothérapies incluent généralement les diarrhées, les colites, les élévations des transaminases, les pneumopathies inflammatoires, interstitielles et les néphrites. Certaines études ont démontré qu'il pouvait y avoir des cas d'exacerbation de pathologies auto immunes préexistantes tel que le psoriasis et des cas de développement de novo de maladies auto immunes comme que par exemple le diabète de type 1⁸⁴.

La gravité de ces effets indésirables immunitaires est le plus souvent gradée par la CTCAE⁸⁵ (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Cette gradation est importante pour la prise en charge et pour la conduite à tenir vis-à-vis de la poursuite de l'immunothérapie (arrêt définitif, suspension, contre-indication, etc.).

I.14.2 Les colites

La diarrhée est le symptôme le plus courant de ces colites induites par les immunothérapies.

Le grade des diarrhées est basé sur la CTCAE :

Grade 1 : moins de 4 selles par jour

Grade 2 : 4 à 6 selles par jour

Grade 3 : plus de 7 selles par jour, une hospitalisation est indiquée

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital

Grade 5 : mort du patient

Les diarrhées apparaissent en moyenne 6 semaines après l'introduction du traitement. En termes d'épidémiologie, l'incidence de la diarrhée est plus élevée chez les patients recevant des agents anti-CTLA-4, tel que l'Ipilimumab, que chez les patients recevant des agents anti-PD-1 / PD-L1, tels que le Nivolumab ou le Pembrolizumab, avec des diarrhées de grade 3/4 observées respectivement chez 10% vs 1% -2% des patients⁸⁶⁻⁸⁷.

La colite est généralement plus fréquente et sévère avec une immunothérapie combinée. En effet selon une étude réalisée au royal Marsden Hospital (Londres), l'incidence des diarrhées et colites chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ayant reçu l'association Nivolumab-Ipilimumab était de 56%, dont 17% de toxicité de grade 3 ou 4⁸⁸.

Pour le diagnostic, la sigmoïdoscopie ou la coloscopie avec biopsie est recommandée pour les patients atteints de diarrhées persistantes de grade 2 et chez les patients atteints de diarrhées de grade 3-4. Les résultats endoscopiques des colites induites par les ICI peuvent être normaux ou on peut retrouver des phénomènes typiques des maladies inflammatoires de l'intestin à savoir une perte du schéma vasculaire, des exsudats et des ulcérations.

Les constatations histopathologiques les plus fréquemment rapportées incluent une inflammation avec infiltration de neutrophiles (neutrophiles intraépithéliaux, cryptite et micro-abcès de la crypte), une augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales de la crypte avec atrophie et décrochage de la crypte, et un infiltrat inflammatoire principalement lymphocytaire dans la lamina propria^{89 90}.

Les colites de grade 1 peuvent être gérées par les oncologues avec la prescription d'anti-diarrhéiques. Pour les colites de grade 2, l'immunothérapie est maintenue mais il faut y associer une corticothérapie par voie orale à la dose initiale de 1mg/kg/j. Une fois les symptômes correctement contrôlés, la corticothérapie doit être progressivement réduite pendant au moins 4 à 6 semaines.

Il est important de noter que les inhibiteurs de CTLA-4 doivent être arrêtés définitivement pour une colite de grade ≥ 2 , tandis que les inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 peuvent être redémarrés après une colite de grade 2–3 une fois que les symptômes disparaissent ou s'améliorent au grade 1.

Les patients présentant des toxicités de grade 3 à 4 nécessitent généralement une hospitalisation et doivent commencer le traitement avec 2 mg / kg / jour de méthylprednisolone IV, qui doit être poursuivi jusqu'à l'atteinte d'un grade inférieur. L'infliximab doit être fortement envisagé si les symptômes ne sont pas maîtrisés après 2 jours de corticothérapie IV à forte dose⁹¹.

I.14.3 Les hépatites

C'est un effet indésirable beaucoup moins fréquent que les colites. Il se traduit par une atteinte hépatocellulaire avec élévation des enzymes hépatiques (augmentation des ALAT et des ASAT). Les hépatites sont généralement asymptomatiques et apparaissent environ 6 à 14 semaines après introduction du traitement.

Les hépatites sont gradées grâce à la CTCAE :

Grade 1 : ASAT-ALAT entre 1 et 2.5 fois la valeur normale et/ou avec une bilirubine à 1.5 fois la valeur normale

Grade 2 : ASAT-ALAT entre 2.5 et 5 fois la valeur normale et/ou avec une bilirubine entre 1.5-3 fois la valeur normale

Grade 3 : ASAT-ALAT \geq à 5 fois la valeur normale et/ou avec une bilirubine supérieure à 3 fois la valeur normale

Grade 4 : ASAT-ALAT \geq à 8 fois la valeur normale

Grade 5 : mort du patient

Au niveau histologique, les résultats de la TDM (Tomodensimétrie) abdominale diffèrent selon la gravité des effets secondaires. Dans les cas relativement bénins, les résultats semblent généralement normaux. Cependant, des cas plus graves présentent des résultats similaires à ceux observés dans d'autres causes courantes d'hépatite aiguë, à savoir une hépatomégalie légère, un parenchyme hépatique atténué, un œdème périportal et une lymphadénopathie périportale. Les résultats de l'échographie abdominale peuvent inclure une échogénicité périphérique visible et / ou un œdème de la paroi de la vésicule biliaire⁹²

Pour une hépatite de grade 1, l'immunothérapie peut être poursuivie avec une surveillance stricte du bilan hépatique, la recherche de prise de médicaments hépatotoxiques et la réalisation de sérologies virales (hépatites A, B, C). Pour les élévations de la bilirubine avec ou sans élévation des transaminases une échographie abdominale doit être pratiquée pour éliminer une obstruction des voies biliaires.

Pour les grades 2, l'immunothérapie est maintenue et la surveillance du bilan hépatique est renforcée à 2 fois par semaine. Si le bilan hépatique s'aggrave au bout d'une semaine, une corticothérapie orale est indiquée et le traitement doit être suspendu. Si le bilan hépatique s'améliore le traitement peut être repris quand la dose de corticoïde est inférieure ou égale à 10mg/jour et quand les tests hépatiques redeviennent normaux ou régressent à un grade 1.

Pour les grades 3-4, l'immunothérapie doit être arrêtée définitivement et les corticoïdes (prednisolone) doivent être rapidement initiés à une dose de 1 mg / kg / jour par voie orale (pour les grades 3) ou 2 mg / kg / jour par voie IV (pour les grades 4).

Les anti TNF (Facteur de Nécrose Tissulaire) alpha, ont démontré leur efficacité pour plusieurs autres toxicités induites par les ICI mais ne sont pas actuellement recommandés pour le traitement de l'hépatite car ils ont été rarement associés à plusieurs formes d'hépatotoxicité idiosyncrasique. D'autres agents qui pourraient être envisagés comprennent les inhibiteurs de

la Calcineurine tels que le Tacrolimus ou la Cyclosporine A, la globuline anti-thymocyte et le Tocilizumab.

I.14.4 Les pneumopathies

Les pneumopathies induites par les ICI sont des toxicités rares mais potentiellement mortelles des immunothérapies. Le mécanisme de développement des pneumopathies secondaires aux immunothérapies demeure encore inconnu.

D'après une méta-analyse (étude de Naidoo et al), l'incidence de la pneumopathie immuno-induite a été rapportée autour de 3 à 5%^{93 94}. Cependant, des taux plus élevés d'environ 7 à 13% ont été rapportés dans des essais cliniques de phase 1⁹⁵. L'association d'immunothérapies (Nivolumab-Ipilimumab), augmente l'incidence de la toxicité pulmonaire⁹⁶. On note également une incidence plus élevée de pneumopathies immuno-induites avec l'utilisation d'inhibiteurs de PD-1 par rapport aux inhibiteurs de PD-L1. De plus, un taux plus élevé de toxicité pulmonaire est fréquemment observé chez les patients naïfs de traitement⁹⁷.

Le délai médian d'apparition des pneumopathies immuno-induites est de 2,8 mois⁹⁸.

Les symptômes cliniques les plus courants des pneumopathies immuno-induites comprennent la dyspnée, une diminution de la tolérance à l'effort, la toux et des crépitations (bruits à l'inspiration). De la fièvre et des douleurs thoraciques peuvent également survenir. Pour les patients pyrétiques, il est nécessaire d'exclure la possibilité d'une pneumopathie infectieuse. En termes d'évolution de la maladie, la pneumopathie immuno-induite peut se manifester de manière aiguë, subaiguë, chronique et occulte. Etant donnée l'aspect non spécifique des symptômes et la gravité que peuvent avoir ces pneumopathies il est demandé aux professionnels de santé d'être vigilants afin de détecter de manière précoce les signes évocateurs.

Le diagnostic différentiel⁹⁹ :

Chez les patients sous immunothérapie, la pneumopathie immuno-induite doit être envisagée lorsqu'il est constaté de nouvelles lésions inflammatoires au scanner thoracique, avec ou sans symptômes. Le diagnostic final doit être posé après exclusion des autres maladies qui sont :

- L'infection pulmonaire
- La progression tumorale

- L'exacerbation de BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive)
- Les lésions pulmonaires induites par la radiothérapie

Grade	Manifestations cliniques	Conduites à tenir
Grade 1	Asymptomatique, modifications radiologiques uniquement	Surveillance clinico-biologique + avis pneumologue. Poursuite de l'immunothérapie
Grade 2	Symptômes d'intensité légère à modérée (toux, dyspnée légère, douleur thoracique) interférant avec les activités de la vie quotidienne	Surveillance clinique quotidienne, discuter d'une LBA ajout plus ou moins d'une antibiothérapie probabiliste plus une corticothérapie. Interruption de l'immunothérapie (reprise si amélioration dans les 72h sinon arrêt définitif)
Grade 3-4	Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. Hypoxie ou insuffisance respiratoire nécessitant une prise en charge en urgence.	Oxygénothérapie. Discuter d'une bronchoscopie avec biopsie. Introduction d'une antibiothérapie prophylactique et d'une corticothérapie. Arrêt définitif

Tableau 21: Les grades de la toxicité pulmonaire

Examen d'imagerie : scanner thoracique

L'aspect radiologique des pneumopathies immuno-induites est variable mais les signes d'imagerie de base comprennent l'opacité en verre dépoli, la consolidation, l'épaississement septal interlobulaire, les nodules et l'ombre réticulaire.

Selon le principe de classification des maladies pulmonaires, les manifestations d'imagerie des pneumopathies immuno-induites sont classées comme pneumopathie organisationnelle (la plus courante), pneumopathie interstitielle non spécifique, lésions alvéolaires diffuses / syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie hypersensible et autres¹⁰⁰.

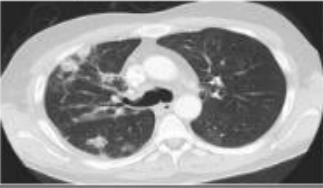



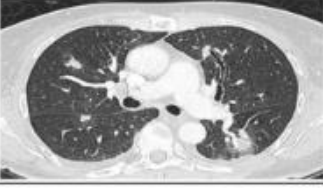
Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)		Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution
Ground glass opacities (n = 10, 37%)		Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings
Interstitial (n = 6, 22%)		Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases
Hypersensitivity (n = 2, 7%)		Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity
Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)		Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications

Figure 4: Classification des pneumopathies immuno-induites

Recherche d'une cause infectieuse : LBA (lavage broncho-alvéolaire)

L'utilisation précoce de la bronchoscopie pour obtenir un lavage broncho-alvéolaire est recommandée. Les biopsies distales peuvent également aider à exclure un diagnostic différentiel, comme une infection ou une progression tumorale, ainsi qu'à fournir des éléments en faveur d'une pneumopathie immuno-induite. En cas de pneumopathie immuno-induite, le LBA met généralement en évidence une inflammation lymphocytaire des alvéoles. La cytologie du LBA présente souvent une proportion accrue de lymphocytes et l'amélioration clinique après une corticothérapie suggère un mécanisme à médiation cellulaire¹⁰¹.

Compte tenu de la difficulté de différenciation clinique entre une pneumopathie immuno-induite et une pneumopathie infectieuse, il est recommandé d'effectuer une bronchoscopie le

plus tôt possible pour les patients suspectés lorsque leurs conditions respiratoires le permettent, dans le but de confirmer le diagnostic et guider le traitement.

La biopsie pulmonaire :

Les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) indiquent qu'une biopsie pulmonaire chirurgicale utilisant la thoracoscopie vidéo-assistée peut être utilisée pour obtenir un diagnostic spécifique. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) suggère que les biopsies transbronchiques par endoscopie devraient plutôt être recommandées.

Dans la plupart des pneumopathies immuno-induites, un traitement stéroïdien précoce sans procédures invasives peut être proposé. Quoi qu'il en soit, les indications de biopsie doivent être discutées au sein d'un comité multidisciplinaire comprenant des pneumologues¹⁰².

Biologie :

Les examens biologiques, tel que la Numération Formule Sanguine (NFS) peuvent être normaux. Les marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive et le taux de sédimentation des érythrocytes sont souvent élevés. Ces paramètres biologiques ne sont pas spécifiques.

La corticothérapie :

L'initiation rapide d'une corticothérapie à haute dose (1-4 mg / kg) a été le pilier du traitement des pneumopathies immuno-induites. Les taux de réponse après l'initiation des stéroïdes se situent généralement autour de 70% à 80%. Sur la base des recommandations (RCP), la pneumopathie immuno-induite de grade supérieur à 2 est traitée avec des corticoïdes. Il n'y a eu aucun essai sur les schémas posologiques, la durée ou la voie d'administration des stéroïdes. Sur le plan institutionnel, la posologie est généralement de 1 mg / kg de prednisone avec une réévaluation après 3 jours de traitement.¹⁰³

Pour les pneumopathies immuno-induites réfractaires à la corticothérapie il est possible de mettre en place un autre traitement immunosuppresseur.

I.14.5 Les toxicités cutanées

La toxicité cutanée est l'effet indésirable le plus courant des immunothérapies à la fois pour les anti-PD-1/PDL1 et les anti-CTLA-4. C'est un effet de classe¹⁰⁴.

La toxicité cutanée est observée chez plus d'un tiers des patients sous immunothérapie, et se manifeste principalement sous forme d'éruption maculo-papuleuse (dermatite spongiotique de type eczéma) et de prurit. Un large éventail d'autres manifestations dermatologiques peuvent également survenir, notamment des réactions lichénoïdes, du psoriasis, des éruptions acnéiformes, des lésions de type vitiligo, des maladies cutanées auto-immunes comme par exemple, la pemphigoïde bulleuse, la dermatomyosite et la sarcoïdose.

De plus, l'utilisation des thérapies anti-CTLA-4 et anti-PD-1 en association augmente la fréquence et la sévérité de la toxicité cutanée par rapport à une monothérapie¹⁰⁵.

En général, ces événements indésirables dermatologiques immuno-induits sont rapidement résolutifs et facilement gérables. Cependant, une détection précoce et une prise en charge adéquate sont essentielles pour prévenir l'aggravation des lésions, pour limiter l'interruption du traitement et pour minimiser l'impact négatif sur la qualité de vie.

L'histologie cutanée permet d'orienter vers une origine immunologique. L'analyse de la NFS, de la fonction hépatique et rénale sont essentielles pour éliminer une urgence dermatologique tel que par exemple le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou le syndrome de Stevens Johnson.

La recherche d'une infection, de la prise d'un autre traitement systémique concomitant, ou d'une maladie systémique sous-jacente permet d'établir le diagnostic différentiel.

Grade	Signes cliniques
Grade 1	Eruption cutanée couvrant < 10% de la surface corporelle
Grade 2	Eruption cutanée couvrant 10-30% de la surface corporelle
Grade 3	Eruption cutanée couvrant >30% de la surface corporelle
Grade 4	Pronostic vital engagé

Tableau 22: Les grades de la toxicité cutanée

Eruption maculo-papuleuse /prurit :

L'exanthème maculo-papuleux est la première manifestation clinique d'une atteinte cutanée. L'aspect clinique est peu spécifique et caractérisé par un exanthème le plus souvent localisé (grade 1 et 2) et prédominant essentiellement sur le tronc et les membres. Le visage est généralement épargné. Les lésions sont maculeuses et/ou papuleuses, souvent de petites tailles et parfois confluentes. Un prurit est souvent présent, mais les lésions se développent parfois de façon asymptomatique. Le prurit à une incidence élevée et se manifeste généralement en même temps que l'éruption cutanée¹⁰⁶.

Un exanthème maculo-papuleux peut aussi être la manifestation inaugurale d'une dermatose beaucoup plus caractéristique des immunothérapies tels que les éruptions lichénoïdes, le psoriasis et les pemphigoïdes bulleuses. Il est donc absolument indispensable de réaliser une évaluation dermatologique exhaustive (incluant notamment la réalisation d'une biopsie cutanée) devant toute éruption atypique, sévère, persistante, récurrente ou mal tolérée.

Lors des éruptions maculo-papuleuses, au niveau histologique, on observe une infiltration de lymphocytes T qui peut être mixte CD4+ et CD8+, périvasculaire et superficielle^{107 108}.

La corticothérapie systémique est théoriquement réservée aux formes sévères (grade ≥ 3). La toxicité dermatologique peut être le plus souvent contrôlée par des soins de support adaptés : crème émolliente, dermocorticoïde et anti histaminique.

Les réactions lichénoïdes :

La présentation clinique est variable mais on retrouve le plus souvent un prurit qui peut être intense. Les réactions lichénoïdes apparaissent de manière plus tardive que les éruptions maculo-papuleuses, les lésions débutent généralement après plusieurs semaines ou mois de traitement.

Les lésions prédominent au niveau du tronc et des membres. Une localisation palmo-plantaire peut être également observée¹⁰⁹.

Lors d'une réaction lichénoïde, une atteinte concomitante unguéale et surtout de la muqueuse génitale ou buccale doit être systématiquement recherchée pour détecter les formes graves.

Au niveau histologique, on note un infiltrat inflammatoire sous-épidermique composé essentiellement de lymphocytes T CD4+ et CD8+^{110 111}.

Le traitement repose sur l'application de dermocorticoïdes : plus rarement, la mise en place d'une corticothérapie systémique est nécessaire. Dans la plupart des cas l'immunothérapie est maintenue.

Psoriasis :

Dans la plupart des cas, il s'agit d'une réactivation d'un psoriasis préexistant. Des formes de novo sont possibles mais apparaissent de manière plus tardive que les réactivations. On peut observer des atteintes du cuir chevelu tout comme des atteintes palmo-plantaires.

L'aspect histologique est identique à celui des formes classiques de psoriasis. On retrouve cependant une expression diminuée de PDL1 et PD1 dans les formes immuno-induites.

Dans la plupart des cas, le traitement oncologique peut être maintenu et les symptômes sont généralement contrôlés par traitements topiques (dérivés de vitamine D, dermocorticoïdes)¹¹².

Vitiligo :

Cette forme de toxicité cutanée est plus fréquente chez les patients traités par des anti PD1 pour un mélanome métastatique et plus rare dans les autres cancers¹¹³.

L'hypothèse émise est une réaction lymphocytaire croisée entre les antigènes tumoraux et certains épitopes mélanocytaires.

Le vitiligo est le plus souvent d'aspect bilatéral et symétrique et parfois des formes diffuses sont observées.

Les réactions vitiligoïdes persistent le plus souvent longtemps après l'arrêt de l'immunothérapie. Les patients doivent en être informés, surtout en situation adjuvante¹¹⁴.

Pemphigoïde bulleuse :

Le développement d'une pemphigoïde bulleuse sous anti-PD1 ou anti-PD-L1 est rare mais a été démontré dans certaines publications. L'aggravation d'une pemphigoïde bulleuse préexistante est également possible, y compris avec les anti-CTLA-4.

Les éruptions bulleuses sont souvent précédées d'un prurit et d'une réaction cutanée non spécifique.

Le mécanisme à l'origine de ces pemphigoïdes bulleuses immuno-induites n'est pas tout à fait élucidé mais pourrait être secondaire à l'activité T-lymphocytaire.

Pour le diagnostic, l'immunofluorescence cutanée directe peut être pratiquée et apparaît positive, avec des dépôts linéaires d'IgG et du complément (C3) le long de la membrane basale. Si des anticorps anti-BP230 ont été parfois isolés, l'analyse en ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) individualise le plus souvent des anticorps dirigés contre la protéine BP180¹¹⁵.

Sarcoïdose :

Le cas le plus fréquemment rencontré est la réactivation d'une sarcoïdose préexistante. L'atteinte pulmonaire est la plus courante avec notamment la présence de nodules parenchymateux, d'adénopathies médiastinales et hilaires. La forme pulmonaire des sarcoïdoses peut parfois être confondue avec une progression tumorale du fait de la similarité des formes cliniques. D'autres organes peuvent être concernés par la sarcoïdose : l'œil, les os, les reins, la rate, le système nerveux, et la peau.

Les formes dermatologiques des sarcoïdoses se manifestent par des nodules hypodermiques, des papules ou des plaques confluentes et des lésions annulaires. Leur survenue est le plus souvent concomitante à une atteinte pulmonaire mais peuvent être parfois isolées.

La mise en place d'une corticothérapie systémique permet généralement la régression d'une sarcoïdose et l'immunothérapie peut être le plus souvent réintroduite.

Les formes purement dermatologiques peuvent aussi être traitées par dermocorticoïdes ou antipaludéens de synthèse.

Ces sarcoïdoses induites pourraient être considérées comme une réaction paradoxale à l'immunothérapie, une surexpression de PD-1 par les lymphocytes T CD4+ des patients sarcoïdosiens ayant été récemment mise en évidence^{116 117}.

I.14.6 Les toxicités rénales

Les atteintes rénales aiguës sont rares au cours de l'immunothérapie et le plus souvent de faible grade.

L'incidence globale de troubles rénaux immuno-induits est de 2,2%, avec une incidence de troubles rénaux de grade III / IV de 0,6%¹¹⁸.

Le délai moyen d'apparition varie entre 2 à 3 mois.

Physiopathologie :

La toxicité rénale liée aux ICI est un processus à médiation immunitaire.

Deux principales formes d'atteintes du parenchyme rénal ont été décelées : la néphrite tubulo-interstitielle qui est la forme clinique la plus fréquente et plus rarement on retrouve des cas de glomérulonéphrite.

Diagnostic différentiel¹¹⁹

Le diagnostic différentiel est à rechercher en priorité et comprend notamment la recherche d'une origine infectieuse ou iatrogène (autres traitements que les immunothérapies) ainsi que la présence de métastases rénales.

Diagnostiques fréquemment associés en oncologie	Evénements indésirables liés à l'immunité devant être suspectés
<ul style="list-style-type: none">- Tumeur- Néphrotoxicité des produits de contrastes iodés- Syndrome de lyse tumorale- Déshydratation- Médicaments néphrotoxiques- Infection urinaire	<ul style="list-style-type: none">- Néphropathies auto-immunes- Pupura thrombocytopénique- Syndrome hémolytique et urémique

Tableau 23: diagnostic différentiel de la toxicité rénale

Le diagnostic repose sur l'exploration de la fonction rénale : la protéinurie, la créatinémie. La biopsie rénale est à envisager au cas par cas.

Grade	Elévation de la créatinémie	Prise en charge
Grade 1 léger	1.5 à 2 fois la valeur normale	Surveillance étroite et rechercher un diagnostic différentiel de la néphrite
Grade 2 modéré	2-3 fois la valeur normale	Suspendre l'immunothérapie, demander un avis néphrologique et instaurer une corticothérapie
Grade 3 sévère	>3 fois la valeur normale	Arrêt définitif de
Grade 4	Pronostic vital engagé	l'immunothérapie et demander un avis néphrologique

Tableau 24: Les grades de la toxicité rénale

IRA (Insuffisance Rénale Aigue) :

L'incidence globale de l'IRA liée aux immunothérapies est estimée à 2.2%. L'association Ipilimumab/Nivolumab augmente la fréquence d'apparition des IRA (4,9 %) par rapport à une monothérapie par Ipilimumab (2 %), Nivolumab (1,9 %) ou pembrolizumab (1,3%)¹²⁰.

Dans la littérature, certaines études montrent des taux d'incidence plus élevés allant d'environ 10 à 30 %¹²¹.

En grande majorité, la toxicité rénale induite par les immunothérapies se manifeste par une néphrite interstitielle aiguë ou une nécrose tubulaire aiguë. Dans de rares cas il est décrit une toxicité glomérulaire¹²².

Néphrite interstitielle :

C'est la toxicité rénale la plus fréquente quelle que soit la molécule d'immunothérapie choisie. L'IRA est le principal signe clinique d'une néphrite interstitielle. D'autres symptômes peuvent également faire évoquer une atteinte tubulo-interstitielle : c'est le cas de la présence d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une leucocyturie, et d'une acidose tubulaire¹²³.

La néphrite interstitielle aiguë induite par les ICI est liée à une infiltration lymphocytaire directe dans le parenchyme rénal. Le mécanisme de l'atteinte rénale est supposé impliquer l'immunité à médiation cellulaire. Le diagnostic repose sur la biopsie rénale et montre un infiltrat inflammatoire associé à des nécroses tubulaires.

La prise en charge médicamenteuse repose sur la mise en place d'une corticothérapie. Pour la plupart des toxicités de grade 1 et 2, l'immunothérapie peut être redémarrée en toute sécurité mais avec précaution. La réintroduction de l'immunothérapie chez les patients présentant une toxicité de grade 3 nécessite une évaluation approfondie des risques. Les patients présentant une toxicité de grade 4 ne doivent plus être traités par des ICI¹²⁴.

Glomérulonéphrite (GN) :

Plusieurs formes d'atteintes glomérulaires sont décrites dans la littérature : on retrouve des lésions glomérulaires minimales, des hyalinoses segmentaires et focales et des glomérulopathies médiées par des complexes immuns. Le principal symptôme de la glomérulonéphrite immuno-

induite est l'apparition d'un syndrome néphrotique, ce qui le différencie de la néphrite interstitielle qui est dominé par l'apparition d'une IRA.

En cas de glomérulonéphrite induite par les ICI, le bilan immunologique peut s'avérer positif pour les anticorps anti DNA : cela permet de renforcer le diagnostic¹²⁵.

Le traitement repose sur la mise en place d'une corticothérapie et peut nécessiter l'utilisation d'immunosuppresseurs tel que le Rituximab¹²⁶ surtout en cas de GN à complexes immuns. Il est possible d'avoir recours à des échanges plasmatiques, ce dernier est utilisé en cas de GN nécrosante.

L'amélioration des signes cliniques à l'arrêt de l'immunothérapie ainsi qu'une récurrence confirmée par biopsie à la suite d'une réintroduction, met en évidence un lien entre le traitement par immunothérapie et le développement de la GN immuno-induite¹²⁷.

Le mécanisme d'apparition des glomérulonéphrites induites par les ICI n'est pas tout à fait élucidé. Une stimulation généralisée de l'auto-immunité (responsable de la formation d'autoanticorps, du dépôt de complexes anticorps-antigènes dans le rein et de la réponse inflammatoire) semble être privilégiée.

Les troubles hydroélectrolytiques :

Une méta-analyse¹²⁸ regroupant 48 essais cliniques sur les anti PD1 indique une incidence globale de l'IRA et des troubles électrolytiques respectivement de 2.1% et de 0.6 à 1.3%. Cette étude a également démontré que le traitement avec des inhibiteurs de PD-1 est associé à un risque accru d'hypocalcémie. Cette étude met en évidence un événement indésirable rare mais grave des anticorps anti-PD-1. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement le ionogramme.

I.14.7 Les toxicités cardiaques

La toxicité cardiaque est principalement représentée par des cas de myocardites, péricardites, troubles de la conduction atrio-ventriculaire, arythmie ventriculaire et infarctus du myocarde. Ce sont des effets indésirables rares mais potentiellement graves des immunothérapies.

L'incidence des EI cardiaque sous immunothérapie est $<1\%$ ¹²⁹. L'incidence de la toxicité cardiaque est plus élevée avec l'association Nivolumab-Ipilimumab par rapport au Nivolumab (0,27%) en monothérapie (0,06%)¹³⁰.

La compréhension des mécanismes de la cardiotoxicité et plus précisément des myocardites provient en grande partie des études chez l'animal :

Le rôle de PD-1 / PD-L1 a été exploré dans des modèles de lésion d'ischémie-reperfusion cardiaque et d'infarctus du myocarde chez les rats¹³¹. Ces études expérimentales suggèrent que PD-1 / PD-L1 et CTLA-4 jouent un rôle important dans la limitation de la myocardite auto-immune à médiation par les cellules T. Le blocage de l'interaction PD1-PDL1 et l'inhibition de CTLA4 peut donc entraîner des myocardites auto-immunes¹³².

La majorité des cas de cardiotoxicité liés aux ICI semblent être de nature inflammatoire. À ce titre, une évaluation clinique en combinaison avec des biomarqueurs, l'électrocardiographie, l'imagerie cardiaque et la biopsie endo-myocardique peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic. Le diagnostic différentiel à évoquer est la présence d'une insuffisance cardiaque.

Tous les cas de cardiotoxicité associés aux ICI rapportés jusqu'à présent se sont produits immédiatement après la perfusion ou au cours de la première année de traitement.

La décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement par ICI dépend de la nature et de la gravité de l'anomalie cardiaque et de la certitude clinique qu'il s'agit d'une complication cardiaque liée à l'ICI. Dans les cas d'une péricardite non compliquée ou d'un dysfonctionnement myocardique subclinique sans maladie de conduction, après immunosuppression appropriée et résolution de la cardiotoxicité ; une réintroduction de l'immunothérapie peut être envisagée avec une surveillance étroite de la récurrence. Ces décisions concernant la poursuite ou l'arrêt de l'ICI, et le redémarrage de l'ICI après une interruption pour des causes cardiaques, sont souvent difficiles et nécessitent une étroite collaboration entre les équipes d'oncologie et de cardiologie¹³³.

I.14.8 Les toxicités neurologiques

Les effets indésirables neurologiques regroupent les neuropathies périphériques et sensorielles, ainsi que des cas de parésie nerveuse faciale, de démyélinisation, de neuropathie auto-immune, de myasthénie grave, de méningite non infectieuse, d'encéphalite et des troubles neuromusculaires.

Dans les essais cliniques prospectifs (phases I, II et III), l'incidence des effets neurologiques tous grades confondus, y compris les symptômes non spécifiques comme les maux de tête et les étourdissements, variait entre 0% et 27% pour le traitement anti-CTLA-4- et anti-PD-1¹³⁴.

Des taux d'incidence d'effets neurologiques immuno-induits nettement plus élevés sont observés pour une thérapie combinée avec un traitement anti-CTLA-4 et anti-PD1¹³⁵.

Les complications neuromusculaires des immunothérapies sont les manifestations neurologiques les plus fréquentes, la myasthénie auto-immune étant caractérisée comme la principale complication neuromusculaire des anti-PD1. Les patients atteints de myasthénie immuno-induite peuvent présenter des anticorps positifs aux récepteurs de l'acétylcholine (AChR)¹³⁶.

Le syndrome de Guillain-Barré et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique sont d'autres effets du système nerveux périphérique mais ils sont beaucoup plus rares.

L'encéphalite est un effet neurologique rare et grave des ICI. Le délai médian d'apparition est d'environ 51,5 jours. La plupart des patients présentent un état mental altéré, caractérisé par des signes et des symptômes comme la confusion, l'aphasie et l'agitation. Les autres signes et symptômes comprennent des difficultés à marcher ou à se tenir debout, des convulsions et une asthénie. Le diagnostic différentiel comprend des métastases cérébrales, une méningite et une encéphalite d'étiologie virale¹³⁷.

La physiopathologie de la neurotoxicité a été mise en évidence dans des études expérimentales. En effet, le blocage de CTLA-4 dans les modèles de souris a démontré une infiltration cellulaire et une démyélinisation associée à une forte toxicité neuro-musculaire¹³⁸.

Les signes cliniques évocateurs d'une toxicité neurologique tels que des céphalées, une faiblesse musculaire, des troubles visuels, des vertiges, une neuropathie périphérique, des

épisodes de confusion et hallucinations doivent être détectés de manière précoce pour une meilleure prise en charge du patient.

Le diagnostic des toxicités neurologiques doit inclure les antécédents du patient et un examen clinique comprenant un examen neurologique complet. L'évaluation d'une l'encéphalite auto-immune, d'une méningite et d'une l'encéphalopathie devrait inclure la ponction lombaire et l'IRM cérébrale, avec et sans contraste. Il est également important d'exclure une infection et de dépister des métastases du système nerveux central. Les syndromes paranéoplasiques doivent également être pris en compte. L'évaluation diagnostique des neuropathies sensori-motrices périphériques suspectées devrait inclure un diagnostic différentiel des troubles, y compris, mais sans s'y limiter, la neuropathie diabétique et la carence en vitamine B12.

Les examens complémentaires pouvant être réalisés en plus des éléments cliniques sont les IRM cérébrales, les électromyogrammes et une ponction lombaire en fonction du contexte clinique. De plus la recherche d'une autre étiologie est impérative pour affirmer le diagnostic de toxicité neurologique induite par les ICI : il faut rechercher entre autres une infection, une progression de la maladie, des troubles métaboliques et une épilepsie.

L'immunothérapie doit être interrompu en cas de suspicion d'événements indésirables de haut grade. L'administration de corticoïdes (posologie 0,5–2 mg / kg de prednisolone ou équivalent) peut améliorer les symptômes des événements indésirables neurologiques de haut grade. Des corticoïdes à forte dose d'au moins 2 mg / kg / j sont souvent nécessaires pour les effets indésirables de grade 3 ou plus. Chez les patients présentant une amélioration des symptômes au grade 2, la corticothérapie peut être diminuée sur une période d'au moins 1 mois. Parfois la corticothérapie ne suffit pas à contrôler ces troubles neurologiques, des immunoglobulines intraveineuses peuvent être envisagées¹³⁹.

I.14.9 Les troubles endocriniens

Les effets indésirables endocriniens immuno-induits comprennent principalement les hypothyroïdies, les hyperthyroïdies, les hypophysites, les insuffisances surrénaliennes et le diabète de type 1.

Les troubles thyroïdiens :

Les dysthyroïdies sont les principaux troubles endocriniens induits par les immunothérapies. L'incidence des dysthyroïdies est variable en fonction de l'immunothérapie choisie ; elles sont plus fréquentes avec les anti PD1 et anti PDL1. En effet, selon une méta-analyse récente l'incidence de l'hypothyroïdie est de 6,6% chez les patients traités par des anti PD1 et anti PDL1¹⁴⁰. Une augmentation de l'incidence des dysthyroïdies est constatée en cas d'association d'immunothérapie, c'est le cas de l'association Nivolumab-Ipilimumab.

On note une prédominance féminine ainsi qu'une augmentation de l'incidence chez les patients porteurs d'un terrain auto-immun. Les dysfonctions thyroïdiennes surviennent généralement tôt dans le traitement, avec un délai médian de 6 semaines après la première injection¹⁴¹.

Grade	Signes cliniques	Conduite à tenir
Grade 1	Asymptomatique, diagnostic à l'examen clinique uniquement. Ne nécessite aucun traitement médicamenteux	Poursuite avec surveillance clinico-biologique de la fonction thyroïdienne
Grade 2	Symptomatique ayant un impact sur les activités instrumentales de la vie quotidienne. Indication d'un traitement	Poursuite avec surveillance clinico-biologique de la fonction thyroïdienne
Grade 3	Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. Nécessite une hospitalisation	Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution. Puis reprise possible

Grade	Signes cliniques	Conduite à tenir
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Suspension de l'immunothérapie. La reprise est à évaluer en fonction du rapport bénéfice-risque
Grade 5	Décès	

Tableau 25: Les grades de la toxicité endocrinienne

Cliniquement, les dysthyroïdies se manifestent d'abord par une phase de thyrotoxicose puis par l'apparition d'une hypothyroïdie. Cette évolution biphasique correspond à une thyroïdite silencieuse. Au niveau physiopathologique, il existe une infiltration lymphocytaire au niveau de la glande thyroïdienne avec destruction auto-immune des follicules thyroïdiens et une libération massive d'hormones thyroïdiennes (thyrotoxicose) suivie d'une phase d'hypothyroïdie qui peut être transitoire ou définitive.

Hyperthyroïdie :

La phase de thyrotoxicose ou hyperthyroïdie entraîne généralement l'apparition de vertiges, des palpitations cardiaques, une hypotension artérielle, une constipation et/ou diarrhées, des sueurs, une frilosité, des troubles de la mémoire et des troubles visuels.

Biologiquement cela se traduit par une diminution de la TSH (Thyroi-Stimulating Hormone) associée à des T4L (Thyroxine, hormone thyroïdienne) normales ou augmentées. Le traitement repose sur la prescription de bêta-bloquants non cardiosélectifs.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie immuno-induite est établi après élimination de la maladie de Basedow, du goître multinodulaire toxique, et d'une surcharge iodée¹⁴².

	Maladie de Basedow	Goitre multinodulaire/nodule toxique	Surcharge iodée	Immunothérapie anti-cancéreuse
Ac anti-récepteur TSH	+	-	-	-
Échographie	Volume thyroïdien normal ou goitre, hypervascularisation diffuse, hypoéchogène hétérogène	Goitre multinodulaire/nodule	Volume thyroïdien normal ou goitre, hypoéchogène ou normoéchogène	Volume thyroïdien normal ou goitre, hypoéchogène ou normoéchogène
Scintigraphie	Hyperfixation homogène	Hyperfixation diffuse multinodulaire ou nodulaire unique	Pas de fixation ou hyperfixation hétérogène	Pas de fixation

Tableau 26: Diagnostic différentiel des hyperthyroïdies

Hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie peut apparaître d'emblée ou après une phase de thyrotoxicose.

Les signes de l'hypothyroïdie ne sont pas spécifiques et se traduisent par une asthénie, des céphalées, une anorexie, perte ou prise de poids, des nausées, des vomissements et une polyurie. Il n'y a pas de véritable diagnostic différentiel. C'est pour cette raison que la détection des signes évocateurs à l'interrogatoire du patient est essentielle pour permettre une prise en charge précoce.

Au cours des hypothyroïdies, on retrouve au niveau biologique une augmentation de la TSH associée à des T4L normales ou diminuées. Dans la plupart des cas aucune autre exploration complémentaire n'est nécessaire.

Le traitement repose sur une hormonothérapie substitutive avec une introduction à dose progressive jusqu'à l'atteinte de l'euthyroïdie.

Les dysthyroïdies sont des toxicités fréquentes des immunothérapies. Le bilan pré-thérapeutique doit être systématique de même qu'une surveillance biologique régulière dans le but de dépister le plus rapidement possible la survenue de ces événements. L'arrêt de l'immunothérapie en lien avec une dysthyroïdie est exceptionnel.

La gestion des toxicités induites par les immunothérapies :

La gestion des effets indésirables des immunothérapies repose fortement sur la corticothérapie et d'autres agents immunosuppresseurs (Infliximab), qui doivent être prescrits judicieusement pour réduire le potentiel de complication à court et à long terme. Le traitement doit être individualisé en fonction des antécédents médicaux de chaque patient, des comorbidités, de l'état de la maladie sous-jacente, du type, du nombre et de la gravité des événements indésirables, de l'immunothérapie choisie et de la capacité à tolérer les corticoïdes.

I.15 Réseau de prise en charge des patients

En 2018, il a été mis en place à l'IPC un réseau spécifique de prise en charge des toxicités induites par les immunothérapies.

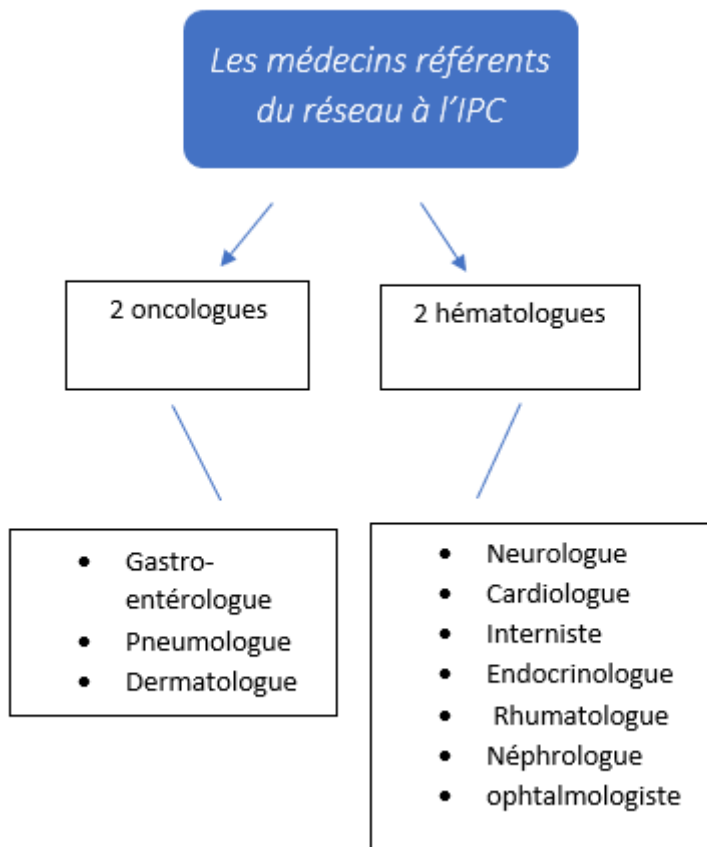


Figure 5: Réseau Immunotox

Fonctionnement du réseau :

Dès qu'une toxicité induite par les immunothérapies est détectée, les médecins référents du réseau (les 2 oncologues et les 2 hématologues) orientent les patients vers des spécialistes d'organes en fonction de la toxicité développée, pour une prise en charge adaptée du patient.

A l'heure actuelle nous ne disposons pas de données concernant le nombre de patients inclus dans ce réseau, ni des données concernant les toxicités développées par ces patients.

II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'EVALUATION DES TOXICITES DE GRADE 3-4 INDUITES PAR LES IMMUNOTHERAPIES

II.1 Contexte et objectif de l'étude

L'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer. Après les anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules tumorales, les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire ont fait leur entrée et ont démontré leurs efficacités cliniques dans plusieurs types de cancer (mélanome, cancer pulmonaire, cancer rénal, cancer urothélial et lymphome de Hodgkin).

Depuis leurs mises sur le marché, le champ d'indication de ces molécules n'a cessé d'évoluer.

Cependant contrairement aux chimiothérapies, les immunothérapies entraînent de nouvelles toxicités liées à leurs mécanismes d'action et qui nécessitent une prise en charge particulièrement attentive.

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'analyser les toxicités graves des immunothérapies en vie réelle d'utilisation, de les comparer aux toxicités mentionnées dans les RCP et de définir leurs prises en charge.

II.2 Méthodes

II.2.1 Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients traités par immunothérapie (Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab et Ipilimumab) pour toutes les indications (mélanome, CBNPC, cancer rénale, cancer urothélial, lymphome de hodgkin et cancer ORL) à l'Institut Paoli- Calmettes de Marseille.

La période d'étude débute le 01/01/2017 et se termine le 30/09/2019.

Le seul critère d'exclusion concernait les patients inclus dans des essais cliniques.

II.2.2 Recueil de données

➤ **Les données recueillies**

Les données recueillies étaient :

- Des données démographiques : le sexe, l'âge, le poids.
- Des données relatives à la pathologie : les types de cancers, les stades du cancer et le caractère métastatique.
- Des données relatives au traitement : les molécules, les inter-cures, les dates de début et de fin de traitement, les lignes antérieures de traitement et l'association à d'autres anticancéreux.
- Des données relatives à la toxicité : les types d'EI, les grades des EI, les durées et délais de survenue des EI, les hospitalisations, les durées d'hospitalisation et les doses administrées au moment des EI.
- Des données relatives à la prise en charge des toxicités : le nombre de suspensions de traitement et d'arrêts définitifs, la mise en place d'une corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs ainsi que leurs posologies.

La gravité des événements indésirables a été évaluée avec l'aide d'un onco-pneumologue et en se basant sur la terminologie NCI CTCAE (version 5).

Tous les dossiers ont fait l'objet d'une validation préalable par l'oncologue afin de s'assurer de l'imputabilité de l'immunothérapie dans la survenue de ces événements indésirables.

II.2.3 Extraction des données sources

Nos données ont été extraites à partir de logiciels différents : Chimio® (Computer Engineering), CONSORE® (Unicancer), Hôpital Manager® (HM, Softway Medical).

Le logiciel Chimio®, permet la gestion du circuit des chimiothérapies de la prescription à l'administration au patient, en passant par la préparation, la dispensation et la réception. Cet outil assure une traçabilité à chaque étape du circuit de chimiothérapie.

Le logiciel CONSORE® (continuum soins-recherche), a été créé par UNICANCER. Il s'agit d'un moteur de recherche capable de recueillir des informations directement dans les dossiers patients à partir de mots clés. Il permet d'assurer un lien entre les soins et la recherche. Il permet par exemple une visualisation synthétique de l'histoire pathologique des patients. Les données issues de CONSORE® peuvent notamment servir à la réalisation d'études épidémiologiques ou encore médico-économiques. Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés aux données de toxicités liées aux immunothérapies.

Hôpital Manager® (HM), constitue un système d'information complet et transversal dédié aux établissements de santé. Il assure la gestion du dossier patient informatisé permettant aux équipes médicales et paramédicales de suivre toutes les étapes du parcours de soins du patient.

Pour la réalisation de cette étude, nous avons également sollicité l'aide du département d'Information Médical (DIM) et des oncologues de l'établissement.

➤ Extraction à partir du logiciel Chimio®

Nous avons réalisé notre première extraction à l'aide du logiciel Chimio®. Cette extraction consistait à identifier tous les patients traités par immunothérapie (Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab et Ipilimumab) de janvier 2017 à septembre 2019 et nous a permis de recenser 418 patients.

Nous avons extrait précisément 268 patients traités par Nivolumab (dont 2 patients ayant reçu l'association Nivolumab-Ipilimumab), 114 patients traités par Pembrolizumab, 10 patients traités par Durvalumab, 24 patients traités par Atezolizumab et 2 patients traités par Ipilimumab en monothérapie.

A partir de cette extraction « brute », nous avons cherché à identifier les patients ayant présenté des toxicités graves. Pour cela, nous avons fait appel à d'autres sources : sollicitation des oncologues de l'établissement et du DIM, utilisation du logiciel CONSORE®, analyse des inter-cures des patients.

➤ Sollicitation des oncologues

La sollicitation des oncologues nous a permis d'identifier 14 patients.

➤ Utilisation du logiciel CONSORE®

La deuxième partie de notre extraction s'est faite à l'aide du logiciel CONSORE®, pour cela nous avons défini au préalable une liste de mots de clés en se basant sur les effets indésirables des immunothérapies mentionnés dans les RCP pour nous permettre d'être le plus exhaustif possible dans nos recherches.

Cette liste de mots clés a été conçue par classe d'effets indésirables ; elle a été saisie dans le moteur de recherche CONSORE® :

Infestations et infections fréquentes

« Infection des voies aériennes supérieures » | « Pneumonie » | « bronchite » | « Méningite ».

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

« Lymphadénite histiocytique nécrosante » | « lymphadénite de Kikuchi ».

Affections du système immunitaire

« Réaction liée à la perfusion » | « réaction immuno-allergique » | « réaction anaphylactique ».

Affection du système immunitaire

« Rejet de greffe d'organe solide » | « sarcoïdose ».

Affections endocriniennes

« Diabète sucré » | « diabète type 1 » | « Insuffisance surrénalienne » | « Hypopituitarisme » | « Hypophysite » | « Acido-cétose diabétique » | « Hyperparathyroïdie » | « thyroïdite ».

Trouble du métabolisme et de la nutrition

« Acidose métabolique » | « hyponatrémie » | « hypocalcémie » | « hypokaliémie ».

Affections hépatobiliaires

« Hépatite » | « cholestase » | « cytolysse ».

Affection du système nerveux

Neuropathie » | « polyneuropathie » | « neuropathie auto-immune » | « Syndrome Guillain Barre ».

« Démyélinisation » | « Encéphalite » | « Syndrome myasthénique » | « épilepsie ».

Affections gastro intestinales

« Colites » | « stomatite » | « diarrhées » |

« Pancréatite » | « gastrite » | « ulcère duodéal » | « perforation de l'intestin grêle ».

Affections de la peau et des tissus sous cutanées

« Toxidermie » | « éruption cutanée » | « prurit » | « vitiligo » | « peau sèche » « érythème » | « érythème polymorphe » | « dermatose lichénoïde » | « psoriasis » | « rosacée » « urticaire » | « nécrolyse épidermique chronique » | « nécrolyse épidermique toxique » « érythème noueux » | « syndrome de Stevens Johnson » | « kératose lichénoïde » | « dermite » « dermatite acnéiforme ».

Affections musculosquelettiques et systémiques

« Arthrite » | « arthralgie » | « polyarthrite rhizomélique » | « myosite » | « polymyosite » | « myopathie » | « syndrome de sjogren » | « rhabdomyolyse » | « douleur musculosquelettique » | « ténosynovite ».

Affections du rein et des voies urinaires

« Néphrite tubulo interstitielle » | « néphrite » | « insuffisance rénale ».

Affections cardiaques

« Péricardite » | « myocardite » | « arythmie » » | « fibrillation auriculaire ».

Affections vasculaires

« Vascularite » | « hypertension ».

Affections thoraciques respiratoires et médiastinales

« Pneumopathie inflammatoire » | « infiltration pulmonaire » | « pneumopathie interstitielle ».

Affections hématologiques et du système lymphatique

« Neutropénie » | « éosinophilie » | « purpura thrombopénique immunologique » | « anémie hémolytique » | « érythroblastopénie » | « lymphohistiocytose hémophagocytaire » | « leucopénie » « lymphopénie ».

L'utilisation du logiciel CONSORE ® nous a permis d'identifier 30 patients ayant présenté des toxicités graves sous immunothérapie.

➤ Sollicitation du DIM

Le DIM nous a extrait la liste des patients hospitalisés (sur la période étudiée) avec la codification « y433 » (faisant référence aux toxicités induites par les chimiothérapies/immunothérapies). Nous avons retenu uniquement les dossiers présentant des toxicités graves sous immunothérapie.

Cette requête a permis d'identifier 17 patients.

➤ Analyse des inter-cures des patients

Afin de finaliser nos recherches, nous nous sommes intéressés à l'analyse des inter-cures des patients. Nous sommes partis du principe qu'une inter-cure prolongée pouvait être étroitement en lien avec une suspension de traitement pour toxicité.

Pour cela, nous donc avons analysé les dossiers des patients pour lesquels les inter-cures étaient ≥ 7 jours pour les 5 molécules étudiées.

Cela a permis d'identifier 29 patients.

Tableau récapitulatif des extractions :

Sources utilisées	Nombre de patients
Médecin	14
CONSOE®	30
DIM	17
Inter-cures prolongées	29

Tableau 27: Récapitulatif des sources utilisées et du nombre de patients identifiés par source

Au cours des différentes extractions nous nous sommes rendu compte que certains patients étaient retrouvés dans plusieurs sources différentes, les sources que nous avons choisies se recoupent entre elles (figure 6).

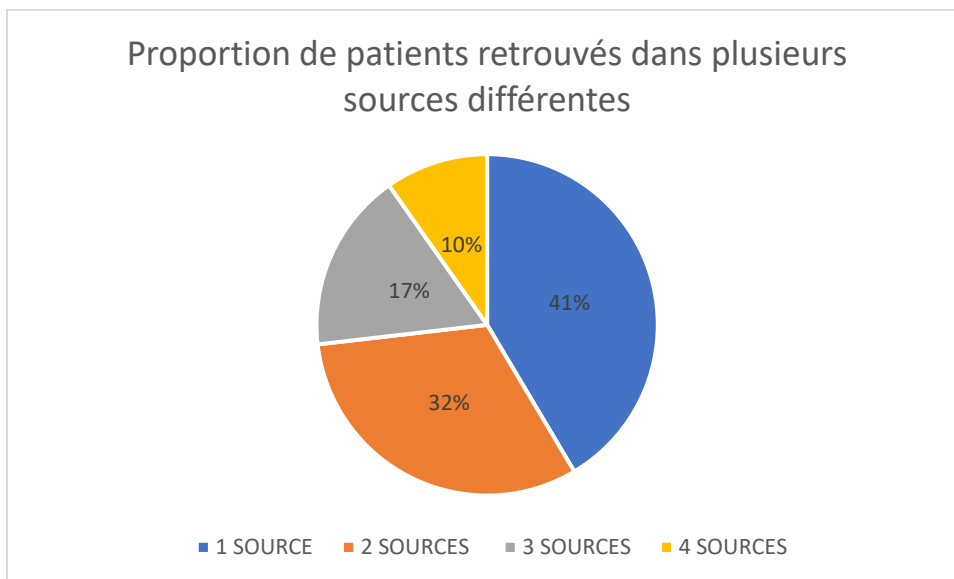


Figure 6: Proportion de patients retrouvés dans plusieurs sources différentes

En conclusion, nous sommes partis d'une cohorte « brute » de départ comportant de 418 patients (toutes molécules confondues et associations d'immunothérapies comprises). Le cumul de toutes les sources utilisées (oncologues, CONSOE, DIM, et l'analyse des inter-cures) nous a permis d'obtenir une cohorte finale de 50 patients.

II.2.4 Comparaison aux RCP :

Nous avons comparé nos données de toxicités aux EI mentionnés dans les RCP (Nivolumab + Pembrolizumab) pour lesquelles il est précisé la proportion de patients ayant développé un grade 3 et 4, les délais de survenue et durées des EI.

La terminologie de ces EI est la suivante : (terminologie issue des RCP)

- Les « pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique », regroupent l'incidence des pneumopathies interstitielles et les infiltrations pulmonaires.
- Les « colites d'origine immunologique » regroupent l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes.
- Les « hépatites d'origine immunologique » regroupent l'incidence des anomalies de la fonction hépatique (sans précision).
- Les effets « cutanés d'origine immunologique » regroupent l'incidence des éruptions cutanées (sans précision).
- Les « anomalies des valeurs biologiques » comprennent les anomalies de la NFS, les anomalies de la fonction hépatique (augmentation des PAL, ASAT, ALAT et de la bilirubine), augmentation de la créatinine, les troubles hydroélectrolytiques, les anomalies de la glycémie et de l'augmentation de l'amylase.

Les données comparées ont été :

- Les proportions de patients ayant développé un grade 3 et 4
- Les délais de survenue des EI
- Les durées des EI dans le groupe IPC versus RCP.

La comparaison a été possible du fait de la similarité des terminologies des EI entre notre étude et le RCP.

II.2.5 Analyses statistiques

Les variables quantitatives de notre étude ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles à savoir la moyenne, médiane. Les variables qualitatives ont été décrites avec des fréquences.

Certains tests statistiques ont été utilisés :

- **Le test de Mann Whitney**

Ce test a été utilisé pour la comparaison des délais et durées des EI entre le Nivolumab et le Pembrolizumab, uniquement pour les toxicités retrouvées à la fois dans les 2 groupes et pour les effets dont la résolution est connue.

Les calculs ont été effectués avec toutes les valeurs des délais et durées des EI (et non avec les valeurs médianes). Le test a été effectué à l'aide du site internet BiostatTGV®.

Ce test a également servi à la comparaison des délais et durées des EI entre nos données et le RCP du Nivolumab.

- **L'odd ratio**

L'odd a été utilisé pour la comparaison des proportions d'EI de grade 3-4 entre nos données et celles des RCP du Nivolumab et Pembrolizumab. Pour le calcul des odds ratios, les groupes témoins sont les populations issues des RCP et les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Medcalc®.

- **Test Exact de Fisher**

Ce test a été utilisé pour la comparaison des toxicités responsables des arrêts définitifs et des toxicités ayant nécessité une corticothérapie à forte dose entre nos données et le RCP du Nivolumab. Les calculs ont été effectués à l'aide du site internet BiostatTGV®.

II.3 Résultats

II.3.1 Processus d'extraction des données patient

Le processus d'extraction a été composé de plusieurs étapes pour aboutir à notre cohorte finale de patients.

Nous sommes partis d'une extraction « brute » de 418 patients au départ, qui correspondait à tous les patients traités par immunothérapie de janvier 2017 à septembre 2019.

Après plusieurs séries d'extraction, nous avons identifié 50 patients (50/418, soit 12%) ayant présenté des toxicités de grade 3-4.

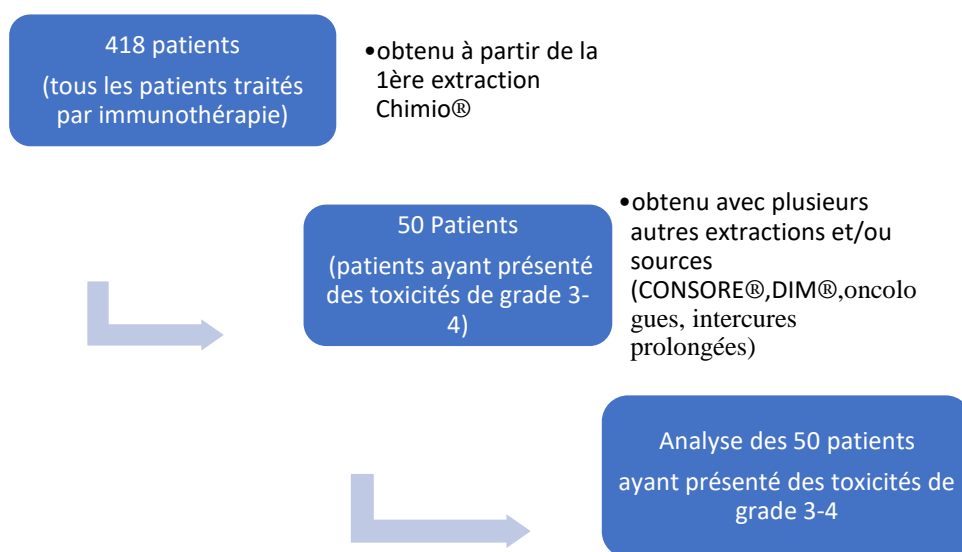


Figure 7: Processus d'extraction

Répartition des patients en fonction des sources

Le logiciel CONSORE® et l'analyse des inter-cures prolongées sont les méthodes qui nous ont permis d'identifier le plus de patients, avec respectivement 30 patients et 29 patients trouvés.

Sources utilisées	Nombre de patients
CONSORE®	30
Inter-cures prolongées \geq 7jours	29
DIM	17
Médecin	14

Tableau 28 : Répartition des patients ayant présenté des toxicités de grade 3-4 sous immunothérapie en fonction des différentes sources d'extractions

II.3.2 Caractéristiques de la population totale

- Les molécules

Parmi les 418 patients, 61.5% ont été traités par Nivolumab en monothérapie et 27% ont été traités par Pembrolizumab. Les patients traités par les autres molécules (Durvalumab, Atezolizumab, Ipilimumab en monothérapie et par l'association Nivolumab-Brentuximab) représentent moins de 10% de la population totale.

Molécules	Nombre de patients (%)
Nivolumab monotherapie	257 (61,5)
Pembrolizumab	114 (27,3)
Atezolizumab	24 (5,7)
Durvalumab	10 (2,4)
Nivolumab-Brentuximab	9 (2,1)
Nvolumab-Ipilimumab	2 (0,48)
Ipilimumab monothérapie	2 (0,48)

Tableau 29: Répartition de la population totale en fonction des molécules

- Les indications

Sur les 418 patients traités par immunothérapie, 78% ont été traités pour un CBNPC et 10% pour un cancer rénal.

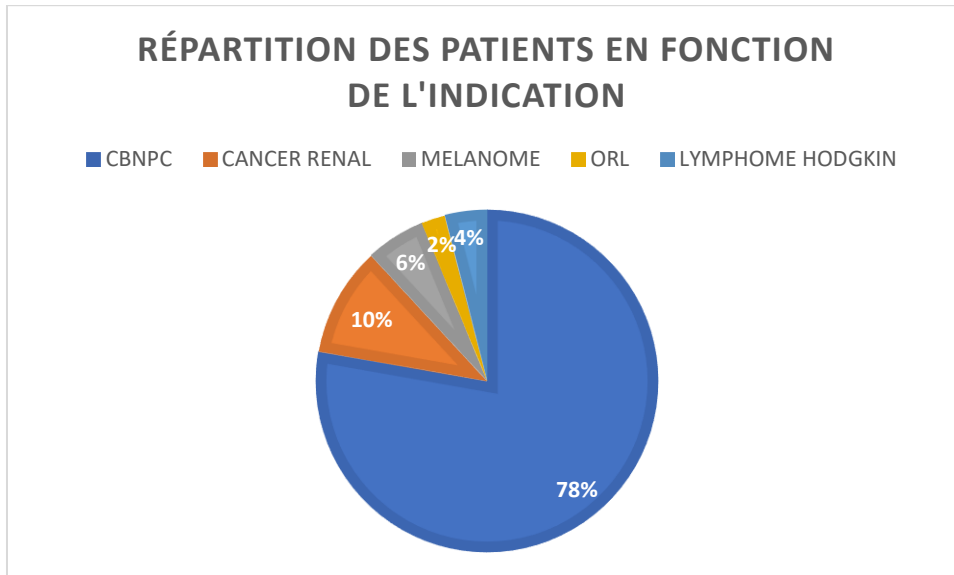


Figure 8 : Répartition de la population totale en fonction des indications

II.3.3 Caractéristiques générales de la population ayant présenté des toxicités de grade 3-4 sous immunothérapie

La cohorte est composée de 50 patients. Elle comporte plus d'hommes que de femmes avec respectivement 36 hommes et 14 femmes ce qui constitue un sex ratio de 2,6.

L'âge médian à l'instauration du traitement est de 66 ans allant de 23 ans à 89 ans.

La durée médiane de traitement est de 6 mois (0-27) pour toutes les molécules confondues, la durée médiane de traitement est de 7,5 mois (0-27) pour le Nivolumab en monothérapie est de 3 mois (0-23) pour le Pembrolizumab.

Dans la population étudiée, les antécédents les plus fréquemment retrouvés sont l'hypertension artérielle (34%), le diabète non insulino-dépendant (26%), les troubles du rythme cardiaque (18%) les artériopathies (14%), les hypercholestérolémies (16%), les hypothyroïdies (12%), les

cancers du sein (12%), les cardiopathies (10%) et les syndromes dépressifs (10%). Nous précisons qu'un même patient peut avoir plusieurs antécédents, le nombre médian d'antécédents par patient est de 3 (avec un minimum de 1 antécédent et maximum de 7 antécédents par patient) (tableau 30).

Caractéristiques	Tous les patients (N=50)	Nivolumab Monothérapie (N=30)	Nivolumab-Ipilimumab (N=2)	Pembrolizumab (N=15)	Nivolumab-Brentuximab (N= 1)	Durvalumab (N=1)	Ipilimumab monothérapie (N=1)
Nombre de patients (pourcentage)							
Age médian à l'instauration du traitement (min-max)-ans	66(23-89)	64,7(23-86)	67 (62-72)	68,4(52-80)	41	73	64
Répartition-n (%)							
<65 ans	20(40)	12(40)	1	5(33,3)	1	0	1
65-74 ans	18(36)	10(33.3)	1	6(40)	0	1	0
>ou égal 75 ans	12(24)	8(26,7)	0	4(26,7)	0	0	0
Homme	36(72)	19(63.3)	2	13(86,7)	1	0	1
Femme	14(28)	11(36.7)	0	2(13,3)	0	1	0
Durée médiane De traitement (min-max) mois	6 (0-27)	7.5 (0-27)	1,5 (1-2)	3 (0-23)	32	8	1
Antécédents-n (%)							
Hypertension	17(34)	12(40)	1	4(26,7)	0	0	0
DNID (diabète non insulino-dépendant)	13(26)	11(36,7)	0	2(13,3)	0	0	0

Caractéristiques	Tous les patients (N=50)	Nivolumab Monothérapie (N=30)	Nivolumab-Ipilimumab (N=2)	Pembrolizumab (N=15)	Nivolumab-Brentuximab (N= 1)	Durvalumab (N=1)	Ipilimumab monothérapie (N=1)
Nombre de patients (pourcentage)							
Trouble du rythme cardiaque	9(18)	8(26,7)	0	1(6,7)	0	0	0
Hypercholestérolémie	8(16)	6(20)	0	1(6,7)	0	1	0
Artériopathie	7(14)	4(13,3)	0	3(20)	0	0	0
Cancer du sein	6(12)	5(16,7)	0	1(6,7)	0	0	0
Hypothyroïdie	6(12)	6(20)	0	0	0	0	0
Cardiopathie	5(10)	3(10)	0	2(13,3)	0	0	0
Syndrome dépressif	5(10)	2(6,7)	0	3(20)	0	0	0
Embolie pulmonaire	3(6)	2(6,7)	1	0	0	0	0
BPCO	3(6)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Hypertrophie bénigne de la prostate	3(6)	2(6,7)	0	1(6,7)	0	0	0
Arthrose	2(4)	2(6,7)	0	0	0	0	0
Péricardite	2(4)	2(6,7)	0	0	0	0	0
Ostéoporose	2(4)	1(3,3)	0	1(6,7)	0	0	0
AVC (accident vasculaire cérébral)	2(4)	2(6,7)	0	0	0	0	0
Psychose	2(4)	2(6,7)	0	0	0	0	0
Cancer rénal	2(4)	1(3,3)	0	1(6,7)	0	0	0
Colique néphrétique	2(4)	2(6,7)	0	0	0	0	0
Ulcère duodéal	2(4)	2(6,7)	0	0	0	0	0
Psoriasis	2(4)	1(3,3)	0	0	1	0	0
DID (diabète insulino-dépendant)	1(2)	0	0	0	0	0	1
Asthme	1(2)	0	0	0	1	0	0
Coronaropathie	1(2)	0	0	1(6,7)	0		

Caractéristiques	Tous les patients (N=50)	Nivolumab Monothérapie (N=30)	Nivolumab-Ipilimumab (N=2)	Pembrolizumab (N=15)	Nivolumab-Brentuximab (N= 1)	Durvalumab (N=1)	Ipilimumab monothérapie (N=1)
Nombre de patients (pourcentage)							
Insuffisance cardiaque	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Infarctus du myocarde	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Emphysème	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Insuffisance respiratoire	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Hyperuricémie	1(2)	0	0	1(6,7)	0	0	0
Leucémie aigüe myéloïde	1(2)	0	0	1(6,7)	0	0	0
Rhumatisme inflammatoire	1(2)	0	0	0	0	0	1
Thalassémie	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Cancer de la prostate	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Gastrite	1(2)	0	0	0	0	0	1
Diverticulose colique	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Lymphome de malt gastrique	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Tuberculose	1(2)	0	0	1(6,7)	0	0	0
Cancer vésical	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Cancer du canal anal	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
IRC (insuffisance rénale chronique)	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Néphropathie diabétique	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Méningiome	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Rétinopathie	1(2)	0	1(6,7)	0	0	0	0
Cataracte	1(2)	0	1(6,7)	0	0	0	0
Thrombose	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0

Tableau 30: Caractéristiques générales de la population ayant présenté des toxicités de grade 3-4

II.3.4 Les molécules

Parmi les 50 patients analysés, 30 patients (60%) ont été traités par Nivolumab en monothérapie, 2 patients ont reçu l'association Nivolumab-ipilimumab (4%), 1 patient a reçu l'association Nivolumab-Brentuximab, 15 patients (30%) ont été traités par Pembrolizumab, 1 patient (2%) a été traité par Durvalumab, 1 patient (2%) a été traité par Ipilimumab en monothérapie et aucun patient n'a été traité par Atezolizumab.

Molécules	Nombre de patients (%)
Nivolumab monotherapie	30 (60)
Pembrolizumab	15 (30)
Nivolumab-Ipilimumab	2 (4)
Ipilimumab monothérapie	1(2)
Durvalumab	1 (2)
Nivolumab-brentuximab	1 (2)
Atezolizumab	0

Tableau 31: Répartition des patients ayant développé des toxicités de grade 3-4 en fonction des molécules

II.3.5 Les indications et lignes précédentes de traitement

Dans notre étude nous avons analysé les toxicités induites par les immunothérapies pour toutes les indications.

La grande majorité de nos patients (38 patients, soit 76%) ont été traités pour un CBNPC, suivi de 5 patients (10%) traités pour un mélanome, 4 patients (8%) traités pour un cancer rénal 2 patients (4%) traités pour un lymphome de Hodgkin et 1 patient (2%) pour un cancer ORL. Parmi les patients traités pour un CBNPC, 63% ont reçu le Nivolumab et 34,2% ont reçu du Pembrolizumab.

Nous nous sommes également intéressés aux lignes antérieures de traitement des patients. Nous avons constaté qu'aucun patient n'a été traité en 1^{ère} ligne, 26% des patients ont reçu une ligne précédente et 62% des patients ont reçu deux lignes précédentes.

	Tous les patients N=50	Nivolumab monothérapie N=30	Nivolumab Ipilimumab N=2	Pembrolizumab N=15	Nivolumab brentuximab N = 1	Durvalumab N=1	Ipilimumab monothérapie N=1
	Nombre de patients (pourcentage)						
Indications							
CBNPC	38(76)	24(80)	0	13(86,7)	0	1	0
Mélanome	5(10)	0	2	2(13,3)	0	0	1
Cancer à cellules rénales	4(8)	4(13,3)	0	0	0	0	0
Epidermoïde tête et cou	1(2)	1(3,3)	0	0	0	0	0
Lymphome Hodgkin	2(4)	1(3,3)	0	0	1	0	0
Lignes précédentes de traitement							
1	13 (26%)	0	1	9 (60%)	1	1	1
2	31 (62%)	24 (80%)	1	6(40%)		0	0
3	3(6)	3(10)	0	0		0	0
>4	3(6)	3(10)	0	0		0	0

Tableau 32 : Répartition des indications et des lignes antérieures de traitement chez les patients ayant développé des toxicités de grade 3-4

II.3.6 Les doses et variations de doses d'immunothérapie

➤ Posologies relevées au moment des EI

Pour le Nivolumab et le Pembrolizumab en monothérapie, 33 patients (soit 66%) ont développé un EI de grade 3-4 avec des doses exprimées en mg/kg.

Nous observons également que 12 patients (soit 24%) ont développé une toxicité de grade 3-4 avec des doses fixes d'immunothérapie. Parmi eux, 10% ont reçu des doses fixes de Nivolumab à 240 mg, 4% ont reçu des doses fixes de Nivolumab à 480mg et 10% ont reçu des doses fixes de Pembrolizumab à 200mg (tableau 33).

Le tableau 33 répertorie uniquement les doses d'immunothérapie au moment de l'effet indésirable, cependant du fait de l'instauration des doses fixes en fin d'année 2018, certains patients ont vu leurs doses changer au cours de l'étude que soit avant ou après le développement de l'effet indésirable.

Posologies relevées au moment de L'effet indésirable	Tous les patients (n=50)
Nivolumab monothérapie 3mg/kg	23 (46)
Nivolumab 240mg (dose fixe)	5 (10)
Nivolumab 480mg (dose fixe)	2 (4)
Nivolumab (3mg/kg mg) -Ipilimumab (1mg/kg)	2 (4)
Nivolumab (3mg/kg) –Brentuximab (1.8mg/kg)	1 (2)
Pembrolizumab 2mg/kg	10 (20)
Pembrolizumab 200mg (dose fixe)	5 (10)
Pembrolizumab 400mg (dose fixe)	0
Ipilimumab monothérapie 3mg/kg	1 (2)
Durvalumab 10mg/kg	1 (2)
Atezolizumab 1200mg (dose fixe)	0

Tableau 33 : Posologies relevées au moment des effets indésirables de grade 3-4

➤ **Variations de dose au cours de l'étude**

• **Pembrolizumab**

Poids des patients passés aux doses fixes de Pembrolizumab

3 patients sont passés aux doses fixes de Pembrolizumab au cours de l'étude, le poids médian des patients était de 76 kg (47-97) (tableau 34).

Ces 3 patients ont eu une augmentation de dose car ils pesaient moins de 100kg.

Nombre de Patients	Poids (kg)	Doses en mg de Pembrolizumab
1	97	195
1	76	150
1	47	95

Tableau 34: Détail du poids des patients passés aux doses fixes de Pembrolizumab

Proportion d'EI après l'instauration des doses fixes de Pembrolizumab

1 seul patient a développé l'EI après le passage aux doses fixes de Pembrolizumab : ce patient est comptabilisé dans le tableau 33 parmi les 5 patients dont la toxicité s'est développée avec une dose fixe de Pembrolizumab à 200mg et il pesait 47 kg.

Cet effet indésirable est apparu dans un délai de 3 mois suivant l'instauration de la dose fixe.

Les 2 patients n'ayant pas développé l'EI après le passage aux doses fixes de Pembrolizumab, ont développé leurs toxicités en amont (c'est-à-dire lorsqu'ils étaient encore traités en mg/kg). Ils sont donc comptabilisés dans le tableau 33 parmi les 10 patients ayant développé un EI avec des doses en mg/kg de Pembrolizumab.

- **Nivolumab**

Poids des patients passés aux doses fixes de Nivolumab

10 patients sont passés aux doses fixes de Nivolumab au cours de l'étude, le poids médian des patients était de 72,7kg (48-126). (Tableau 35).

Patients	Poids (kg)	Doses de Nivolumab (mg)
1	126	380
1	91	270
1	77	210
1	76	230
1	73	220
1	72,5	220
1	68	200
1	60	180
1	57	170
1	48	140

Tableau 35 : Détail du poids des patients passés aux doses fixes de Nivolumab

Proportion d'EI après l'instauration des doses fixes de Nivolumab

Parmi ces 10 patients, 80% (soit 8 patients) ont eu une augmentation de dose et 20% (soit 2 patients) ont eu une diminution de dose (figure 9).

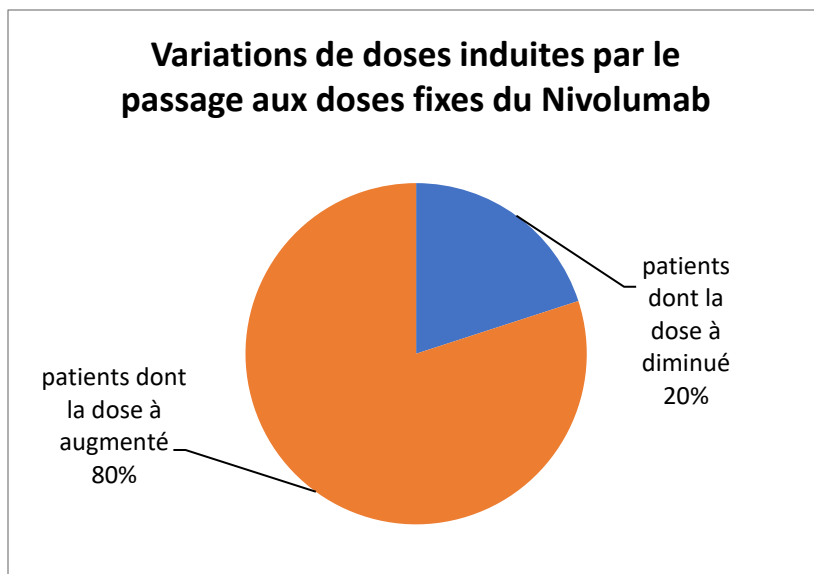


Figure 9: Répartition des patients ayant subi une variation de dose de Nivolumab au cours de l'étude

4 patients ont présenté l'EI après le passage aux doses fixes de Nivolumab (figure 10) :

- 2 patients ont développé une colite de grade 3
- 2 patients ont développé une arthrite de grade 3

Ces 4 patients pesaient moins de 80kg (ils ont donc eu une augmentation de dose après l'instauration des doses fixes). Ils sont comptabilisés dans le tableau 33, parmi les patients dont la toxicité s'est développée avec des doses fixes à 240mg de Nivolumab.

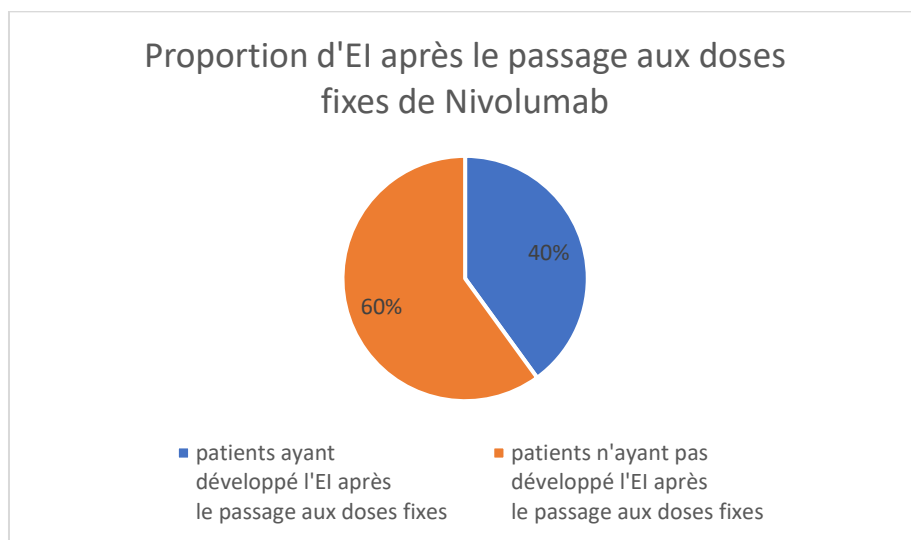


Figure 10: Proportion d'EI de grade 3-4 chez les patients passés aux doses fixes de Nivolumab

Les 6 patients (soit 60%) n'ayant pas présenté l'EI après le passage aux doses fixes de Nivolumab, ont développé leurs toxicités en amont c'est-à-dire lorsqu'ils étaient encore traités en mg/kg (ils sont comptabilisés dans le tableau 33 parmi les 23 patients dont la toxicité s'est développée avec des doses en mg/kg de Nivolumab).

Délais d'apparition de la toxicité après l'instauration des doses fixes de Nivolumab

Les colites sont apparues dans un délai de 2 à 3 mois après le passage aux doses fixes. Les arthrites ont un délai d'apparition beaucoup plus long avec respectivement 5 mois et 1 an après le passage aux doses fixes.

Patients	Toxicités	Délais d'apparition de la toxicité après l'augmentation de dose (Mois)
1	Colite	2
1	Colite	3
1	Arthrite	5
1	Arthrite	12

Tableau 36: Délais d'apparition des toxicités de grade 3-4 chez les patients passés aux doses fixes de Nivolumab

II.3.7 Toxicités

Toxicités générales des molécules étudiées

Nous nous sommes intéressés uniquement aux toxicités de grade 3-4 qui est l'objet de notre étude.

Sur l'ensemble de la population, la majorité des effets indésirables étaient d'ordre digestif (colites, diarrhées), en effet les effets indésirables gastro-intestinaux représentaient 3,6% (15/418) des toxicités. La 2^{ème} toxicité marquante était la toxicité pulmonaire (pneumopathies interstitielles et inflammatoires) qui représentait 1,7% (7/418) des effets indésirables.

Les toxicités hépatique (cytolyse et cholestase), cutanée (éruptions cutanées) et musculosquelettique (arthralgie, myosite) représentaient respectivement chacune 1,4% (6/418).

Les autres toxicités représentaient moins de 1%.

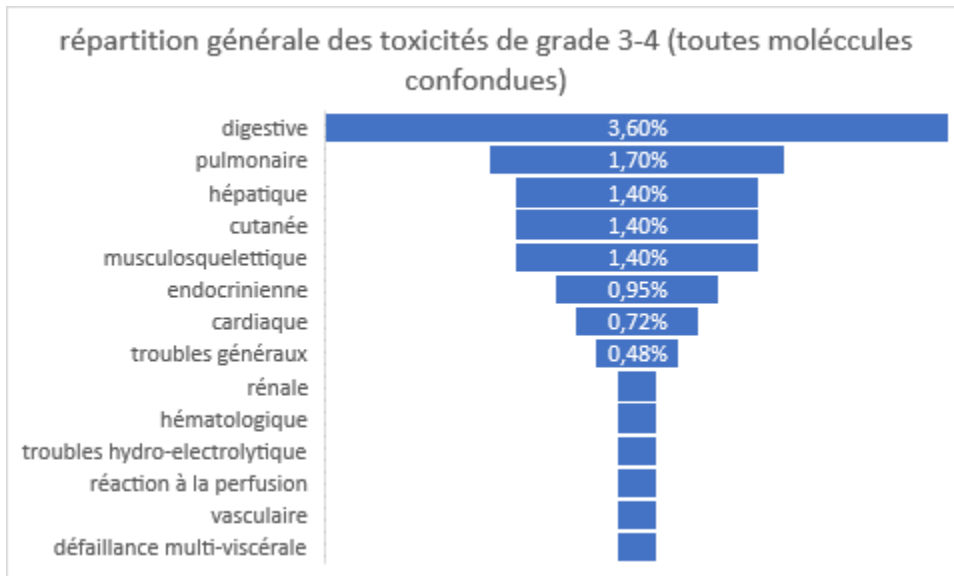


Figure 11: Répartition générale des toxicités de grade 3-4 (toutes molécules confondues)

Répartition des toxicités induites par le Nivolumab et le Pembrolizumab en monothérapie

➤ Nivolumab en monothérapie :

Les principaux effets indésirables causés par le Nivolumab en monothérapie sont les troubles gastro-intestinaux (3,1%) représentés par des colites et des diarrhées et les effets indésirables pulmonaires (1,9%) qui regroupent les pneumopathies interstitielles et inflammatoires.

Les troubles hépatiques (cytolyse et cholestase) représentent 1,2%.

Les effets indésirables musculosquelettiques (arthralgie, myosite) et la toxicité endocrinienne qui regroupe un déséquilibre du diabète, un développement de diabète de novo et une insuffisance surrénalienne représentent également respectivement 1,2%.

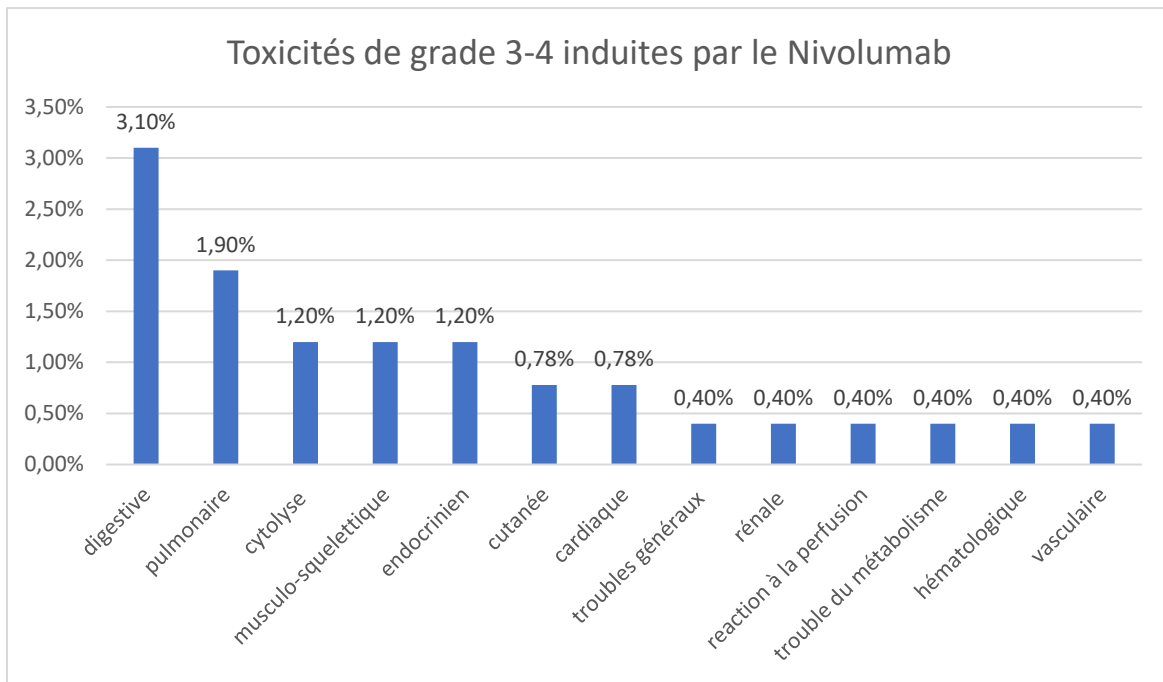


Figure 12: Répartition des toxicités de grade 3-4 induites par le Nivolumab en monothérapie

➤ **Pour le Pembrolizumab :**

Avec le Pembrolizumab, nous observons que les principales toxicités sont les effets gastro-intestinaux (5,3%) représentés par les colites et diarrhées.

Les effets indésirables cutanées qui regroupent les dermatoses lichénoïdes, les exacerbations de psoriasis et toxidermies et les effets indésirables musculosquelettiques (polyarthrite) représentent respectivement 2,6%.

La toxicité pulmonaire dans laquelle on retrouve des pneumopathies interstitielles et inflammatoires était de 1,75%.

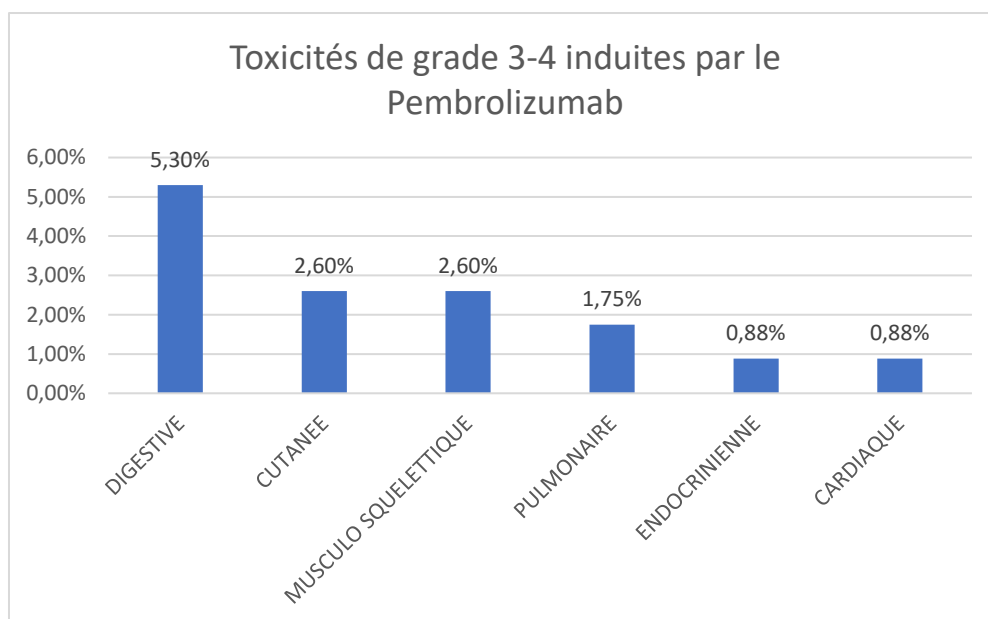


Figure 13: Répartition des toxicités de grade 3-4 induites par le Pembrolizumab

Le tableau ci-dessous répertorie les classes et sous classes d'effets indésirables avec le nombre de patients correspondant, tableau 37 ci-dessous.

Nombre de patients N = 394	Nivolumab N=257	Nivolumab- brentuximab N = 9	Nivolumab- ipilimumab N = 2	Pembrolizumab N =114	Ipilimumab N =2	Durvalumab N =10
Effets indésirables de grade 3-4 relevés	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Affections gastro-intestinales :						
Colite	8 (3,1)	0	1 (50)	5 (4,4)	0	0
Mucite	0	0	0	1 (0,88)	0	0
Affections hépatobiliaires :						
Cytolyse hépatique	2 (0,78)	1 (11,1)	0	0	1 (50)	0
Cholestase	1 (0,39)	0	1 (50)	0	0	0

Nombre de patients N = 394	Nivolumab N=257	Nivolumab- brentuximab N = 9	Nivolumab- ipilimumab N =2	Pembrolizumab N =114	Ipilimumab N =2	Durvalumab N =10
Affections du rein :						
Néphrite interstitielle	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :						
Pneumopathie inflammatoire	0	0	0	1 (0,88)	0	0
Pneumopathie interstitielle	4 (1,5)	0	0	1 (0,88)	0	0
Pneumopathie organisée	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections de la peau :						
Dermatose lichénoïde	0	0	0	1 (0,88)	0	1 (10)
Exacerbation psoriasis	2 (0,78)	0	0	1 (0,88)	0	0
Toxidermie	0	0	0	1 (0,88)	0	0
Hypersensibilité :						
Réaction à la perfusion	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections musculosquelettiques :						
Arthralgie	3 (1,2)	0	0	2 (1,75)	0	0
Myosite	0	0	0	1 (0,88)	0	0
Affections endocriniennes :						
Hypothyroïdie	0	0	0	1 (0,88)	0	0
Diabète de novo	1 (0,39)	0	0	0	0	0

Nombre de patients N = 394	Nivolumab N=257	Nivolumab- brentuximab N = 9	Nivolumab- ipilimumab N =2	Pembrolizumab N =114	Ipilimumab N =2	Durvalumab N =10
Déséquilibre du diabète	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections endocriniennes :						
Insuffisance surrénalienne	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections cardiaques :						
Myocardite	1 (0,39)	0	0	1 (0,88)	0	0
Fibrillation auriculaire	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Troubles du métabolisme :						
Hypokaliémie	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections hématologiques :						
Thrombopénie	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Affections vasculaires :						
Hémorragie	0	0	1	0	0	0
Troubles généraux :						
Fièvre	0	1 (11,1)	0	0	0	0
Douleur	1 (0,39)	0	0	0	0	0
Défaillance multiviscérale	1 (0,39)	0	0	0	0	0

Tableau 37 : Toxicités de grade 3-4 induites par les immunothérapies

Au cours de l'étude, nous avons constaté que 6 patients ont développé 2 effets indésirables différents. Etant donné que ces patients ont développé deux réactions totalement différentes nous les avons comptés 2 fois dans le tableau 38.

Le détail est répertorié dans le tableau ci-dessous :

Nombre de patients	Molécules	Effets indésirables de grade 3-4
1	Nivolumab + Ipilimumab	Colite + choc hémorragique
1	Nivolumab + Brentuximab	Cytolyse + fièvre
1	Pembrolizumab	Myocardite + myosite
1	Nivolumab	Cytolyse + pneumopathie organisée
1	Nivolumab	Arthralgie + cholestase
1	nivolumab	Déséquilibre du diabète + thrombopénie

Tableau 38: Patients ayant présenté plusieurs effets indésirables de grade 3-4 au cours de l'étude

II.3.8 Durées et délais médians des effets indésirables du Nivolumab et Pembrolizumab

Dans cette partie nous nous sommes intéressés aux délais d'apparition des toxicités ainsi que leurs durées.

➤ Nivolumab

Parmi les principaux EI observés pour le Nivolumab :

- La toxicité pulmonaire est survenue dans un délai médian de 2.2 mois avec une durée médiane de 1.1 mois.
- La toxicité digestive est survenue dans un délai médian de 5.5 mois avec une durée médiane d'un mois.
- La toxicité hépatique est survenue dans un délai médian de 1 mois avec une durée médiane de 0.5 mois.
- Les EI endocriniens sont survenus dans un délai médian de 6.7 mois et parmi eux, certains EI n'ont pas été résolus à la fin de l'étude (nous n'avons pas pu calculer la durée médiane).
- Les EI musculosquelettiques sont survenus dans un délai médian de 12 mois et ils n'ont pas été résolus à la fin de l'étude (nous n'avons pas pu calculer la durée médiane).

EI d'origine immunologiques	Délais médians de survenue Mois (min-max)	Durées médianes Mois (min-max)	Délais médians de survenue Mois (min-max)	Durées médianes Mois (min-max)
	Nivolumab		Pembrolizumab	
« Pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique »	2,2 (1,2-4,2)	1,1 (0,4-2,7)	2,1 (0,6-3,6)	1 (1-1,2)
« Colites d'origine immunologique »	5,5 (0-20)	1 (0,2-4,8)	2,6 (1,9-2,8)	5 (0,2-8)
« Hépatite d'origine immunologique »	1 (0,5-8)	0,5 (0,3-0,7)	0	0
« Néphrite et dysfonctions rénales d'origine immunologique »	7*	2,6*	0	0
« Endocrinopathies d'origine immunologiques »	6,7 (1,2-4,2)	Non résolu à la fin de l'étude	8,4*	0,6*
« Eruption cutanée d'origine immunologique »	1,9 (0,9-2,8)	Non résolu à la fin de l'étude	3,1 (3,1-11)	2,4 (1,6-2,4)
« Cardiaque »	6 (3-9)	Non résolu à la fin de l'étude	2,3*	1,1*
« Musculosquelettique »	12 (12-15,4)	Non résolu à la fin de l'étude	5,7 (4-7,4)	Non résolu à la fin de l'étude
« Troubles généraux »	0,5 (0,5)	0,25 (0,2-0,3)	0	0

EI d'origine immunologiques	Délais médians de survenue Mois (min-max)	Durées médianes Mois (min-max)	Délais médians de survenue Mois (min-max)	Durées médianes Mois (min-max)
« Anomalies biologiques »				
« Hypokaliémie »	1,4*	0,2*	0	0
« Thrombopénie »	1,4*	Non résolu à la fin de l'étude	0	0
Défaillance multiviscérale	0,1*	Non résolu à la fin de l'étude	0	0
« Réaction à la perfusion »	Quelques heures*	<24h*	0	0

Tableau 39: Durées et délais médians de survenue des effets indésirables de grade 3-4 du Nivolumab et Pembrolizumab

* Un seul patient est concerné par l'EI (calcul de la médiane non possible). Pour toutes les cases ne contenant pas de médiane cela signifie qu'un seul patient est concerné par l'EI.

➤ Pembrolizumab

Parmi les principaux EI observés pour le Pembrolizumab :

- La toxicité pulmonaire est survenue dans un délai médian de 2.1 mois avec une durée médiane de 1 mois.
- La toxicité digestive est survenue dans délai médian de 2.6 mois avec une durée médiane de 5 mois.
- La toxicité cutanée est survenue dans un délai médian de 3.1 mois avec une durée médiane de 2.4 mois.
- Les EI musculosquelettiques sont apparus dans un délai médian de 5.7 mois et ils n'ont pas été résolus à la fin de l'étude.

Nous avons comparé les délais d'apparition et durées des EI des toxicités du Nivolumab et du Pembrolizumab.

Le test de Mann Whitney a été utilisé pour cette comparaison :

- Les délais

$p=0.61$ ($p > 0,05$ risque alpha à 5%), nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour affirmer que les délais de survenue des EI sont statistiquement différent entre le Nivolumab et le Pembrolizumab.

- Les durées

$p=0.11$ ($p > 0,05$ risque alpha à 5%), il n'y a pas de différence significative entre le Nivolumab et le Pembrolizumab.

II.3.9 Toxicités ayant nécessité une hospitalisation et/ou un passage en réanimation

Sur la période étudiée (de janvier 2017 à septembre 2019), il y a eu 350 patients hospitalisés et traités par immunothérapie.

Parmi ces 350 hospitalisations, 27 (soit 7,7%) ont été causées par une toxicité de grade 3-4 induite par l'immunothérapie.

Parmi les 50 patients ayant présenté des toxicités graves sous immunothérapie, 54% (soit 27 patients sur 50) ont été hospitalisés.

Les 27 hospitalisations causées par des toxicités graves de l'immunothérapie comprennent 3 passages en réanimation. Les causes sont une hypokaliémie de grade 4, une défaillance multiviscérale de grade 4 et un choc hémorragique avec colite de grade 4.

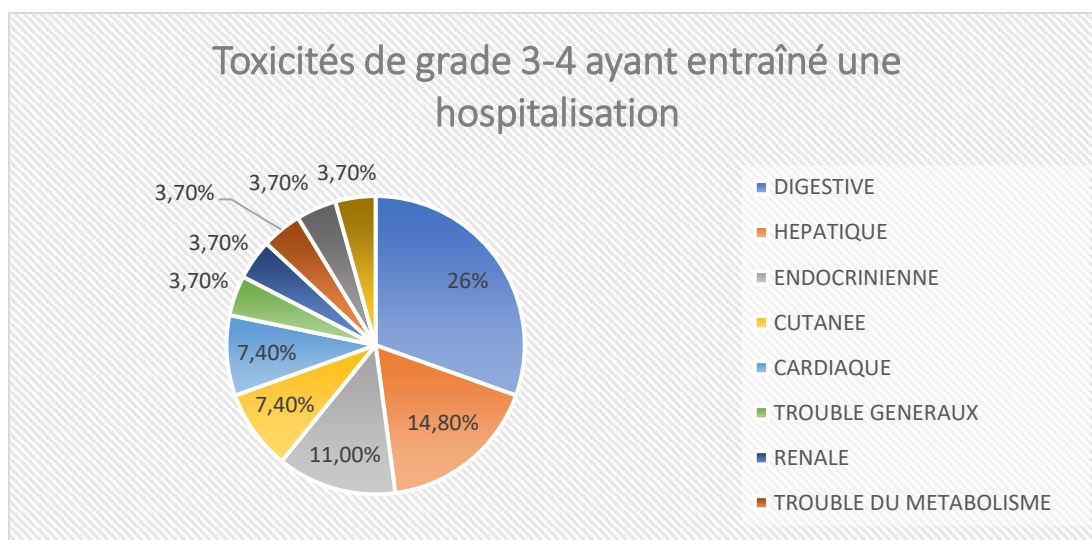


Figure 14: Toxicités de grade 3-4 ayant entraîné une hospitalisation

Parmi les patients hospitalisés, 26% (soit 7/27) l'ont été pour une toxicité digestive (colites, diarrhées) induite par l'immunothérapie.

14,8% (soit 4/27) ont été hospitalisés respectivement pour une toxicité hépatique (cytolyse et cholestase) et pulmonaire (pneumopathie interstitielle et inflammatoire).

11% (soit 3/27) ont été hospitalisés pour une toxicité endocrinienne (diabète de novo, insuffisance surrénalienne et hypothyroïdie).

Nous nous sommes également intéressés aux molécules les plus fréquemment mises en causes dans ces hospitalisations : figure 15.

Parmi les patients hospitalisés pour toxicité grave de l'immunothérapie, 55% des patients étaient traités par le Nivolumab et 30% par le Pembrolizumab (ces pourcentages sont en cohérence avec le nombre de patients par molécule).

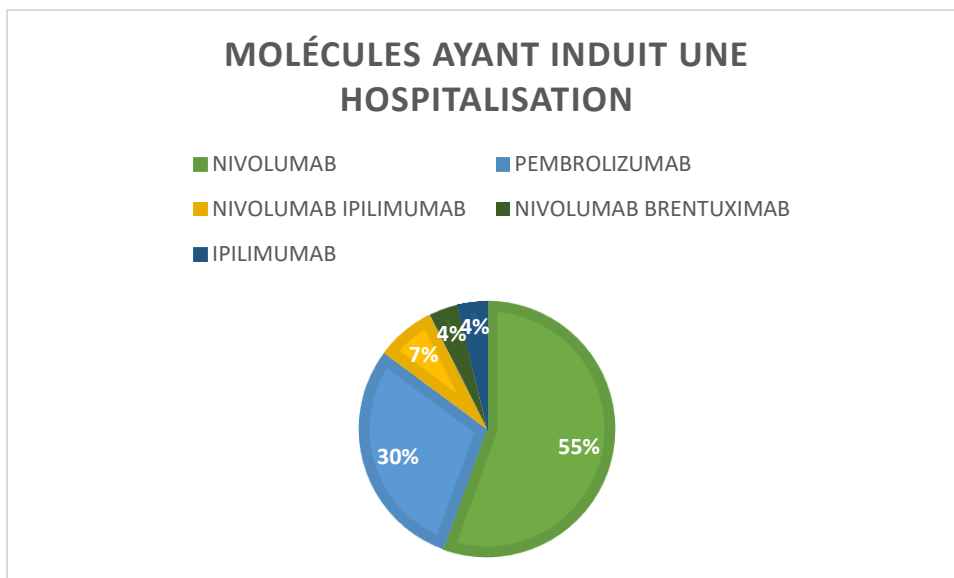


Figure 15: Molécules ayant induit une hospitalisation liée à un effet indésirable de grade 3-4

Durées médianes d'hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation (toutes toxicités et tous grades confondus) est de 7 jours (3-18).

La durée médiane d'hospitalisation est de 7 jours (4-18) pour les toxicités de grade 3 et de 9,5 jours (3-17) pour les toxicités de grade 4.

Durées médianes d'hospitalisation par toxicité (tableau 40) :

Les durées médianes d'hospitalisation pour les toxicités endocrinienne et pulmonaire sont similaires et sont respectivement de 8,4 jours (12-5) et de 8 jours (4-15).

Les durées médianes d'hospitalisation pour les toxicités hépatique, cutanée et digestive sont similaires et sont respectivement est de 7,5 jours (3-10), de 7 jours (10-20) et de 7 jours (3-18).

Effets indésirables	Durées médianes d'hospitalisation en service de médecine Jours (min-max)	Durées médianes d'hospitalisation en réanimation (en jours)
Choc hémorragique	11*	6
Hématologique	12*	0
Défaillance multiviscérale	7*	4
Rénal	9*	0
Endocrinien	8,4 (12-5)	0
Pulmonaire	8 (4-15)	0
Hépatique	7,5 (3-10)	0
Cutanée	7 (10-20)	0
Digestif	7 (3-18)	0
Troubles hydroélectrolytiques	4*	3
Troubles généraux	6,5 (10-6)	0
Musculosquelettiques	6*	0
Cardiaque	6 (6-6)	0

Tableau 40: Durées médianes d'hospitalisation en fonction du type de toxicité de grade 3-4

** Un seul patient est concerné par l'EI (calcul de la médiane non possible). Pour toutes les cases ne contenant pas de médiane cela signifie qu'un seul patient est concerné par l'EI.*

II.3.10 Suspensions de traitement et/ou arrêts définitifs de l'immunothérapie

Dans notre étude, l'immunothérapie a été suspendue pour 23 patients, arrêtée de manière définitive pour 21 patients et poursuivie pour 6 patients.

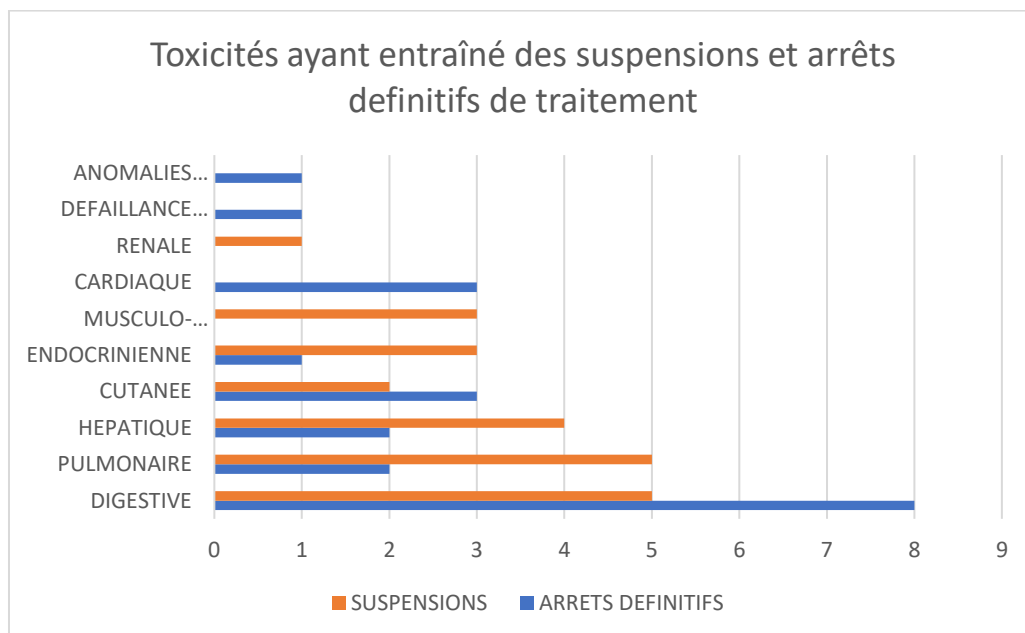


Figure 16 : Toxicités de grade 3-4 ayant entraîné des suspensions et arrêts définitifs de traitement

40% des arrêts définitifs ont été causés par la toxicité digestive (soit 8/21), suivi par les toxicités cutanée et cardiaque qui représentent respectivement 14,2% (soit 3/21).

Les suspensions de traitement ont majoritairement été causées par les toxicités digestive et pulmonaire qui représentent respectivement 21,7% (soit 5/23), suivi par la toxicité hépatique qui représente 17,4% (soit 4/23).

II.3.10.1 Durées moyennes des suspensions et grade des toxicités à la reprise de l'immunothérapie

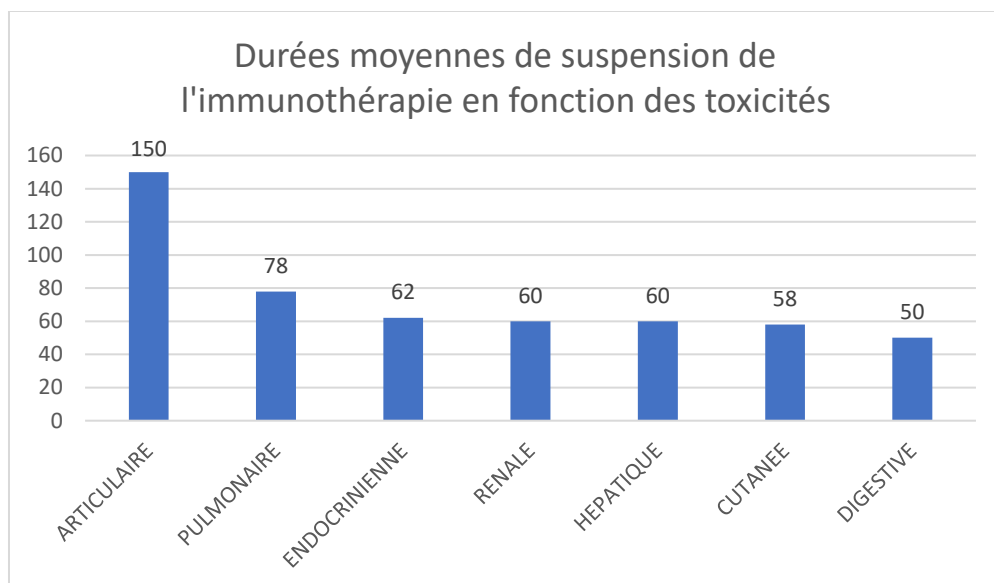


Figure 17: Durées moyennes de suspension de l'immunothérapie en fonction des toxicités de grade 3-4

La toxicité articulaire est celle qui a entraîné la plus longue suspension de traitement (150 jours), suivie de la toxicité pulmonaire (78 jours).

Les autres toxicités (endocriniennes, rénales, hépatiques, cutanées et digestives) ont entraîné des suspensions de traitement allant en moyennes de 50 à 62 jours.

30,4% des traitements suspendus ont été repris à un grade 0 et 61% à un grade 1-2 (tableau 41).

Grade à la reprise	Suspension de traitement n=23
Nombre de patient (%)	
Grade 0	7(30,4)
Grade 1-2	14(61)
Grade 3	0
Grade non mentionné	2(8,7)

Tableau 41: Les grades à la reprise de l'immunothérapie après suspension

II.3.10.2 Analyse des arrêts définitifs

Parmi les arrêts définitifs, nous nous sommes intéressés aux délais médians entre l'apparition de l'EI et l'arrêt définitif de l'immunothérapie, à la proportion de patients ayant nécessité une corticothérapie ainsi qu'aux taux d'hospitalisation.

Parmi les arrêts définitifs :

- 5 patients ont eu une corticothérapie intraveineuse (IV, méthylprednisolone) avec une posologie médiane de 2 mg/kg (1-5mg/kg).
- 13 patients ont eu une corticothérapie per os (prednisolone) avec une posologie médiane de 1mg/kg (0.3-2mg/kg).
- 3 patients n'ont pas reçu de corticoïdes (respectivement pour une exacerbation de psoriasis, une cholestase hépatique et un diabète de novo).

Le délai médian entre l'apparition de l'EI et l'arrêt définitif a été de 21,5 jours (14-30).

Ces données ont été analysées pour chaque toxicité responsable des arrêts définitifs : tableau 42.

La toxicité digestive est celle qui a entraîné le plus d'hospitalisations (75%) et également la seule toxicité qui a nécessité une injection d'Infliximab. Les toxicités cardiaque et hématologique et la défaillance multiviscérale ont nécessité les plus fortes posologies en corticoïde (2mg/kg).

Toxicités	Délai médian entre apparition de l'EI et arrêt définitif Jours (min-max)	Posologie médiane de la corticothérapie per os mg/kg (min-max)	Posologie de la corticothérapie IV mg/kg	Infliximab (Autre immunosuppresseur) n (%)	Hospitalisation n (%)
Digestive	19,5 (14-30)	0,3 (0,3-2)	1	1 (12,5)	6 (75)
Pulmonaire	21 (17-25)	0,75 (0,5-1)	0	0	1 (50)
Hépatique	23,5 (23-24)	1,5 (1-2)	4	0	1 (50)
Cutanée	16,5 (16-17)	0,6 (0,3-1)	0	0	1 (33,3)
Cardiaque	18 (14-23)	2 (1-2)	2	0	2 (66,7)
Endocrinienne	15*	0	0	0	1
Hématologique	18*	0	2	0	1
Défaillance multiviscérale	3*	0	2	0	1

Tableau 42: Analyse des arrêts définitifs

**Un seul patient est concerné par l'EI (calcul de la médiane non possible). Pour toutes les cases ne contenant pas de médiane cela signifie qu'un seul patient est concerné par l'EI.*

II.3.10.3 Poursuite de l'immunothérapie

L'immunothérapie a été poursuivie pour 6 patients.

Pour 4 patients, les toxicités étaient de courtes durées allant de quelques heures à 7 jours ; elles correspondent respectivement une réaction à la perfusion, des diarrhées, des douleurs et une hypokaliémie.

Pour 2 patients, l'effet indésirable n'a pas été résolu à la fin de l'étude (polyarthrite).

Nombre de Patients	Effets indésirables de grade 3-4	Durées de l'effet indésirable	Traitements symptomatiques
1	Hypokaliémie	7 jours	Supplémentation potassique
1	Diarrhées	4 jours	Anti-diarrhéiques
1	Douleurs	6 jours	Antalgiques
1	Réaction à la perfusion	Quelques heures	Corticoïdes
1	Polyarthrites	Non résolu à la fin de l'étude	Méthotrexate + corticoïdes
1	Polyarthrites	Non résolu à la fin de l'étude	Méthotrexate + corticoïdes

Tableau 43: Patients dont la toxicité de grade 3-4 n'a pas nécessité de suspension ni d'arrêt de l'immunothérapie

II.3.11 Toxicités des associations d'immunothérapies

Dans notre étude nous avons également analysé les toxicités induites par les associations d'immunothérapies.

Parmi les 418 patients, 3 (0,7%) ont présenté une toxicité de grade 3-4 induite par une association d'immunothérapie :

2 patients ont reçu l'association Nivolumab-Ipilimumab et 1 patient a reçu l'association Nivolumab-Brentuximab Vedotin.

L'association Nivolumab-Ipilimumab a causé une cholestase de grade 4 et une colite de grade 4 qui a entraîné l'arrêt définitif du traitement pour les 2 patients.

L'association Nivolumab-Brentuximab Vedotin a causé une cytolyse de grade 3 qui a entraîné l'arrêt définitif du Brentuxamb vedotin et la poursuite du Nivolumab seul.

Toxicités	Nivolumab- Ipilimumab	Nivolumab-Brentuximab Vedotin
Nombre de patients		
Cholestase hépatique	1	0
Cytolyse hépatique	0	1
Colite	1	0

Tableau 44: Effets indésirables de grade 3-4 causés par les associations d'immunothérapies

II.3.12 Prise en charge médicamenteuse des toxicités

II.3.12.1 La corticothérapie

Dans cette partie nous nous sommes intéressés aux toxicités qui ont nécessité la mise en place d'une corticothérapie et les posologies associées.

30 patients (soit 60%, 30/50) ont reçu des corticoïdes per os (prednisolone) avec une posologie médiane de 1mg/kg (0.3-3mg/kg).

6 patients (soit 12%, 6/50) ont reçu des corticoïdes par voie intraveineuse (methylprednisolone) avec une posologie médiane de 2mg/kg (1-5mg/kg).

14 patients (soit 28%, 14/50) n'ont pas reçu de corticoïdes.

➤ Toxicités ayant nécessité des corticoïdes par voie intraveineuse :

Parmi les 6 patients ayant reçu des corticoïdes par voie intraveineuse :

- 1 patient avait une myopéricardite de grade 3

- 1 patient avait une hypothyroïdie de grade 3
- 1 patient avait une cytolyse de grade 4
- 1 patient avait une colite de grade 3
- 1 patient avait une thrombopénie de grade 3
- Et 1 patient avait une défaillance multiviscérale

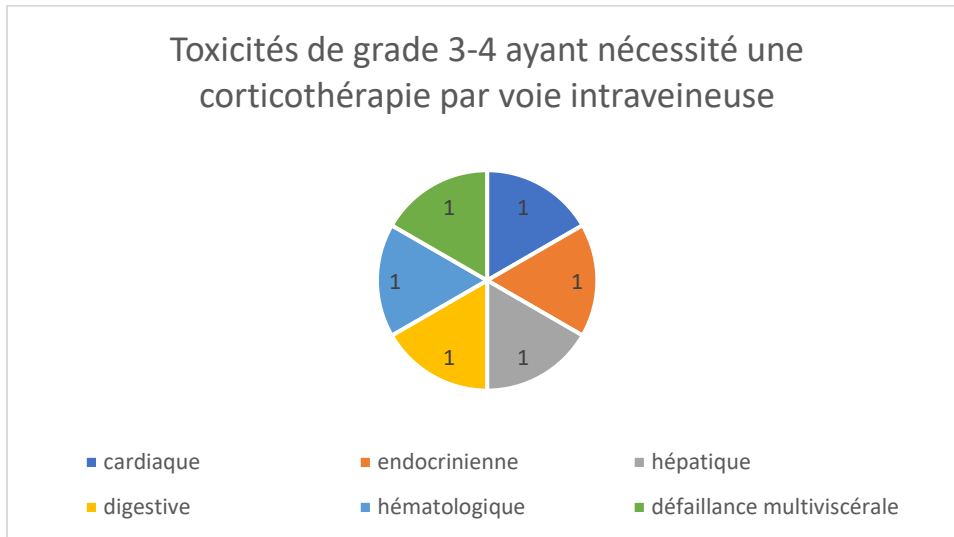


Figure 18: Toxicités de grade 3-4 ayant nécessité une corticothérapie par voie intraveineuse

➤ **Posologies de la corticothérapie IV en fonction des toxicités :**

La toxicité hépatique a nécessité la plus haute posologie en corticoïde IV (5mg/kg) et la toxicité digestive a nécessité la plus basse posologie en corticoïde IV (1 mg/kg).

Toxicités	Posologies initiales en mg/kg
Hépatique	5
Cardiaque	2
Endocrinienne	2
Hématologique	2
Défaillance multiviscérale	2
Digestive	1

Tableau 45: Posologies de la corticothérapie IV en fonction des toxicités

➤ **Toxicités ayant nécessité des corticoïdes per os :**

Parmi les patients ayant reçu une corticothérapie per os :

- 37% avaient une toxicité digestive
- 23% avaient une toxicité pulmonaire
- 10% avaient respectivement une toxicité hépatique et cutanée

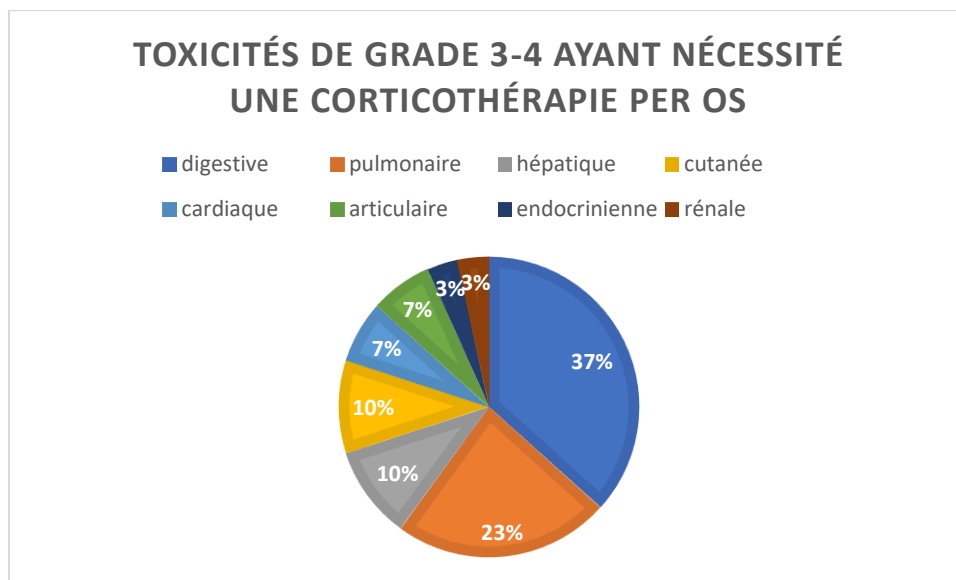


Figure 19: Toxicités de grade 3-4 ayant nécessité une corticothérapie per os

➤ **Posologies de la corticothérapie per os (prednisolone) en fonction des toxicités :**

La toxicité rénale (néphrite interstitielle de grade 3) a nécessité une forte posologie initiale de corticoïde qui était de 3mg/kg/j.

Les toxicités cardiaques ont nécessité des posologies initiales moyennes en corticoïdes de 2 mg/kg.

Les toxicités endocriniennes et hépatiques ont nécessité des posologies initiales moyennes en corticoïdes de 1mg/kg/jour.

Toxicités	Posologies moyennes initiales de la corticothérapie en mg/kg/j
Rénale	3
Cardiaque	2
Hépatique	1
Endocrinien	1
Pulmonaire	0,9
Articulaire	0,5
Digestive	0,3
Cutanée	0,3

Tableau 46: Posologies moyennes initiales en corticoïdes per os en fonction des toxicités

Toutes les posologies de corticoïdes (IV et per os) ont fait l'objet d'une décroissance progressive jusqu'à arrêt complet.

II.3.12.2 Autres immunosuppresseurs

Quand la corticothérapie est insuffisante ou inefficace, d'autres immunosuppresseurs peuvent être prescrits : tel que l'infliximab.

Dans notre étude, une injection d'Infliximab a été nécessaire pour un patient traité par l'association Nivolumab-Ipilimumab : il a développé une colite de grade 4 ne cédant pas à la corticothérapie.

2 patients ont développé des polyarthrites de grade 3 sous Pembrolizumab et Nivolumab : ils ont été traités par du Methotrexate associé aux corticoïdes pour contrôler la polyarthrite.

II.3.13 Influence des comorbidités sur l'apparition des toxicités

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à l'influence des antécédents des patients sur l'apparition des toxicités.

D'une manière générale, dans la population étudiée, les antécédents les plus fréquemment retrouvés sont l'hypertension artérielle (HTA 36%), le diabète non insulino-dépendant (DNID

28%), les troubles du rythme cardiaque (18%) les artériopathies (AOMI 14%), les hypercholestérolémies (16%), les hypothyroïdies (12%), les cancers du sein (12%), les cardiopathies (10%) et les syndromes dépressifs (10%).

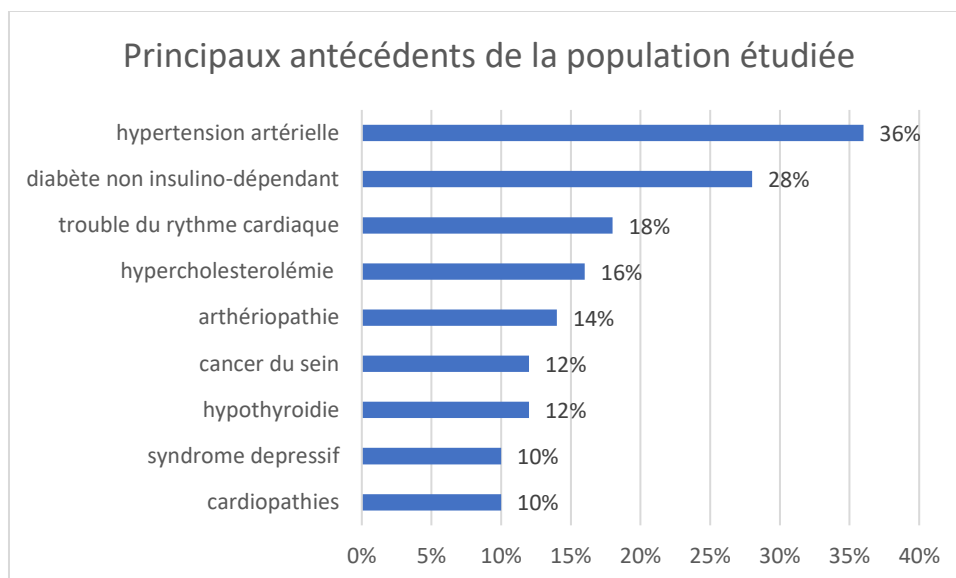


Tableau 47: Principaux antécédents des patients ayant présenté des toxicités de grade 3-4

Au cours de notre étude des relations entre antécédents et toxicités ont pu être mises en évidence pour certaines toxicités : la toxicité cutanée, endocrinienne et cardiaque.

Nombre de Patients	Toxicités de grade 3-4	Antécédents
3	Exacerbation de psoriasis	Psoriasis
1	Déséquilibre du diabète	Diabète de type 2
1	Fibrillation auriculaire	Rétrécissement aortique Hypertension artérielle
1	Myopéricardite	Hypertension artérielle AOMI

Tableau 48: Corrélations entre antécédent et toxicité de grade 3-4

Pour les autres toxicités, nous n'avons pas trouvé de lien avec les antécédents.

Les tableaux répertorient les antécédents des patients en fonction des toxicités qu'ils ont développées sont consultables en annexe.

➤ **La toxicité digestive (Annexe 1) :**

Les antécédents les plus fréquemment retrouvés chez les patients ayant développé une toxicité digestive sont : les antécédents tumoraux, les hypertensions artérielles, et les troubles psychiatriques.

Nous n'avons pas pu établir de lien avec la toxicité digestive.

➤ **Les toxicités hépatiques (Annexe 2) :**

Les patients ayant développé une toxicité hépatique de grade 3-4, n'avaient pas d'antécédents en lien avec la fonction hépatique.

➤ **La toxicité pulmonaire (Annexe 3) :**

Parmi les patients ayant développé une toxicité pulmonaire de grade 3-4, aucun lien n'a été établi avec les antécédents.

➤ **Toxicité articulaire (Annexe 4) :**

Chez les patients ayant présenté une toxicité articulaire, aucun patient n'avait des antécédents d'ordre articulaire

➤ **Toxicité cutanée (Annexe 5) :**

Parmi les patients ayant développé une toxicité cutanée de grade 3-4 autre que l'exacerbation d'un psoriasis, aucun n'avait des antécédents d'ordre dermatologique.

➤ **Toxicité endocrinienne :**

Les patients ayant développé une toxicité endocrinienne de grade 3-4 autre que le déséquilibre du diabète n'avait aucun antécédent.

➤ **Les autres toxicités (Annexe 6) :**

- Le patient ayant développé une néphrite interstitielle de grade 3 ne présentait pas d'antécédent touchant la fonction rénale.
- Le patient ayant développé une thrombopénie de grade 3 n'avait pas d'antécédent hématologique.

- Pour le patient ayant développé une hypokaliémie de grade 3 : cette hypokaliémie était imputable à un contexte de diarrhées chroniques sous immunothérapie.
- Pour le patient ayant développé une défaillance multiviscérale, il est difficile d'établir un lien avec ses antécédents.

II.3.14 Comparaison aux RCP :

Dans cette partie nous avons comparé nos résultats aux RCP du Nivolumab et du Pembrolizumab.

II.3.14.1 Comparaison des toxicités de grade 3-4 entre le groupe IPC et les groupes RCP

➤ **Nivolumab**

• **Grade 3**

Les « pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique » sont significativement plus élevées dans notre étude par rapport au RCP (respectivement 1.9% versus 0.7%, OR 2.64 et p value 0.05).

Les « colites d'origines immunologique » sont de 3.1% dans notre étude versus 1.6% dans le groupe RCP (OR 1.96 et p value 0.08) : il n'y a pas de différence significative.

Les « hépatites d'origine immunologique » sont de 0.8% dans le groupe IPC versus 1.6% dans le groupe RCP (OR 0.49 et p value 0.32) : il n'y a pas de différence significative.

Les proportions de « néphrites d'origine immunologique » sont respectivement de 0,4% dans les 2 groupes (OR 0.91 et p value 0.93) : il n'y a pas de différence significative.

La toxicité cutanée est de 0,8% dans le groupe IPC versus 1,2% dans le groupe RCP (OR 0.65 et p value 0.59) : il n'y a pas de différence significative.

- **Grade 4**

Les « pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique » sont de 0% dans le groupe IPC versus <0.1% dans le groupe RCP (OR 3.34 et p value 0.46) : il n'y a pas de différence significative.

Les « hépatites d'origine immunologique » sont de 0.4% dans le groupe IPC versus 0.3% dans le groupe RCP (OR 1.11 et p value 0.92) : il n'y a pas de différence significative.

Les proportions de « néphrites d'origine immunologique » sont de 0% dans le groupe IPC versus <0.1% dans le groupe RCP (OR 3.34 et p value 0.46) : il n'y a pas de différence significative.

Le diabète est significativement plus élevé dans le groupe IPC versus RCP (avec respectivement 0.4% versus 0%, OR 30 et p value 0.04).

Les anomalies biologiques :

- Dans le RCP les hypokaliémies de grade 3 ou 4 sont de 1.5%, dans notre étude les hypokaliémies de grade 3 sont de 0% et de grade 4 sont de 0.4% (OR 0.25 et p value 0.17) : il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.
- Dans le RCP les thrombopénies de grade 3 ou 4 sont de 1.5%, dans notre étude les thrombopénies de grade 3 sont de 0.4% et de grade 4 sont de 0% (OR 0.25 et p value 0.17) : il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.

EI d'origines immunologiques mentionnées dans le RCP	Etude IPC (N =257)	RCP (N = 2578 Nivolumab)	Odd ratio (OR)	p value	Etude IPC (N =257)	RCP (N = 2578 Nivolumab)	Odd ratio (OR)	p value
	Grade 3 n (%)				Grade 4 n (%)			
« Pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique »	5 (1,9)	19 (0,7)	2.64	0.05	0	1 (<0,1)	3.34	0.46
« Colites d'origine immunologique »	8 (3,1)	41(1,6)	1.96	0.08	0	0	10	0.25
« Hépatite d'origine immunologique »	2 (0,8)	41(1,6)	0.49	0.32	1 (0,4)	9 (0,3)	1.11	0.92
« Néphrite d'origine immunologique »	1 (0,4)	11 (0,4)	0.91	0.93	0	1 (<0,1)	3.34	0.46
« Endocrinopathies d'origine immunologique »								
« Troubles thyroïdiens »	0	2 (<0,1)	2	0.65	0	0	10	0.25
« Hypophysite »	0	5 (0,2)	0.91	0.95	0	1 (<0,1)	3.34	0.46
« Insuffisance surrénalienne »	1 (0,4)	5 (0,2)	2	0.52	0	0	10	0.25
« Diabète »	0	1 (<0,1)	3.34	0.46	1 (0,4)	0	30	0.04
« Déséquilibre du diabète »	1 (0,4)	2 (<0,1)	5	0.19	0	0	10	0.25
« Effets cutanées d'origine immunologique »	2 (0,8)	31 (1,2)	0.65	0.59	0	0	10	0.25
« Réaction à la perfusion »	1 (0,4)	6 (0,2)	1.67	0.63	0	2 (<0,1)	2	0.65

El d'origines immunologiques mentionnées dans le RCP	Etude IPC (N =257)	RCP (N = 2578 Nivolumab)	Odd ratio (OR)	p value	Etude IPC (N =257)	RCP (N = 2578 Nivolumab)	Odd ratio (OR)	p value
	Grade 3 n (%)				Grade 4 n (%)			
Anomalies biologiques**								
« Hypokaliémie »	0	-	-	-	1 (0,4)	40 (1,5%) Grade 3 ou 4	0.25	0.17
« Thrombopénie »	1 (0,4)	-	-	-	0	40 (1,5%) Grade 3 ou 4	0.25	0.17

Tableau 49: Comparaison des toxicités de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Nivolumab)

****** Dans le RCP du Nivolumab et pour les anomalies des fonctions biologiques (hypokaliémie, thrombopénie), les proportions de grade 3 et 4 ne sont pas différenciées. Le calcul de l'odd ratio et la p value s'est fait sur les grades 3+4.

➤ **Pembrolizumab**

- **Grade 3 :**

Les « pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique » sont de 1.7% dans le groupe IPC versus 1.2% dans le RCP (OR 1.50 et p value 0.58) : il n'y a pas de différence significative.

Les « colites d'origines immunologique » sont significativement plus élevées dans le groupe IPC versus le groupe RCP (avec respectivement 4.4% versus 1.1%, OR 4.16 et p value 0.02).

Les hypothyroïdies sont de 0.9% dans le groupe IPC versus 0.1% dans le groupe RCP (OR 6.45 et p value 0.08) : il n'y a pas de différence significative.

La toxicité cutanée est de 2.6% dans le groupe IPC versus 1.1% dans le groupe RCP (OR 2.38 et p value 0.15) : il n'y a pas de différence significative.

- **Grade 4 :**

Dans notre étude, aucune toxicité de grade 4 n'a été détectée pour le Pembrolizumab.

El d'origines immunologiques mentionnées dans le RCP	Etude IPC (n =114)	RCP (n = 5884 Pembrolizumab)	Odd ratio	p value	Etude IPC (n=114)	RCP (n = 5584 Pembrolizumab)	Odd ratio	p value
Grade	Grade 3 n (%)				Grade 4 n (%)			
« Pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique »	2 (1.7)	69 (1.2)	1.50	0.58	0	13 (0.2)	1.90	0.65
« Colites d'origine immunologique »	5 (4.4)	62 (1.1)	4.16	0.02	0	3 (<0.1)	7.34	0.19
« Hépatite d'origine immunologique »	0	31 (0.5)	0.81	0.89	0	8 (0.1)	3.02	0.45
« Néphrite d'origine immunologique »	0	14 (0.2)	1.77	0.69	0	1 (<0,1)	17.13	0.08
« Endocrinopathies d'origine immunologique »								
« Hyperthyroïdie »	0	7 (0.1)	3.43	0.40	0	0	51.39	0.05
« Hypothyroïdie »	1 (0.9)	8 (0.1)	6.45	0.08	0	0	51.39	0.05
« Hypophysite »	0	19 (0.3)	1.32	0.85	0	1 (<0,1)	17.13	0.08
« Insuffisance surrénalienne »	0	20 (0.3)	1.25	0.87	0	3 (<0.1)	7.34	0.19
« Effets cutanées d'origine immunologique »	3 (2.6)	65 (1.1)	2.38	0.15	0	0	51.39	0.05

Tableau 50: Comparaison des toxicités de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Pembrolizumab)

II.3.14.2 Comparaison des délais et durées des EI entre le groupe IPC et les groupes RCP

➤ **Nivolumab**

Les délais et durées médianes des « pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique » sont plus courts dans notre étude : les délais sont de 2,2 mois dans le groupe IPC versus 3,6 mois dans le groupe RCP avec respectivement des durées médianes de 4,4 semaines versus 6,1 semaines.

Les délais d'apparition et durées des « colites d'origine immunologique » sont plus longs dans notre étude : les délais sont de 5,5 mois dans le groupe IPC versus 1,8 mois dans le groupe RCP avec respectivement des durées médianes de 4 et 2,1 semaines.

Pour les « hépatites d'origine immunologique » : les délais sont de 1 mois dans le groupe IPC versus 2,1 mois dans le groupe RCP avec des durées médianes respectives de 2 et 5,9 semaines.

Toxicités de grade 3-4	Etude IPC		RCP	
	Délais médians de survenue mois (min-max)	Durées médianes semaines (min-max)	Délais médians de survenue mois (min-max)	Délais de résolution semaines (min-max)
Nivolumab				
« Pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique »	2,2 (1,2-4,2)	4,4 (0,4-10,8)	3,6 (0,2-19,6)	6,1 (0,6-96,7)
« Colites d'origine immunologique »	5,5 (0-20)	4 (0,2-19,2)	1,8 (0,0-26,6)	2,1 (0,2-41,4)
« Hépatites d'origine immunologique »	1 (0,5-8)	2 (0,3-2,8)	2,1 (0,0-27,6)	5,9 (0,1-82,6)
« Néphrite d'origine immunologique »	7*	2,6*	2,3 (0,0-18,2)	12,1 (0,3-79,1)
« Endocrinopathies »	6,7 (1,2-4,2)	Non Résolu à la fin de l'étude	2,8 (0,3-29,1)	72,2 (0,4-144)
« Eruption cutanée d'origine immunologique »	1,9 (0,9-2,8)	Non Résolu à la fin de l'étude	1,4 (0,0-27,9)	17,1 (0,1-150)

Tableau 51: Comparaison des délais et durées des EI de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Nivolumab)

** Un seul patient est concerné par l'EI (calcul de la médiane non possible). Pour toutes les cases ne contenant pas de médiane cela signifie qu'un seul patient est concerné par l'EI (tableau 51).*

Le test de Mann Whitney a été réalisé pour comparer les 2 groupes :

$p= 0,5$ pour les délais et $p= 0,2$ pour les durées : $p > 0,05$ (risque alpha 5%)

Nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour affirmer que les délais et durées médians des EI sont statistiquement différents entre les 2 groupes.

➤ **Pembrolizumab**

Les délais médians des « pneumopathies d'origine immunologique » sont de 2,1 mois dans le groupe IPC versus 3,3 mois dans le RCP et les durées médianes sont respectivement de 1 mois et 1,9 mois.

Les délais médians des « colites d'origine immunologique » sont de 2,6 mois dans le groupe IPC versus 4,3 mois dans le groupe RCP avec des durées médianes respectives de 4,3 et 0,9 mois.

Les délais médians des « éruptions cutanées d'origine immunologique » sont similaires dans les deux groupes (3,1 dans le groupe IPC versus 3,3 dans le groupe RCP) avec des durées respectives de 2,4 et 1,6 mois.

Nous n'avons pas réalisé de test statistique du fait des données manquantes dans les 2 groupes :

Plusieurs EI non retrouvés dans le groupe IPC par rapport au RCP (EI hépatiques, rénal, Insuffisance surrénalienne, hypophysite, hyperthyroïdie) et il y a des durées médianes non atteintes pour certains EI du RCP (insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie).

Toxicités de grade 3-4	Etude IPC		RCP	
	Délais médians de survenue mois (min-max)	Durées médianes mois (min-max)	Délais médians de survenue mois (min-max)	Délais de résolution mois (min-max)
Pembrolizumab				
« Pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique »	2,1 (0,6-3,6)	1 (1-1,2)	3,3 (2 jours-19,3 mois)	1,9 (1 jour-17,2 mois)
« Colites d'origine immunologique »	2,6 (1,9-2,8)	5 (0,2-8)	4,3 mois (min-max)	0,9 (1 jour-8,7 mois)
« Hépatites d'origine immunologique »	0	0	3,6 (8 jours-21,4 mois)	1,1 (8 jours-20,9)
« Néphrite d'origine immunologique »	0	0	5 (1 jours-11,9mois)	2,6 (12 jours-8,9 mois)
« Endocrinopathies »				
« Insuffisance surrénalienne »	0	0	5,4	La durée médiane n'a pas été atteinte (De 3 jours à 26 mois)
« Hypophysite »	0	0	5,9 (8 jours-12,7 mois)	3,3 (8 jours-12,7 mois)
« Hyperthyroïdie »	0	0	1,4 (1 jours-21,9)	1,8 (10 jours-15 mois)
« Hypothyroïdie »	8,4*	0,6*	3,5 (1 jours-18,9 mois)	La durée médiane n'a pas été atteinte (De 3 jours à 32 mois)
« Cutanée »	3,1 (3,1-11)	2,4 (1,6-2,4)	3,3	1,6

Tableau 52: Comparaison des délais et durées des EI de grade 3-4 entre le groupe IPC et le RCP (pour le Pembrolizumab)

** Un seul patient est concerné par l'EI (calcul de la médiane non possible). Pour toutes les cases ne contenant pas de médiane cela signifie qu'un seul patient est concerné par l'EI.*

II.3.14.3 Comparaison des toxicités responsables des arrêts définitifs

La proportion d'arrêt définitif pour la toxicité pulmonaire a été de 0,4% dans le groupe IPC versus 1,2% dans le groupe RCP.

Les proportions d'arrêts définitifs pour les toxicités digestives ont été de 1,2% dans le groupe IPC versus 0,8% dans le RCP.

La proportion d'arrêt définitif pour la toxicité endocrinienne a été de 0,4% dans le groupe IPC versus 0,1% dans le RCP.

La toxicité cutanée a été responsable de 0,4% des arrêts définitifs dans le groupe IPC versus 0,3% dans le RCP.

Test exact de Fisher :

p value = 1 : $p > 0.05$ (risque alpha 5%) : nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes.

Toxicités	Etude IPC (Nivolumab) N =257	RCP N = 2578
Nivolumab	%	
Pulmonaire	0,4	1,2
Digestive	1,2	0,8
Hépatique	0,8	1
Rénale	0	0,3
Endocrinienne	0,4	0,1
Cutanée	0,4	0,3
Réaction à la perfusion	0	0,2

Tableau 53: Comparaison des toxicités de grade 3-4 ayant entraîné un arrêt définitif de traitement

II.3.14.4 Comparaison des toxicités ayant nécessité une corticothérapie

Le RCP du Nivolumab répertorie les EI d'origine immunologique qui ont nécessité des doses élevées de corticoïdes. La dose élevée de corticoïde correspond à au moins 40 mg d'équivalent prednisone.

Nous avons fait la comparaison avec nos données :

La toxicité pulmonaire a nécessité dans 69% des cas d'une corticothérapie forte dose dans le groupe RCP versus 2.3% dans le groupe RCP.

La toxicité digestive a nécessité dans 15% des cas d'une corticothérapie forte dose dans le groupe RCP versus 3,5% dans le groupe IPC.

La toxicité hépatique a nécessité dans 21% des cas d'une corticothérapie forte dose dans le groupe RCP versus 1.2% dans le groupe RCP.

Test exact de Fisher :

p value = 0.05 (p <ou égal au risque alpha 5%) : les toxicités ayant nécessité une corticothérapie forte dose sont significativement plus élevées dans le groupe RCP par rapport au groupe IPC.

EI d'origine immunologique nécessitant des doses élevées de corticoïdes	Etude IPC (Nivolumab) N=257	RCP Nivolumab N =2578
	%	
Pneumopathies inflammatoires	2.3	69
Colite	3.5	15
Hépatite	1.2	21
Néphrite	0,4	27
Endocrinopathies	0,4	7
Peau	0.4	4
Réaction à la perfusion	0	20

Tableau 54: Comparaison des toxicités de grade 3-4 ayant nécessité de fortes doses de corticoïdes

II.4 Discussion

La plus grande difficulté de notre étude était basée sur le recueil de données. En effet, le nombre de patients au départ (418 patients) étant important, nous avons dû faire une série d'extractions pour sélectionner les patients ayant développé des toxicités graves.

Les sources les plus efficaces ont été Consore®, l'analyse des inter-cures prolongées et le DIM. La sollicitation des oncologues a été utilisée en complément pour conforter nos données.

De plus, nous avons fait le choix d'utiliser plusieurs sources pour être le plus exhaustif possible.

Finalement, 12% (50/418) des patients ont développé des toxicités de grade 3-4. Les toxicités les plus retrouvées ont été la toxicité digestive (3,6%) et la toxicité pulmonaire (1,4%). En 2^{ème} position les toxicités les représentées ont été les toxicités hépatique, cutanée et musculosquelettique (respectivement chacun de 1,4%) (Figure 11). Ces toxicités ont principalement été observées pour le Nivolumab et le Pembrolizumab.

Pour les autres molécules, notamment le Durvalumab et l'Ipilimumab en monothérapie nous disposons de peu de données. En effet, seulement 2 patients ont eu des toxicités graves avec ces molécules : Le patient traité par Durvalumab a développé une dermatose lichénoïde de grade 3 et le patient traité par Ipilimumab en monothérapie a développé une cytolyse de grade 4 (tableau 37). Ces toxicités sont décrites comme fréquentes dans les RCP respectifs de ces deux molécules.

II.4.1 Influence des variations de doses sur les toxicités

Les doses d'immunothérapies ont changé en début d'année 2019 pour le Nivolumab et le Pembrolizumab. Les posologies sont passées de doses exprimées en mg/kg à des doses fixes.

Dans notre étude, 13 patients (soit 26%) sont passés aux doses fixes d'immunothérapie. Parmi eux 31% (soit 4 patients/13) ont développé une toxicité après le passage aux doses fixes (2 cas de colites et 2 cas d'arthrites respectivement chacun de grade 3, figure 10). Les autres patients ont présenté l'EI en amont de l'instauration des doses fixes et n'ont pas redéveloppé de toxicités après.

D'après les études portant sur les relations dose-exposition, le profil de sécurité du Nivolumab et du Pembrolizumab avec des doses exprimées en mg/kg est le même qu'avec des doses fixes ; Il n'y a pas plus de toxicité avec les doses fixes¹⁴³.

Au sein de notre cohorte, il est difficile d'établir un lien entre le passage aux doses fixes et l'apparition des toxicités : d'une part parce que le nombre de patients est trop faible et d'autre part les délais observés sont très hétérogènes (délais compris entre 1 et 2 mois pour les 2 patients ayant développé des colites et délai compris entre 5 et 12 mois pour les 2 patients ayant développé des arthrites) (tableau 36).

Les objectifs principaux du passage aux doses fixes étaient d'améliorer la qualité de vie des patients en espaçant les administrations (schémas possibles toutes les 4 semaines pour le Nivolumab et toutes les 6 semaines pour le Pembrolizumab), de réduire les temps de préparation et faciliter l'emploi de ces molécules.

Bien que ces doses fixes aient été autorisées par les autorités de santé, la CT de la HAS¹⁴⁴ émet tout de même des réserves quant à l'intérêt clinique de ce changement. En effet, les posologies de ces doses fixes reposent sur une modélisation de la relation dose-exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de Nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

De plus, les poids de référence ayant servi à la détermination des doses fixes dans les études de modélisation ne reflètent pas le poids moyen des patients sous traitement anticancéreux en vie réelle. Cela entraîne un surcoût non négligeable¹⁴⁵.

II.4.2 Délais et durées des EI du Nivolumab et Pembrolizumab

➤ Les délais

Dans notre étude, la toxicité musculo-squelettique est celle qui détient le délai de survenue le plus long. Cela concorde avec les données de la littérature, en effet un « case report » met en évidence chez des patients sous immunothérapie le développement d'arthrites 11 à 14 mois après l'instauration du traitement¹⁴⁶.

A l'inverse, les toxicités survenues plus rapidement étaient : la toxicité hépatique (1mois (0,5-8)) et la toxicité cutanée (1,9 mois (0,9-2,8)) pour le Nivolumab. Ces délais rejoignent également ceux de la littérature ; la toxicité hépatique apparaît dans un délai médian de 1,5 à 3,5 mois ¹⁴⁷ et la toxicité cutanée apparaît environ 2 mois après le début du traitement ¹⁴⁸.

Les colites sont apparues dans des délais médians de 5.5 mois pour le Nivolumab et 2.6 mois pour le Pembrolizumab. Ces délais sont plus élevés que ceux décrits dans la littérature (1.5 mois en moyenne) ¹⁴⁹

➤ Les durées

Les durées observées dans notre étude (tableau 40) sont très hétérogènes en fonction des toxicités et entre les 2 molécules (Nivolumab-Pembrolizumab). En effet, les durées des EI dépendent de plusieurs facteurs : l'état général du patient, les comorbidités, les traitements associés, le stade de la maladie, etc. Il est difficile de comparer ces données à la littérature. De plus la durée optimale de traitement par immunothérapie n'est pas définie. Actuellement, une étude clinique de phase 3 randomisée, évalue la possibilité de réduire la durée de traitement par immunothérapie à 6 mois, avec une éventuelle réintroduction s'il y a une reprise évolutive. Il serait intéressant d'évaluer à posteriori si cela entraîne une diminution des toxicités. ¹⁵⁰

La comparaison des délais et durées des EI entre le Nivolumab et Pembrolizumab n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative. Probablement lié à l'hétérogénéité entre les 2 groupes ; les toxicités hépatiques, rénales, les troubles généraux, les anomalies biologiques, la défaillance multiviscérale ainsi que les réactions à la perfusion n'ont pas été détectés pour le Pembrolizumab (tableau 39).

II.4.3 Les hospitalisations

Le taux d'hospitalisation induit par les immunothérapies est peu ou pas décrit dans la littérature scientifique. C'est pour cette raison qu'il nous ait apparu intéressant d'analyser cette donnée. Nous avons relevé que sur tous les patients traités par immunothérapie pendant la période étudiée, 6,4% (soit 27 patients/418) ont été hospitalisés pour toxicité grave de l'immunothérapie. Et parmi les patients ayant développé des toxicités graves sous immunothérapie, 54% (soit 27 patients/50) ont été hospitalisés.

La durée médiane d'hospitalisation a été de 7 jours (3-18). Les principales toxicités mises en causes ont été : la toxicité digestive (26%), hépatique (14.80%), pulmonaire (14.80%) et endocrinienne (11%) (Figure 14).

De plus, au cours de notre étude, 3 patients sont passés en réanimation respectivement pour une hypokaliémie de grade 4, une défaillance multi-viscérale et une colite avec choc hémorragique de grade 4.

Les données d'hospitalisation recueillies mettent l'accent sur la gravité que peuvent engendrer les toxicités induites par les immunothérapies.

II.4.4 Suspensions et arrêts définitifs de l'immunothérapie

Contrairement aux chimiothérapies, les immunothérapies ne bénéficient pas de réduction de dose en cas de toxicité. Les conduites à tenir sont des suspensions ou des arrêts définitifs de traitement accompagnés plus ou moins d'une corticothérapie. Mais la décision de suspendre ou d'arrêter l'immunothérapie est à l'appréciation de l'oncologue et tient également compte du rapport bénéfice-risque.

Dans notre étude l'immunothérapie a été suspendue 46% des patients (23/50) et arrêté pour 42% (21/50) et poursuivie pour 12% (6/50) (figure 16).

Pour les patients dont l'immunothérapie a été poursuivie malgré la toxicité, les oncologues ont estimés qu'une suspension n'était pas nécessaire soit parce que la durée de l'effet indésirable était courte et rapidement résolutive sous traitements symptomatiques. Soit parce que certaines toxicités sont difficiles à traiter telles que les polyarthrites : pour ces patients, le rapport bénéfice-risque était en faveur de la poursuite de l'immunothérapie sous réserve d'un traitement symptomatique renforcé (tableau 43).

➤ Les arrêts définitifs

Les toxicités digestive, cutanée et cardiaque sont celles qui ont entraîné le plus d'arrêts définitifs dans notre étude.

Parmi ces patients, 45% ont été hospitalisés et 52% ont eu besoin de corticoïdes.

➤ Les suspensions

Les toxicités digestive, pulmonaire et hépatique sont celles qui ont entraînés le plus de suspensions de traitement avec des durées de suspension respectives de 50, 78 et 60 jours.

Après une suspension de l'immunothérapie, la reprise doit se faire à un grade de toxicité inférieur, après évaluation du rapport bénéfice-risque et après la fin du traitement par corticoïdes ou lorsque la posologie en corticoïde est très faible (à l'appréciation de l'oncologue).

Dans notre étude, tous les traitements suspendus ont été repris à des grades inférieurs : 30.4% à un grade 0 et 61% à un grade 1-2 (tableau 41).

II.4.5 Association d'immunothérapie

Au sein de notre étude, deux types d'associations d'immunothérapies ont été observées : l'association Nivolumab-Ipilimumab dans le mélanome et l'association Nivolumab-brentuximab dans le lymphome de Hodgkin.

➤ Association Nivolumab-ipilimumab

D'après les données de la littérature, l'association Nivolumab-Ipilimumab est décrite comme augmentant l'incidence des EI par rapport à une monothérapie¹⁵¹.

Dans notre étude, 2 patients ont reçu l'association Nivolumab-Ipilimumab et ont développé des toxicités de grade 4 (respectivement une colite avec choc hémorragique et une cholestase). Selon les données des RCP, des cas de troubles digestifs et hépatiques de grade 4 sont décrits avec cette association d'immunothérapies.

Nos données sont insuffisantes pour se comparer à la littérature.

➤ Association Nivolumab-Brentuximab

Au sein de notre cohorte, 1 patient a développé une toxicité grave avec l'association Nivolumab-Brentuximab. Ce patient a développé une fièvre (non neutropénique) et une cytolyse, le tout de grade 3. Ces effets sont décrits respectivement dans le RCP du Brentuximab comme très fréquent et fréquent.

II.4.6 Influence des comorbidités sur les toxicités

Il nous est apparu intéressant d'établir un lien entre les comorbidités et l'apparition des toxicités.

Les liens que nous avons pu mettre en évidence au cours de notre étude ont été :

Les patients ayant développé des exacerbations de psoriasis avaient du psoriasis en antécédent, les patients avec une toxicité cardiaque avaient des antécédents d'ordres cardiologiques (HTA, AOMI, rétrécissement aortique), le patient qui a présenté un déséquilibre du diabète avait un diabète de type 2 et un des patients qui a développé une pneumopathie interstitielle avait de l'asthme en antécédent (tableau 48).

Ces données rejoignent en partie celles de la littérature : en effet, la plupart des cas de psoriasis sous immunothérapie sont des réactivations de psoriasis préexistants¹⁵² et des cas de déséquilibre du diabète sont également décrits¹⁵³.

Cependant, pour les toxicités cardiaque et pulmonaire nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature sur les facteurs prédictifs d'apparition.

De plus, pour toutes les autres toxicités de notre étude (digestive, hépatique, articulaire, rénale et anomalies biologiques), nous n'avons pas pu établir de liens.

Cette partie soulève l'intérêt de la connaissance des facteurs prédictifs des toxicités. En effets, ils permettraient d'anticiper l'apparition des toxicités graves des immunothérapies et d'améliorer la prise en charge. Cependant Il y a peu de données à ce sujet dans la littérature.

II.4.7 Comparaison aux RCP du Nivolumab et du Pembrolizumab

Le nombre total de patients inclus dans notre étude était de 418 dont 50 (soit 12%) ont développé une toxicité de grade 3-4. Dans les RCP, le nombre de patients inclus était beaucoup plus élevé (n= 2578 dans le RCP du Nivolumab et n= 5884 dans le RCP du Pembrolizumab), sans précision sur le taux global d'EI.

Tout comme dans les RCP, les patients de notre étude ont été traités pour différents types de cancers (CBNPC, mélanome, LH, cancer rénal à cellules claires et cancer épidermoïde de la tête et du cou) et avec différents schémas posologiques (doses fixes et doses exprimées en mg/kg).

Les données de sécurité des RCP sont issues d'essais cliniques, les patients ont donc été inclus selon des critères très stricts de sélection. Dans notre étude il n'y avait aucun critère d'exclusion.

II.4.7.1 Comparaison des toxicités de grade 3-4

D'une manière générale, un grand nombre de données de toxicités ont été recueillies en prospectif lors des essais cliniques (RCP) du fait du nombre plus important de patients (respectivement 2578 et 5584 patients dans les RCP du Nivolumab et Pembrolizumab) ainsi que d'une période d'étude plus étendue : En effet dans le RCP du Nivolumab la durée d'observation minimale était de 2.3 à 28 mois avec un suivi minimal de 63 mois dans le CBNPC. Et pour le Pembrolizumab la durée médiane d'observation était de 7.3 mois (1 jour à 31 mois).

Il existe également un biais de sélection dû aux extractions, en effet les patients ayant présenté des toxicités graves ont été identifiés par l'intermédiaire d'extractions successives. Le choix d'avoir eu recours à plusieurs sources nous a permis de se rapprocher de l'exhaustivité, mais avec cette méthode nous n'avons pas la certitude d'avoir identifié la totalité des patients : nos résultats pourraient être sous- estimés.

De plus les comparaisons effectuées n'ont pas pu être exhaustives :

En effet, les tableaux 49 et 50 ne répertorient pas la totalité des EI relevés dans notre étude pour le Nivolumab et le Pembrolizumab. Les toxicités non répertoriées sont les arthralgies, les affections cardiaques (myocardite et fibrillation auriculaire), le choc hémorragique, les troubles généraux (fièvre, douleurs) ainsi que la défaillance multi-viscérale.

Pour ces effets, une comparaison n'était pas possible, puisque le RCP ne précise pas les délais de survenue, délais de résolution et proportion de patients ayant développé un grade 3 ou 4 de ces effets. La seule comparaison que nous pouvons faire pour ces toxicités est une comparaison en termes de fréquence :

Les arthralgies, les affections cardiaques et les troubles généraux sont bien des effets attendus du Nivolumab et Pembrolizumab puisque qu'ils sont décrits dans les RCP. Cependant en termes de fréquence ils sont respectivement décrits comme peu fréquents, rares et fréquents.

Le choc hémorragique et la défaillance multi-viscérale sont deux effets non décrits dans les RCP mais découverts en vie réelle d'utilisation.

Globalement, les odds ratios ont permis de mettre en évidence quelques tendances (tableau 49 et 50) :

Les pneumopathies de grade 3 sont significativement plus élevées dans notre étude par rapport au RCP (p value 0.05) ainsi que le diabète de novo de grade 4 (p value 0.04). (Tableau 49).

De plus, pour certains EI les p values sont proches de 0.05, cela signifie qu'ils ont tendance à être plus élevés au sein de notre cohorte par rapport aux RCP. Mais ces données doivent être confirmées dans une autre étude incluant plus de patients. C'est le cas des colites de grade 3 pour le Nivolumab (p value 0.08, tableau 49), ainsi que pour les colites et hypothyroïdies de grade 3 du Pembrolizumab (p value 0.08 pour les 2 EI, tableau 50).

II.4.7.2 Comparaison des délais médians de survenue et de résolution des effets indésirables

Les comparaisons statistiques entre les 2 groupes n'ont pas pu mettre en évidence de différences significatives (tableau 51, 52).

Cependant, nous remarquons que les intervalles des délais et des durées des EI sont plus étendus dans les RCP par rapport à notre étude ; ces différences peuvent s'expliquer d'une part par des fréquences de suivi plus rapprochées lors des essais cliniques qui permettent de détecter précocement une éventuelle toxicité, et d'autre part, par le fait que notre recueil se limite aux toxicités pendant la durée de traitement sous immunothérapie sans tenir compte de potentielles toxicités post-traitement. De plus, pour les derniers patients inclus dans l'étude (inclus en 2019) il est possible que le recul par rapport au délai d'apparition des EI ne soit pas suffisant.

II.4.7.3 Comparaison des arrêts définitifs de l'immunothérapie

Cette comparaison n'a été possible que pour le Nivolumab (ces données ne sont pas précisées dans le RCP du Pembrolizumab).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes (tableau 53). Cependant, une étude incluant plus de patients aurait probablement pu mettre en évidence plus d'arrêts définitifs en vie réelle d'utilisation du fait d'une population moins sélectionnée que lors des essais cliniques. Cela reste à confirmer.

II.4.7.4 Comparaison des toxicités ayant nécessité une corticothérapie

Les toxicités ayant nécessité une corticothérapie forte dose sont significativement plus élevées dans le groupe RCP par rapport au groupe IPC (p value 0.05, tableau 54). Cela est probablement lié d'une part, au différentiel important sur le nombre de patients inclus (population 10 fois plus importante dans le RCP par rapport à notre étude) et d'autre part, au fait qu'en pratique à l'IPC, les oncologues utilisent des doses amoindries en corticoïdes que celles proposées par les essais cliniques par crainte de diminuer l'efficacité de l'immunothérapie.

Au sein de notre cohorte, en plus des patients ayant eu recours à une corticothérapie,

1 patient a eu besoin d'Infliximab car la corticothérapie ne suffisait pas. Il était traité par l'association Nivolumab-Ipilimumab et a développé une colite de grade 4 avec choc hémorragique.

La proportion de patients ayant nécessité une injection d'infliximab n'est pas précisée dans les RCP, cela aurait été une donnée intéressante à comparer.

II.4.8 Conclusion

La majorité des toxicités relevées dans notre étude, bien que rares pour certaines sont des effets attendus des immunothérapies, puisque décrites dans les RCP. En termes de fréquence, les principales toxicités détectées sont décrites comme « fréquentes », c'est le cas notamment des troubles gastro-intestinaux, des troubles hépatiques et pulmonaires.

Cette étude démontre que les immunothérapies possèdent des EI atypiques liés au système immunitaire. Ces EI peuvent toucher tous les organes et peuvent être potentiellement graves.

Au début de l'immunothérapie, ces EI étaient nouveaux pour les oncologues et surtout différents de ceux des anticancéreux conventionnels. Les oncologues ont donc dû adopter un nouveau mode de prise en charge de ces toxicités. En effet, ces effets atypiques nécessitent une prise en charge par des spécialistes d'organes (endocrinologue, gastro-entérologue, pneumologues, etc.). Au sein de notre établissement (IPC), il a été mis en place un réseau spécifique et multidisciplinaire de prise en charge des toxicités induites par les immunothérapies (réseau Immunotox). Les patients développant des toxicités graves sont rapidement orientés vers des spécialistes présents à l'IPC ou le cas échéant sur l'APHM. La prise en charge des toxicités induites par les immunothérapies repose donc sur un travail pluridisciplinaire.

Cette étude a également mis en évidence la gravité que peuvent engendrer ces toxicités, pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation voire la réanimation dans certains cas rares. Il est donc essentiel pour les professionnels de santé de détecter de manière précoce les signes clinico-biologiques de ces EI.

L'immunothérapie est en pleine expansion. Les recherches ne cessent de se développer pour élargir les champs d'indication de ces molécules, ainsi que les schémas d'association, soit entre elles, soit à la chimiothérapie. L'immunothérapie est en passe de devenir un standard de traitement en oncologie. Désormais, les EI des immunothérapies sont mieux maîtrisés par les spécialistes mais il est important de rester particulièrement attentif et de déclarer tous les événements indésirables graves en lien avec les immunothérapies.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ Domenico Ribatti, « The concept of immune surveillance against tumors: The first theories », *Oncotarget* 8, n° 4 (18 octobre 2016): 7175-80, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12739>.
- ² Chris Boshoff et Robin Weiss, « AIDS-Related Malignancies », *Nature Reviews. Cancer* 2, n° 5 (mai 2002): 373-82, <https://doi.org/10.1038/nrc797>.
- ³ « Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy | Nature Reviews Clinical Oncology », <https://www.nature.com/articles/s41571-018-0142-8>.
- ⁴ Y Ishida et al., « Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. », *The EMBO Journal* 11, n° 11 (novembre 1992): 3887-95.
- ⁵ Paul C. Tumeh et al., « PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance », *Nature* 515, n° 7528 (27 novembre 2014): 568-71, <https://doi.org/10.1038/nature13954>.
- ⁶ Victor Peña-Cruz et al., « PD-1 on Immature and PD-1 Ligands on Migratory Human Langerhans Cells Regulate Antigen-Presenting Cell Activity », *The Journal of Investigative Dermatology* 130, n° 9 (septembre 2010): 2222-30, <https://doi.org/10.1038/jid.2010.127>.
- ⁷ Krzysztof M. Zak et al., « Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1 », *Structure* 23, n° 12 (1 décembre 2015): 2341-48, <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.09.010>.
- ⁸ Hyun Tae Lee et al., « Molecular Mechanism of PD-1/PD-L1 Blockade via Anti-PD-L1 Antibodies Atezolizumab and Durvalumab », *Scientific Reports* 7, n° 1 (17 juillet 2017): 1-12, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06002-8>.
- ⁹ G. J. Freeman et al., « Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation », *The Journal of Experimental Medicine* 192, n° 7 (2 octobre 2000): 1027-34, <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>.
- ¹⁰ H. Dong et al., « B7-H1, a Third Member of the B7 Family, Co-Stimulates T-Cell Proliferation and Interleukin-10 Secretion », *Nature Medicine* 5, n° 12 (décembre 1999): 1365-69, <https://doi.org/10.1038/70932>.
- ¹¹ Yvette Latchman et al., « PD-L2 Is a Second Ligand for PD-1 and Inhibits T Cell Activation », *Nature Immunology* 2, n° 3 (mars 2001): 261-68, <https://doi.org/10.1038/85330>.
- ¹² « The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway | Nature Reviews Immunology », <https://www.nature.com/articles/nri.2017.108?proof=trueHere>.
- ¹³ Esdy N. Rozali et al., « Programmed Death Ligand 2 in Cancer-Induced Immune Suppression », *Clinical & Developmental Immunology* 2012 (2012): 656340, <https://doi.org/10.1155/2012/656340>.
- ¹⁴ Jens M. Chemnitz et al., « SHP-1 and SHP-2 Associate with Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif of Programmed Death 1 upon Primary Human T Cell Stimulation, but Only Receptor Ligation Prevents T Cell Activation », *The Journal of Immunology* 173, n° 2 (15 juillet 2004): 945-54, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>.
- ¹⁵ Lawrence L. Wang et al., « Specificity of the SH2 Domains of SHP-1 in the Interaction with the Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibitory Motif-Bearing Receptor Gp49B », *The Journal of Immunology* 162, n° 3 (1 février 1999): 1318-23.
- ¹⁶ Martin Larsen, Victor Appay, et Delphine Sauce, « Influence de PD-1 sur la synapse immunologique - Une facette de la régulation immunitaire ? », *médecine/sciences* 29, n° 12 (1 décembre 2013): 1080-82, <https://doi.org/10.1051/medsci/20132912006>.

-
- ¹⁷ Laurence Zitvogel et Guido Kroemer, « Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy », *OncoImmunology* 1, n° 8 (1 novembre 2012): 1223-25, <https://doi.org/10.4161/onci.21335>.
- ¹⁸ Zitvogel et Kroemer.
- ¹⁹ John J. Erickson et al., « Viral Acute Lower Respiratory Infections Impair CD8+ T Cells through PD-1 », *The Journal of Clinical Investigation* 122, n° 8 (août 2012): 2967-82, <https://doi.org/10.1172/JCI62860>.
- ²⁰ « Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847138>.
- ²¹ « A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3496540>.
- ²² Behzad Rowshanravan, Neil Halliday, et David M. Sansom, « CTLA-4: A Moving Target in Immunotherapy », *Blood* 131, n° 1 (04 2018): 58-67, <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>.
- ²³ Christopher E. Rudd, Alison Taylor, et Helga Schneider, « CD28 and CTLA-4 Coreceptor Expression and Signal Transduction », *Immunological Reviews* 229, n° 1 (mai 2009): 12-26, <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x>.
- ²⁴ Daniel Olive et al., « Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire », *médecine/sciences* 27, n° 10 (octobre 2011): 842-49, <https://doi.org/10.1051/medsci/20112710012>.
- ²⁵ « Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806575>.
- ²⁶ Elizabeth A. Tivol et al., « Loss of CTLA-4 Leads to Massive Lymphoproliferation and Fatal Multiorgan Tissue Destruction, Revealing a Critical Negative Regulatory Role of CTLA-4 », *Immunity* 3, n° 5 (1 novembre 1995): 541-47, [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90125-6](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90125-6).
- ²⁷ « Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218188>.
- ²⁸ Hashem O. Alsaab et al., « PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome », *Frontiers in Pharmacology* 8 (2017), <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>.
- ²⁹ Yan-bin Chen, Chuan-Yong Mu, et Jian-An Huang, « Clinical Significance of Programmed Death-1 Ligand-1 Expression in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A 5-Year-Follow-up Study », *Tumori* 98, n° 6 (novembre 2012): 751-55, <https://doi.org/10.1700/1217.13499>.
- ³⁰ John J. Engelhardt, Timothy J. Sullivan, et James P. Allison, « CTLA-4 Overexpression Inhibits T Cell Responses through a CD28-B7-Dependent Mechanism », *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 177, n° 2 (15 juillet 2006): 1052-61, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1052>.
- ³¹ Gabriel Abril-Rodriguez et Antoni Ribas, « SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors », *Cancer Cell* 31, n° 6 (juin 2017): 848-848.e1, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.010>.
- ³² Leisha A. Emens et Gary Middleton, « The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies », *Cancer immunology research* 3, n° 5 (mai 2015): 436-43, <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0064>.
- ³³ « Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) », Haute Autorité de Santé, consulté le 9 septembre 2020, https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr.

-
- ³⁴ « Médicaments de la liste en sus | Documentation du SNDS », consulté le 4 septembre 2020, https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/medicaments_de_la_liste_en_sus.html.
- ³⁵ Simone Stadler et al., « New Therapeutic Options for Advanced Non-Resectable Malignant Melanoma », *Advances in Medical Sciences* 60, n° 1 (1 mars 2015): 83-88, <https://doi.org/10.1016/j.advms.2014.12.002>.
- ³⁶ « CT-17628_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_CCR_Avis2_CT17633&CT17628.pdf », consulté le 4 septembre 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17628_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_CCR_Avis2_CT17633&CT17628.pdf.
- ³⁷ Jedd D. Wolchok et al., « Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma », *The New England Journal of Medicine* 377, n° 14 (05 2017): 1345-56, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
- ³⁸ « Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma | NEJM », <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709030>.
- ³⁹ « Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052728>.
- ⁴⁰ Antoni Ribas et al., « Pembrolizumab versus Investigator-Choice Chemotherapy for Ipilimumab-Refractory Melanoma (KEYNOTE-002): A Randomised, Controlled, Phase 2 Trial », *The Lancet. Oncology* 16, n° 8 (août 2015): 908-18, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2).
- ⁴¹ Jacob Schachter et al., « Pembrolizumab versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: Final Overall Survival Results of a Multicentre, Randomised, Open-Label Phase 3 Study (KEYNOTE-006) », *Lancet (London, England)* 390, n° 10105 (21 octobre 2017): 1853-62, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X).
- ⁴² « keytrudamelanome_synthese_ct14660.pdf », consulté le 13 août 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/keytrudamelanome_synthese_ct14660.pdf.
- ⁴³ Alexander M. M. Eggermont et al., « Prognostic and Predictive Value of AJCC-8 Staging in the Phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 Trial of Pembrolizumab vs Placebo in Resected High-Risk Stage III Melanoma », *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 116 (juillet 2019): 148-57, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.020>.
- ⁴⁴ « Cancer du poumon : les données épidémiologiques », Institut Curie, <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-poumon-les-donnees-epidemiologiques>.
- ⁴⁵ N. B. Leighl, « Treatment Paradigms for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: First-, Second-, and Third-Line », *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 19, n° Suppl 1 (juin 2012): S52-58, <https://doi.org/10.3747/co.19.1114>.
- ⁴⁶ Julie Brahmer et al., « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer », *The New England Journal of Medicine* 373, n° 2 (9 juillet 2015): 123-35, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
- ⁴⁷ « Etude randomisée de phase III étudiant l'association du nivolumab + ipilimumab versus un doublet à base de carboplatine dans le traitement de première ligne du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé chez des patients PS 2 ou de plus de 70 ans | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse » <https://www.oncopaca.org/fr/repertoire-essais-cliniques/etude-randomisee-de-phase-iii-etudiant-lassociation-du-nivolumab>.
- ⁴⁸ « Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>.
- ⁴⁹ « STATing the importance of immune modulation by platinum chemotherapeutics », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376994/>.
- ⁵⁰ « Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>.

-
- ⁵¹ « Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer | NEJM », <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmoa1810865>.
- ⁵² Achim Rittmeyer et al., « Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (OAK): A Phase 3, Open-Label, Multicentre Randomised Controlled Trial », *Lancet (London, England)* 389, n° 10066 (21 2017): 255-65, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- ⁵³ « TECENTRIQ - cancer bronchique non à petites cellules 2eme ligne », Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2856045/fr/tecentriq-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne.
- ⁵⁴ Scott J. Antonia et al., « Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC », *New England Journal of Medicine* 379, n° 24 (13 décembre 2018): 2342-50, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
- ⁵⁵ Maison de l'Urologie, « Chapitre 17 - Tumeurs du rein », 15 septembre 2016, <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-du-rein.html>.
- ⁵⁶ M. B. Atkins, J. I. Clark, et D. I. Quinn, « Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Renal Cell Carcinoma: Experience to Date and Future Directions », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28, n° 7 (1 juillet 2017): 1484-94, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx151>.
- ⁵⁷ Carmine D'Aniello et al., « Biomarkers of Prognosis and Efficacy of Anti-angiogenic Therapy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer », *Frontiers in Oncology* 9 (11 décembre 2019), <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01400>.
- ⁵⁸ Bernard Escudier et al., « CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma », *European Urology* 72, n° 6 (2017): 962-71, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010>.
- ⁵⁹ Hans J. Hammers et al., « Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35, n° 34 (1 décembre 2017): 3851-58, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1985>.
- ⁶⁰ « Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM » <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816714>.
- ⁶¹ Robert J. Motzer et al., « Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma », *The New England Journal of Medicine* 380, n° 12 (21 2019): 1103-15, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
- ⁶² Margaretha G. M. Roemer et al., « PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34, n° 23 (10 2016): 2690-97, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4482>.
- ⁶³ Nicholas Meti, Khashayar Esfahani, et Nathalie A. Johnson, « The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Classical Hodgkin Lymphoma », *Cancers* 10, n° 6 (15 juin 2018), <https://doi.org/10.3390/cancers10060204>.
- ⁶⁴ Philippe Armand et al., « Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36, n° 14 (10 2018): 1428-39, <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0793>.
- ⁶⁵ Robert Chen et al., « Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma », *Journal of Clinical Oncology: Official*

Journal of the American Society of Clinical Oncology 35, n° 19 (1 juillet 2017): 2125-32, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316>.

⁶⁶ « 239-nprectifiee.pdf », <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/239-nprectifiee.pdf>.

⁶⁷ Tanguy Y. Seiwert, Joseph K. Salama, et Everett E. Vokes, « The Concurrent Chemoradiation Paradigm--General Principles », *Nature Clinical Practice. Oncology* 4, n° 2 (février 2007): 86-100, <https://doi.org/10.1038/ncponc0714>.

⁶⁸ Jan B. Vermorken et al., « Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer », *The New England Journal of Medicine* 359, n° 11 (11 septembre 2008): 1116-27, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>.

⁶⁹ Kevin J Harrington et al., « Impact of nivolumab vs standard, single-agent therapy of investigator's choice on patient-reported outcomes in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: health-related quality-of-life results from CheckMate 141, a randomized, phase 3 trial », *The Lancet. Oncology* 18, n° 8 (août 2017): 1104-15, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30421-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30421-7).

⁷⁰ « 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 », [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31999-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31999-8/fulltext).

⁷¹ « 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 ».

⁷² « Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study - The Lancet », [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32591-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32591-7/fulltext).

⁷³ Joaquim Bellmunt et al., « Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma », *The New England Journal of Medicine* 376, n° 11 (16 2017): 1015-26, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.

⁷⁴ Neal Ready et al., « Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032 », *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 14, n° 2 (2019): 237-44, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.10.003>.

⁷⁵ « Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial - The Lancet Oncology » [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30065-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30065-7/fulltext).

⁷⁶ Y. Fradet 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 », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30, n° 6 (01 2019): 970-76, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz127>.

⁷⁷ « 239-nprectifiee.pdf ».

⁷⁸ Brant A. Inman et al., « Atezolizumab: A PD-L1-Blocking Antibody for Bladder Cancer », *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 23, n° 8 (15 2017): 1886-90, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1417>.

⁷⁹ « 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 », [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33297-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33297-X/fulltext).

⁸⁰ EMD Serono Research & Development Institute, Inc., « A Phase II, Open-Label, Multicenter Trial to Investigate the Clinical Activity and Safety of Avelumab

(MSB0010718C) in Subjects With Merkel Cell Carcinoma », Clinical trial registration (clinicaltrials.gov, 7 juillet 2020), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155647>.

⁸¹ « Considérations économiques dans l'optimisation de l'utilisation des immunothérapies anticancéreuses », Société Française de Pharmacie Oncologique, 8 juin 2020, <https://www.sfpo.com/blog/2020/06/09/considerations-economiques-dans-loptimisation-de-lutilisation-des-immunotherapies-anticancereuses/>.

⁸² Jack M. Bourke, Michael O'Sullivan, et Muhammad A. Khattak, « Management of Adverse Events Related to New Cancer Immunotherapy (Immune Checkpoint Inhibitors) », *The Medical Journal of Australia* 205, n° 9 (7 novembre 2016): 418-24, <https://doi.org/10.5694/mja16.00586>.

⁸³ « Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cancer+immunotherapy+with+check+point+inhibitor+can+cause+autoimmune+adverse+events+due+to+loss+of+Treg+homeostasis>.

⁸⁴ Young Kwang Chae et al., « A Case of Pembrolizumab-Induced Type-1 Diabetes Mellitus and Discussion of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes », *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 66, n° 1 (2017): 25-32, <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1913-7>.

⁸⁵ « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », 2017, 147.

⁸⁶ « Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085692>.

⁸⁷ « Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371282>.

⁸⁸ « Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. - PubMed - NCBI », consulté le 19 janvier 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>.

⁸⁹ Haritha G. Reddy, Bryan J. Schneider, et Andrew W. Tai, « Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis and Hepatitis », *Clinical and Translational Gastroenterology* 9, n° 9 (19 septembre 2018), <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0049-9>.

⁹⁰ Barbara Papouin et al., « Effets secondaires digestifs et hépatiques des inhibiteurs du checkpoint immunitaire (Immune checkpoint inhibitors : anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1) : aspects anatomocliniques », *Annales de Pathologie* 38, n° 6 (1 décembre 2018): 338-51, <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.07.005>.

⁹¹ Aniruddh Som et al., « Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review », *World Journal of Clinical Cases* 7, n° 4 (26 février 2019): 405-18, <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i4.405>.

⁹² Dipti M. Karamchandani et Runjan Chetty, « Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Gastrointestinal and Hepatic Injury: Pathologists' Perspective », *Journal of Clinical Pathology* 71, n° 8 (1 août 2018): 665-71, <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205143>.

⁹³ J. Naidoo et al., « Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 26, n° 12 (décembre 2015): 2375-91, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>.

⁹⁴ Sarah Chuzi et al., « Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis », *Cancer Management and Research* 9 (14 juin 2017): 207-13, <https://doi.org/10.2147/CMAR.S136818>.

⁹⁵ Mizuki Nishino et al., « Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis », *JAMA Oncology* 2, n° 12 (1 décembre 2016): 1607-16, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2453>.

-
- ⁹⁶ Matthew D. Hellmann et al., « Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden », *The New England Journal of Medicine* 378, n° 22 (31 mai 2018): 2093-2104, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>.
- ⁹⁷ Monica Khunger et al., « Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials », *Chest* 152, n° 2 (2017): 271-81, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.177>.
- ⁹⁸ Naidoo et al., « Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies ».
- ⁹⁹ Hanping Wang et al., « Clinical Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis », *Thoracic Cancer* 11, n° 1 (janvier 2020): 191-97, <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13240>.
- ¹⁰⁰ « Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. - PubMed - NCBI », consulté le 24 février 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.
- ¹⁰¹ Karthik Suresh et al., « Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities », *Chest* 154, n° 6 (2018): 1416-23, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1048>.
- ¹⁰² Myriam Delaunay et al., « Management of Pulmonary Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors », *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society* 28, n° 154 (31 décembre 2019), <https://doi.org/10.1183/16000617.0012-2019>.
- ¹⁰³ « Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. - PubMed - NCBI ».
- ¹⁰⁴ « Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. - PubMed - NCBI ».
- ¹⁰⁵ Vincent Sibaud, « Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy », *American Journal of Clinical Dermatology* 19, n° 3 (juin 2018): 345-61, <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>.
- ¹⁰⁶ « Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043866>.
- ¹⁰⁷ Mario E. Lacouture et al., « Ipilimumab in Patients with Cancer and the Management of Dermatologic Adverse Events », *Journal of the American Academy of Dermatology* 71, n° 1 (juillet 2014): 161-69, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035>.
- ¹⁰⁸ Martina Sanlorenzo et al., « Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression », *JAMA dermatology* 151, n° 11 (novembre 2015): 1206-12, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1916>.
- ¹⁰⁹ Kurt B. Schaberg et al., « Immunohistochemical Analysis of Lichenoid Reactions in Patients Treated with Anti-PD-L1 and Anti-PD-1 Therapy », *Journal of Cutaneous Pathology* 43, n° 4 (avril 2016): 339-46, <https://doi.org/10.1111/cup.12666>.
- ¹¹⁰ Michael T. Tetzlaff et al., « Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features », *The American Journal of Dermatopathology* 39, n° 2 (février 2017): 121-29, <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000688>.
- ¹¹¹ Richard W. Joseph et al., « Lichenoid Dermatitis in Three Patients with Metastatic Melanoma Treated with Anti-PD-1 Therapy », *Cancer Immunology Research* 3, n° 1 (janvier 2015): 18-22, <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0134>.
- ¹¹² « Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. - PubMed - NCBI », consulté le 25 février 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27739129>.

-
- ¹¹³ « Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918974>.
- ¹¹⁴ Morganna Freeman-Keller et al., « Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes », *Clinical Cancer Research* 22, n° 4 (15 février 2016): 886-94, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1136>.
- ¹¹⁵ Jarushka Naidoo et al., « Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1 », *Cancer Immunology Research* 4, n° 5 (2016): 383-89, <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0123>.
- ¹¹⁶ Mathew R. Birnbaum et al., « Nivolumab-Related Cutaneous Sarcoidosis in a Patient with Lung Adenocarcinoma », *JAAD Case Reports* 3, n° 3 (mai 2017): 208-11, <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2017.02.015>.
- ¹¹⁷ « Cutaneous and pulmonary sarcoidosis-like reaction associated with ipilimumab. - PubMed - NCBI », consulté le 25 février 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124863>.
- ¹¹⁸ Frank B. Cortazar et al., « Clinicopathological Features of Acute Kidney Injury Associated with Immune Checkpoint Inhibitors », *Kidney International* 90, n° 3 (2016): 638-47, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.008>.
- ¹¹⁹ Stéphane Champiat et al., « Management of Immune Checkpoint Blockade Dysimmune Toxicities: a collaborative position paper », *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 27 (30 décembre 2015), <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623>.
- ¹²⁰ Chuzi et al., « Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis ».
- ¹²¹ « Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. - PubMed - NCBI » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076863>.
- ¹²² « Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959196>.
- ¹²³ « Renal Tubular Acidosis an Adverse Effect of PD-1 Inhibitor Immunotherapy », <https://www.hindawi.com/journals/crionm/2018/8408015/>.
- ¹²⁴ « Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. - PubMed - NCBI », consulté le 25 février 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105370>.
- ¹²⁵ « Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. - PubMed - NCBI », consulté le 25 février 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961608>.
- ¹²⁶ Robin A. Daanen et al., « Nivolumab-Associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report », *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)* 40, n° 9 (décembre 2017): 345-48, <https://doi.org/10.1097/CJI.000000000000189>.
- ¹²⁷ « Immune Check Point Inhibitor–Associated Glomerulonephritis », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365371/>.
- ¹²⁸ Sandhya Manohar et al., « Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Treatment Is Associated with Acute Kidney Injury and Hypocalcemia: Meta-Analysis », *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 34, n° 1 (01 2019): 108-17, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy105>.
- ¹²⁹ Lisa Zimmer et al., « Neurological, Respiratory, Musculoskeletal, Cardiac and Ocular Side-Effects of Anti-PD-1 Therapy », *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 60 (2016): 210-25, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.024>.

-
- ¹³⁰ « Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade | NEJM », <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609214>.
- ¹³¹ « Upregulation of Programmed Death-1 and Its Ligand in Cardiac Injury Models: Interaction with GADD153 » <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124059>.
- ¹³² Gilda Varricchi et al., « Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue », *Current Medicinal Chemistry* 25, n° 11 (2018): 1327-39, <https://doi.org/10.2174/0929867324666170407125017>.
- ¹³³ Gilda Varricchi et al., « Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors », *ESMO Open* 2, n° 4 (26 octobre 2017), <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000247>.
- ¹³⁴ « Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064139>.
- ¹³⁵ Nora Möhn et al., « Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy—Review of the Literature and Future Outlook », *Journal of Clinical Medicine* 8, n° 11 (24 octobre 2019), <https://doi.org/10.3390/jcm8111777>.
- ¹³⁶ Justin Kao, Adipong Brickshawana, et Teerin Liewluck, « Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors », *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18 (1 octobre 2018), <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0878-7>.
- ¹³⁷ James Larkin et al., « Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis », *The Oncologist* 22, n° 6 (2017): 709-18, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0487>.
- ¹³⁸ « Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade enhances incidence and severity of experimental autoimmune neuritis in resistant mice. - PubMed - NCBI », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282160>.
- ¹³⁹ Larkin et al., « Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis ».
- ¹⁴⁰ Mario Sznol et al., « Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade and Expert Insights on Their Management », *Cancer Treatment Reviews* 58 (juillet 2017): 70-76, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>.
- ¹⁴¹ Nisha Subhash Patel et al., « Incidence of Thyroid Function Test Abnormalities in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment », *The Oncologist* 23, n° 10 (2018): 1236-41, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0375>.
- ¹⁴² P. Chalan et al., « Thyroid Dysfunctions Secondary to Cancer Immunotherapy », *Journal of Endocrinological Investigation* 41, n° 6 (juin 2018): 625-38, <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0778-8>.
- ¹⁴³ « Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers », <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004547/>.
- ¹⁴⁴ « CT-17116_OPDIVO_QD_RCP_Avis2_CT17116.pdf », consulté le 4 septembre 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17116_OPDIVO_QD_RCP_Avis2_CT17116.pdf.
- ¹⁴⁵ Arnaud Bayle et al., « Switch to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (Anti-PD-1) Fixed-Dose Regimen: What Is the Economic Impact? », *European Journal of Cancer* 113 (1 mai 2019): 28-31, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.02.016>.
- ¹⁴⁶ Matthew M. K. Chan et al., « Arthritis and Tenosynovitis Associated With the Anti-PD1 Antibody Pembrolizumab in Metastatic Melanoma », *Journal of Immunotherapy* 38, n° 1 (janvier 2015): 37–39, <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000060>.

¹⁴⁷ Yoh Zen et Matthew M. Yeh, « Hepatotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Histology Study of Seven Cases in Comparison with Autoimmune Hepatitis and Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury », *Modern Pathology* 31, n° 6 (juin 2018): 965-73, <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0013-y>.

¹⁴⁸ V. R. Belum et al., « Characterisation and Management of Dermatologic Adverse Events to Agents Targeting the PD-1 Receptor », *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 60 (2016): 12-25, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.010>.

¹⁴⁹ « Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management | Esmo Open », <https://esmoopen.bmj.com/content/3/1/e000278.abstract>.

¹⁵⁰ « DICIPLE (IFCT-1701) | Institut Curie », consulté le 2 septembre 2020, <https://curie.fr/essai-clinique/dicile-ifct-1701>.

¹⁵¹ « Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma | NEJM », <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414428>.

¹⁵² « Exacerbation of Psoriasis During Nivolumab Therapy for Metastatic...: Ingenta Connect », <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2016/00000096/00000002/art00025>.

¹⁵³ « Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer | Journal for ImmunoTherapy of Cancer | Full Text », <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-017-0245-2>.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Antécédents retrouvés chez les patients ayant présenté une toxicité digestive

Liste des antécédents des patients ayant développé une toxicité digestive
Psychose
Cancer du sein
Syndrome dépressif
Colique néphrétique
HTA (hypertension artérielle)
Cancer du canal anal
Tachycardie
Hypothyroïdie
Insuffisance respiratoire
Cardiopathie hypertensive
AOMI (Artériopathie oblitérante des membres inférieurs)
Ostéoporose
Diverticulose colique
Hypercholestérolémie
Tumeur rénale
Péricardite
Embolie pulmonaire
Lymphome B
IRA
Arthrose
BPCO

ANNEXE 2 : Antécédents retrouvés chez les patients ayant présenté une toxicité hépatique

Liste des antécédents des patients ayant développé une toxicité hépatique
HTA
Embolie pulmonaire
Hypothyroïdie
Trouble du rythme cardiaque
Thalassémie
Ulcère duodéal perforé
Diabète non insulino-dépendant (DNID)
Lymphome de Malt gastrique
Diabète insulino-dépendant (DID)
Adénome prostate
Cancer du sein
Méningiome

ANNEXE 3 : Antécédents retrouvés chez les patients ayant présenté une toxicité pulmonaire

Liste des antécédents des patients ayant développé une toxicité pulmonaire
HTA
Tachycardie
DNID
Psychose
Syndrome dépressif
AOMI
Ostéoporose
Hypercholestérolémie
Cancer de la prostate
Asthme

ANNEXE 4 : Antécédents retrouvés chez les patients ayant présenté une toxicité articulaire.

Liste des antécédents des patients ayant développé une toxicité articulaire
Leucémie aigüe myéloïde
Hypertrophie bénigne de la prostate
HTA
Ulcère duodéal
DNID
Hypercholestérolémie
Pneumopathie (sans précision)

ANNEXE 5 : Antécédents retrouvés chez les patients ayant présenté une toxicité cutanée (autres que l'exacerbation d'un psoriasis).

Liste des antécédents des patients ayant développé une toxicité cutanée
Hypercholestérolémie
Fibrillation auriculaire
Tuberculose
HTA
Hyperuricémie
Cardiopathie
Coronaropathie
DNID
Rétinopathie
Cataracte

ANNEXE 6 : Antécédents retrouvés chez les patients ayant développé : une néphrite interstitielle, une défaillance multiviscérale, une thrombopénie et une hypokaliémie.

Toxicités de grade 3-4	Antécédents
Néphrite interstitielle	HTA Insuffisance cardiaque Hypertrophie bénigne de la prostate Syndrome dépressif Flutter auriculaire
Défaillance multiviscérale	AVC Cardiopathie Fibrillation auriculaire Arthrose DNID Hypothyroïdie Thrombose
Thrombopénie	Infarctus du myocarde DNID
Hypokaliémie	DNID HTA Dyslipidémie Fibrillation auriculaire AVC Néphropathie diabétique Bloc auriculo-ventriculaire

