



HAL
open science

Efficacité, tolérance et gestion des effets indésirables des immunothérapies anticancéreuses à l'hôpital européen

Fabien Grimaud

► **To cite this version:**

Fabien Grimaud. Efficacité, tolérance et gestion des effets indésirables des immunothérapies anticancéreuses à l'hôpital européen. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02972039

HAL Id: dumas-02972039

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02972039>

Submitted on 20 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 SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 15 octobre 2020

Par M. **Fabien GRIMAUD**

Né le 10 août 1993 à Aubagne

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 :

**EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES
IMMUNOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES À L'HÔPITAL EUROPÉEN**

THÈSE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : M. le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Mme le Docteur Amélie ROGNON – Directrice de thèse

M. le Docteur Laurent CHICHE

Mme le Docteur Stéphanie ROCHE

Mme le Professeur Anne-Dominique LAJOIX

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 15 octobre 2020

Par M. **Fabien GRIMAUD**

Né le 10 août 1993 à Aubagne

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 :

**EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES
IMMUNOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES À L'HÔPITAL EUROPÉEN**

THÈSE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : M. le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Mme le Docteur Amélie ROGNON – Directrice de thèse

M. le Docteur Laurent CHICHE

Mme le Docteur Stéphanie ROCHE

Mme le Professeur Anne-Dominique LAJOIX



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

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires : 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
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : 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 CRYPTOGRAMIE, 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 BERTOCCHIO, 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

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également pour vos précieux conseils pendant toute la durée de mon internat, pour la qualité de votre enseignement, et tout particulièrement pour vos cours de chimie thérapeutique pour lesquels j'ai eu un profond intérêt.

A Madame le Docteur Amélie Rognon, directrice de thèse, merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail. Merci de m'avoir si bien accompagné durant toutes les étapes de ce projet. Ton professionnalisme, ta sympathie et ta bienveillance font que ça a été un réel plaisir de travailler avec toi. Je pense que tu es la meilleure directrice de thèse que l'on puisse avoir.

A Monsieur le Docteur Laurent Chiche, merci d'avoir été à l'initiative de ce projet passionnant. Merci pour ta disponibilité et ton aide dans la réalisation de cette étude. Tu as su, toi aussi avec beaucoup de bienveillance, me donner les clés pour la mener à bien et je suis ravi d'avoir pu bénéficier de ton expérience de médecin interniste.

A Madame le Docteur Stéphanie Roche, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Mon stage au Centre Hospitalier d'Aix-en-Provence a été inoubliable et c'est en partie grâce à toi. Merci aussi pour ta formation consacrée à la salle blanche qui m'a apporté beaucoup de nouvelles connaissances.

A Madame le Professeur Anne-Dominique Lajoix, merci à vous d'avoir accepté de juger ce travail et de représenter la faculté de pharmacie de Montpellier en faisant partie de mon jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance.

A MA FAMILLE

A mes parents, Joëlle et Jean-Pierre, pour leur éducation et leur amour. Merci pour votre soutien sans faille pendant ces 9 années d'études. Je vous admire, vous êtes parfaits et je vous aime.

A mes deux grands frères, Alexandre et Lionel, vous êtes pour moi des modèles. Merci d'être toujours là quand j'ai besoin de vous, merci pour notre complicité et pour m'avoir transmis plusieurs de vos passions.

A ma grand-mère, Marthe, pour ton énergie et ton humour qui illuminent ma vie depuis ma plus tendre enfance. Tu es pour moi une seconde mère.

A ma belle-famille, pour votre soutien et votre générosité, vous êtes formidables.

A tous les autres membres de ma famille, et en particulier ma marraine, mon parrain, et mon cousin Kévin avec qui j'ai grandi. Tu es comme un frère pour moi.

A MES AMIS

A mes amis de la fac, je remercie tous ceux qui m'ont accompagné pendant mon cursus universitaire, et notamment tous mes co-internes. Merci en particulier à Adrien, Christian, Sophian, Célia, et bien évidemment à Neramex'. Plus qu'un simple groupe, nous sommes liés à jamais. Merci pour nos soirées, nos concerts et nos rigolades pendant les répèts, j'espère que l'on aura un jour l'occasion de remettre ça.

A tous mes autres amis, sur lesquels je sais que je peux compter, et tout particulièrement Lucie, Florian, Thomas, Léna, Aurélie et Cyliana.

A TOUS CEUX AVEC QUI J'AI EU LE PLAISIR DE TRAVAILLER

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de Montfavet, merci pour votre accueil et pour m'offrir la chance de rejoindre votre fabuleuse équipe après cet internat. Je suis heureux de pouvoir travailler quotidiennement dans une si bonne entente, et qui plus est dans le domaine de la psychiatrie que j'affectionne particulièrement.

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôpital Européen, et tout particulièrement aux préparateurs de l'URC pour votre sympathie pendant ces 7 mois de stage exceptionnels. Merci également aux pharmaciens et surtout au Docteur Laëtitia Diaz, pour m'avoir accompagné pendant ce semestre et pour sa formation au top.

A toutes les personnes qui ont contribué à ce projet, et notamment à Guillaume Penaranda, biostatisticien, pour son immense aide et pour avoir répondu à toutes mes questions.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier d'Aix-en-Provence, pour ce stage très formateur et pour m'avoir permis d'allier mon travail à ma passion pour le montage vidéo. Merci tout particulièrement au Docteur Romain Sanchez, pour sa sympathie, son humour et sa pédagogie.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Polyclinique du Parc Rambot, aujourd'hui devenue Hôpital Privé de Provence, pour ce stage enrichissant dans le domaine de la stérilisation. Merci en particulier aux agents de stérilisation, une équipe incroyable que j'espère recroiser. Merci également au Docteur Oriane Gilles pour tout ce qu'elle m'a appris.

A toute l'équipe du Centre Hospitalier Montperrin, pour ce stage passionnant au cours duquel j'ai pu expérimenter la conciliation médicamenteuse en psychiatrie et mener de beaux projets. Merci aux Docteurs Véronique Berlaud, Isabelle Pobel et Aurélie Boudard pour votre sympathie et pour m'avoir ainsi initié à la pharmacie clinique.

A toute l'équipe du laboratoire de pharmaco-chimie radicalaire, pour m'avoir permis de travailler dans le domaine de la recherche. **Merci aussi à toute l'équipe du SCQIP** et à mes co-internes. Je remercie tout particulièrement le Professeur Patrice Vanelle pour m'avoir accueilli au sein de ces deux laboratoires, et les Docteurs Christophe Curti, Omar Khoumeri et Fanny Mathias pour leur appui, leur sympathie et leurs conseils.

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôpital Nord, pour ce premier stage dans une pharmacie hospitalière. Merci surtout à tous mes co-internes d'avoir rendu ce stage inoubliable.

J'aimerais également remercier les artistes de manière générale, car qu'ils soient cinéastes, vidéastes, musiciens, ou game designers, ils ont été mon échappatoire pendant ces années d'études difficiles, bien que passionnantes.

J'ai également une pensée pour tous les animaux qui m'ont accompagné pendant ma vie et de manière générale pour le monde animal dont nous abusons depuis trop longtemps, bien trop souvent sans raison valable. Il est temps que cela cesse.

Enfin, merci à **Anna**, ma fiancée, pour m'avoir soutenu et supporté pendant cette période stressante. Tu es tout pour moi. Merci aussi d'avoir relu ma thèse. Vivre ensemble nos cursus universitaires respectifs a rendu la chose magnifique, et je sais que tu seras une excellente psychologue. Après tout ça, j'irais bien voyager avec toi dans l'un de ces univers virtuels que l'on aime tant. Always.

« 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 MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	10
TABLE DES MATIÈRES.....	15
LISTE DES TABLEAUX.....	18
LISTE DES FIGURES.....	18
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	22
PREMIÈRE PARTIE : L'IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE.....	23
I. Le cancer.....	24
A. Généralités sur les cancers.....	24
1) Etymologie et définitions.....	24
2) Epidémiologie.....	24
3) Facteurs de risque.....	26
4) Diagnostic.....	27
5) Prévention.....	27
6) Traitements.....	28
B. La réponse immunitaire antitumorale.....	29
1) Principe.....	29
2) Rôle de l'immunité innée.....	29
3) Rôle de l'immunité adaptative.....	29
4) Cycle immunitaire antitumoral.....	30
C. Les moyens d'échappement des cancers au système immunitaire.....	31
1) De l'immunosurveillance à l'immunosubversion.....	31
2) La voie CTLA-4.....	32
3) La voie PD-1/PD-L1.....	33
D. Cancers impliqués dans notre étude sur les anti-PD-(L)1.....	33
1) Cancer du poumon.....	33
a) Généralités.....	33
b) Cancer bronchique non à petites cellules.....	34
c) Cancer bronchique à petites cellules.....	34
2) Carcinome urothélial (vessie).....	35
3) Carcinome à cellules rénales (rein).....	35
4) Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (ORL).....	35
5) Lymphome de Hodgkin classique.....	36
II. L'immunothérapie.....	37
A. Généralités.....	37

1) Principe	37
2) Historique.....	37
3) Immunothérapie non spécifique.....	37
4) Immunothérapie spécifique.....	38
B. La révolution thérapeutique de l’immunothérapie en cancérologie	38
C. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire commercialisés	39
1) Anticorps ciblant la voie CTLA-4 : L’ipilimumab	39
2) Anticorps ciblant la voie PD-1/PD-L1	39
a) Les anti-PD-1.....	39
i. Nivolumab.....	39
ii. Pembrolizumab.....	40
iii. Cemiplimab	40
b) Les anti-PD-L1	40
i. Atézolizumab	40
ii. Durvalumab.....	41
iii. Avélumab	41
D. Mécanisme d’action.....	41
E. Pharmacocinétique.....	43
F. Efficacité.....	44
1) Corrélation avec la mauvaise tolérance	44
2) Impact des co-médications.....	44
a) Corticothérapie	44
i. Avant ou au moment de l’initiation de l’immunothérapie	44
ii. Au début du traitement par immunothérapie.....	45
iii. Pendant le traitement par immunothérapie.....	46
b) Inhibiteurs de la pompe à protons.....	46
c) Antibiotiques	47
d) Vaccins	48
3) Influence de l’âge.....	49
G. Effets indésirables.....	50
1) Généralités	50
2) Délai d’apparition	51
3) Sévérité	52
4) Localisations	53
a) Toxicité dermatologique.....	53
b) Toxicité digestive	54
c) Toxicité endocrinienne	54

d)	Toxicité pulmonaire.....	54
e)	Atteintes rhumatologiques.....	55
f)	Toxicité hépatique.....	55
g)	Toxicité rénale.....	55
h)	Toxicité neurologique.....	56
i)	Toxicité cardiologique.....	56
j)	Toxicité hématologique.....	56
k)	Toxicité ophtalmologique.....	57
5)	Fréquence.....	57
6)	Populations à risque.....	58
a)	Patients atteints de maladies auto-immunes.....	58
b)	Patients greffés.....	59
7)	Prise en charge.....	59
a)	Une coalition pluridisciplinaire.....	59
b)	Corticothérapie.....	60
c)	Recommandations internationales pour la gestion des irAEs.....	60
d)	Utilisation d'autres immunosuppresseurs.....	62
e)	Ressources françaises pour la gestion des irAEs.....	63
8)	Prévention.....	64
H.	Autres complications.....	64
I.	L'immunothérapie à l'Hôpital Européen (Marseille).....	65
1)	Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés.....	65
2)	Consultation interniste pré-immunothérapie.....	65
3)	Conciliation médicamenteuse.....	66
4)	Préparation et administration.....	67
5)	Suivi des patients.....	67
a)	Suivi biologique.....	67
b)	Suivi clinique et imagerie médicale.....	68
	DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE.....	69
	TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION.....	92
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	98
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre estimé de nouveaux cas de cancer et taux d'incidence standardisé (pour 100 000 personnes-années) chez les personnes de 30 ans et plus en France métropolitaine en 2015*.....	25
Tableau 2 : Résultats clés de plusieurs études observationnelles sur l'impact de la corticothérapie pendant le traitement par immunothérapie.....	46
Tableau 3 : Fréquence des différents irAEs.	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus.	26
Figure 2 : Cycle immunitaire antitumoral.	30
Figure 3 : Relation entre cancer et réponse immunitaire antitumorale.	31
Figure 4 : Evolution du nombre de décès liés au cancer du poumon en France métropolitaine.	34
Figure 5 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.....	42
Figure 6 : Différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre immunothérapie et chimiothérapie.....	43
Figure 7 : Principaux facteurs influençant la composition du microbiote intestinal.....	48
Figure 8 : Cinétique des effets secondaires des anti-PD-(L)1.....	51
Figure 9 : Localisations des irAEs.	53
Figure 10 : Principes généraux de prise en charge des irAEs.	62

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN : Anticorps AntiNucléaires
ADCC : Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ALAT : ALanine AminoTransférases
AMM : Autorisation de Mise sur la Marché
ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody
ARC : Association pour la Recherche sur le Cancer
ASAT : ASpartate AminoTransférases
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé
BMS : Bristol-Myers Squibb
CAR : Chimeric Antigen Receptor
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules
CCP : Cyclic Citrullinated Peptide
CCR : Carcinome à Cellules Rénales
CD : Cluster de Différenciation
CETEC : Carcinome Epidermoïde de la Tête Et du Cou
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
CPK : Créatinine PhosphoKinase
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4
DPI : Dossier Patient Informatisé
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ENA : Extractable Nuclear Antigen
ESMO : European Society of Medical Oncology
FITC : French Immunotherapy Coalition
 γ -GT : Gamma-GlutamylTransférases
H⁺/K⁺ ATPase : Hydrogène Potassium Adenosine TriPhosphatase
HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen
HPV : Human PapillomaVirus
ICIs : Immune Checkpoint Inhibitors
IFN : InterFéroN
IL : InterLeukine
INCa : Institut National du Cancer
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
irAEs : immune-related Adverse Events
iRECIST : immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IκB : Inhibitor of nuclear factor Kappa B
NFS : Numération Formule Sanguine
NK : Natural Killer
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAC : Port-à-Cath
PAL : Phosphatases Alcalines
PD-1 : Programmed cell Death-1
PD-L1 : Programmed cell Death-Ligand 1
PET-scan : Positron Emission Tomography scan
pH : Potentiel Hydrogène
PICC line : Peripherally Inserted Central Catheter line
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SFE : Société Française d'Endocrinologie
SG : Survie Globale
SITC : Society for ImmunoTherapy of Cancer
SSP : Survie Sans Progression
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TG : ThyroGlobuline
TIL: Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TPO : ThyroPerOxydase
TPS : Tumor Proportion Score

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

TVIM : Tumeur de la Vessie Infiltrante du Muscle

TVNIM : Tumeur de la Vessie Non Infiltrante du Muscle

VADS : Voies AéroDigestives Supérieures

URC : Unité de Reconstitution des Cytotoxiques

INTRODUCTION

Depuis quelques années, l'immunothérapie est devenue une stratégie thérapeutique incontournable en cancérologie, tout particulièrement avec l'émergence des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). Ces anticorps monoclonaux thérapeutiques ne s'attaquent pas directement aux cellules tumorales mais combattent le cancer en stimulant le système immunitaire. Les ICIs ciblent les voies inhibitrices (CTLA-4 et PD-1/PD-L1) qui permettent aux cellules cancéreuses d'échapper à l'immunité antitumorale. Ils ont ainsi fait progresser la prise en charge de nombreux cancers.

Néanmoins, l'activation et la prolifération des lymphocytes T que les ICIs induisent ne sont pas sans conséquences en termes de toxicité. Les effets indésirables que peuvent provoquer ces immunothérapies sont appelés irAEs (immune-related Adverse Events). Les irAEs sont souvent difficiles à diagnostiquer et à prendre en charge, c'est pourquoi leur gestion doit reposer sur une coalition pluridisciplinaire. Nous disposons de peu de données pour évaluer l'efficacité et la tolérance des ICIs dans certaines populations (patients âgés, atteints de maladies auto-immunes ou avec des co-médications particulières) souvent exclues des essais cliniques.

Dans ce mémoire nous nous sommes intéressés à l'efficacité, à la tolérance et à la gestion des effets indésirables des immunothérapies anticancéreuses en nous focalisant sur les anti-PD-(L)1 utilisés à l'Hôpital Européen de Marseille (nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab et durvalumab), où un protocole particulier de prise en charge des irAEs impliquant les médecins internistes est en place.

Une première partie bibliographique nous permettra de définir le contexte de notre étude en abordant la pathologie cancéreuse et sa prise en charge par immunothérapie. La seconde partie sera un article détaillant l'étude rétrospective menée à l'Hôpital Européen sur 196 patients traités par ICIs pour divers cancers. Enfin, la troisième partie exposera une discussion autour des résultats obtenus qui seront comparés à ceux de la littérature scientifique.

L'objectif de ce mémoire est de dresser un bilan d'efficacité et de tolérance des ICIs dans des conditions réelles d'utilisation dans le but d'améliorer la prise en charge des irAEs et d'utiliser au mieux cette stratégie thérapeutique dans les cancers concernés.

**PREMIÈRE PARTIE : L'IMMUNOTHÉRAPIE EN
ONCOLOGIE**

I. Le cancer

A. Généralités sur les cancers

1) Etymologie et définitions

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

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

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

2) Epidémiologie

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

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

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

** Standardisés sur la population mondiale.

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

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

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

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

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

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

3) Facteurs de risque

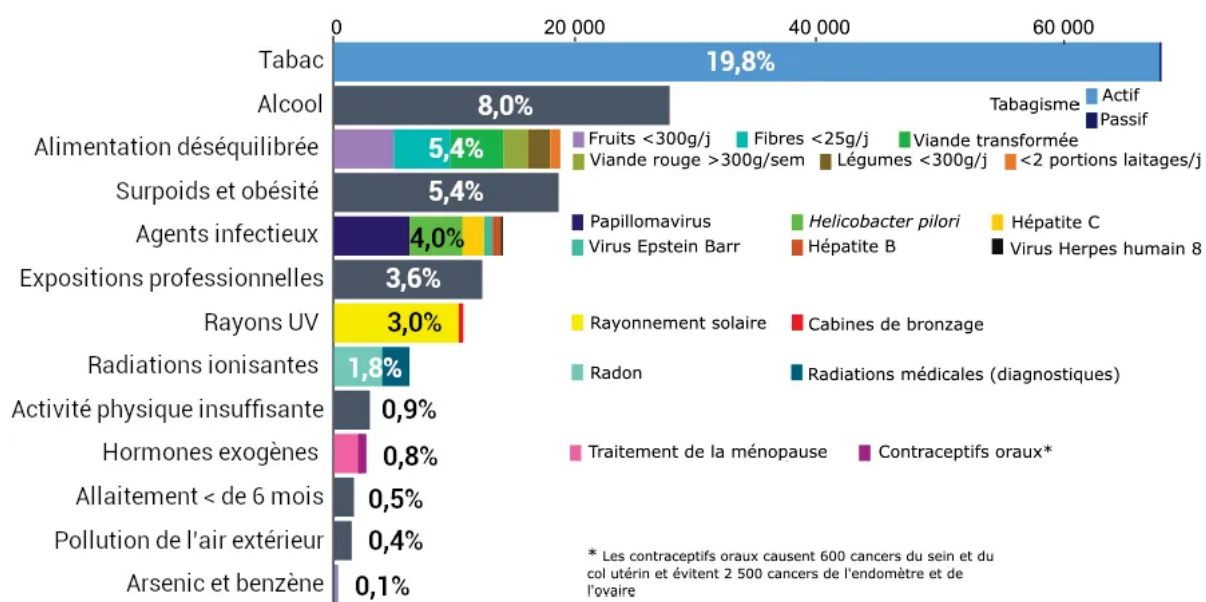


Figure 1 : Nombre de cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus.

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

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

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

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

4) Diagnostic

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

5) Prévention

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

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

6) Traitements

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

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

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

B. La réponse immunitaire antitumorale

1) Principe

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

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

2) Rôle de l'immunité innée

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

3) Rôle de l'immunité adaptative

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

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

4) Cycle immunitaire antitumoral

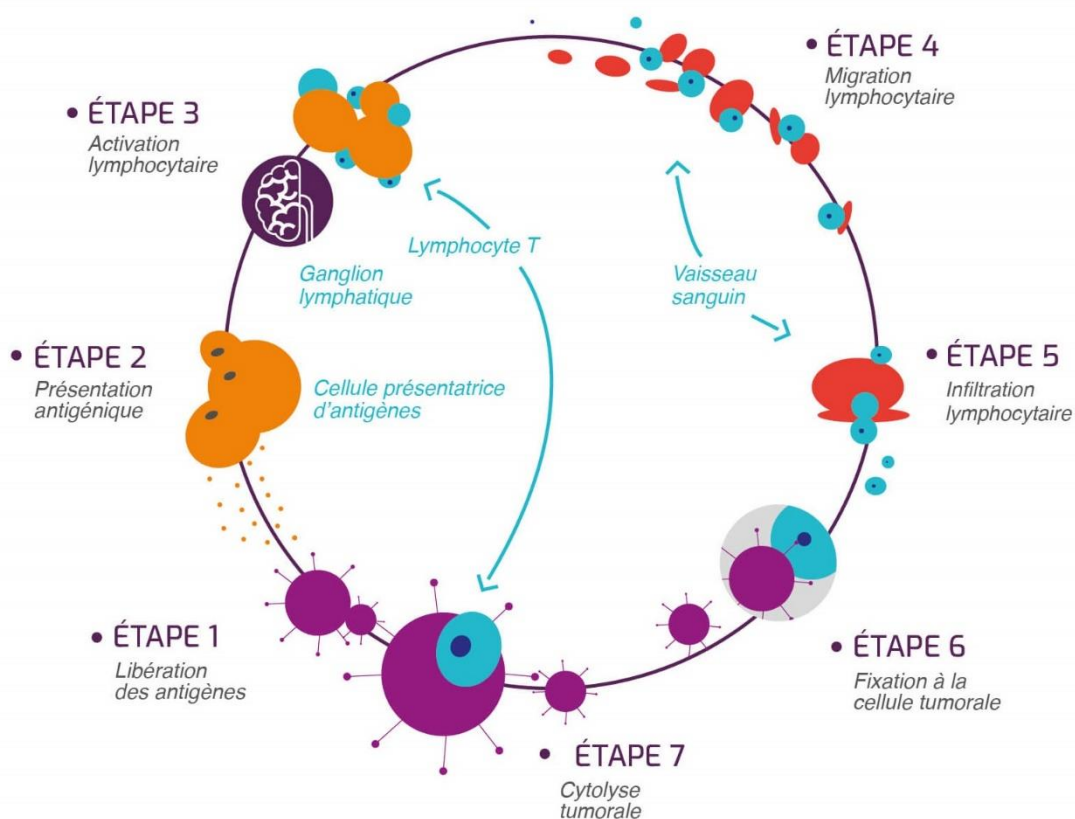


Figure 2 : Cycle immunitaire antitumoral.

Adapté de Chen et Mellman (22).

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

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

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

1) De l'immunosurveillance à l'immunosubversion

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

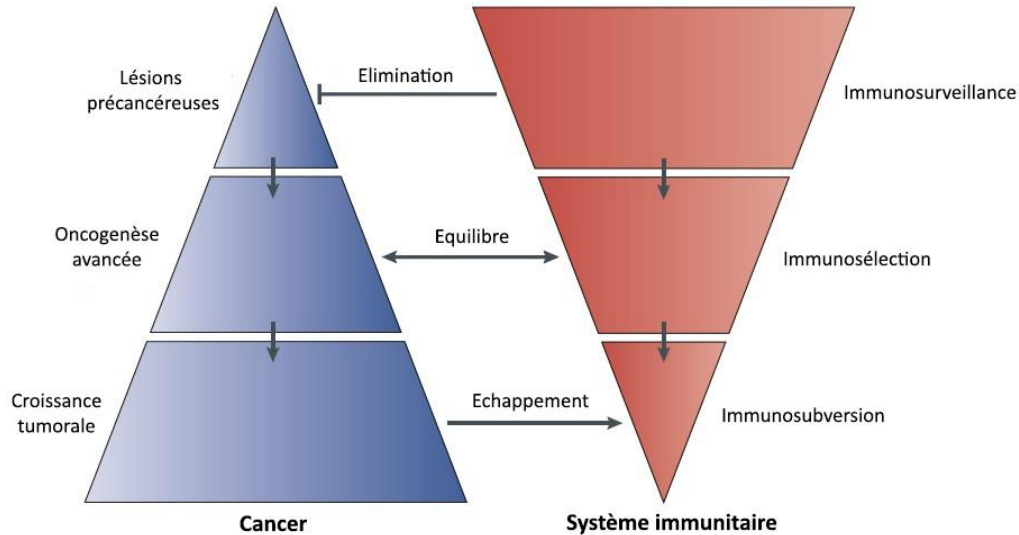


Figure 3 : Relation entre cancer et réponse immunitaire antitumorale.

Adapté de Zitvogel *et al.* (24).

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

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

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

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

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

2) La voie CTLA-4

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

3) La voie PD-1/PD-L1

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

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

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

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

1) Cancer du poumon

a) Généralités

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

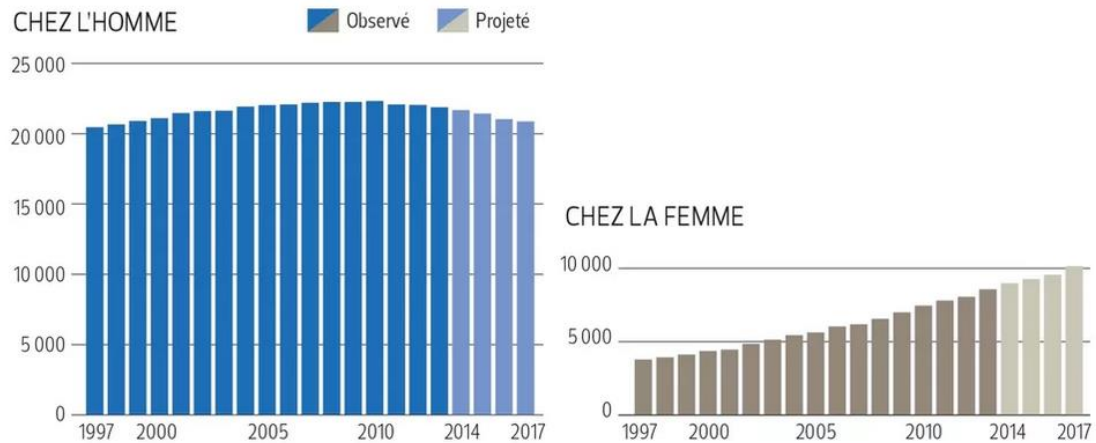


Figure 4 : Evolution du nombre de décès liés au cancer du poumon en France métropolitaine.

D'après Franc (31).

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

b) Cancer bronchique non à petites cellules

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

c) Cancer bronchique à petites cellules

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

2) Carcinome urothélial (vessie)

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

3) Carcinome à cellules rénales (rein)

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

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

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

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

5) Lymphome de Hodgkin classique

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

II. L'immunothérapie

A. Généralités

1) Principe

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

2) Historique

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

3) Immunothérapie non spécifique

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

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

4) Immunothérapie spécifique

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

B. La révolution thérapeutique de l'immunothérapie en oncologie

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

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

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

C. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire commercialisés

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

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

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

a) Les anti-PD-1

i. Nivolumab

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

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

ii. Pembrolizumab

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

iii. Cemiplimab

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

b) Les anti-PD-L1

i. Atézolizumab

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

ii. Durvalumab

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

iii. Avélumab

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

D. Mécanisme d'action

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

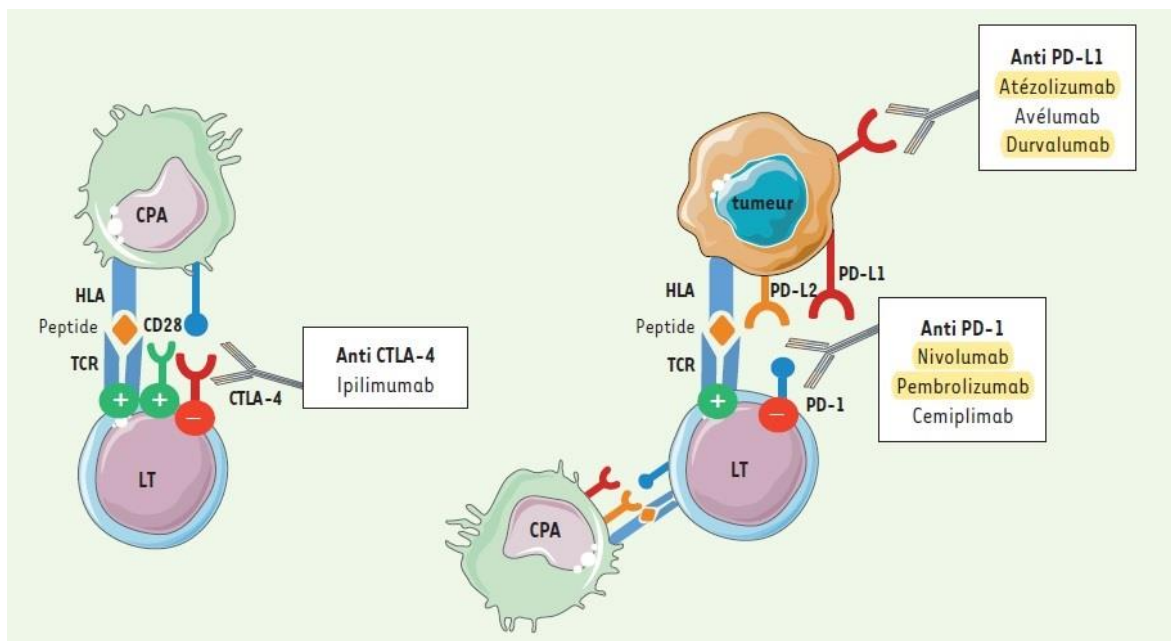


Figure 5 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Adapté de Kotsine *et al.* (63).

Les ICI concernés par notre étude sont surlignés en jaune

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

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

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

E. Pharmacocinétique

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

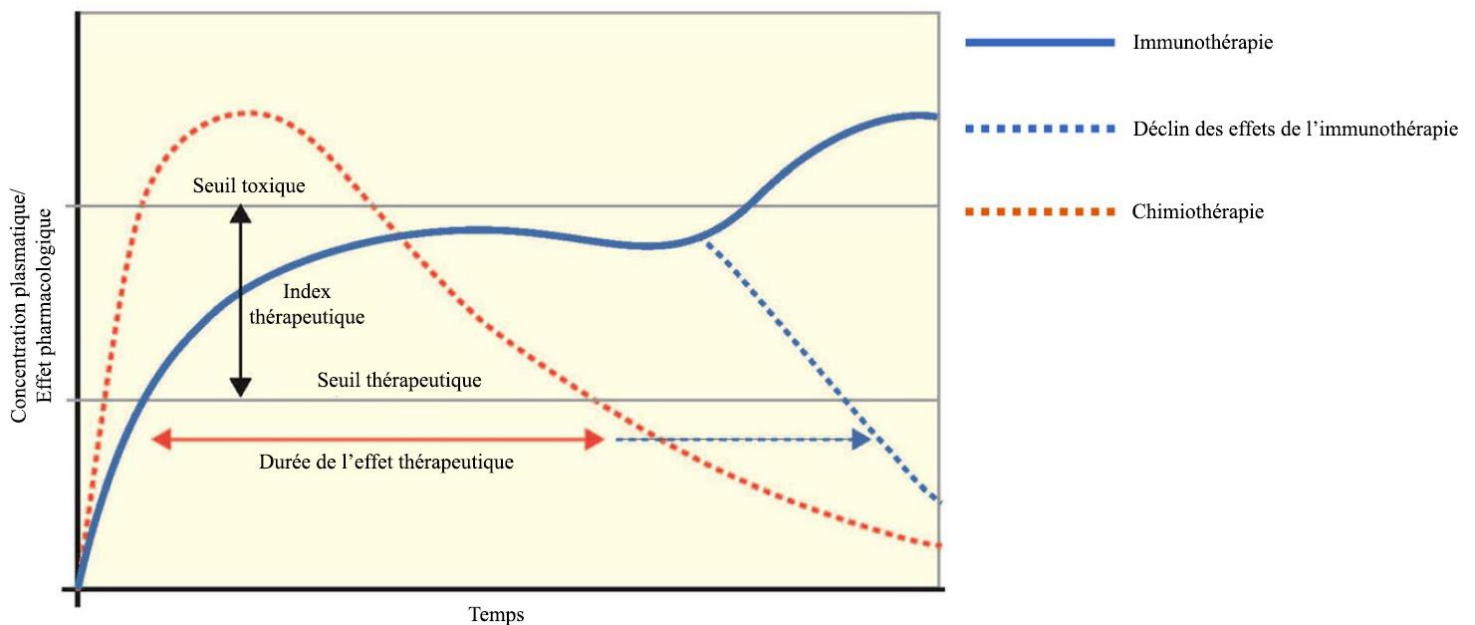


Figure 6 : Différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre immunothérapie et chimiothérapie.

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

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

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

F. Efficacité

1) Corrélation avec la mauvaise tolérance

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

2) Impact des co-médications

a) Corticothérapie

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

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

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

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

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

ii. Au début du traitement par immunothérapie

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

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

iii. *Pendant le traitement par immunothérapie*

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

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

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

Adapté de Garant *et al.* (94).

b) Inhibiteurs de la pompe à protons

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

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

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

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

c) Antibiotiques

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

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

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

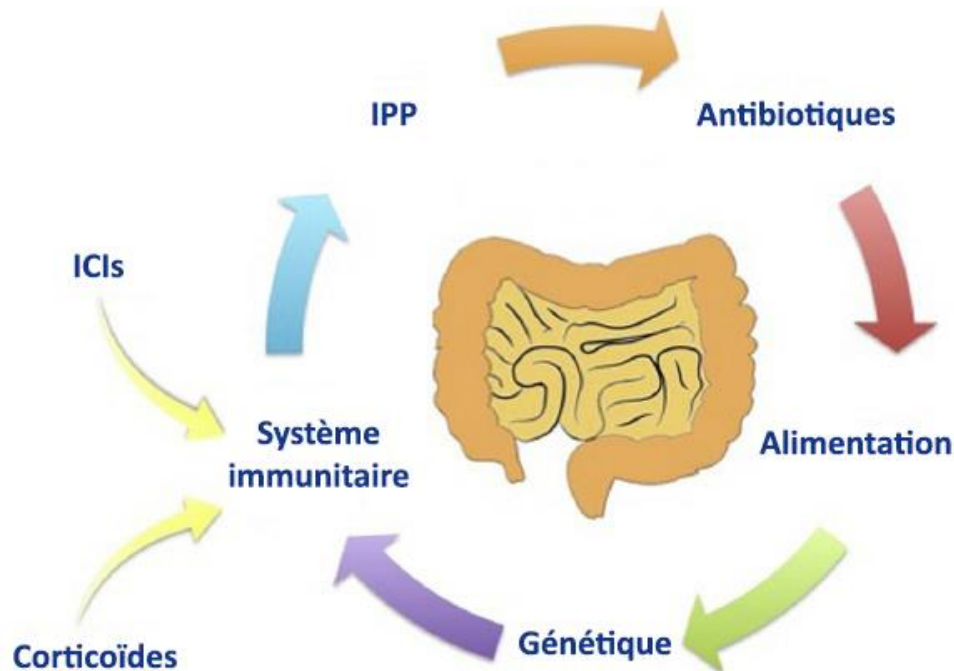


Figure 7 : Principaux facteurs influençant la composition du microbiote intestinal.

Adapté de Rossi *et al.* (96).

d) Vaccins

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

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

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

3) Influence de l'âge

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

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

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

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

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

G. Effets indésirables

1) Généralités

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

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

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

2) Délai d'apparition

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

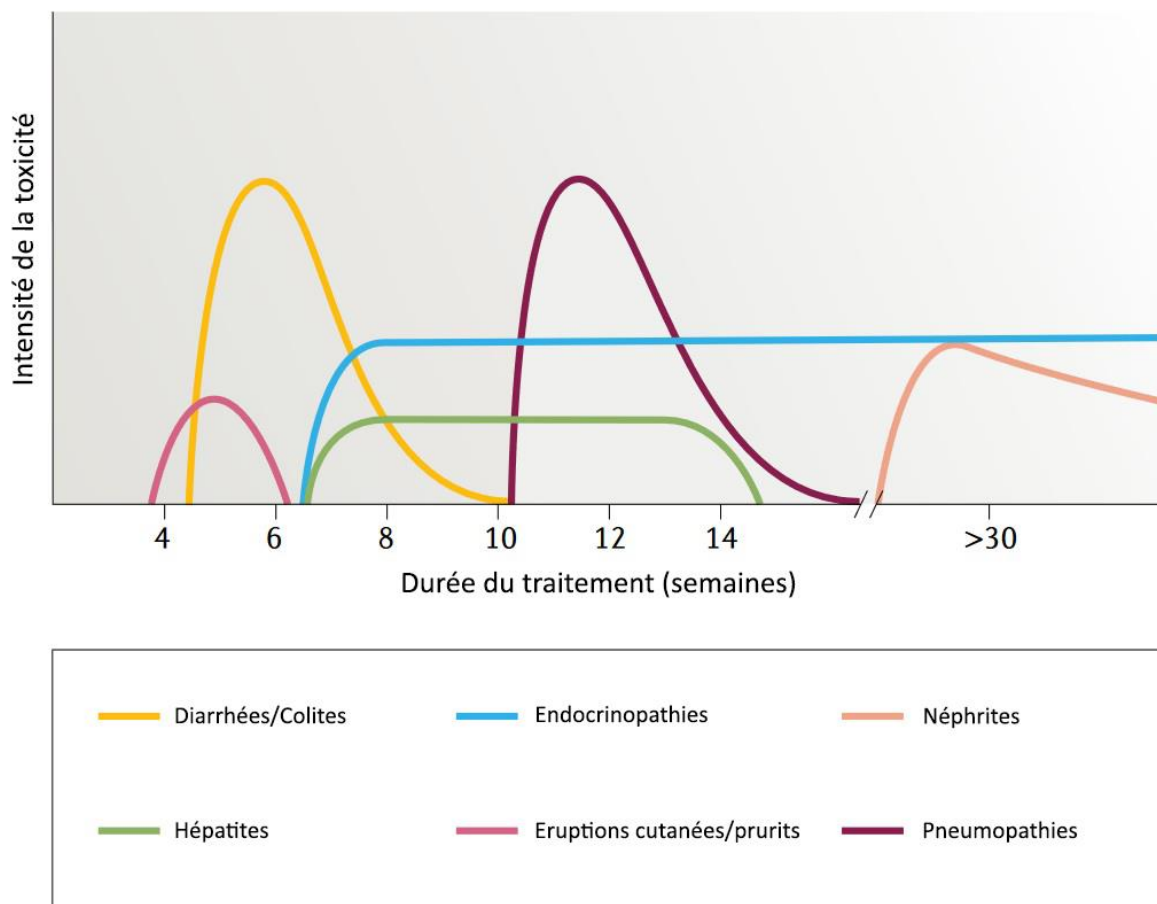


Figure 8 : Cinétique des effets secondaires des anti-PD-(L)1.

Adapté de Martins *et al.* (118).

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

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

3) Sévérité

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

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

4) Localisations

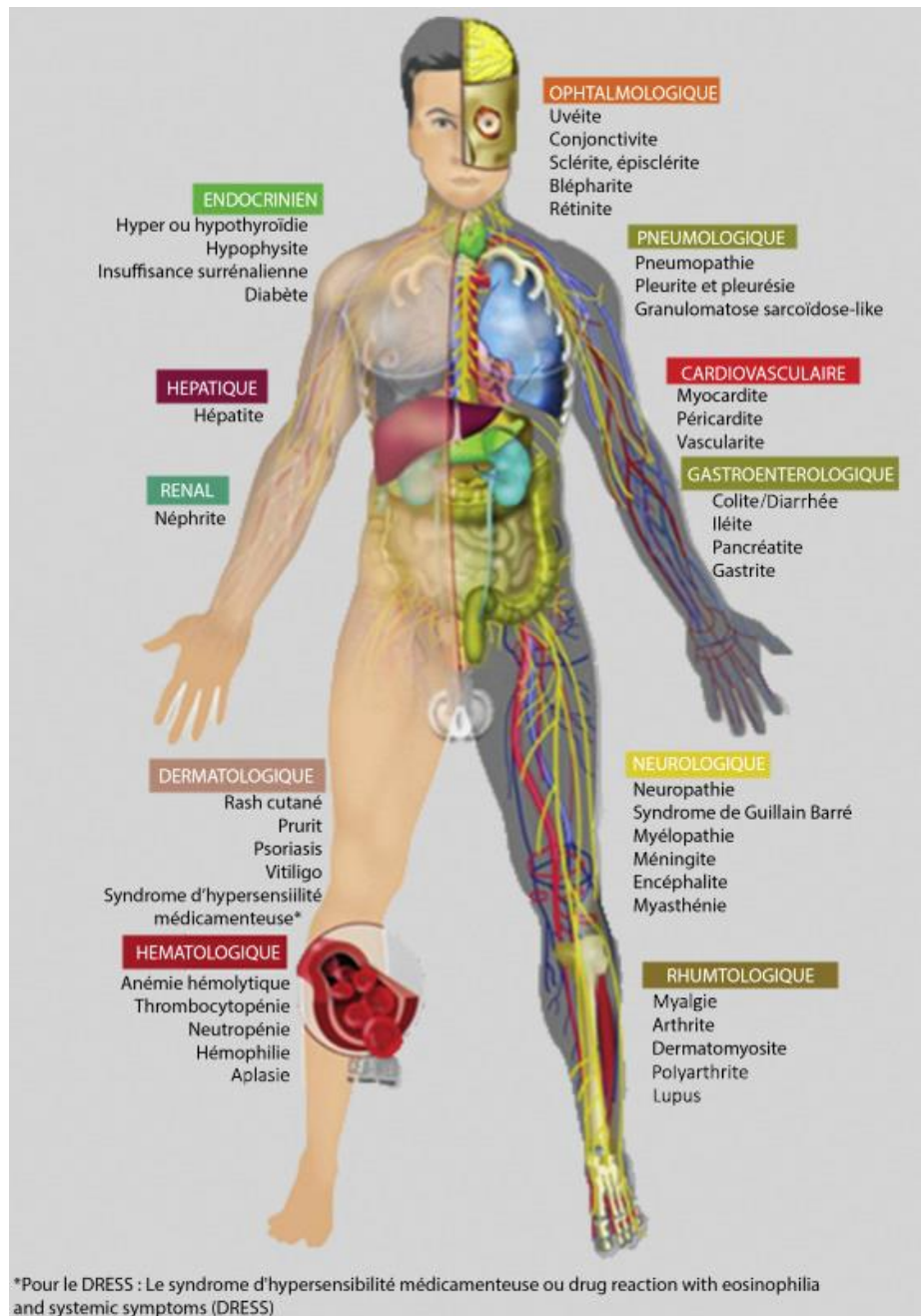


Figure 9 : Localisations des irAEs.

Adapté de Champiat *et al.* (123).

a) Toxicité dermatologique

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

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

b) Toxicité digestive

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

c) Toxicité endocrinienne

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

d) Toxicité pulmonaire

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

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

e) Atteintes rhumatologiques

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

f) Toxicité hépatique

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

g) Toxicité rénale

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

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

h) Toxicité neurologique

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

i) Toxicité cardiologique

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

j) Toxicité hématologique

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

k) Toxicité ophtalmologique

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

5) Fréquence

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

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

Tableau 3 : Fréquence des différents irAEs.

D'après (77, 117, 142, 143).

6) Populations à risque

a) Patients atteints de maladies auto-immunes

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

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

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

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

b) Patients greffés

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

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

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

7) Prise en charge

a) Une coalition pluridisciplinaire

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

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

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

b) Corticothérapie

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

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

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

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

c) Recommandations internationales pour la gestion des irAEs

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

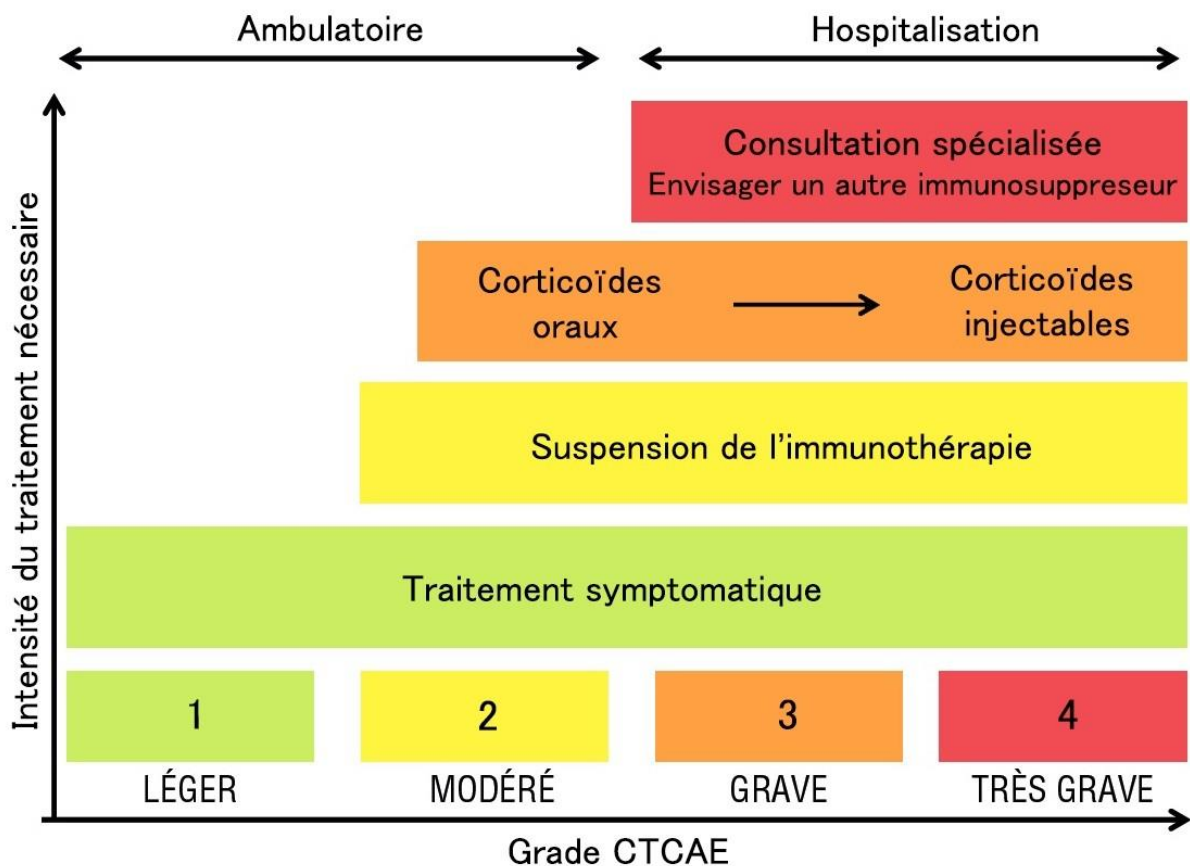


Figure 10 : Principes généraux de prise en charge des irAEs.

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

d) Utilisation d'autres immunosuppresseurs

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

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

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

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

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

e) Ressources françaises pour la gestion des irAEs

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

8) Prévention

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

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

H. Autres complications

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

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

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

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

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

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

1) Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés

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

2) Consultation interniste pré-immunothérapie

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

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

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

3) Conciliation médicamenteuse

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

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

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

4) Préparation et administration

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

5) Suivi des patients

a) Suivi biologique

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

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

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

Le bilan pré-immunothérapie comprendra donc dans le cas idéal l'intégralité de ces analyses.

En fonction des comorbidités initiales et en cas de toxicité pendant le traitement, d'autres examens ainsi que des analyses complémentaires pourront être effectués selon les organes impliqués.

b) Suivi clinique et imagerie médicale

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

DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE

Adverse Events Induced by PD-1/PD-L1 Inhibitors: A Real-life Experience at a Single Institution with a Management-Based Approach

Fabien Grimaud¹, Guillaume Penaranda², Chloé Stavris³, Frédérique Retornaz³, Véronique Brunel⁴, Sylvie Cailleres⁴, Hervé Pegliasco⁵, Vincent Grisoni⁶, Emilie Coquet¹, Laurent Chiche³, Amélie Rognon¹

¹Department of Pharmacy, European Hospital, Marseille, France

²Department of Biostatistics, European Hospital, Marseille, France

³Department of Internal Medicine, European Hospital, Marseille, France

⁴Department of Hemato-Oncology, European Hospital, Marseille, France

⁵Department of Pulmonology, European Hospital, Marseille, France

⁶Department of Urology, European Hospital, Marseille, France

Corresponding author: Amélie Rognon

Address: Hôpital Européen de Marseille, Service Pharmacie, 6 rue Désirée Clary, 13003 Marseille, France

Tel: +33 4 13 42 73 00

Fax: +33 4 13 42 76 80

Fundings: none.

Conflicts of interest: none.

Word count: 3692

Abstract

Background: In cancer therapy using Immune checkpoint inhibitors (ICIs), data on patients with pre-existing autoimmune diseases or advanced age are limited. Firstly, we aimed to report the efficacy and tolerance of programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors in a real-life cohort of patients. Secondly, we wanted to evaluate the impact on patients' outcomes of a standardized management-based protocol involving internal medicine specialists.

Patients and methods: Data from patients who received anti-PD-(L)1 were collected from our Institution's pharmacy database. Clinical response and toxicity were assessed using RECIST criteria and Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 respectively. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were estimated with the Kaplan-Meier method. The Cox model was used to identify potential prognostic factors.

Results: 196 patients were included for 201 lines of treatment. The median age was 66 (range=38-89) years and 37% were aged 70 years or older. There were 147 (73%) cases of non-small cell lung cancer, 20 (10%) of transitional cell carcinoma, 12 (6%) of renal cell carcinoma, 10 (5%) of small cell lung cancer, 9 (4%) of head and neck squamous cell carcinoma and 3 (1%) of classical Hodgkin's lymphomas. 25 (12%) patients presented pre-existing autoimmune conditions. 129 (64%) patients were included in our standardized management-based protocol. Objective response rate was 29%, median OS was 10 months (95% CI: 7-15) and median PFS was 12 months (95% CI: 6-17). Age and pre-existing autoimmune conditions did not seem to have an impact on patients clinical outcomes but a worse OS was observed for patients with abnormal baseline complete blood count (HR=2.48, 95% CI: 1.24-4.96, p=0.0103). 33 (16%) patients experienced severe (grade 3 or 4) toxicity which were very likely or almost confirmed irAEs (immune-related adverse events). There were 3 (1%) treatment-related deaths due to very likely irAEs. AEs resolved faster when patients had been assessed by an internist before ICI initiation with a median time to resolution of 14 days [7-28] versus 23 days [8-56] (p=0.0205).

Conclusion: Collectively, our study confirms the efficacy and safety of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in a real-life setting. The implementation of a standardized management-based protocol with internal medicine specialists seems an effective way to treat irAEs faster.

Keywords: Immunotherapy; PD-1 inhibitor; PD-L1 inhibitor; immune related toxicities; immune-related adverse events.

Introduction

In the last few years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been widely used in oncology. These medicines, and especially programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors have currently become the cornerstone of many cancer treatments (1). However, data on patients with pre-existing autoimmune conditions, numerous comorbidities and/or advanced age are lacking as these conditions often exclude such patients from clinical trials. As available studies are mainly therapeutic trials, they are not representative of a real-life setting. In addition, the majority of clinical trials involving ICIs report efficacy data without considering usual concomitant drugs at the time of immunotherapy initiation like corticosteroids, proton-pump inhibitors (PPIs) and antibiotics that are now known to potentially impact ICIs efficacy (2).

Because of their mechanism of action, ICIs may cause side effects termed as immune-related adverse events (irAEs) (3). Theoretically, these complications can occur in all organs but involve most frequently the gastrointestinal tract, liver, skin, musculoskeletal system, endocrine glands, lungs or kidneys (3-6). IrAEs can be life-threatening and responsible of treatment discontinuation. Most of the time corticosteroids are delivered and sufficient to control irAEs but impact on immunotherapy efficacy is debated although recent data suggest no poorer clinical outcomes (7). However, even if these complications are currently better known and managed, difficulties to make a differential diagnosis between irAEs, infections and symptoms of progressive cancer persist, and few data are available to identify either which patients are more likely to develop immune adverse reactions and/or the most likely nature of potential irAEs, thus their management remains a diagnostic and therapeutic challenge (8,9).

At our institution, oncologists may have their patients assessed by a specialist in internal medicine as part of standardized management-based protocol before starting immunotherapy treatment in order to identify risk factors for developing irAEs (*i.e.* identification of pre-existing or ongoing autoimmune conditions), for optimization of co-prescriptions (*i.e.* corticosteroids) and for therapeutic education on the management of most common potential irAEs (10,11). In case of occurrence of severe and/or multiple irAEs, in collaboration with the oncologist, the specialist in internal medicine coordinates a multidisciplinary team including oncologists and other specialists depending on the complication site.

In this retrospective cohort study, our goal was first to report the efficacy and toxicity of PD-1/PD-L1 inhibitors in a real-life cohort of patients with multiple comorbidities including previous autoimmune diseases and older patients. Secondly, we aimed to evaluate the impact of our standardized management-based protocol on the management of irAEs and patients' outcomes.

Patients and Methods

Patients' selection

Patients followed-up at our institution (European Hospital of Marseille, France) and aged ≥ 18 years old with malignant metastatic or non-metastatic solid tumor or with hematologic malignancy who started a treatment with ICI (as single agent or in combination with chemotherapy) were included. Their ICI had to be a PD-1 inhibitor (nivolumab, pembrolizumab) or a PD-L1 inhibitor (durvalumab, atezolizumab) and to be administered in standard clinical practice (*i.e.* out of therapeutic clinical trials) from the first dose at our institution. The institutional review board of European Hospital of Marseille approved this study.

Data collection and definitions

Data from patients who received ≥ 1 dose of ICI between August 2015 and February 2020 were collected from our Institution's pharmacy database. Efficacy and toxicity data were extracted from electronic medical records until May 31, 2020. The prescription software was used to obtain ICIs administration key dates (initiation, transient interruptions and final stop). Tumor types, location of metastatic sites when existing and number of prior used anti-cancer agents were informed according to multidisciplinary consultation meetings reports. Baseline biological abnormalities before ICI initiation were collected, especially on complete blood count (CBC), thyroid-stimulating hormone (TSH), serum creatinine, liver enzymes and autoantibodies routinely searched at our institution: antinuclear antibodies, anti-thyroid antibodies and anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) antibodies. Normal values were defined by the laboratory in charge. Abnormal CBC was considered if at least one of the following parameters presented abnormal values: hemoglobin, lymphocytes, neutrophils, monocytes or platelets counts.

Data concerning comorbidities (especially pre-existing autoimmune conditions and smoking), concomitant drugs (corticosteroids and PPIs at the time of immunotherapy initiation, antibiotics up to 1 month before ICI initiation) were collected. Patients were considered as ex-smoker if they quit smoking since at least 3 years before the first dose of anti-PD-(L)1. As part of the management-based approach, consultations with an internal medicine specialist before ICI initiation or for the management of potential irAEs were also systematically collected. Data about AEs management (date of taking over, specialists involved, corticosteroids or other drugs used, efficacy of corticosteroids if used, hospitalization due to AEs, outcomes and resolving date if resolved) were collected too.

Clinical response was assessed using RECIST criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 and toxicity was evaluated by study investigators according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 (12,13). AEs collection was made comprehensively including all potential irAEs, that is why we followed a probability scale of being irAEs (unlikely, likely, very likely, almost confirmed) according to medical notes in electronic records and response to corticosteroids if used. AEs were regarded as being almost confirmed irAEs if competing diagnoses were excluded by multidisciplinary consensus and if corticosteroid therapy showed a significant clinical improvement. AEs were considered if they had occurred

after the first dose of PD-1 or PD-L1 inhibitor administration and were categorized by organs/systems. One AE could involve several sites. Potential delayed AEs (after the last dose if treatment was definitely stopped) were also taken into account.

Statistical analysis

Patient characteristics were reported with absolute frequency and percentage for categorical variables, and with median and interquartile range (25th-75th) for continuous variables. Concerning treatment efficacy, primary endpoint was overall survival (OS) and secondary endpoints were progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR). OS was defined as the time from ICI first dose to death from any cause. PFS was defined as the time from ICI first dose to progressive disease or death from any cause, whichever came first. ORR was defined as the proportion of patients showing complete or partial response under anti-PD-(L)1. PFS and OS were estimated with the Kaplan-Meier method. Patients who were still alive at the last date of observation or who had not met progression event were considered as censored for OS and for PFS respectively. For determining ICIs treatment duration patients who had not stopped immunotherapy yet on May 31, 2020 which is the last date of data collection, were considered as censored.

Univariable and multivariable Cox proportional hazards regression models were used to identify potential prognostic factors. The impact of age was assessed using the threshold of 70 years. Concerning treatment tolerance, primary endpoint was presence of an “at least likely” irAE and grade ≥ 2 , secondary endpoints were presence of an “at least likely” irAE and grade ≥ 3 and presence of an “at least very likely” irAE and grade ≥ 2 . Univariate analysis was performed to identify potential factors influencing AEs frequency considering severity and probability for AEs of being irAEs using Chi-square or Fisher test accordingly. Relationship between cancer types and AEs sites and severity was analyzed using Chi-square test. A p-value < 0.05 was considered to show statistical significance. Statistical analyses were performed using SAS version 9.4 software (SAS Institute Inc.).

Results

Patient characteristics at baseline

196 patients (71% males and 29% females) who received at least one dose of anti-PD-(L)1 between August 14, 2015 and February 17, 2020 were included. 191 patients received one anti-PD(L)1, 175 as a single agent, 16 in combination with chemotherapy. The other 5 patients received 2 anti-PD-(L)1 as a single agent at different times, they have therefore each been considered like 2 patients for a total of 201 lines of treatment. Patients characteristics were reported in **Table 1**. Most patients were treated with nivolumab (n=112, 56%), 48 (24%) with pembrolizumab, 27 (13%) with atezolizumab, and 14 (7%) with durvalumab. The median age at ICI initiation was 66 (range=38-89) years and 74 (37%) were aged 70 years or older. There were 147 (73%) cases of non-small cell lung cancer (NSCLC), 20 (10%) of transitional cell carcinoma (TCC), 12 (6%) of renal cell carcinoma (RCC), 10 (5%) of small cell lung cancer (SCLC), 9 (4%) of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), 3 (1%) of classical Hodgkin's lymphoma (CHL). 25 (12%) patients presented pre-existing autoimmune conditions including only family history of autoimmune diseases in 4 (2%). Median ICI treatment duration was 4 months (95% CI: 3-5) (data not shown). 129 (64%) patients could be assessed by a specialist in internal medicine as part of the standardized management-based protocol performed most of time the day before ICI initiation (median time: 1 day (0-5)). Characteristics of patients having had this evaluation or not are presented in **Table 1**. Of note, there were 98% versus 42% cases of lung cancer, 0% versus 17% of RCC, and 12% versus 1% of combination with chemotherapy, respectively in the group with and without prior internal medicine consultation.

Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors

Median OS was 10 months (95% CI: 7-15) and median PFS was 12 months (95% CI: 6-17) (**Table 1**). Potential prognostic factors were analyzed in **Table 2**. A better prognosis in terms of OS was observed for patients who

experienced AEs (unadjusted $p=0.0002$, **Figure 1A**), this association between efficacy and toxicity was confirmed after adjustment by multivariate analysis (HR=0.45, 95% CI: 0.25-0.82, $p=0.0083$). We found the same observation for PFS only in univariate analysis (unadjusted $p=0.0267$, **Figure 1B**). Patients with transient treatment interruptions also have better OS and PFS ($p<0.0001$). The reasons for transient interruptions are listed in **Table S1** (supplementary material). A similar prognosis in terms of OS was observed for patients aged 70 years or older (unadjusted $p=0.1176$, **Figure 1C**) and there was a non-significant trend toward a better PFS for these older patients (unadjusted $p=0.0847$, **Figure 1D**), stronger after multivariate analysis ($p=0.0639$). In contrast, a worse prognosis in terms of OS was observed for patients with abnormal CBC before ICI initiation in univariate analysis (unadjusted $p<0.0001$, **Figure 1E**) and multivariate analysis (HR (hazard ratio)=2.48, 95% CI: 1.24-4.96, $p=0.0103$), whereas such significant difference was not observed for PFS (unadjusted $p=0.1397$, **Figure 1F**). PPIs at ICI initiation, antibiotics in the last 30 days or at ICI initiation, and high liver enzymes on baseline biological analysis seem to be associated with a worse OS (respectively unadjusted $p=0.0044$; $p<0.0001$; $p=0.0011$) but these observations were not confirmed by multivariate analysis. Other factors (smoking status, pre-existing autoimmune conditions, corticosteroids at ICI initiation, TSH, autoantibodies and serum creatinine) did not seem to have significant impact on ICI efficacy. SCLC and HNSCC cases seem to have lowest OS than NSCLC cases in multivariate analysis (respectively $p=0.0103$ and $p=0.0271$). ORR was 29% as 58 cases showed complete or partial response under anti-PD-(L)1 (**Table 1**). Treatment was definitely stopped mainly because of disease progression ($n=84$) and more rarely but notably for disease remission ($n=22$) (**Table S1**).

Tolerance of PD-1 or PD-L1 inhibitors

Overall, treatment was well tolerated. 165 (82%) patients experienced 391 AEs (potential irAEs) with a median of 2 AEs by patient (**Table 3**). 105 (27%) AEs involved several sites. Most of AEs were gastrointestinal ($n=82$, 21%), pulmonary ($n=75$, 19%) and dermatological ($n=70$, 18%). 33 (16%) patients experienced severe (grade 3 or 4) toxicity which were very likely or almost confirmed irAEs (data not shown). There were 3 (1%) treatment-related deaths due to very likely irAEs but no death related to almost confirmed irAEs. irAEs usually develop after 3 ICI doses (**Table 3**). Association between patient characteristics and AEs severity and probability of being irAEs was explored in **Table S2**. Considering grade ≥ 3 AEs that are at least likely to be irAEs, patients with high serum creatinine before ICI initiation seem to have higher risk to experienced AEs ($p=0.0263$). Same associations were observed for patients for whom autoantibodies were detected before the start of ICI ($p=0.0277$) and for patients with low TSH (overall $p=0.0225$). Overall, 53 patients (26%) and 39 patients (19%) received systemic corticosteroids to treat 71 AEs of grade ≥ 2 and 46 AEs of grade ≥ 3 respectively. Other immunosuppressive/immunomodulatory agents were not used, except hydroxychloroquine for managing 2 rheumatologic AEs. Treatment was definitely stopped because of AEs for 26 (13%) patients (**Table S1**). With regards to relationship between cancer types and AEs sites and severity, no significant association was found, except for pulmonary AEs which seem to be linked with RCC (38% of patients with RCC experienced cough or pneumonitis, $p=0.0462$), but it was not confirmed by multiple comparison test (**Table S3**).

Management of irAEs and impact of our standardized management-based protocol

Univariate analysis revealed an almost significant worst OS ($p=0.0516$) for patients that benefited of an initial evaluation with a specialist in internal medicine before ICI initiation, not confirmed in multivariate analysis (**Table 2**). We found that AEs resolved faster when patients had been assessed by an internist before ICI initiation with a median time to resolution of 14 days [7-28] versus 23 days [8-56], (HR=1.50, 95% CI: 1.06-2.1, $p=0.0205$). Most AEs have started to be managed in the daytime and specialists involved are listed in **Table 3**. Of note, the median time for AEs to be managed directly by an internist was not significantly different between the 2 groups: respectively 6 days [1-21] versus 21 days [10-29], HR=1.62, 95% CI: 0.78-3.36, $p=0.1925$, for respectively 23 and 12 AEs in the patient group with and without an internal medicine consultation before ICI initiation.

Discussion

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) and especially programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors have been widely used in oncology (1). However, data on patients more representative of a real-life setting than clinical trials are still lacking. The present study reports in real-life conditions, long-term efficacy and tolerance of PD-1 or PD-L1 inhibitors among nearly 200 patients with various malignancies. Importantly, our efficacy results are in line with several meta-analyses of phase II and phase III clinical trials as well as recent real-life cohort studies (*i.e.*, the ORR of 29% found in our study is quite close of the 33.9% ORR reported by another retrospective study about NSCLC patients (that represent 73% of patients in our cohort) treated with pembrolizumab (14–16). In our cohort, potential irAEs occurred in 82% of patients treated with anti-PD-(L)1, and the relative increase compared to the approximately 70% reported in the literature (17) should be put into perspective with our very exhaustive report of all AEs, even if the likelihood to be confirmed irAEs was low.

With regards to efficacy outcomes, we could confirm recent interesting findings from other studies or clinical trials. First, our results seem to confirm that occurrence of AEs is associated with anti-PD-(L)1 efficacy, suggesting that irAEs reflects a beneficial overactivation of the immune response (18,19). Secondly, although immunosenescence gives rise to concerns about response and tolerance to immunotherapy in older patients, we did not notice significant negative impact in our older patients, but on the contrary a trend towards a better anti-PD-(L)1 efficacy especially pronounced through PFS for patients aged 70 years or older, a result that is similar to those of other recent real-life cohorts (20–22). However, as older patients included in real-life studies (including ours) are likely to represent relatively fit patients, these results should not be transposed to frail older patients. Third, usual concomitant drugs at the time of immunotherapy initiation like corticosteroids, PPIs and antibiotics that are now known to potentially impact ICIs efficacy did not seem to impact the overall efficacy of ICI in our cohort. Indeed, Arbour *et al.* showed that corticosteroids (≥ 10 mg of prednisone equivalent) before or at anti-PD-(L)1 initiation could negatively impact immunotherapy efficacy in terms of OS and PFS (23). Some other studies suggested similar conclusions for PPIs and antibiotics use that could create gut microbiota dysbiosis and then be harmful to anti-PD-L1 response (2,24). The impact of corticosteroids observed in some studies could be explained by a confounding factor for example if patients received corticosteroids for treating some metastasis. In such cases, the negative impact of baseline corticosteroids use seems especially to be linked to palliative indication and hence to poorer prognosis at ICI initiation (25). This could explain why, even if there is a trend, no significant influence of these drugs on OS and FPS was found in multivariate analysis. Alternatively, in our institution, prior internal medicine consultation and medication reconciliation involving pharmacists, allow to assess patient concomitant drugs. Corticosteroids, PPIs and antibiotics are stopped before starting ICI when it is possible. Corticosteroids dose is especially often reduced, when possible, at ICI initiation. So, we cannot exclude that our protocol-based intervention could have prevented us to observe the possible impact of such drugs if they had been continued. Finally, conversely to other clinical or biological parameters, we observed that abnormal CBC at ICI initiation was significantly and strongly associated with poorer outcome. Although this finding warrants further prospective validation, it is in line with results observed with abnormal lymphocytes count and more generally, a recent effort to identify biomarkers for predicting response to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood markers (26–28).

With regards to safety outcomes, our cohort confirms the relatively good tolerance of anti-PD-(L)1 in a real-life setting. Indeed, although irAEs are frequent and may develop in any tissue and at any delay from initiation, grade 3 and 4 irAEs are not common and irAEs usually develop within the first 3 months (29). Most irAEs are easily managed, sometimes responsible for transient ICI interruption and/or initiation of systemic corticosteroids for the most severe or persistent side effects. Importantly, as for efficacy, older age was not associated with poorer tolerance. Also, while patients with pre-existent autoimmune conditions have a theoretical risk of developing more irAEs or inflammatory flare-ups under treatment by ICI than others, our

study seems to confirm that ICI can be safely administered in this at risk population, at least in a setting performing, as in our institution, with an initial evaluation and a regular follow-up to check for the quiescent status of the underlying autoimmune conditions (30). Concerning potential predictive factors at ICI initiation for developing irAEs, exploratory analyses identified high serum creatinine, presence of autoantibodies and low TSH at baseline as associated with higher risk to experienced irAEs. With regards to the relation between cancer types and the nature or severity of irAEs, the fact that the frequency of pneumonitis vary with the primary tumor remains controversial with studies showing or not showing that the frequency of pneumonitis is low in melanoma studies and high in NSCLC studies (31,32). In our patients, only RCC showed an associative trend with the occurrence of lung potential irAEs but, as our cohort is mainly composed of lung cancer, this trend warrants further analyses on a larger number of RCC.

Our management-based protocol was created by a multidisciplinary task force including internists, oncologists and other specialists with close follow-up. Due to the unbalanced ratio in the different cancer types between the groups of patients with or without initial evaluation by a specialist in internal medicine, results about impact of cancer types on OS must be interpreted cautiously. The paradoxical trend in univariate analysis could have been expected with regards to: the worst prognosis of lung cancer (versus other malignancies) and the overrepresentation of this type of cancer in the group of patients for which oncologists asked for the evaluation of a specialist in internal medicine before ICI initiation (98% versus 42%), the overrepresentation of RCC in the group without (17% versus 0%), and the overrepresentation of combination with chemotherapy in the first group (12% versus 1%) (33). Finally, the absence of significant differences for OS or PFS in multivariate analyses could instead reflect a relative protective effect of the intervention proposed to the most severe patients as judged by the oncologist in charge at ICI initiation. Because our protocol was based on a local consensus by physicians and oncologists, it was not possible to randomize the study to avoid such selection bias.

This study has limitations. First, it was retrospective in nature, and included different tumor types and different drugs targeting the PD-(L)1 axis. Further analyses should be conducted to search for differences between these different ICIs, but overall, the study population is representative of a real-life setting. Second, the cut-off age of 70 years could be discussed. We were sensible to the argument of Corbaux *et al.* that in France, 45% of newly diagnosed cancers occurred in patients older than 70 years (34). Indeed, in our cohort, 37% of patients were 70 or older compared to 34% in their (21). Third, conversely to prospective therapeutic trials, AEs severity grade and probability to be irAEs was estimated by study investigators only according to medical records that could limit accuracy of these data, especially as we reported exhaustively any AEs. Finally, with regards of the possible impact of our standardized management-based protocol, we could not analyze separately the respective role of the various aspects of the intervention: the identification of risk factors for developing irAEs such as pre-existing autoimmune conditions, the optimization of co-prescriptions such as corticosteroids, the coordination of irAE management with a multidisciplinary team including oncologists and other specialists, and the therapeutic education on the management of most common potential irAEs for which the delay for a patient to signal evocative symptoms was not systematically recorded.

Collectively, our study adds to recent findings confirming the efficacy and safety of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in a real-life setting. Importantly, older and younger patients treated with PD-1 and PD-L1 Inhibitors had similar long-term oncological outcomes and a similar risk of irAEs. Although occurrence of AEs is associated with anti-PD-(L)1 efficacy, early management and multidisciplinary approach for the prevention, diagnosis and treatment of any AEs, especially immune-related, is the key to successful outcomes. Better identifying patients at risk of poorer outcomes is a challenge and the association between abnormal CBC at ICI initiation and poorer outcomes should be validated. Our study suggests that the implementation of a standardized management-based protocol with internal medicine specialists is an effective way to prevent and treat irAEs faster and should be extended to all patients.

References

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020 Jul 30;11:3801.
2. Rossi G, Pezzuto A, Sini C, Tuzi A, Citarella F, McCusker MG, et al. Concomitant medications during immune checkpoint blockage in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Oct;142:26–34.
3. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):158–68.
4. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Aug 4;13(8):473–86.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1714–68.
6. Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Sep 17;gfaa137.
7. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Dec 1;120:86–92.
8. Naidoo J, Zhang J, Lipson EJ, Forde PM, Suresh K, Moseley KF, et al. A Multidisciplinary Toxicity Team for Cancer Immunotherapy-Related Adverse Events. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jun 1;17(6):712–20.
9. Kostine M, Chiche L, Lazaro E, Halfon P, Charpin C, Arniaud D, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Médecine Interne.* 2017 Aug;38(8):513–25.
10. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F-X, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov 28;71(12):2100–11.
11. Kostine M, Stavris C, Chiche L. Opportunistic autoimmunity secondary to immunotherapy and melanoma: Back to ABCDE? *Eur J Cancer.* 2017 Aug 1;81:240–1.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan 1;45(2):228–47.
13. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
14. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, Ott P, Hodi FS, Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer.* 2018 Dec 1;6(1):26.
15. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Jul 16;12.

16. Alguilar EJ, Gainor J, Kravets S, Khosrowjerdi S, Lydon C, Adeni A, et al. MA04.05 Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-Line Pembrolizumab and a PD-L1 TPS of 50-74% vs 75-100% or 50-89% vs 90-100%. *J Thorac Oncol*. 2018 Oct 1;13(10):S367–8.
17. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb 1;54:139–48.
18. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar;4(3).
19. Pawel J von, Syrigos K, Mazieres J, Cortinovis D, Dziadziszko R, Gandara DR, et al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28:v469.
20. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A. Immunosenescence and cancer. *J Geriatr Oncol*. 2010 Jun 1;1(1):20–6.
21. Corbaux P, Maillet D, Boespflug A, Locatelli-Sanchez M, Perier-Muzet M, Duruisseaux M, et al. Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting. *Eur J Cancer*. 2019 Nov 1;121:192–201.
22. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018 Nov 1;24(21):5347–56.
23. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28).
24. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):97–103.
25. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1927–34.
26. Ménérier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay J-Y, Caux C. Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? *J Immunother Cancer*. 2019 Mar 28;7(1):85.
27. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee E, Grossman SA. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;8(69):114268–80.
28. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, Wiese MD, Gurney H, McKinnon RA, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer*. 2017 Sep 26;117(7):913–20.
29. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 01;29(Suppl 4):iv264–6.
30. Donia M, Pedersen M, Svane IM. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. *Semin Immunopathol*. 2017 Apr 1;39(3):333–7.

31. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Dec 1;2(12):1607–16.
32. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 1;35(7):709–17.
33. Sukari A, Nagasaka M, Alhasan R, Patel D, Wozniak A, Ramchandren R, et al. Cancer Site and Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Analysis of Real-life Experience at a Single Institution. *Anticancer Res.* 2019 Feb 1;39(2):781–90.
34. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2014 Apr;62(2):95–108.

Table and Figure legends

Figure 1. Overall survival and progression-free survival curves according to adverse events occurrence (A and B), age < or ≥ 70 years (C and D), and abnormal complete blood count (E and F). Red and blue shaded areas = 95% confidence intervals, p values correspond to univariate analyses.

Table 1. Patient characteristics depending on internal medicine consultation before ICI initiation.

		All patients n=201*	Group with internal medicine consultation before ICI initiation n=129	Group without internal medicine consultation before ICI initiation n=72
Age	Median (25th-75th), years	66 (59-74)	65 (59-72)	68 (59-75)
	<70 years, n (%)	127 (63%)	90 (70%)	37 (51%)
	≥70 years, n (%)	74 (37%)	39 (30%)	35 (49%)
Gender, n (%)	Female	60 (30%)	40 (31%)	20 (28%)
	Male	141 (70%)	89 (69%)	52 (72%)
Cancer types, n (%)	Lung cancer (all subtypes)	157 (78%)	127 (98%)	30 (42%)
	TCC	20 (10%)	0	20 (28%)
	RCC	12 (6%)	0	12 (17%)
	HNSCC	9 (4%)	2 (2%)	7 (10%)
	CHL	3 (<1%)	0	3 (4%)
Lung cancer subtypes, n (%)	NSCLC (all subtypes)	147 (73%)	118 (91%)	29 (40%)
	Non-squamous NSCLC	105 (52%)	86 (67%)	19 (26%)
	Squamous NSCLC (SCC)	42 (21%)	32 (25%)	10 (14%)
	SCLC	10 (5%)	9 (7%)	1 (1%)
Metastatic cancers, n (%)	Yes	152 (76%)	95 (74%)	57 (79%)
Antibody used, n (%)*	Nivolumab	112 (56%)	72 (56%)	40 (56%)
	Pembrolizumab	48 (24%)	30 (23%)	18 (25%)
	Atezolizumab	27 (13%)	17 (13%)	10 (14%)
	Durvalumab	14 (7%)	10 (8%)	4 (6%)
Combination with chemotherapy	No	185 (92%)	114 (88%)	71 (99%)
	Yes	16 (8%)	15 (12%)	1 (1%)
Line of treatment, n (%)	First-line treatment	64 (32%)	52 (40%)	12 (17%)
	Second-line treatment or more	137 (68%)	77 (60%)	60 (83%)
Number of doses by patient	Median (25th-75th)	6 (3-12)	5 (3-11)	8 (4-20)
Autoimmune conditions, n (%)	Yes	25 (12%)	18 (14%)	7 (10%)
	Personal history	21 (10%)	15 (12%)	6 (8%)
	Family history	4 (2%)	3 (2%)	1 (1%)
	Not specified	4	0	4
Prior biological analysis, n (%)	Yes	192 (96%)	126 (98%)	66 (92%)
Corticosteroids at ICI initiation, n (%)	Yes (all routes)	60 (32% of 189)	47 (36%)	13 (18%)
	Oral/Injectable	49 (26%)	37 (29%)	12 (17%)
	Inhaled/topical	11 (6%)	10 (8%)	1 (1%)
	Not specified	12	3	9

PPIs at ICI initiation, n (%)	Yes (oral/injectable)	81 (44% of 185)	61 (47%)	20 (28%)
	Not specified	16	4	12 (17%)
Antibiotics in the last 30 days, n (%)	Yes (oral/injectable)	49 (26% of 188)	35 (27%)	14 (19%)
	Not specified	13	2	11
Patients alive at the end of the study, n (%)	No	107 (53% of 201)	75 (58%)	32 (44%)
	Yes	81 (40% of 201)	47 (36%)	34 (47%)
	Not specified	13	7	6
Overall survival, months	Median (95% CI)	10 (7-15)	8.9 (3.7-20.8)	12.2 (5.4-49.0)
Patients with disease progression	Yes, n (%)	84 (42%)	52 (40%)	32 (44%)
Progression-free survival, months	Median (95% CI)	12 (6-17)	11.9 [2.8-32.3]	13.0 [2.8-44.2]
Objective responses, n (%)	Yes	58 (29%)	33 (26%)	25 (35%)

*Among the 196 patients, 5 received 2 anti-PD-(L)1 as a single agent at different times (pembrolizumab after nivolumab for 3 of them, pembrolizumab after atezolizumab for 1 patient, durvalumab after atezolizumab for the last one).

CHL, Classical Hodgkin's lymphoma; CI, confidence interval; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; ICI, immune checkpoint inhibitor; NA, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; PPIs, proton pump inhibitors; SCC, squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; TCC, transitional cell carcinoma.

Table 2. Prognostic factors of overall survival and progression-free survival in univariate and multivariate analysis.

Patient characteristics	N (%)	OS					SSP				
		Median [25th-75th]	Univariate analysis		Multivariate analysis*		Median [25th-75th]	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
			Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>		Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Age											
<70 years	127 (63%)	8.1 [3.9-25.4]	Ref	0.1176	NI	NI	7.3 [2.1-44.2]	Ref	0.0857	Ref	0.0639
≥70 years	74 (37%)	14.9 [4.0-NR]	0.72 (0.48-1.09)				17.4 [3.7-NR]	0.67 (0.42-1.06)		0.64 (0.40-1.03)	
Smoking status (NA=4)											
Never	25 (13%)	30 [8-49]	Ref		Ref	Ref	17 [4-44]	Ref		NI	NI
Current smoker	110 (56%)	8 [4-20]	1.99 (0.98-4.03)	0.0555	0.85 (0.33-2.15)	0.7281	6 [2-NR]	1.42 (0.71-2.82)	0.3184		
Ex-smoker	62 (32%)	12 [4-27]	1.65 (0.78-3.48)	0.1881	0.87 (0.33-2.29)	0.7806	17 [3-32]	1.09 (0.52-2.29)	0.8243		
Pre-existing autoimmune conditions (NA=4)											
No	172 (87%)	9.5 [3.9-29.6]	Ref	0.6304	NI	NI	11.0 [2.3-44.2]	Ref	0.3040	NI	NI
Yes	25 (13%)	10.7 [5.5-NR]	0.86 (0.47-1.58)				NR	0.68 (0.33-1.42)			
Corticosteroids at ICI initiation (NA=12)											
No	129 (68%)	10.4 [4.0-29.6]	Ref		NI	NI	11.0 [2.3-44.2]	Ref		NI	NI
Inhaled/topical	11 (6%)	21.3 [16.7-NR]	0.77 (0.28-2.12)	0.6142			NR	0.69 (0.22-2.19)	0.6870		
Oral/Injectable	49 (26%)	6.5 [3.6-15.8]	1.43 (0.92-2.24)	0.1137			7.3 [4.2-NR]	0.74 (0.41-1.32)	0.7380		
PPIs at ICI initiation (NA=16)											
No	104 (56%)	15.8 [5.0-35.3]	Ref	0.0044	Ref	0.2551	15.1 [2.3-44.2]	Ref	0.3630	NI	NI
Yes	81 (44%)	6.5 [2.5-15.4]	1.78 (1.20-2.65)		1.30 (0.83-2.04)		6.1 [2.4-NR]	1.24 (0.78-1.95)			
Antibiotics in the last 30 days or at ICI initiation (NA=13)											
No	139 (74%)	11.1 [4.8-35.3]	Ref	<0.0001	Ref	0.1578	11.9 [2.4-NR]	Ref	0.3120	NI	NI

Yes	49 (26%)	4.3 [1.3-10.7]	2.33 (1.55-3.52)		1.43 (0.87-2.34)		5.5 [2.3-44.2]	1.32 (0.77-2.28)			
Complete blood count (CBC) (NA=13)											
Normal	49 (26%)	26.6 [7.5-49.0]	Ref	<0.0001	Ref	0.0103	23.4 [2.4-44.2]	Ref	0.1397	NI	NI
Abnormal	139 (74%)	6.7 [2.5-20.1]	3.20 (1.79-5.73)		2.48 (1.24-4.96)		7.7 [2.3-32.3]	1.47 (0.88-2.46)			
TSH (NA=52)											
Normal	126 (85%)	11.1 [3.9-26.6]	Ref		NI	NI	13.0 [2.8-44.2]	Ref		NI	NI
Low	14 (9%)	5.3 [4.0-20.8]	1.47 (0.75-2.86)	0.2619			5.5 [1.4-NR]	1.32 (0.56-3.07)	0.5278		
High	9 (6%)	8.9 [5.6-10.6]	1.37 (0.59-3.17)	0.4620			6.1 [3.7-NR]	1.13 (0.41-3.14)	0.8151		
Autoantibodies (NA=70)											
Absence	103 (79%)	10.6 [4.3-26.6]	Ref	0.1462	NI	NI	12.9 [3.4-44.2]	Ref	0.2577	NI	NI
Presence	28 (21%)	5.6 [2.3-20.0]	1.50 (0.87-2.61)				5.3 [1.4-NR]	1.47 (0.76-2.86)			
Liver enzymes (NA=21)											
Normal	106 (59%)	11.1 [5.9-29.6]	Ref	0.0011	Ref	0.1630	11.9 [3.0-44.2]	Ref	0.3628	NI	NI
High	74 (41%)	5.4 [1.6-17.6]	1.93 (1.30-2.86)		1.39 (0.88-2.20)		7.7 [2.1-32.3]	1.25 (0.78-2.01)			
Serum creatinine (NA=16)											
Normal	149 (81%)	7.5 [3.7-25.4]	Ref	0.3689	NI	NI	7.7 [2.3-44.2]	Ref	0.6599	NI	NI
High	36 (19%)	14.5 [4.3-29.6]	0.80 (0.49-1.31)				13.0 [2.9-NR]	0.88 (0.51-1.54)			
Transient interruption											
No	83 (41%)	3.9 [1.2-7.2]	Ref	<0.0001	Ref	<0.0001	1.8 [1.4-4.1]	Ref	<0.0001	Ref	<0.0001
Yes	118 (59%)	20.0 [7.4-49.0]	0.18 (0.12-0.28)		0.18 (0.11-0.30)		21.5 [5.5-44.2]	0.12 (0.07-0.21)		0.13 (0.08-0.22)	
Adverse event											
No	36 (18%)	3.8 [1.6-9.5]	Ref	0.0002	Ref	0.0083	4.2 [1.6-7.3]	Ref	0.0267	Ref	0.2274
Yes	165 (82%)	11.1 [4.8-29.9]	0.41 (0.26-0.66)		0.45 (0.25-0.82)		13.0 [3.0-44.2]	0.52 (0.29-0.93)		0.69 (0.37-1.27)	

Internal medicine consultation before ICI initiation

No	72 (36%)	12.2 [5.4-49.0]	Ref	0.0516	Ref	0.4598	13.0 [2.8-44.2]	Ref	0.7842	NI	NI
Yes	129 (64%)	8.9 [3.7-20.8]	1.52 (0.99-2.31)		1.26 (0.68-2.34)		11.9 [2.8-32.3]	1.06 (0.68-1.66)			

Cancer types

NSCLC	147 (73%)	10.4 [4.0-25.4]	Ref	Ref	Ref		11.7 [2.3-44.2]	Ref		NI	NI
SCLC	10 (5%)	3.7 [0.3-NR]	2.51 (0.99-6.32)	0.0511	3.60 (1.35-9.57)	0.0103	5.1 [1.6-NR]	1.62 (0.59-4.50)	0.3517		
CHL	3 (<1%)	NR	0.54 (0.08-3.91)	0.5443	0.47 (0.06-3.89)	0.4836	10.8 [4.1-17.4]	1.19 (0.29-4.89)	0.8061		
RCC	12 (6%)	29.9 [6.8-NR]	0.36 (0.13-0.98)	0.0456	0.29 (0.07-1.18)	0.0841	NR	0.50 (0.18-1.39)	0.1855		
HNSCC	9 (4%)	8.3 [3.6-10.8]	1.15 (0.42-3.15)	0.7851	5.38 (1.21-23.90)	0.0271	4.0 [3.7-5.0]	1.39 (0.50-3.83)	0.5268		
TCC	20 (10%)	7.2 [1.3-NR]	1.27 (0.65-2.45)	0.4829	1.02 (0.30-3.47)	0.9738	15.1 [1.6-NR]	1.08 (0.49-2.36)	0.8505		

*Multivariate analysis was performed only for parameters with p≤0.10 in univariate analysis.

CHL, Classical Hodgkin's lymphoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; ICI, immune checkpoint inhibitor; NA, not applicable/not available data; NI, not Included; NSCLC, non-small cell lung cancer; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PPIs, proton pump inhibitors; RCC, renal cell carcinoma; Ref, reference; SCLC, small cell lung cancer; TCC, transitional cell carcinoma; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Table 3. Toxicities and potential irAEs management.

		All patients n=201
Potential irAEs, n (mean by patient)	Total	391 (1.95)
	In the group with prior internal medicine consultation	243 (1.88)
	In the group without prior internal medicine consultation	148 (2.06)
Potential irAEs by patient	Median, (25th-75th)	2 (1-3)
Patients with potential irAEs	Yes, n (%)	165 (82%)
	In the group with prior internal medicine consultation	102 (79% of 129)
	In the group without prior internal medicine consultation	63 (88% of 72)
AEs sites, n (%)*		n=391*
	Endocrine	26 (7%)
	HPA axis	1 (<1%)
	Pancreas (diabetes)	1 (<1%)
	Thyroid	24 (6%)
	Dermatologic	70 (18%)*
	Skin	61 (16%)
	Mucosa	12 (3%)
	Rheumatologic	33 (8%)*
	Joints	23 (6%)
	Muscles	14 (4%)
	Liver	19 (5%)
	Gastrointestinal	82 (21%)
	Lungs	75 (19%)
	Catheters	36 (9%)
	Port-a-Cath	27 (7%)
	PICC line	9 (2%)
	Other sites	163 (42%)*
	Cardiovascular	9 (2%)
	Kidneys	1 (<1%)
	Hematologic	26 (7%)
	Systemic (whole body)	84 (21%)
	Hydroelectrolytic	3 (<1%)
	Immunologic	2 (<1%)
	Nerves	1 (<1%)
	Neuro-psychiatric	22 (6%)
	Otorhinolaryngologic	13 (3%)
	Change in taste	5 (1%)
	Sexual	1 (<1%)
	Teeth	1 (<1%)
	Urologic	10 (3%)
Infection associated AEs	Yes, n(%)	118 (30%)
Estimated AEs grade	Grade 1	155 (40%)
	Grade 2	117 (30%)
	Grade 3	94 (24%)
	Grade 4	9 (2%)
	Grade 5	15 (4%)
	Not estimable	1 (<1%)
Estimated probability to be irAE	Unlikely	98 (25%)
	Likely	183 (47%)
	Very likely	81 (21%)
	Almost confirmed	29 (7%)
Number of doses before AE	Median, (25th-75th)	3 (2-8)
Depending on estimated severity	Grade 1	4 (2-8)
	Grade 2	3 (2-9)
	Grade 3	4 (2-7)
	Grade 4	2 (2-8)
	Grade 5	2 (1-2)
Management of AEs with corticosteroids	Yes, n (all/systemic corticosteroids)	88 (23%)/72** (18%)

Corticosteroids efficacy, n (%), all/systemic	Yes	36 (41%)/33 (46%)
	Partial	20 (23%)/14 (19%)
	No	16 (18%)/16 (22%)
	Not specified	16 (18%)/9 (13%)
Time to start AEs management, days	Median, (25th-75th)	0 (0-2)
Time until internist management, days	Median, (25th-75th)	13 (2-29)
Hospitalization for AE, n (%)	Yes	88 (23%)
	Extension of hospitalization	31 (8%)
AEs outcomes, n (%)	Has worsened	30 (8%)
	Stabilised	55 (14%)
	Improved	43 (11%)
	Resolved	193 (49%)
	Not specified/Not applicable	70 (18%)
AEs duration until resolution, days	Median, (25th-75th)	15 (7-40)
Staff involved in AEs management, n (%)		n=616
	Pulmonologist	194 (31%)
	Medical oncologist	63 (10%)
	Palliative care physician	49 (8%)
	Oncology nurse	48 (8%)
	Internist	35 (6%)
	Gastroenterologist	22 (4%)
	Dermatologist	16 (3%)
	Endocrinologist	16 (3%)
	Cardiologist	10 (2%)
	Rheumatologist	5 (<1%)
	Hematologist-oncologist	5 (<1%)
	Nephrologist	5 (<1%)
Others	148 (24%)	

*One AE could involve several sites.

**Systemic corticosteroids were used to manage one potential delayed grade 1 AE.

AEs, adverse events; HPA axis, hypothalamic–pituitary–adrenal axis; irAEs, immune-related adverse events; PICC line, peripherally inserted central catheter line.

Table S1. Treatment interruptions.

		All patients (n=201)
Transient ICI interruptions	Total	338
Reason for interruptions, n (%)	Delay due to medical check-up	130 (38%)
	Potential irAE	65 (19%)
	Health condition unrelated to ICI	26 (8%)
	Patient's choice	10 (3%)
	Disease remission	4 (1%)
	Not specified	103 (30%)
Patients with ICI interruptions	Yes, n (%)	118 (59% of 201)
Duration of interruptions, days	Median (25th-75th)	35 (27-50)
Patients with ICI final stop	Yes, n (%)	164 (82%)
Reason for final stop*		n=203*
	Disease progression	84 (41%)
	Potential irAE	26 (13%)
	Health condition unrelated to ICI	23 (11%)
	Disease remission	22 (11%)
	Death	15 (7%)
	Patient's choice	10 (5%)
	End of recommended duration	4 (2%)
	Mutation detection: strategy shift	2 (1%)
	NSCLC transformation into SCLC	2 (1%)
	No clear response to treatment	1 (<1%)
	Stable disease	1 (<1%)
	Not specified	13 (6%)

*One final stop could have several reasons.

ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; NS, not significant; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death-ligand 1; SCLC, small cell lung cancer.

Table S2. Patient characteristics depending on AEs severity and probability of being irAEs (univariate analysis).

Patient characteristics	Primary endpoint: Patients with at least “likely” irAE and grade ≥ 2			Secondary endpoint: Patients with at least “likely” irAE and grade ≥ 3			Alternative secondary endpoint: Patients with at least “very likely” irAE and grade ≥ 2		
	Yes, n (%)	No, n (%)	p	Yes, n (%)	No, n (%)	p	Yes, n (%)	No, n (%)	p
	(n=110)	(n=91)		(n=71)	(n=130)		(n=61)	(n=140)	
Age			0.8838			0.7923			0.8630
	<70 years	70 (64%)	57 (63%)	44 (62%)	83 (64%)		38 (62%)	89 (64%)	
	≥70 years	40 (36%)	34 (37%)	27 (38%)	47 (36%)		23 (38%)	51 (36%)	
Smoking status		n=107	n=90	n=69	n=128	0.9440	n=60	n=137	0.2430
	Never	12 (11%)	13 (14%)	8 (12%)	17 (13%)		4 (7%)	21 (15%)	
	Current smoker	62 (58%)	48 (53%)	39 (57%)	71 (55%)		36 (60%)	74 (54%)	
	Ex-smoker	33 (31%)	29 (32%)	22 (32%)	40 (32%)		20 (33%)	42 (31%)	
Prior autoimmune conditions			n=87		n=126	0.1826		n=136	0.2957
	No	95 (86%)	77 (89%)	59 (83%)	113 (90%)		51 (84%)	121 (89%)	
	Yes	15 (14%)	10 (11%)	12 (17%)	13 (10%)		10 (16%)	15 (11%)	
Corticosteroids at ICI initiation		n=104	n=85	n=67	n=122	0.8235	n=58	n=131	0.0934
	No	75 (72%)	54 (64%)	47 (70%)	82 (67%)		46 (79%)	83 (63%)	
	Inhaled/topical	5 (5%)	6 (7%)	3 (5%)	8 (7%)		2 (3%)	9 (7%)	
	Oral/injectable	24 (23%)	25 (29%)	17 (25%)	32 (26%)		10 (17%)	39 (30%)	
PPIs at ICI initiation		n=100	n=85	n=65	n=120	0.8866	n=56	n=129	0.4165
	No	57 (57%)	47 (55%)	37 (57%)	67 (56%)		34 (61%)	70 (54%)	
	Yes	43 (43%)	38 (45%)	28 (43%)	53 (44%)		22 (39%)	59 (46%)	
Antibiotics, 0-30 days before ICI		n=102	n=86	n=66	n=122	0.3301	n=57	n=131	0.7569
	No	73 (72%)	66 (77%)	46 (70%)	93 (76%)		43 (75%)	96 (73%)	
	Yes	29 (28%)	20 (23%)	20 (30%)	29 (24%)		14 (25%)	35 (27%)	
Complete blood count		n=104	n=84	n=67	n=121	0.1216	n=58	n=130	0.7508
	Normal	26 (25%)	23 (27%)	13 (19%)	36 (30%)		16 (28%)	33 (25%)	
	Abnormal	78 (75%)	61 (73%)	54 (81%)	85 (70%)		42 (72%)	97 (75%)	
TSH		n=82	n=67	n=53	n=96	0.0225	n=46	n=103	0.5094
	Low	9 (11%)	5 (7%)	8 (15%)	6 (6%)		5 (11%)	9 (9%)	
	Normal	70 (85%)	56 (84%)	44 (83%)	82 (85%)		39 (85%)	87 (84%)	
	High	3 (4%)	6 (9%)	1 (2%)	8 (8%)		2 (4%)	7 (7%)	
Autoantibodies		n=74	n=57	n=47	n=84	0.0277	n=42	n=89	0.6404
	Absence	57 (77%)	46 (81%)	32 (68%)	71 (85%)		32 (76%)	18 (20%)	
	Presence	17 (23%)	11 (19%)	15 (32%)	13 (15%)		10 (24%)	71 (80%)	
Liver enzymes		n=102	n=78	n=67	n=113	0.6284	n=55	n=125	0.1294
	Normal	66 (65%)	40 (51%)	41 (61%)	65 (58%)		37 (67%)	69 (55%)	
	High	36 (35%)	38 (49%)	26 (39%)	48 (42%)		18 (33%)	56 (45%)	
Serum creatinine		n=102	n=83	n=68	n=117	0.0263	n=55	n=130	0.1803
	Normal	78 (76%)	71 (86%)	49 (72%)	100 (85%)		41 (75%)	108 (83%)	
	High	24 (24%)	12 (14%)	19 (28%)	17 (15%)		14 (25%)	22 (17%)	

AEs, adverse events; ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse events; PPIs, proton pump inhibitors; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Table S3. Relationship between cancer types and AEs sites and severity.

	CHL (n=6)	RCC (n=29)	HNSCC (n=8)	Lung cancer (n=308)	TCC (n=39)	p (Chi-square)
AEs sites						
<i>Gastrointestinal</i>	1 (17%)	6 (21%)	2 (25%)	64 (21%)	9 (23%)	0.9924
<i>Liver</i>	0	2 (7%)	0	14 (5%)	3 (8%)	0.7882
<i>Endocrine</i>	0	0	0	23 (7%)	3 (8%)	0.4848
<i>Lungs</i>	1 (17%)	11 (38%)	0	57 (19%)*	5 (13%)	0.0462**
<i>Dermatologic</i>	3 (50%)	3 (10%)	3 (38%)	55 (18%)	6 (15%)	0.1084
<i>Rheumatologic</i>	1 (17%)	5 (17%)	1 (13%)	22 (7%)	4 (10%)	0.3510
<i>Other sites</i>	0	10 (34%)	3 (38%)	133 (43%)	17 (44%)	0.2577
<i>Catheters</i>	0	2 (7%)	0	34 (11%)	0	0.1480
Severity grade						0.9399
<i>Grade 1</i>	2 (33%)	14 (48%)	4 (50%)	122 (40%)	13 (33%)	
<i>Grade 2</i>	3 (50%)	6 (21%)	1 (13%)	93 (30%)	14 (36%)	
<i>Grade 3</i>	1 (17%)	8 (28%)	3 (38%)	74 (24%)	8 (21%)	
<i>Grade 4</i>	0	0	0	7 (2%)	2 (5%)	
<i>Grade 5</i>	0	1 (3%)	0	11 (4%)	2 (5%)	

*One AE has been excluded because its severity grade was not evaluable.

**P<0.05: a supplementary multiple comparison test was performed (Tukey-type test), no statistical difference between cancer types was observed.

AEs, adverse events; CHL, Classical Hodgkin's lymphoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; renal cell carcinoma; TCC, transitional cell carcinoma.

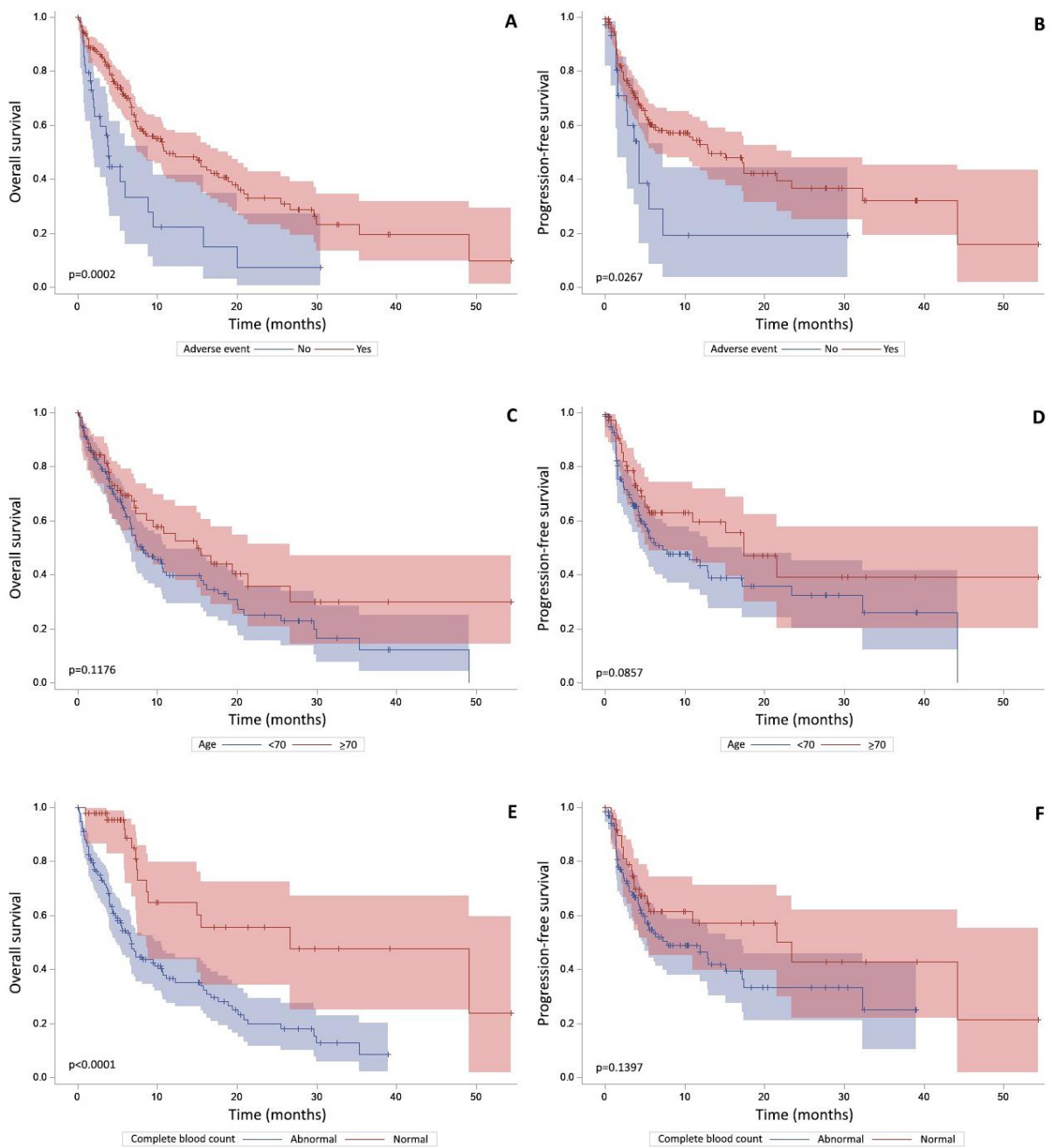


Figure 1.

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION

En peu de temps, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire se sont imposés comme une stratégie majeure d'immunothérapie grâce à leur efficacité remarquable dans la prise en charge de certains cancers (163). Cependant, ce caractère récent fait que nous manquons encore de recul pour ce qui est de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation de ces médicaments dans des conditions de vie réelle, c'est-à-dire en dehors des essais cliniques. C'est pour cette raison qu'à l'Hôpital Européen, nous avons réalisé une étude rétrospective qui regroupe les données de près de 200 patients traités par anti-PD-(L)1 pour plusieurs cancers différents, entre août 2015 et février 2020, selon les pratiques cliniques habituelles.

Par rapport à l'efficacité des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1, nos résultats semblent être en accord avec plusieurs méta-analyses d'essais cliniques de phase II et III (111, 163). De plus, le taux global de réponse objective (proportion de patients en réponse complète ou partielle) estimé à 29% dans notre cohorte de patients est proche des 33,9% rapportés par une autre étude rétrospective qui s'est intéressée à 172 patients atteints de CBNPC (type de cancer représenté à 73% dans notre étude) traités par pembrolizumab (164).

Nous avons mis en évidence certains facteurs pouvant influencer l'efficacité des anti-PD-(L)1 à travers deux de nos critères de jugement : la survie globale et la survie sans progression des patients.

Tout d'abord, il semble que la présence d'effets secondaires ne soit pas un frein à l'efficacité de nos 4 principes actifs étudiés à savoir le nivolumab, le pembrolizumab, l'atézolizumab et le durvalumab. Au contraire, nos résultats suggèrent tout comme d'autres études que les patients qui développent des effets indésirables vivent plus longtemps (88, 89). Les irAEs étant liés au mécanisme d'action des anti-PD-(L)1 (suractivation du système immunitaire), cela souligne qu'ils pourraient témoigner de l'efficacité thérapeutique, voire être prédictifs de la réponse au traitement s'ils sont précoces.

Ensuite, contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'immunosénescence ne semble pas avoir diminué l'action de l'immunothérapie dans notre groupe de patients âgés de plus de 70 ans, ils tendent même vers de meilleurs résultats, particulièrement au regard de leur SSP. Une tendance qui, comme évoqué précédemment, semble être en accord avec d'autres données récentes (80, 112). Néanmoins, l'immunothérapie est en général, et c'est également le cas dans notre étude, proposée aux personnes âgées qui sont en relative bonne forme physique, ce

qui pourrait constituer un biais en supposant que ces conclusions ne soient pas applicables à des personnes âgées dont l'état de santé serait plus fragile. Aussi, le seuil de 70 ans peut être discuté.

Pour ce qui est de l'impact potentiel des co-médications, nous avons évalué trois d'entre elles au moment de l'initiation de l'immunothérapie : les corticoïdes, les IPP et les antibiotiques. Malgré une tendance observée, après l'ajustement de nos résultats par une analyse multivariée, ces classes médicamenteuses ne semblent finalement pas influencer significativement l'efficacité de nos inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ce qui semble être globalement en désaccord avec la plupart des études qui ont rapporté un impact négatif (96). Néanmoins, l'indication et la dose des corticoïdes au moment de la première cure d'immunothérapie n'ont pas été prises en compte dans notre analyse car bien souvent non renseignées dans le DPI, alors que l'on sait qu'elles peuvent avoir leur importance (90, 91). D'autre part, ces résultats sont à replacer dans le contexte du protocole mis en place dans notre institution, puisque peu de temps avant le début de l'immunothérapie, les traitements concomitants du patient sont évalués à la fois lors de la consultation avec le médecin interniste, et aussi lors de la conciliation médicamenteuse réalisée par le pharmacien. Ces trois co-médications sont alors stoppées lorsque cela est possible, et dans les autres cas la dose journalière de corticoïdes est souvent diminuée. Le début de l'immunothérapie peut aussi être reporté en attendant la fin d'un traitement antibiotique et la disparition de l'infection associée. Il est donc probable que les résultats auraient été différents si ces médicaments avaient été maintenus après l'initiation du traitement par anti-PD-(L)1.

Enfin, les patients atteints ou présentant des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, bien qu'étant en effectif relativement réduit dans notre cohorte (25 patients) ne semblent pas avoir de résultats cliniques différents des autres patients en termes d'efficacité ou de tolérance de l'immunothérapie (même si la présence d'auto-anticorps au moment de l'initiation de l'immunothérapie a montré une association avec la présence d'effets indésirables pour un seul de nos critères de jugement). Ainsi, comme le suggèrent d'autres études, malgré un risque potentiellement plus élevé de poussées inflammatoires chez ces patients, les ICIs peuvent être utilisés en sécurité et efficacement dans cette population (144, 165).

Parmi les paramètres biologiques qui sont habituellement évalués lors du bilan pré-immunothérapie, nous pouvons voir qu'une NFS anormale est significativement et fortement

associée à un moins bon pronostic. Puisque les résultats d'analyses biologiques ont été recueillis de manière détaillée pour l'hémoglobine, les plaquettes, les monocytes, les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles, nous serons en mesure après une analyse statistique complémentaire de déterminer précisément si un seul de ces paramètres est impliqué dans cette observation, ce qui pourra s'inscrire dans la volonté actuelle de définir des biomarqueurs sanguins prédictifs de la réponse à l'immunothérapie (166). Il semble par ailleurs d'après d'autres études que le taux de lymphocytes ait une influence sur la réponse aux anti-PD-(L)1, ce qui pourrait être lié de façon logique à leur mode d'action puisqu'ils activent la prolifération des lymphocytes T (167, 168).

Quant à la toxicité des anti-PD-(L)1, notre étude confirme de manière globale la relative bonne tolérance de ces anticorps dans des conditions réelles d'utilisation. Nous observons que 82% de nos patients ont à un moment développé un effet indésirable, ce qui est relativement supérieur aux 70% rapportés dans la littérature mais peut être expliqué par notre recueil très exhaustif des effets secondaires potentiellement liés à l'immunothérapie, d'où la classification de ces complications en fonction de leur probabilité d'être des irAEs (169).

Ces irAEs potentiels ont parfois été responsables d'interruptions transitoires voire d'arrêts définitifs du traitement pour les plus sévères. Cependant la cause la plus fréquente d'interruptions dans notre établissement est le retard engendré par le bilan qui est réalisé toutes les quatre cures (essentiellement en pneumologie) en hospitalisation pour réévaluer l'état de santé des patients et la réponse à l'immunothérapie. Ce point doit à l'avenir être amélioré.

Tout comme chez les patients avec une auto-immunité préexistante ou des antécédents familiaux, chez les patients de plus de 70 ans, la tolérance aux anti-PD-(L)1 ne paraît pas plus mauvaise. En plus de la présence d'auto-anticorps lors du bilan biologique pré-immunothérapie, nos résultats suggèrent qu'une hypercréatininémie (qui peut traduire une insuffisance rénale), et qu'une TSH basse (qui peut traduire une hyperthyroïdie) pourraient être associées à un risque plus élevé de développer des effets secondaires de grade 3 ou plus qui sont au moins probablement liés à l'immunothérapie. De plus, étonnamment, nous avons observé une tendance pour les 12 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales à développer plus d'effets secondaires pulmonaires que dans les autres indications. Néanmoins, l'effectif est faible et cette observation n'a pas été confirmée par un test statistique

complémentaire. Dans une étude de Sukari *et al.* la fréquence des pneumopathies n'était par ailleurs pas différente en fonction du site de la tumeur d'origine (170).

Notre protocole de prévention et de prise en charge des irAEs a été élaboré rigoureusement par une coalition pluridisciplinaire d'oncologues, d'internistes et d'autres spécialistes. Etant donné que les différents groupes de patients en fonction du type de cancer étaient très déséquilibrés, les résultats observés en termes de survie par rapport à la consultation interniste pré-immunothérapie doivent être interprétés avec précaution. En effet, tout comme le montre l'étude qui vient d'être évoquée, le pronostic des patients atteints de cancer du poumon est en général plus sombre par rapport aux autres tumeurs étudiées. Le groupe de patients qui ont été vus par un interniste avant de débiter l'immunothérapie étant essentiellement constitué de cancers du poumon (98% contre 42% dans le groupe sans consultation interniste pré-immunothérapie), cela pourrait expliquer la tendance à une moins bonne survie globale observée pour ces patients par rapport aux autres.

De plus, il y a 12% de patients traités par immunochimiothérapie dans le premier groupe contre seulement 1% dans le deuxième groupe, ces patients pourraient avoir une évolution clinique différente du fait des effets indésirables surajoutés de la chimiothérapie. Nous pourrions prochainement comparer l'efficacité et la tolérance des anti-PD-(L1) utilisés en monothérapie aux anti-PD-(L)1 associés à une chimiothérapie dans une analyse complémentaire.

Finalement, étant donné que nous n'avons pas mis en évidence de différence significative au niveau de la SG et la SSP entre les deux groupes avec et sans consultation interniste pré-immunothérapie, cela pourrait traduire un effet relativement protecteur de notre protocole de prise en charge des irAEs qui en effet, semble permettre la résolution plus rapide de ces effets indésirables.

Etant donné le caractère local du consensus de spécialistes impliqués dans l'élaboration de ce protocole, il n'a pas été possible de randomiser notre étude pour éviter d'éventuels biais liés aux déséquilibres d'effectifs entre les groupes de patients. Néanmoins, c'est aussi ce qui fait que notre cohorte est représentative de l'utilisation des anti-PD-(L)1 dans des conditions de vie réelle.

Par ailleurs, la nature rétrospective de notre étude est en soit une limite puisque le recueil de données a été fait en grande partie en nous basant sur les notes du personnel soignant dans le DPI, qui étaient parfois plus ou moins riches en informations selon les intervenants, ce qui peut limiter la précision des données collectées. De plus nous n'avons pas pu déterminer séparément l'influence des différents aspects de notre protocole : l'identification des patients potentiellement plus à risque de développer des irAEs, l'optimisation des co-médications, la coordination d'une équipe pluridisciplinaire pour prendre en charge les effets indésirables, et l'éducation thérapeutique des patients à propos des irAEs les plus communs pour lesquels le délai de signalement des symptômes par le patient n'a pas pu être recueilli systématiquement.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont provoqué une révolution thérapeutique dans le domaine de la cancérologie. Ils peuvent cependant être responsables d'effets secondaires d'une toute autre nature que ceux qui surviennent habituellement avec les autres médicaments anticancéreux. Les essais cliniques, définissant un cadre strict, sont difficilement transposables à l'utilisation en routine de ces thérapies, nous avons donc souhaité apporter des données de vie réelle.

Globalement, notre étude confirme les données d'efficacité et de sécurité des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 dans des conditions réelles d'utilisation. Selon nos résultats, les patients âgés de plus de 70 ans semblent répondre aussi bien que les patients plus jeunes à cette stratégie d'immunothérapie anticancéreuse et s'avèrent également avoir un risque similaire d'irAEs. Bien que l'apparition d'effets secondaires soit associée à l'efficacité du traitement, la prise en charge précoce par une équipe pluridisciplinaire est la clé du succès pour la prévention, le diagnostic et le traitement de tout effet indésirable, et ceci est particulièrement vrai dans le cadre d'une toxicité immuno-induite. Il est souhaitable d'identifier au mieux les patients les plus à risque d'irAEs mais aussi de déterminer des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. Notre étude suggère que la mise en œuvre d'un protocole standardisé de prise en charge, impliquant notamment des médecins internistes est un moyen efficace de prévenir et de traiter les irAEs précocement, qui devrait à l'avenir être étendu à tous les patients recevant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

A partir de nos données, des analyses complémentaires nous permettront par ailleurs de confirmer et de préciser certains de nos résultats que ce soit pour nous intéresser à d'éventuels marqueurs pronostiques ou à certains anti-PD-(L)1 en particulier, utilisés seuls ou en association à une chimiothérapie. Nous assistons depuis seulement quelques années à l'émergence de ces anticorps monoclonaux thérapeutiques dont les indications ne cessent de s'étendre. Il reste donc encore beaucoup à faire pour définir la meilleure façon de prendre en charge les patients concernés et il apparaît clairement que le médecin interniste, tout comme le pharmacien hospitalier notamment à travers la conciliation médicamenteuse, a un rôle important à jouer à ce niveau.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Voix des Patients. Pourquoi le cancer porte-t-il ce nom-là? [Internet]. voixdespatients.fr. 2014 [cité le 12 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.voixdespatients.fr/cancer-porte-t-il-ce-nom.html>
2. Institut National de Recherche et du Cancer. Définition du cancer [Internet]. e-cancer.fr. [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
3. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Le cancer en chiffres [Internet]. fondation-arc.org. 2019 [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
4. Papon S. 610 000 personnes sont décédées en France en 2018, dont la moitié dans le département où elles sont nées - Insee Focus n°163 [Internet]. insee.fr. 2019 [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4218743>
5. Fédération de l'Hospitalisation Privée: Médecine, Chirurgie, Obstétrique. Les principales causes de mortalité en France [Internet]. fhpmco.fr. 2019 [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fhpmco.fr/2019/12/12/fhpmco-causes-mortalite-france/>
6. Marrant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. Bull Épidémiologique Hebd. 26 juin 2018;(21):432-42.
7. Institut National du Cancer. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) [Internet]. 2019 [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
8. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet]. e-cancer.fr. 2019 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
9. InfoCancer. Le cancer en chiffres – Les taux de guérison [Internet]. arcagy.org. 2019 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/chiffres-du-cancer/les-taux-de-guerison.html/>
10. Marrant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux. Bull Épidémiologique Hebd. 26 juin 2018;(21):442-8.
11. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les facteurs de risque et la prévention [Internet]. fondation-arc.org. [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/facteurs-risque-cancer>

12. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les ondes électromagnétiques [Internet]. [fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org). 2019 [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/facteurs-risque-cancer/ondes-electromagnetiques>
13. Tubiana M. Dépistage et diagnostic. Dans : Le cancer. 5^e éd. Paris, France: Presses universitaires de France; 2003. p. 76-94. (Que sais-je ?).
14. Fondation pour la Recherche Médicale. Cancers : du dépistage au diagnostic, au plus tôt! [Internet]. [frm.org](http://www.frm.org). [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-depistage-diagnostic>
15. Fondation contre le Cancer. Les examens [Internet]. [cancer.be](http://www.cancer.be). [cité le 13 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-examens>
16. Institut National du Cancer. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en pratique [Internet]. [e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). 2020 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-pratique>
17. Institut National du Cancer. Le dépistage du cancer colorectal en pratique [Internet]. [e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). 2017 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-colorectal/Le-depistage-en-pratique#toc-la-coloscopie>
18. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Cancer : les traitements et les soins de support [Internet]. [fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org). 2019 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/cancer-traitements-soins-de-support>
19. Mazzola P, Radhi S, Mirandola L, Annoni G, Jenkins M, Cobos E, *et al.* Aging, cancer, and cancer vaccines. *Immun Ageing*. 17 avr 2012;9(4).
20. Roche France. Pourquoi Roche s'est intéressé au système immunitaire pour lutter contre le cancer | Roche [Internet]. 2017 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=Mif-DNsGCd0>
21. Sabatier F. Réponse immunitaire anti-tumorale. Cours d'immunologie de L3 Pharmacie; 2014 mars 25; Faculté de pharmacie de Marseille.
22. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 25 juill 2013;39(1):1-10.
23. Roche France. Qu'est-ce que le cycle de l'immunité anti-tumorale ? | Roche [Internet]. 2018 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=YokZfzg0TMg>
24. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol*. oct 2006;6(10):715-27.
25. InfoCancer. Immunothérapie - Principes généraux [Internet]. [arcagy.org](http://www.arcagy.org). 2020 [cité le 14 sept 2020]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-principes-generaux.html/>

26. Collège Français des Pathologistes (CoPath). Cellule cancéreuse et tissu cancéreux [Internet]. campus.cerimes.fr. 2011 [cité le 2 sept 2020]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_8/site/html/5.html
27. Olive D, Thi S le, Xerri L, Hirsch I, Nunès JA. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. médecine/sciences. 1^{er} oct 2011;27(10):842-9.
28. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 22 avr 2012;12(4):252-64.
29. Larsen M, Appay V, Sauce D. Influence de PD-1 sur la synapse immunologique - Une facette de la régulation immunitaire ? médecine/sciences. 1^{er} déc 2013;29(12):1080-2.
30. Borch TH, Donia M, Andersen MH, Svane IM. Reorienting the immune system in the treatment of cancer by using anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. Drug Discov Today. sept 2015;20(9):1127-34.
31. Franc A. Le cancer féminin du poumon en hausse en France [Internet]. sante.lefigaro.fr. 2018 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/article/le-cancer-feminin-du-poumon-en-hausse/>
32. Institut National du Cancer. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. e-cancer.fr. 2019 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
33. Institut National du Cancer. Cancer du poumon : points-clés [Internet]. e-cancer.fr. 2018 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>
34. Référentiel « Carcinomes neuroendocrines bronchiques à grandes cellules » [Internet]. oncologik.fr. 2019 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/carcinomes-neuroendocrines-bronchiques-a-grandes-cellules>
35. InfoCancer. Épidémiologie des tumeurs de la vessie [Internet]. arcagy.org. 2020 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/maladie/avant-propos.html/>
36. Cancer Treatment Centers of America. Types of Bladder Cancer: Common, Rare and More [Internet]. cancercenter.com. 2018 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.cancercenter.com/cancer-types/bladder-cancer/types>
37. Roche France. L'essentiel sur le cancer du rein [Internet]. 2020 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-du-rein.html>
38. Mark JR. Carcinome à cellules rénales [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2019 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito->

urinaires/cancer-g%C3%A9nito-urinaire/carcinome-%C3%A0-cellules-r%C3%A9nales

39. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Cancers du rein : les traitements [Internet]. fondation-arc.org. 2018 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-rein/traitement-cancer>
40. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol*. 25 nov 2018;28(12):S3-31.
41. Lesnik M. Les cancers de la tête et du cou [Internet]. curie.fr. 2020 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-de-la-tete-et-du-cou>
42. Izzarelli C. Carcinome épidermoïde et cancer de la tête et du cou [Internet]. medipedia.be. 2015 [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://fr.medipedia.be/cancer-de-la-tete-et-du-cou/comprendre/carcinome-epidermoide-et-cancer-de-la-tete-et-du-cou>
43. Le lymphome hodgkinien : points clés [Internet]. e-cancer.fr. [cité le 15 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Le-lymphome-hodgkinien-points-cles>
44. InfoCancer. Les différents types de lymphomes de Hodgkin [Internet]. arcagy.org. 2018 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/maladie-de-hodgkin/formes-de-la-maladie/les-differentes-formes.html/>
45. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci*. mai 1893;105(5):487-511.
46. Thomas ED, Lochte HLJ, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *N Engl J Med*. 12 sept 1957;257(11):487-511.
47. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Haematopoietic Chimera in Man After Allogenic (Homologous) Bone-marrow Transplantation. *Br Med J*. 28 déc 1963;2(5373):1633-5.
48. Fridman WH. L'immunothérapie des cancers : véritable révolution thérapeutique. *Laennec*. 31 janv 2020;Tome 68(1):20-34.
49. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Immunothérapie : les différentes stratégies [Internet]. fondation-arc.org. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/immunotherapie/immunotherapie-strategies>
50. Institut National du Cancer. Immunothérapie : mode d'action [Internet]. e-cancer.fr. 2017 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et->

proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

51. L'immunothérapie, une révolution thérapeutique [Internet]. 2020 [cité le 23 juill 2020]. Disponible sur : <https://www.bms.com/fr/media/press-releases/dossier-presse-exploreforcancer-dispositif-immersif-inedit-comprendre-immunotherapie/immunotherapie-revolution-therapeutique.html>
52. Prix Nobel de médecine 2018 : l'immunothérapie récompensée [Internet]. Futura-Sciences.com. 2018 [cité le 26 août 2020]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/breves/medecine-prix-nobel-medecine-2018-immunotherapie-recompensee-4/>
53. Vanlerberghe C. Le Nobel de médecine 2018 récompense l'immunothérapie contre le cancer [Internet]. Sante.lefigaro.fr. 2018 [cité le 26 août 2020]. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/article/le-nobel-de-medecine-2018-recompense-l-immunotherapie-contre-le-cancer/>
54. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, *et al.* Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 10 déc 2017;35(35):3924-33.
55. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* nov 2016;17(11):1497-508.
56. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *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. *The Lancet.* janv 2017;389(10066):255-65.
57. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, *et al.* Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 1^{er} juill 2016;17(7):956-65.
58. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
59. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10064):67-76.
60. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, *et al.* PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):311-9.

61. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 5 oct 2017;377(14):1345-56.
62. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet.* 21 oct 2017;390(10105):1853-62.
63. Kostine M, Marabelle A, Schaeffer T, Kfoury M. Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. *médecine/sciences.* 1^{er} déc 2019;35(12):949-56.
64. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1^{er} nov 2018;19(11):1480-92.
65. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 déc 2018;379(23):2220-9.
66. Wang C, Kulkarni P, Salgia R. Combined Checkpoint Inhibition and Chemotherapy: New Era of 1st-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Mol Ther Oncolytics.* 19 mars 2019;13:1-6.
67. Agence européenne des médicaments. YERVOY (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fr.pdf
68. Agence européenne des médicaments. OPDIVO (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
69. Agence européenne des médicaments. KEYTRUDA (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
70. Takada K, Toyokawa G, Shoji F, Okamoto T, Maehara Y. The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. *Clin Lung Cancer.* 1^{er} mars 2018;19(2):120-9.
71. Agence européenne des médicaments. LIBTAYO (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_fr.pdf
72. Agence européenne des médicaments. TECENTRIQ 840 mg (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf

73. Agence européenne des médicaments. TECENTRIQ 1200 mg (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Tecentriq/tecentriq-1200mg/Tecentriq-1200mg-solution-a-diluer-pour-perfusion-RCP_26082020.pdf
74. Agence européenne des médicaments. IMFINZI (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_fr.pdf
75. Couraud S, Westeel V, Ranchon F, Toffart A-C, Soucquet P-J. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiels inter-régionaux en oncologie thoracique (Auvergne-Rhône-Alpes) - 16ème édition [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : <https://lecancer.fr/referentiels/>
76. Agence européenne des médicaments. BAVENCIO (Résumé des caractéristiques du produit) [Internet]. 2020 [cité le 16 sept 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_fr.pdf
77. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 21 nov 2017;5(1):95.
78. Ernstoff MS, Gandhi S, Pandey M, Puzanov I, Grivas P, Montero A, *et al.* Challenges faced when identifying patients for combination immunotherapy. *Future Oncol*. 1^{er} août 2017;13(18):1607-18.
79. Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget*. 28 févr 2015;6(6):3479-92.
80. Corbaux P, Maillet D, Boespflug A, Locatelli-Sanchez M, Perier-Muzet M, Duruisseaux M, *et al.* Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting. *Eur J Cancer*. 1^{er} nov 2019;121:192-201.
81. Menu Y. iRECIST pour (pas seulement) les nuls. *J Imag Diagn Interv*. 2019;2(2):83-7.
82. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. mars 2017;18(3):e143-52.
83. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.

84. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1^{er} déc 2017;35(34):3807-14.
85. Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, *et al.* Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol.* févr 2017;44(2):117-22.
86. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 févr 2016;22(4):886-94.
87. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, *et al.* Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol.* nov 2015;151(11):1206-12.
88. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, *et al.* Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* mars 2018;4(3).
89. Pawel J von, Syrigos K, Mazieres J, Cortinovis D, Dziadziuszko R, Gandara DR, *et al.* Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. *Ann Oncol.* 1^{er} sept 2017;28:v469.
90. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, *et al.* Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1^{er} oct 2018;36(28).
91. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 1^{er} août 2019;37(22):1927-34.
92. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol.* 1^{er} nov 2018;13(11):1771-5.
93. Fucà G, Galli G, Poggi M, Lo Russo G, Proto C, Imbimbo M, *et al.* Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 27 févr 2019;4(1).
94. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1^{er} déc 2017;120:86-92.

95. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):97-103.
96. Rossi G, Pezzuto A, Sini C, Tuzi A, Citarella F, McCusker MG, *et al.* Concomitant medications during immune checkpoint blockage in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario. *Crit Rev Oncol Hematol*. oct 2019;142:26-34.
97. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. Dans : FMC-HGE [Internet]. Paris, France; 2018 [cité le 28 août 2020]. p. 177-88. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
98. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar D, Scala AMD, Albert M, Kok M, *et al.* Effects of antibiotics and proton pump inhibitors in NSCLC patients treated with atezolizumab and docetaxel: Pooled analysis of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 1^{er} déc 2018;29:x17.
99. Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, *et al.* Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1^{er} avr 2019;130:10-7.
100. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, *et al.* Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1^{er} juin 2018;29(6):1437-44.
101. Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, *et al.* Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *OncoImmunology* [Internet]. 2 nov 2018 [cité le 28 août 2020];7(11). Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1507670>
102. Mielgo-Rubio X, Chara L, Sotelo-Lezama M, Castro RL, Rubio-Martínez J, Velastegui A, *et al.* Antibiotic Use and PD-1 Inhibitors: Shorter Survival in Lung Cancer, Especially When Given Intravenously. Type of Infection Also Matters. *J Thorac Oncol*. 1^{er} oct 2018;13(10):S389.
103. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 12 janv 2016;6.
104. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, *et al.* Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. *J Clin Oncol*. 10 mars 2019;37(8_suppl):147-147.
105. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignanò P, Fornarini G, Panni S, Mazzoni F, *et al.* INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIa study. *Immunotherapy*. 17 oct 2018;10(14):1229-39.
106. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, Stanczak M, Syedbasha M, Vogt D, *et al.* Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but

- may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 1^{er} déc 2018;6(1):40.
107. Lang PO, Govind S, Aspinall R. L'immunosénescence. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. août 2012;12(70):171-81.
 108. Palmer DB. The Effect of Age on Thymic Function. *Front Immunol*. 7 oct 2013;4.
 109. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A. Immunosenescence and cancer. *J Geriatr Oncol*. 1^{er} juin 2010;1(1):20-6.
 110. Daste A, Domblides C, Gross-goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, *et al*. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. 1^{er} sept 2017;82:155-66.
 111. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, Ott P, Hodi FS, Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 1^{er} déc 2018;6(1):26.
 112. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, *et al*. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1^{er} nov 2018;24(21):5347-56.
 113. Ridolfi L, De Rosa F, Petracci E, Tanda ET, Marra E, Pigozzo J, *et al*. Anti-PD1 antibodies in patients aged ≥ 75 years with metastatic melanoma: A retrospective multicentre study. *J Geriatr Oncol*. avr 2020;11(3):515-22.
 114. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.
 115. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, *et al*. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 4 août 2016;13(8):473-86.
 116. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, *et al*. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1714-68.
 117. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
 118. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, *et al*. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2019;16(9):563-80.
 119. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. 2017. Disponible sur :

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

120. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJM, *et al.* Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2014;15(7):700-12.
121. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
122. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, *et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2443-54.
123. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 1^{er} avr 2016;27(4):559-74.
124. Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, *et al.* Toxicités dermatologiques des inhibiteurs de checkpoint immunologiques. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2018;145(5):313-30.
125. Collins M, Michot JM, Danlos FX, Mussini C, Soularue E, Mateus C, *et al.* Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol.* 1^{er} nov 2017;28(11):2860-5.
126. Carbonnel F. Toxicité gastro intestinale des immunothérapies du cancer. POST'U (2018); 2018 mars 25; Paris, France.
127. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenga S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord.* 21 sept 2018;19(4):325-33.
128. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, *et al.* Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 1^{er} sept 2019;181(3):211-9.
129. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, *et al.* Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 1^{er} juill 2017;58:70-6.
130. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, *et al.* Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 1^{er} mars 2017;35(7):709-17.
131. De Martin E, Michot J-M, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, *et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 1^{er} juin 2018;68(6):1181-90.

132. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, Yoo JW, Joshi NS, Gettinger S, *et al.* Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. juin 2019;19(4):587-94.
133. Espi M, Teuma C, Basse G, Nouvier M, Maillet D, Souquet PJ, *et al.* Toxicité rénale des immunothérapies : résultats préliminaires de l'étude ImmuNoTox. *Néphrologie Thérapeutique*. sept 2018;14(5):248.
134. Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, Iino N, Suzuki K, Hasegawa G, *et al.* Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol*. 27 févr 2018;19(1):48.
135. Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 27 févr 2020;1(2):130-40.
136. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol*. 1^{er} oct 2019;145(1):1-9.
137. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet*. 10 mars 2018;391(10124):933.
138. Varricchi G, Marone G, Mercurio V, Galdiero MR, Tocchetti* DB and CG. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *Curr Med Chem* [Internet]. 31 mars 2018 [cité le 14 août 2020];25(11):1327-39. Disponible sur : <https://www.eurekaselect.com/151423/article>
139. Baban B, Liu JY, Qin X, Weintraub NL, Mozaffari MS. Upregulation of Programmed Death-1 and Its Ligand in Cardiac Injury Models: Interaction with GADD153. *PLOS ONE*. 22 avr 2015;10(4):e0124059.
140. Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, *et al.* Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 1^{er} janv 2019;6(1):e48-57.
141. Bitton K, Michot J-M, Barreau E, Lambotte O, Haigh O, Marabelle A, *et al.* Prevalence and Clinical Patterns of Ocular Complications Associated With Anti-PD-1/PD-L1 Anticancer Immunotherapy. *Am J Ophthalmol*. 1^{er} juin 2019;202:109-17.
142. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):687-99.
143. Kumfer AM. Ann Marie Kumfer sur Twitter [Internet]. Twitter. 2020 [cité le 30 août 2020]. Disponible sur : <https://twitter.com/AnnKumfer/status/1241130822826065921>
144. Donia M, Pedersen M, Svane IM. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. *Semin Immunopathol*. 1^{er} avr 2017;39(3):333-7.

145. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F-X, Routier E, *et al.* Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 28 nov 2019;71(12):2100-11.
146. Sabatier F. Aspects immunologiques et cliniques des transplantations d'organes. Cours d'immunologie de L3 Pharmacie; 2014 mars 18; Faculté de pharmacie de Marseille.
147. Tanaka K, Albin MJ, Yuan X, Yamaura K, Habicht A, Murayama T, *et al.* PDL1 Is Required for Peripheral Transplantation Tolerance and Protection from Chronic Allograft Rejection. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 oct 2007;179(8):5204-10.
148. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore JJ, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, *et al.* Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *N Engl J Med.* 3 mars 2016;374(9):896-8.
149. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, *et al.* Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer.* 1^{er} déc 2019;7(1):106.
150. Naidoo J, Zhang J, Lipson EJ, Forde PM, Suresh K, Moseley KF, *et al.* A Multidisciplinary Toxicity Team for Cancer Immunotherapy-Related Adverse Events. *J Natl Compr Canc Netw.* 1^{er} juin 2019;17(6):712-20.
151. Gupta A, Felice KMD, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):406-17.
152. Postow MA. Managing Immune Checkpoint-Blocking Antibody Side Effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 1^{er} mai 2015;(35):76-83.
153. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 1^{re} éd. Paris, France: De Boeck; 2019.
154. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, *et al.* Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med.* 2018;24(12):1804-8.
155. Haanen J, Jordan K, Francesca L, Douillard J-Y, Jezdic S, Bramley C. Guide pour les patients ESMO : Les effets secondaires liés à l'immunothérapie [Internet]. 2017 [cité le 17 août 2020]. Disponible sur : <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/immunotherapy-side-effects>
156. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kinhult S, *et al.* Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother.* juin 2017;66(5):581-92.
157. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, *et al.* Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade: *J Oncol Pharm Pract.* avr 2019;
158. Site internet de la FITC - Éducation thérapeutique [Internet]. FITCancer.fr. [cité le 16 août 2020]. Disponible sur : <https://www.fitcancer.fr/education-therapeutique/>

159. Consensus et recommandations de la SFE - Effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses (SFE 2018) [Internet]. SFEndocrino.org. 2018 [cité le 17 août 2020]. Disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article/46/consensus-et-recommandations-de-la-sfe-et-partenaires-et-du-gte>
160. Tolsma V. Les infections sur cathéters : diagnostic et prise en charge [Internet]. Cours de Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-infectieuses; 2019 févr 14 [cité le 6 sept 2020]; Grenoble. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/infections-sur-catheters-vtolsma-du-grenoble-2018-19.pdf>
161. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribí C, Aguado JM, Fernández-Ruiz M, *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 1^{er} juin 2018;24(Suppl 2):S95-107.
162. Haute Autorité de Santé. Initiative des High 5s - Medication Reconciliation. Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français [Internet]. 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/rapport_dexperimentation_sur_la_mise_en_oeuvre_conciliation_des_traitements_medicamenteux_par_9_es.pdf
163. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials. *Ther Adv Med Oncol.* 16 juill 2020;12.
164. Alguilar EJ, Gainor J, Kravets S, Khosrowjerdi S, Lydon C, Adeni A, *et al.* MA04.05 Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-Line Pembrolizumab and a PD-L1 TPS of 50-74% vs 75-100% or 50-89% vs 90-100%. *J Thorac Oncol.* 1^{er} oct 2018;13(10):S367-8.
165. Coureau M, Meert A-P, Berghmans T, Grigoriu B. Efficacy and Toxicity of Immune - Checkpoint Inhibitors in Patients With Preexisting Autoimmune Disorders. *Front Med.* 7 mai 2020;7.
166. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, Wiese MD, Gurney H, McKinnon RA, *et al.* Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer.* 26 sept 2017;117(7):913-20.
167. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay J-Y, Caux C. Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? *J Immunother Cancer.* 28 mars 2019;7(1):85.
168. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee E, Grossman SA. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget.* 14 déc 2017;8(69):114268-80.

169. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 1^{er} févr 2016;54:139-48.
170. Sukari A, Nagasaka M, Alhasan R, Patel D, Wozniak A, Ramchandren R, *et al.* Cancer Site and Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Analysis of Real-life Experience at a Single Institution. *Anticancer Res*. 1^{er} févr 2019;39(2):781-90.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ

Depuis quelques années, l'immunothérapie est devenue une stratégie thérapeutique incontournable en oncologie, tout particulièrement avec l'émergence des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). Ces anticorps monoclonaux thérapeutiques permettent, en stimulant le système immunitaire, de combattre le cancer. Cependant ils peuvent être responsables d'effets secondaires particuliers appelés irAEs (immune-related Adverse Events) qui sont souvent difficiles à diagnostiquer et à prendre en charge. Nous disposons de peu de données pour certaines populations potentiellement plus à risque (patients âgés, atteints de maladies auto-immunes ou avec des co-médications particulières) qui sont souvent exclues des essais cliniques.

Dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces anticorps monoclonaux thérapeutiques dans des conditions réelles d'utilisation, nous avons mené une étude rétrospective sur 196 patients adultes atteints de différents cancers, qui ont bénéficié d'au moins une cure de nivolumab, de pembrolizumab, d'atézolizumab ou de durvalumab à l'Hôpital Européen de Marseille, établissement où un protocole particulier de prise en charge des irAEs impliquant des médecins internistes est en place.

Nos résultats mettent en lumière certains facteurs influençant l'efficacité des ICIs, comme la présence d'anomalies du bilan hématologique pré-immunothérapie. Les patients âgés ou atteints de maladies auto-immunes ne semblent pas moins bien répondre à l'immunothérapie. De plus la survenue d'effets indésirables immuno-induits apparaît comme étant associée à l'efficacité des ICIs. Le taux de réponse objective dans notre cohorte de patients était de 29%, la survie globale médiane était de 10 mois et la survie sans progression médiane était de 12 mois. De plus, le protocole standardisé de prévention et de prise en charge de ces complications qui est en place au sein de l'établissement semble être efficace.

Globalement, notre étude confirme les données d'efficacité et de sécurité des inhibiteurs de PD-1 (Programmed cell Death-1) et de PD-L1 (Programmed cell Death-Ligand 1) dans des conditions réelles d'utilisation.

MOTS-CLÉS

Immunothérapie, Cancer, Effets indésirables, Efficacité, Gestion des toxicités