



**HAL**  
open science

**Effets de la vaccination grippe et pneumocoque sur  
l'incidence des effets indésirables immunologiques chez  
les patients sous immunothérapie pour un cancer  
broncho-pulmonaire de stade avancé**

Mathilde Monbrun

► **To cite this version:**

Mathilde Monbrun. Effets de la vaccination grippe et pneumocoque sur l'incidence des effets indésirables immunologiques chez les patients sous immunothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire de stade avancé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03011931

**HAL Id: dumas-03011931**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03011931>**

Submitted on 18 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**  
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse N° 3160

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité **Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Octobre 2020 à Bordeaux

Par **Mathilde MONBRUN**, née le 12 Janvier 1991 à Châlons-en-Champagne

**EFFETS DE LA VACCINATION GRIPPE ET PNEUMOCOQUE SUR L'INCIDENCE DES  
EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS SOUS  
IMMUNOTHERAPIE POUR UN CANCER BRONCHOPULMONAIRE DE STADE  
AVANCÉ**

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Léo GRASSION

Membre du Jury

**Madame le Professeur Chantal RAHERISON SEMJEN**

Présidente du Jury

**Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET**

Rapporteur

**Madame le Maître de Conférence des Universités Maëva ZISMAN**

Juge

**Madame le Docteur Elodie BLANCHARD**

Juge

**Monsieur le Docteur Rémi VEILLON**

Juge

**Monsieur le Docteur Léo GRASSION**

Juge



**Université de Bordeaux**  
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse N° 3160

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité **Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement

le 14 Octobre 2020 à Bordeaux

Par **Mathilde MONBRUN**, née le 12 Janvier 1991 à Châlons-en-Champagne

**EFFETS DE LA VACCINATION GRIPPE ET PNEUMOCOQUE SUR L'INCIDENCE DES  
EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS SOUS  
IMMUNOTHERAPIE POUR UN CANCER BRONCHOPULMONAIRE DE STADE  
AVANCÉ**

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Léo GRASSION

Membre du Jury

**Madame le Professeur Chantal RAHERISON SEMJEN**

Présidente du Jury

**Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET**

Rapporteur

**Madame le Maître de Conférence des Universités Maëva ZISMAN**

Juge

**Madame le Docteur Elodie BLANCHARD**

Juge

**Monsieur le Docteur Rémi VEILLON**

Juge

**Monsieur le Docteur Léo GRASSION**

Juge

## **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

### **A Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, je vous prie sincèrement de recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET**

Je vous remercie d'avoir accepté de relire ce travail en tant que rapporteur, ainsi que pour votre réactivité. Je vous prie de recevoir l'expression de ma gratitude pour vos commentaires et votre approbation pour la soutenance. C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury.

### **A Madame le Maître de Conférence des Universités Maeva ZISMAN**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail et de votre présence. Soyez assurée de ma reconnaissance sincère.

### **A Madame le Docteur Élodie BLANCHARD**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury, c'est un honneur pour moi. Cela a également été pour moi un réel plaisir de travailler à tes côtés.

### **A Monsieur le Docteur Rémi VEILLON**

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Je te remercie pour la pédagogie dont tu as fait preuve au cours de ces années d'internat et pour m'avoir transmis la rigueur dans le travail.

### **A Monsieur le Docteur Léo GRASSION**

Tu m'as fait l'honneur de m'encadrer pour ce travail, je t'en suis extrêmement reconnaissante et espère avoir été à la hauteur de tes attentes. Je te remercie pour ta disponibilité, tes connaissances et surtout ta bienveillance. J'espère sincèrement que nous retravaillerons ensemble par la suite.

**A mes proches et aux équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler,**

**A mes parents,** vous avez été pendant toutes ces années d'un soutien sans faille, sans vous je n'aurai jamais pu en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Cela a été un long chemin mais grâce à vous j'y suis parvenue ! Merci de m'avoir transmis vos valeurs et d'être toujours là pour moi.

**A mon frère, Raphaël,** merci d'avoir toujours été présent à mes côtés, merci pour tous ces bons moments passés ensemble et de m'avoir toujours protégée, je sais que je pourrais toujours compter sur toi !

**A ma belle-sœur Célia,** je suis très heureuse que tu fasses partie de la famille ! C'est vraiment un plaisir de t'avoir parmi nous et j'ai vraiment la chance d'avoir une belle-sœur comme toi !

**A Clément,** merci de m'avoir supportée pendant ces années d'internat, de m'avoir toujours soutenue et de m'avoir poussée à avoir confiance en moi. Merci pour tous ces supers voyages, c'était dingue ! J'espère qu'il y en aura plein d'autres !

**A mon oncle et ma tante Gérard et Catherine,** merci d'avoir toujours été présents à mes côtés et de m'avoir et de m'avoir toujours soutenue !

**Au reste de la famille,** mes cousins Thomas et Sophie, mes oncles et tantes parisiens (Laurent, Arnaud, Anne, Véronique, Olivier), ma marraine Michèle, mes cousins – cousines que je ne vois pas suffisamment (Alex, Sophia, Marc, Julien, Arthur, Carla et Lucas), la famille c'est sacré !

**A mes grands-parents Odile, Éliane et Pierre,** partis au cours de mon internat, j'aurai aimé vous avoir à mes côtés pour ce moment particulier. Vous me manquez beaucoup ! A mon papi René que je n'ai malheureusement pas connu.

**A mes beaux-parents, Florence et Philippe,** merci pour votre gentillesse et votre accueil.

**A mes amies**, Mathilde, tu es comme ma sœur, merci d'avoir fait les 400 coups avec moi ! Hélène, que de bons souvenirs depuis l'école primaire, je suis fière de toi et de la maman que tu es devenue ! Chloé, Capucine, Faustine, Léa, Laure-Anais, Morgane. C., Morgane L., Malgré la distance votre amitié m'est précieuse !

**Alice et Florine**, merci pour ces années de fac, sans vous ça n'aurait pas été pareil ! J'espère qu'on aura l'occasion de se voir plus régulièrement !

**A mes super copines de Bordeaux**, Alix, Camille, Lydia, je suis heureuse de pouvoir vous compter parmi mes amies ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour votre soutien !

**A Claire**, mon binôme de pneumo, je n'aurai pas rêvé mieux que toi comme co-interne, merci d'avoir été là dans les bons moments, mais aussi, dans les mauvais moments au cours de ces années d'internat ! Cela n'aurait pas été pareil sans toi ! Merci aussi de m'avoir supportée pendant le confinement et de m'avoir fait progresser en cuisine !!

**A mes colocs, Lydia et Etienne**, super semestre à vos côtés, merci pour ces pendaisons / dependaisons de crémaillères d'anthologie !!

**A la team de Bayonne**, Camille, Alix, Mathieu (Magic), Jean, Arnaud, Yaniss, Émilie, Julien, Maxime, et les autres, ce premier semestre a été incroyable à vos côtés !!

**Aux co-internes de Pneumo** qui ont rendu les stages beaucoup plus funs, Hadrien (toutes ces soirées du jeudi à l'internat !), Nathalia, Margaux, Lisa, Laurence, Clara, Julie, Gabriel, Tara, Pierre, Martin, Nelly ! Mais aussi aux courageux David et Jean d'avoir fait 6 mois de pneumo !

**Aux chefs de pneumologie de Bordeaux**, Camille, merci de toujours avoir rendu les journées plus cool, et surtout pour ton soutien lors de cette dernière année, Charlotte, merci de nous faire toujours marrer même dans les moments difficiles, Delphine, tu es vraiment un modèle pour moi, merci, Xavier, merci pour ta disponibilité et tes blagues, Julie, merci sincèrement pour ta bienveillance et de m'avoir encadrée pour le mémoire !

**A la fabuleuse Molky Ice Cream Team**, Claire, Julie, Benji, Pierre, Amir, Isaure, Sophie et Olivier, j'ai passé un semestre de dingue à vos côtés (en partenariat avec le Monseigneur) !!!

**Aux copains Nantais**, Marie, Bérénice (Bénéfix), Hakim et Jean, merci de m'avoir accueillie comme une des vôtres, j'ai passé un super semestre avec vous !! Merci aussi à Sandrine et Cédric de m'avoir accueillie dans leur équipe !

**Aux copains de la Réanimation de Bayonne**, Alex, Lucien, Maia, Angèle, Thomas, Jordan, Victor, les chefs, Severin, William, Kévin, Chloé, Brice, Camille, Emmanuel et surtout merci à Jérôme d'avoir assuré pendant la Covid.

**Aux copains de l'internat**, Théo, Marie M., Caroline, Inès, Thibault, Olivier, Sophie, Joris, Éloïse.... Les rémois de Bordeaux Julie, Pierre, thomas, Manon et bientôt Marine et Romain !

**A l'équipe de pneumologie de Bayonne**, Daniel, Sophie, Cécilia, Marielle, Élise et Jean-Pierre merci pour ce super premier semestre !

**A l'équipe de pneumologie de Libourne**, Anne, merci de m'offrir l'opportunité de travailler dans ton équipe, j'espère que je serai à la hauteur, Manel, merci pour ta gentillesse et ton soutien lors de ce dernier semestre, Albane, Florent et Laurent, j'ai hâte de travailler avec vous, merci pour votre bienveillance et merci à Monsieur Loïc MASSON !

**A Monsieur le Professeur Xavier BLANC**, merci de m'avoir permis de réaliser un stage dans votre service, j'ai adoré et merci pour votre bienveillance !

**Aux infirmières et aux paramédicaux** qui m'ont accompagné toutes ces années, merci pour votre soutien et votre accueil à chaque nouveau stage !

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
1.1	VACCINATION ET GENERALITES	10
1.1.1	<i>Vaccination grippale</i>	10
1.1.1.1	Le virus de la grippe	10
1.1.1.2	Épidémiologie	10
1.1.1.3	Aspect clinique	10
1.1.1.4	Complications	11
1.1.1.5	Le vaccin	11
1.1.1.6	Recommandations vaccinales	12
1.1.2	<i>Vaccination Pneumocoque</i>	12
1.1.2.1	Les infections à pneumocoques	12
1.1.2.2	Épidémiologie	12
1.1.2.3	Les vaccins	13
1.1.2.4	Recommandations vaccinales	14
1.2	VACCINATION EN ONCOLOGIE	15
1.2.1	<i>Cancer et immunodépression</i>	15
1.2.2	<i>Vaccination grippale et cancer</i>	16
1.2.3	<i>Vaccin pneumocoque et cancer</i>	16
1.3	CANCER ET IMMUNOTHERAPIE	17
1.3.1	<i>Mécanisme de l'immunothérapie</i>	17
1.3.2	<i>Les différents points de contrôle immunitaires</i>	18
1.3.3	<i>Stratégies thérapeutiques dans les CBNPC métastatique</i>	18
1.3.3.1	Première ligne de traitement	18
1.3.3.2	Deuxième ligne de traitement ou plus	19
1.3.3.3	Particularité des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules	19
1.3.4	<i>Les effets indésirables immunologiques</i>	20
1.3.4.1	Définition	20
1.3.4.2	Incidence	20
1.3.4.3	Délai d'apparition	21
1.4	IMMUNOTHERAPIE ET VACCINATION GRIPPE ET PNEUMOCOQUE	21
1.5	SYNTHESE	22
<b>2</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>23</b>
2.1	POPULATION	23
2.2	RECUEIL DES DONNEES	23
2.3	CRITERES DE JUGEMENT	24
2.4	ANALYSES STATISTIQUES	24
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>25</b>
3.1	POPULATION	25
3.2	DONNEES DEMOGRAPHIQUES	26
3.3	EFFETS INDESIRABLES IMMUNOLOGIQUES	28
3.4	ÉCHEC DU TRAITEMENT ET MORTALITE	29
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>31</b>
4.1	EFFETS INDESIRABLES IMMUNOLOGIQUES	31
4.2	COUVERTURE VACCINALE	32
4.3	SURVIE ET PROGRESSION	33
4.4	CRITIQUES GENERALES	34
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>36</b>

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

**ALK** : Anaplastic lymphoma kinase

**CBNPC** : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CTAE** : Common Terminology for Adverse Events

**CTLA4** : Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

**EGFR** : Epidermal growth factor

**HA** : Hémagglutinine

**IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma

**IIP** : Infections Invasives à Pneumocoque

**irAEs** : Immune related Adverse Events : effets indésirables immunologiques

**NA** : Neuraminidase

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**PD1** : Programmed cell death protein 1

**PDL1** : Programmed cell death protein ligand 1

**PS** : Performans status

**ROS1** : c-ros oncogene 1

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**VPC13** : Vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent

**VPP23** : Vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 VACCINATION ET GENERALITES

### 1.1.1 Vaccination grippale

#### *1.1.1.1 Le virus de la grippe*

Le virus de la grippe fait partie des Orthomyxoviridae (myxovirus influenzae), il en existe de 3 types A, B ou C selon les glycoprotéines de l'enveloppe, dont les deux principales sont l'hémagglutinine et la neuraminidase. Le virus de la grippe se transmet de façon directe par voie aérienne via les gouttelettes et par voie indirecte par manuportage.

#### *1.1.1.2 Épidémiologie*

En moyenne en France, 2,5 millions de personnes sont touchées par la grippe chaque année (1). Lors de l'épidémie 2018-2019 le nombre de consultations en médecine ambulatoire pour syndrome grippal a été estimé à près de 1,8 millions à partir des données du réseaux sentinelles (1). Selon le réseau OSCOUR®, il y a eu 65 622 passages aux urgences pour grippe, 16% ont donné lieu à une hospitalisation avec 1886 cas graves admis en service de Réanimation. La majorité de ces cas (83%) présentait au moins un facteur de risque de grippe grave parmi : l'âge  $\geq 65$  ans, la présence d'une pathologie chronique (surtout pulmonaire ou cardiaque), une grossesse ou une obésité morbide. Parmi ces patients, la couverture vaccinale était seulement de 36% (population pour laquelle la vaccination annuelle est recommandée) (2). Au total, 9900 décès ont été attribués à la grippe pour la saison 2018-2019 (3).

#### *1.1.1.3 Aspect clinique*

L'infection par le virus de la grippe est responsable de symptômes aspécifiques, il existe 4 phases : en premier la phase d'incubation qui dure de 1 à 3 jours, asymptomatique, puis la phase d'invasion, de début brutal, qui associe une fièvre avec des frissons, des myalgies et des céphalées, puis survient la phase d'état avec une fièvre élevée (39° - 40°), des frissons, une asthénie, une anorexie, des symptômes ORL (congestion nasale, rhinorrhée, douleurs pharyngo-laryngées, dysphagie, dysphonie), respiratoires (toux sèche et douloureuse) et un syndrome algique diffus. Enfin la phase de guérison avec une asthénie et une toux résiduelle pendant plusieurs semaines.

#### 1.1.1.4 Complications

Les complications surviennent plus particulièrement sur des terrains à risque, tels que les patients immunodéprimés, dont les personnes atteintes de pathologies cancéreuses, les femmes enceintes, les nourrissons < 6 mois, les sujets âgés, les insuffisants respiratoires, cardiaques et rénaux, les diabétiques et les obèses. Les complications peuvent être respiratoires ou extra-respiratoires :

- **Complications respiratoires** : les surinfections bactériennes surviennent après une phase d'amélioration (pneumonie bactérienne secondaire post-influenza, otites, sinusites). La grippe maligne primaire, rare et grave, correspond à une atteinte pulmonaire alvéolo-interstitielle hypoxémiant évoluant vers un tableau de Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pris en charge en réanimation.
- **Complications extra-respiratoires** : on retrouve des myocardites, des péricardites, des encéphalites, des troubles digestifs, des rhabdomyolyses, plus rarement un syndrome de Reye, survenant après la prise d'aspirine et associant une insuffisance hépatique sévère et une encéphalopathie.

#### 1.1.1.5 Le vaccin

Le vaccin contre la grippe est un vaccin inactivé tri- ou quadrivalent utilisant 2 sous types A et 1 ou 2 sous-types B.

Les cibles du vaccin sont les deux principales glycoprotéines de surface du virus : l'Hémagglutinine et la Neuraminidase.

Le vaccin inactivé contre la grippe engendre 2 types de réponses immunitaires : une réponse humorale avec le développement d'anticorps anti-HA (Hémagglutinine) et d'anticorps anti-NA (Neuraminidase). Les anticorps anti-HA empêchent l'attachement du virus sur la cellule hôte et donc l'infection des cellules. Les anti-NA lient le virus et empêchent la libération des progénitures du virus qui sont en intracellulaire. Une réponse cellulaire, qui est médiée par les lymphocytes T CD8+, exerce une action cytotoxique et anti-infectieuse sur les cellules infectées par la libération de cytokines à action virales telles que l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), le Tumor Necrosis Factor (TNF) et les perforines.

### 1.1.1.6 *Recommandations vaccinales*

La vaccination grippale saisonnière est actuellement recommandée en France pour les sujets de plus de 65 ans et les sujets à risque de grippe sévère à partir de 6 mois, notamment les patients atteints d'une pathologie oncologique (2).

## 1.1.2 Vaccination Pneumocoque

### 1.1.2.1 *Les infections à pneumocoques*

Les infections à Pneumocoque sont liées à une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae* (diplocoque à gram positif encapsulé). Il existe plus de 90 sérotypes, définis par les différents composants de la capsule.

Les infections à pneumocoques non invasives regroupent : les otites moyennes aiguës, les sinusites et les pneumonies communautaires. Le pneumocoque colonisant habituellement le rhinopharynx provoque les infections ORL par contiguïté et par inhalation pour les pneumonies, mais elles peuvent également résulter de la propagation de la bactérie par voie sanguine. Les infections à pneumocoque sont dites invasives lorsque le germe est isolé dans des sites normalement stériles : méningites, bactériémies, péritonites et arthrites. La plupart des cas surviennent de manière sporadique, il n'existe généralement pas « d'épidémie de pneumococcie ».

### 1.1.2.2 *Épidémiologie*

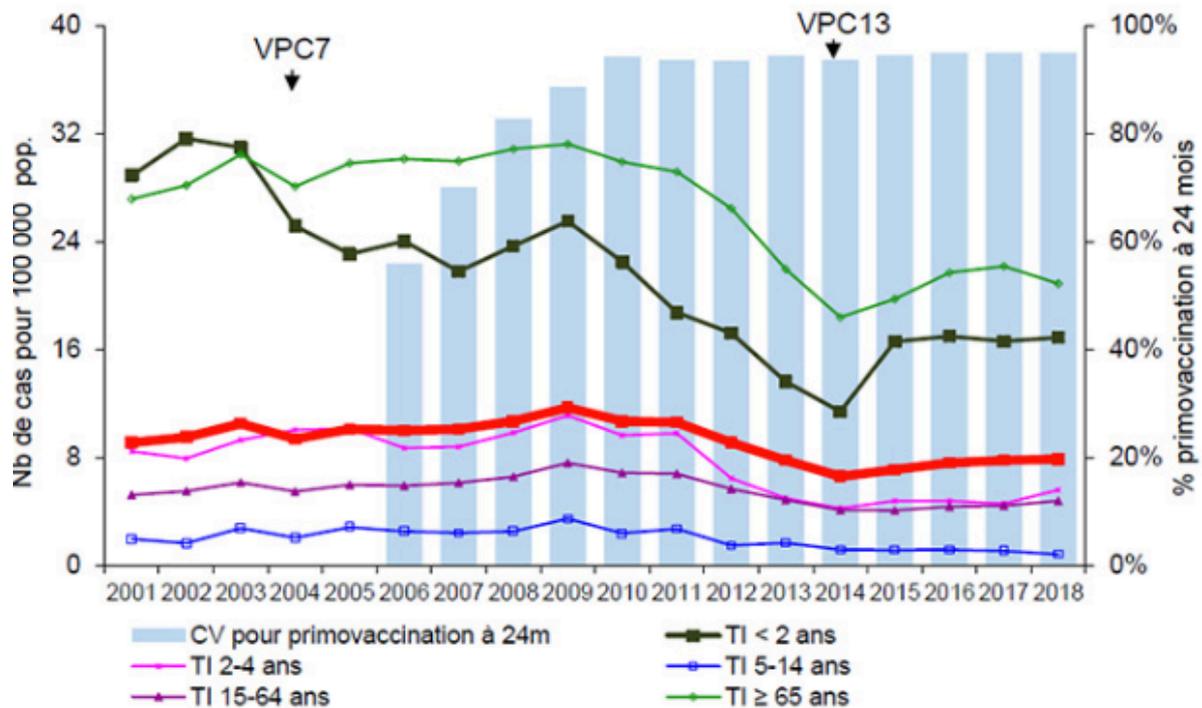
En France l'incidence des infections invasives à Pneumocoque est de 10 cas pour 100 000 habitants tout âge confondus (4). Le risque d'infection invasive à pneumocoque est plus élevé chez les personnes immunodéprimées, chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les patients atteints de maladies chroniques (5).

Dans le monde, les infections à pneumocoque sont responsables d'une forte morbi-mortalité, surtout chez les enfants et les personnes âgées (5–7).

La vaccination pneumococcique a permis d'améliorer cette morbi-mortalité : effectivement lorsqu'on compare l'incidence des infections invasives à pneumocoque entre 2018 et les années 1998-2002 (c'est-à-dire avant la vaccination systématique des nourrissons), cette dernière a diminué en France de 48% chez les enfants de moins de 2 ans et entre 4% et 55% selon l'âge chez les enfants plus âgés et les adultes. Tout âge confondus, l'incidence des

infections invasive à pneumocoque a diminué de 9,1 à 7,9 cas pour 100 000 personnes entre la période pré-vaccinale et 2018 ( $p < 10^4$ ).

### Évolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques selon l'âge et de la couverture vaccinale à 24 mois, France métropolitaine, 2001-2018



Sources : Epibac, Echantillon généraliste des bénéficiaires, estimations Santé publique France

Données du réseau Epibac et du CNR des pneumocoques (réseau CNRP-ORP) (4)

#### 1.1.2.3 Les vaccins

Il existe deux types de vaccin : un vaccin polysidique non conjugué à 23 valences (Pneumovax®) et un vaccin polysidique conjugué à 13 valences (Prevenar13®).

- **Le vaccin pneumococcique polysaccharidique à 23 valences (VPP23 - Pneumovax®)** entraîne une réponse immunitaire thymo-indépendante et est peu efficace chez le jeune enfant (efficace à partir de 2 ans) car peu immunogène (réponse humorale sans réponse mémoire) mais couvre un plus grand nombre de sérotypes (1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F). Il prévient les infections invasives liées aux sérotypes vaccinaux, mais n'est pas actif sur le portage rhino-pharyngé.

- **Le vaccin pneumococcique polysidique conjugué à 13 valences (VPC13 - Prevenar13®)** entraîne une réponse immunitaire thymo-dépendante (cellules B et T) dès les premières semaines de vie et est très efficace chez le nouveau-né avant l'âge de 2 ans et les personnes immunodéprimées, mais couvre un nombre plus faible de sérotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Il prévient le portage naso-pharyngé des sérotypes vaccinaux. Cet effet sur le portage naso-pharyngé permet également de limiter la circulation et l'acquisition des sérotypes vaccinaux dans la population non vaccinée.

#### *1.1.2.4 Recommandations vaccinales*

Il est recommandé de vacciner les enfants à partir de l'âge de 2 mois par le VPC13 selon le schéma : 2, 4 et 11 mois, s'il existe un risque d'infection invasive à pneumocoque (IIP) il faut compléter la vaccination par le VPP23 à l'âge de 24 mois.

Pour les patients de plus de 5 ans et les adultes à risque d'IIP, il faut réaliser une injection de VPC13 puis de VPP23 (8 semaines entre les deux injections).

Les personnes à risque d'IIP sont les patients immunodéprimés : les aspléniques, les hypospléniques, les déficits immunitaires héréditaires, les patients infectés par le VIH, les patients présentant une tumeur solide comme le cas des patients atteints de cancers broncho pulmonaires, une hémopathie maligne, les transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, les greffés de cellules souches hématopoïétiques, les patients traités par des immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, les patients atteints d'un syndrome néphrotique ainsi que tous les patients non immunodéprimés atteints d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque, telle que l'insuffisance respiratoire chronique, la bronchopneumopathie obstructive, l'asthme sévère sous traitement continu, l'insuffisance rénale, l'hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non, le diabète non équilibré par le simple régime et les patients présentant une brèche ostéoméningée, un implant cochléaire ou candidat à une implantation cochléaire (2).

## 1.2 VACCINATION EN ONCOLOGIE

### 1.2.1 Cancer et immunodépression

Les patients atteints d'une maladie cancéreuse présentent une immunodépression dont la profondeur est variable selon l'âge, la tumeur et le type de chimiothérapie.

Il existe différents mécanismes d'immunodépression avec des pathogènes différents selon le mécanisme.

Parmi les mécanismes de défense, le premier est non spécifique et correspond aux barrières anatomiques telles que la peau, les muqueuses et la flore microbienne. La tumeur par envahissement local peut rompre ces barrières anatomiques et favoriser la colonisation de zones habituellement stériles, pouvant être source d'infections, de même que les cathéters, les actes invasifs et la radiothérapie.

Le 2<sup>ème</sup> mécanisme de défense correspond à la réponse immunitaire innée et le 3<sup>ème</sup> à la réponse immunitaire adaptative.

La neutropénie lors des cancers est le mécanisme d'immunodépression le plus fréquent chez les patients d'oncologie. La neutropénie est soit liée aux traitements (chimiothérapies) soit liée à l'envahissement de la moelle osseuse par des cellules tumorales. Elle favorise les infections bactériennes et mycotiques.

L'atteinte de l'immunité cellulaire est surtout rencontrée dans les hémopathies (lymphomes, certaines leucémies et lors de traitements comme la corticothérapie fréquemment utilisé en oncologie).

L'atteinte de l'immunité humorale se rencontre dans certaines hémopathies malignes (myélome multiples et leucémie lymphoïde chronique) ou lors de certains traitement (corticothérapie, chimiothérapie) et prédispose surtout aux infections bactériennes.

### 1.2.2 Vaccination grippale et cancer

Les patients à haut risque de grippe grave sont les patients concernés par les déficits de l'immunité cellulaire et humorale. Les taux d'hospitalisations pour grippe sont 4 fois plus élevés et la mortalité est 10 fois plus élevée chez les patients avec un cancer sous chimiothérapie par rapport à la population générale (8).

La grippe et ses complications peuvent également entraîner des retards ou des annulations de traitement par chimiothérapie avec des conséquences possible dans le contrôle de la maladie cancéreuse.

La population des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire est particulièrement à risque de grippe grave d'une part en raison d'un terrain respiratoire fragilisé par le tabagisme (facteur de risque de pneumopathie), la bronchopneumopathie chronique obstructive (la grippe étant le 2<sup>ème</sup> virus en termes de fréquence responsable des exacerbations (9)), la corticothérapie (notamment inhalée) par son effet immunosuppresseur et d'autre part en raison d'une atteinte respiratoire directe par le cancer avec une altération de la qualité du drainage bronchique (atélectasie).

Une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la vaccination grippale dans la population de patients atteints de cancer retrouve des taux de mortalité et de complications liées à l'infection par le virus de la grippe plus faibles (10). Ces résultats suggèrent un bénéfice pour la vaccination grippale dans la population de patients atteints de cancer avec un profil d'innocuité favorable.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (11) recommandent pour les patients présentant une néoplasie sous chimiothérapie et dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, de les vacciner pour la grippe lors de la période épidémique au cours de la chimiothérapie (une seconde dose à 1 mois d'intervalle est possible si la vaccination a été réalisée au début de la période épidémique). Il est également conseillé de proposer la vaccination grippale à l'entourage du patient.

### 1.2.3 Vaccin pneumocoque et cancer

Une étude observationnelle multicentrique prospective a montré une augmentation de l'incidence des infections invasives à pneumocoque dans la population de patients immunodéprimés (dont les patients cancéreux). Dans cette méta-analyse le taux de mortalité était de 9% dans la population générale et de 24% dans la population immunodéprimée (12).

C'est pour cette raison que chez les patients atteints de cancer broncho pulmonaire, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le statut vaccinal antérieur :

- pour les patients non antérieurement vaccinés il faut réaliser une injection de VPC13 suivi d'une injection de VPP23 avec au moins 8 semaines d'écart entre les deux injections
- pour les patients antérieurement vaccinés avec la séquence VPC13 puis VPP23, il faut refaire le VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23
- pour les patients vaccinés depuis plus d'un an par le VPP23, il faut faire le VPC13, puis le VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23.(11) (13)

### 1.3 CANCER et IMMUNOTHERAPIE

#### 1.3.1 Mécanisme de l'immunothérapie

Le cancer broncho-pulmonaire est un des cancers les plus fréquents, favorisé par un tabagisme actif et souvent diagnostiqué à un stade avancé. Pendant longtemps le traitement des stades avancés reposait sur l'utilisation de la chimiothérapie à base de sels de platine, responsable de nombreux effets indésirables de par sa cytotoxicité.

Sa prise en charge a profondément changé depuis l'utilisation de l'immunothérapie.

Le principe de l'immunothérapie est de restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale. Effectivement, le système immunitaire joue un rôle dans le contrôle et l'éradication des cellules tumorales. Dans le cas des cellules T, la réponse immunitaire est basée sur la reconnaissance des antigènes par les récepteurs des lymphocytes T, l'amplitude de la réponse est régulée par un équilibre entre des signaux co-stimulant et inhibiteurs. Les cellules tumorales détournent ces mécanismes en inactivant les lymphocytes T par activation de points de contrôle qui régulent négativement le fonctionnement des lymphocytes T. Ces points de contrôle sont nombreux et ils sont indispensables pour le maintien de l'auto-tolérance (prévention de l'auto-immunité). Ils sont souvent surexprimés sur les cellules tumorales et dans le microenvironnement tumoral. L'immunothérapie a pour rôle de bloquer ces points de contrôle, empêchant ainsi la maladie tumorale d'inactiver le système immunitaire. Cela permet de libérer la réponse immunitaire anti-tumorale endogène (14).

### 1.3.2 Les différents points de contrôle immunitaires

Les deux points de contrôle immunitaire les plus largement étudiés dans les études sur l'immunothérapie dans le traitement des cancers sont le CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), le PD-1 (programmed cell death protein) et son ligand, qui sont des récepteurs inhibiteurs.

Le premier à avoir été étudié est le CTLA4 qui est induit dans les cellules T au moment de leur réponse initiale à l'antigène, deux anticorps ont été développés l'Ipilimumab et le tremolimumab.

Le deuxième point de contrôle ciblé a été le PD1, qui joue un rôle plus tardivement au niveau de la régulation des lymphocytes T effecteurs reconnaissant l'antigène dans les tissus périphériques. Les Anti-PD1 sont le Nivolumab et le Pembrolizumab et les anticorps dirigés contre le ligand (Anti-PDL1) sont l'Atezolizumab, l'Avelumab et le Durvalumab.

Dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC), les anti-CTLA4 dont l'Ipilimumab ont été les premiers à être étudiés dans le traitement des stades avancés, puisqu'ils avaient démontré leur efficacité dans le traitement des mélanomes. Néanmoins le bénéfice attendu n'a pas été retrouvé dans le traitement des CBNPC métastatiques. En revanche les anti-PD1 et anti-PDL1 ont montré leur efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale, tout d'abord en 2<sup>ème</sup> ligne, puis en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

D'autres stratégies sont également possibles comme l'association d'anti-PD1/PDL1 et d'anti-CTLA4, l'association avec une chimiothérapie, avec des anti-angiogéniques ou bien avec des thérapies ciblées telles que les anti-EGFR, ou anti-ALK.

### 1.3.3 Stratégies thérapeutiques dans les CBNPC métastatique

#### 1.3.3.1 Première ligne de traitement

Actuellement dans les Cancers broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) métastatiques, le traitement en 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients avec un PS (*Performans status*) à 0 ou 1, non épidermoïde, quel que soit le niveau de PDL1, repose sur une association PEMBROLIZUMAB – chimiothérapie par Sels de Platine et PERMTREXED (15), sauf en cas d'altération de l'EGFR ou ALK.

Pour les patients PS 0 ou 1 présentant un CBNPC métastatique épidermoïde, la stratégie sera :

- En cas de positivité du PDL1  $\geq$  50%, l'utilisation du PEMBROLIZUMAB est recommandée, sauf en cas d'altération EGFR, ALK ou ROS1.
- En cas de PDL1 < 50% ou de contre-indication au PEMBROLIZUMAB une chimiothérapie est indiquée à base de sels de platine.

Pour les patients PS2 avec un PDL1  $\geq$  50% le traitement par PEMBROLIZUMAB est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire, sinon traitement par chimiothérapie standard.

### *1.3.3.2 Deuxième ligne de traitement ou plus*

Après une immunothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne pour les carcinomes épidermoïdes ou non il est recommandé d'utiliser une chimiothérapie à base de sels de platine si l'état général le permet.

Pour les patients ayant eu une chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne il est recommandé d'utiliser en 2<sup>ème</sup> ligne une immunothérapie pour les carcinomes épidermoïdes ou non, quel que soit le statut PDL1, parmi le NIVOLUMAB, l'ATEZOLIZUMAB ou le PEMBROLIZUMAB.

Au total, la majorité des patients atteints de CBNPC, pourra être éligible à un traitement par immunothérapie au cours de son suivi, en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

### *1.3.3.3 Particularité des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules*

Dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC), l'utilisation de l'immunothérapie n'est pas encore recommandée, bien que l'ATEZOLIZUMAB associé à la chimiothérapie par Carbopaltine Etoposide ait démontré une réduction du risque de décès par rapport à la chimiothérapie seule (16), une amélioration de la médiane de survie sans progression, de la survie globale (de 2 mois), mais sans amélioration du taux de réponse.

## 1.3.4 Les effets indésirables immunologiques

### 1.3.4.1 Définition

Contrairement à la chimiothérapie, l'immunothérapie n'est pas cytotoxique mais peut provoquer des effets indésirables immunologiques (irAEs : Immune related Adverse Events) par activation non spécifique du système immunitaire et sont apparentés à des manifestations de maladies auto-immunes.

La gradation de la toxicité est systématique. Il existe une terminologie afin d'uniformiser la gradation de cette toxicité, il s'agit de la *Common Terminology for Adverse Events* (17) :

- **Grade 1** = léger, asymptomatique, pas d'intervention thérapeutique
- **Grade 2** = modéré, traitement local ou non invasif
- **Grade 3** = sévère ou médicalement significatif, ne mettant pas en jeu immédiatement le pronostic vital mais nécessitant une hospitalisation
- **Grade 4** = mise en jeu du pronostic vital, intervention urgente requise
- **Grade 5** = décès relié à l'évènement indésirable

Des symptômes aspécifiques tels que la fatigue sont très fréquents, tous les organes peuvent être touchés par ces irAEs (18,19) : il existe des atteintes digestives avec des colites inflammatoires, des diarrhées, des hépatites, des cholestases, des pancréatites, des atteintes cutanées avec des vitiligo, des toxidermies, des psoriasis-like, des atteintes endocrinologiques avec des dysthyroïdies, des hypophysites, des atteintes respiratoires avec notamment des pneumopathies interstitielles, des atteintes rhumatologiques avec des polyarthrites etc.

### 1.3.4.2 Incidence

Ces effets sont fréquents, souvent de bas grades et gérables lorsqu'ils sont bien pris en charge, mais ils peuvent aussi être graves et engager le pronostic vital.

Dans une méta-analyse, El Osta et al (20), suggèrent une incidence des effets indésirables immunologiques tous grades confondus de 26,5% pour les anti-PD1 et antiPD-L1 17,1%, les anti-CTLA4 semblent donner plus d'effets indésirables avec une incidence de 53,8%, de même que l'association d'immunothérapie (61,1%) avec un  $p < 0,001$ . Pour les grades supérieurs ou égaux à 3 l'incidence est de 21,5%, 7,1% et 6,3% pour respectivement les anti-CTLA4, les anti-

PD1 et les anti-PDL1. La mortalité due à un effet indésirable immunologique (grade 5) était de 0,27% dont 68% sous anti-CTLA4.

#### *1.3.4.3 Délai d'apparition*

La plupart des effets indésirables surviennent entre 3 et 6 mois après l'initiation de l'immunothérapie(21). Ils surviennent occasionnellement après une première dose et parfois plus tardivement après 6 mois (22).

### 1.4 IMMUNOTHERAPIE et VACCINATION GRIPPE ET PNEUMOCOQUE

Les patients atteints de CBNPC étant à risque de grippe grave ou d'infection invasive à pneumocoque de par leur pathologie tumorale mais aussi de par leurs comorbidités respiratoires, la vaccination grippale et pneumococcique apparait comme une stratégie préventive déterminante.

D'autant plus que le recours aux antibiotiques perturbe le microbiote chez cette population et peut modifier, voire atténuer le bénéfice clinique des inhibiteurs de points de contrôle (23).

L'effet d'administrer des antigènes supplémentaires chez des patients sous immunothérapie, comme par exemple lors de la vaccination pourrait entrainer une incidence plus élevée des effets indésirables immunologiques ou liés au vaccin. C'est ce que suggère Läubli et al (24), dans une cohorte de 23 patients sous immunothérapie avec une incidence des irAEs de 52%, ce qui est nettement plus élevé par rapport aux autres données de la littérature.

Une autre étude (25), ne retrouvait pas de différence significative pour l'incidence des irAEs entre un groupe de patients sous immunothérapie vacciné contre la grippe et un groupe contrôle non vaccinés (26% contre 22% respectivement, RR 1,20 [0,51 – 2,65]), ni sur les irAEs graves avec des incidences similaires aux données de la littérature.

Concernant la vaccination pneumocoque, nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature sur la corrélation entre la vaccination et l'incidence des effets indésirables immunologiques.

## 1.5 SYNTHÈSE

Les patients atteints de cancer broncho-pulmonaires sont à risque de grippe grave et d'infection invasive à pneumocoque du fait de l'immunodépression engendrée par la maladie tumorale et du fait de leur terrain respiratoire sous-jacent, c'est pourquoi en France il est recommandé de vacciner ces patients contre la grippe et le pneumocoque.

L'immunothérapie a profondément changé la stratégie thérapeutique de ces patients avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression.

Toutefois dans la littérature il est retrouvé des données contradictoires concernant l'effet de la vaccination grippale sur l'incidence des effets indésirables immunologiques et il n'existe aucune donnée sur l'effet de la vaccination pneumococcique. Il n'est actuellement pas possible de tirer de conclusion sur l'innocuité de la vaccination grippe et pneumocoque chez les patients sous immunothérapie.

C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier l'effet de la vaccination grippe et de la vaccination pneumocoque sur l'incidence des effets indésirables immunologiques chez les patients sous immunothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade avancé suivi en oncologie thoracique au CHU de Bordeaux.

## 2 MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective comparant l'incidence des irAEs chez des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire métastatique sous immunothérapie selon leur statut vaccinal pour la grippe et le pneumocoque.

### 2.1 Population

Les patients inclus présentaient un cancer broncho-pulmonaire à un stade avancé et avaient débuté un traitement par immunothérapie, soit un anti-PDL1 (Nivolumab, Pembrolizumab ou Durvalumab), soit un anti-PD1 (Atezolizumab) dans le service d'oncologie thoracique du CHU de Bordeaux entre le 1<sup>er</sup> Août 2018 et le 31 Avril 2019. Cette période a été choisie afin d'encadrer la période de campagne de vaccination grippale annuelle.

### 2.2 Recueil des données

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux informatisés à partir du logiciel du CHU de Bordeaux (DxCare).

Les données recueillies étaient les données démographiques et anthropométriques, le type anatomopathologique de la tumeur (adénocarcinome, carcinomes épidermoïdes ou autres type anatomopathologique parmi : les carcinomes non à petites cellules inclassables ou les carcinomes peu différenciés), le statut PDL1 et le statut mutationnel, et la ligne de traitement pour l'immunothérapie (1<sup>ère</sup> ligne ou 2<sup>ème</sup> ligne et plus).

Le statut vaccinal des patients était recueilli par l'interrogatoire lors des consultations médicales du suivi oncologique ou lors des séances d'immunothérapie en hôpital de jour, puis inscrit dans le dossier médical.

Pour le groupe vacciné pour la grippe, la molécule utilisée n'était pas connue.

Pour le vaccin pneumocoque, les patients recevaient une injection de PREVENAR13 puis une injection de PNEUMOVAX 8 semaines plus tard.

Les patients pour lesquels le statut vaccinal n'était pas connu étaient considérés comme non vaccinés.

Les données sur les irAEs étaient également recueillies à partir des dossiers médicaux. Effectivement la survenue d'irAEs était recherchée à chaque consultation d'hôpital de jour

lors de la réalisation de l'immunothérapie par le médecin en charge du patient et était notifié dans l'observation médicale.

### 2.3 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence des irAEs à 6 mois après le début de l'immunothérapie.

Les critères de jugement secondaires étaient la caractérisation des irAEs par le grade selon la Terminologie Commune pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) version 5.0, le type parmi les atteintes respiratoires, digestives, rhumatologiques, cutanées et endocrinologiques et le délai d'apparition des effets indésirables : soit précoce dans les 3 premiers mois suivant le début du traitement, soit plus tardif entre 3 et 6 mois.

Une évaluation de l'efficacité du traitement a été réalisée à 6 mois : l'échec du traitement était défini soit par un changement de ligne soit par un arrêt de l'immunothérapie en raison d'une progression tumorale. La mortalité à 6 mois a également été évaluée.

### 2.4 Analyses statistiques

Les données sont présentées en médiane (Interquartile supérieur et inférieur [IQ]) pour les variables continues et en moyenne (Intervalle de confiance à 95% [IC95%]) pour les variables catégoriques. Les patients ont été séparés en 4 groupes en fonction du statut vaccinal : 1) le groupe des patients non vaccinés ni pour la grippe, ni pour le pneumocoque, 2) le groupe des patients vaccinés pour la grippe et le pneumocoque, 3) le groupe vacciné uniquement pour la grippe et 4) le groupe vacciné uniquement pour le pneumocoque. Du fait d'un très faible nombre de patients ne présentant qu'une vaccination grippale ou pneumococcique, aucune comparaison statistique n'a été réalisée avec ces groupes. Les différences entre le groupe non vaccinés pour la grippe et le pneumocoque et le groupe vaccinés pour la grippe et le pneumocoque ont été réalisées en utilisant un test de Mann-Whitney pour les variables continues, et un test de Fisher Exact pour les variables catégoriques. Le temps entre l'immunothérapie et la progression (ou le décès) a été analysé avec un modèle de régression de Cox avec ajustement sur le nombre d'effets indésirables, l'âge, le statut PDL-1, la présence d'effet indésirable et la ligne de traitement. Un  $p < 0.05$  a été utilisé pour définir la significativité. Les analyses statistiques ainsi que les graphiques ont été réalisés avec le logiciel IBM SPSS Statistics V.2.0 (IBM, New York, USA), et GraphPad PRISM 5 (GraphPad Software, La Jolla, USA).

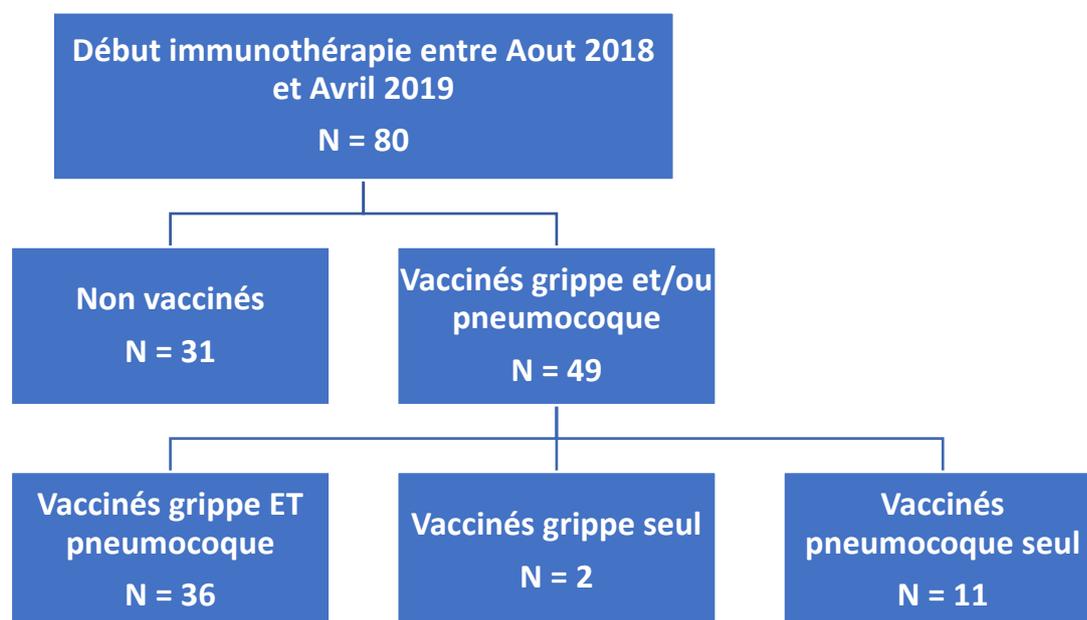
### 3 RESULTATS

#### 3.1 Population

Au total, 80 patients ont débuté une immunothérapie entre le 1<sup>er</sup> Août 2018 et le 31 Avril 2019.

Parmi les 80 patients inclus, 49 (61,2%) étaient vaccinés pour la grippe et/ou le pneumocoque, 36 (45%) étaient vaccinés pour la grippe et le pneumocoque, 11 (13,8%) n'étaient vaccinés que pour le pneumocoque et 2 (2,5%) pour la grippe uniquement (**Fig 1**). Trente-et-un patients (38,8%) ont été considérés comme non vaccinés ni pour le pneumocoque, ni pour la grippe (Le statut vaccinal était inconnu pour 23 patients pour la grippe et pour 17 patients pour le pneumocoque).

**Figure 1.** Flowchart : Population de patients ayant débuté une Immunothérapie entre Aout 2018 et Avril 2019



### 3.2 Données démographiques

Les caractéristiques de base des patients sont présentées dans le **Table 1**. L'âge médian de la population était de 66 ans [59,0 – 72,0].

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe doublement vacciné pour la grippe et le pneumocoque par rapport au groupe non vacciné en termes d'âge, de sexe, de type d'immunothérapie, de statut PDL1, de statut mutationnel, de ligne de traitement et de type anatomopathologique.

La plupart des patients étaient de sexe masculin.

Le type anatomopathologique le plus fréquent était l'adénocarcinome bronchique.

L'immunothérapie utilisée le plus fréquemment était le PEMBROLIZUMAB et les patients étaient le plus souvent en deuxième ligne de traitement (70% dans la population générale).

Dix patients n'avaient pas de détermination du statut PDL1 et 7 patients n'avaient pas de caractérisation de leur statut mutationnel.

**Table 1**

Caractéristiques de base des patients sous immunothérapie pendant la période d'Avril 2018 à Août 2019

	Population totale	Groupe non vacciné	Groupe vacciné pour grippe ET pneumocoque	Groupe vacciné grippe seul	Groupe vacciné pneumocoque seul	p
<b>N</b>	80	31	36	2	11	
<b>Age</b>	66 [59,0 – 72,0]	63 [59,0 – 73,0]	66,5 [60,5 – 71,0]	78 [76,0 – 81,0]	66 [59,5 – 70,0]	0.710
<b>Genre</b>						
- Masculin	61 (76,3)	23 (74,2)	26 (72,2)	2 (100)	10 (90,9)	1.000
- Féminin	19 (23,7)	8 (25,8)	10 (27,8)	0 (0)	1 (9,1)	1.000
<b>Type d'immunothérapie</b>						
- Pembrolizumab	43 (53,8)	15 (48,4)	18 (50,0)	2 (100)	8 (72,7)	1.000
- Nivolumab	25 (31,3)	13 (41,0)	11 (30,6)	0 (0)	1 (9,1)	0.444
- Atezolizumab	11 (13,7)	3 (9,6)	6 (16,7)	0 (0)	2 (18,2)	0.489
- Durvalumab	1 (1,2)	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	1.000
<b>Statut PDL1*</b>						
- < 50%	43 (61,4)	15 (57,7)	20 (62,5)	1 (50)	7 (70,0)	0.790
- ≥ 50%	27 (38,6)	11 (42,3)	12 (37,5)	1 (50)	3 (30,0)	0.790
<b>Statut mutationnel**</b>						
- Au moins 1 mutation	51 (69,9)	23 (79,3)	19 (59,4)	1 (100)	8 (80,0)	0,107
- 0 mutation	22 (30,1)	6 (20,7)	13 (40,6)	0 (0)	2 (20,0)	0,107
<b>Ligne de traitement</b>						
- 1 <sup>ère</sup> ligne	24 (30,0)	10 (32,3)	11 (30,5)	1 (50)	2 (18,2)	1.000
- 2 <sup>ème</sup> ligne ou plus	56 (70,0)	21 (67,7)	25 (69,5)	1 (50)	9 (81,8)	1.000
<b>Type anatomopathologique</b>						
- Adénocarcinome	62 (77,5)	24 (77,4)	28 (77,8)	1 (50)	9 (81,8)	1.000
- Carcinome épidermoïde	12(15,0)	5 (16,1)	5 (13,9)	1 (50)	1 (9,1)	1.000
- Autres	6 (7,5)	2 (6,5)	3 (8,3)	0 (0)	1 (9,1)	1.000

Les données sont présentées sous forme de médianes [IQ25% - IQ75%] ou n (%)

\* 10 patients n'avaient pas de détermination du statut PDL1

\*\* 7 patients n'avaient pas de caractérisation de leur statut mutationnel

Les comparaisons sont réalisées entre le groupe doublement vacciné et le groupe non vacciné

### 3.3 Effets indésirables immunologiques

Dans l'ensemble de la population un irAEs est survenu pour 20 patients (25,0%), **Table 2**.

Parmi les 36 patients vaccinés pour la grippe et le pneumocoque, 7 (19,4%) ont présenté un irAEs, contre 9 (29,0%) pour le groupe non vacciné sans différence significative ( $p = 0,401$ ).

Pour le groupe vacciné seulement pour le pneumocoque l'incidence des irAEs était de 36,3%.

Pour les 2 patients ayant été vaccinés seulement pour la grippe, aucun n'a présenté d'irAEs.

La plupart des irAEs était de grade 1 – 2 : 88,0% dans l'ensemble de la population, 90,0% dans le groupe vacciné pour la grippe et le pneumocoque et de 80,0% pour le groupe non vacciné ( $p = 1,000$ ). Pour le groupe vacciné seulement pour le pneumocoque tous les irAEs étaient de grade 1 – 2.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les grades  $\geq$  à 3 (12,0% pour l'ensemble de la population, 10,0% pour le groupe doublement vacciné et 20% pour le groupe non vacciné, ( $p = 1,000$ ).

La majorité des irAEs était d'origine dermatologique : 64,0% dans l'ensemble de la population, 70,0% dans le groupe doublement vacciné et 50,0% dans le groupe non vacciné, ( $p = 0,650$ ). L'incidence des irAEs d'origine pulmonaire était de 10,0% pour les deux groupes, ( $p = 1,000$ .)

Ces irAEs étaient le plus souvent précoces ( $< 3$  mois) dans 80,0% des cas pour le groupe doublement vacciné et dans 90,0% des cas pour le groupe non vacciné ( $p = 1,000$ ).

**Table 2**  
Effets indésirables immunologiques

Caractéristiques	Population totale	Groupe non vacciné	Groupe vacciné grippe ET le pneumocoque	Groupe vacciné grippe seul	Groupe Vacciné pneumocoque seul	p
<b>N</b>	80	31	36	2	11	
<b>Patients ayant présenté des effets indésirables immunologiques*</b>	20 (25%)	9 (29,0)	7 (19,4)	0 (0)	4 (36,3)	0.401
<b>Nombre total d'effets indésirables Immunologiques</b>	25	10	10	0	5	
<b>Grades</b>						
- Grades 1 - 2	22 (88,0)	8 (80,0)	9 (90,0)	0 (0)	5 (100,0)	1.000
- Grades ≥ 3	3 (12,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1.000
<b>Types</b>						
- Pneumologiques	2 (8,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1.000
- Dermatologiques	16 (64,0)	5 (50,0)	7 (70,0)	0 (0)	4 (80,0)	0.650
- Rhumatologiques	7 (28,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	0 (0)	1 (20,0)	0.629
- Digestifs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
- Endocrinologiques	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
<b>Délai d'apparition des EI</b>						
- < 3 mois	20 (80,0)	9 (90,0)	8 (80,0)	0 (0)	3 (60,0)	1.000
- 3 – 6 mois	5 (20,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	0 (0)	2 (40,0)	1.000

Les données sont présentées sous forme n (%)

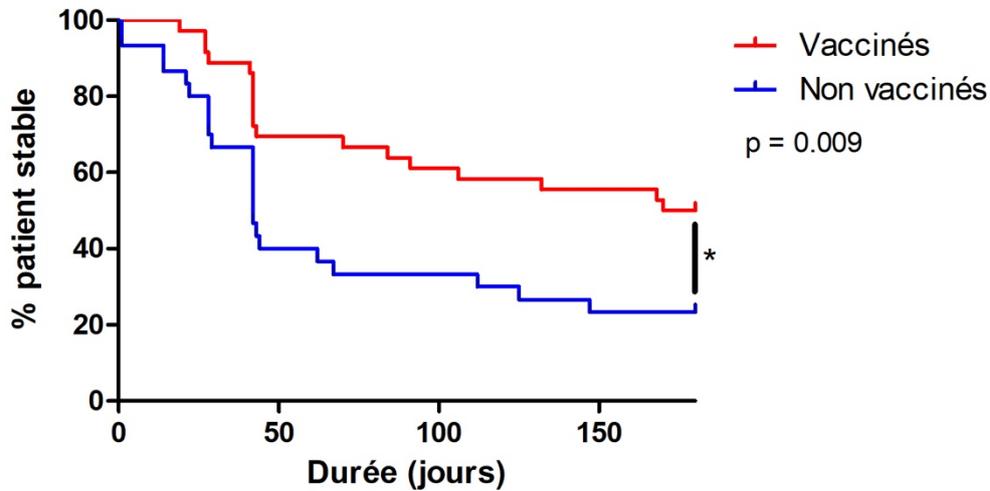
Les comparaisons sont réalisées entre le groupe doublement vacciné et le groupe non vacciné

### 3.4 Échec du traitement et mortalité

Concernant l'échec du traitement à 6 mois, dans le groupe doublement vacciné 52,8% présentaient une progression contre 64,5% dans le groupe non vacciné avec une différence significative selon le test du log rank ( $p = 0,009$ ), **Figure 2** avec un hazard ratio à 0.414 IC95% [0.214-0.801].

Après analyse selon un modèle de régression de Cox et ajustement sur le nombre d'effets indésirables, l'âge, le statut PDL-1, la présence d'effets indésirables et la ligne de traitement, la vaccination reste le seul critère statistiquement significatif sur le risque de progression à 6 mois ( $p < 0.005$ )

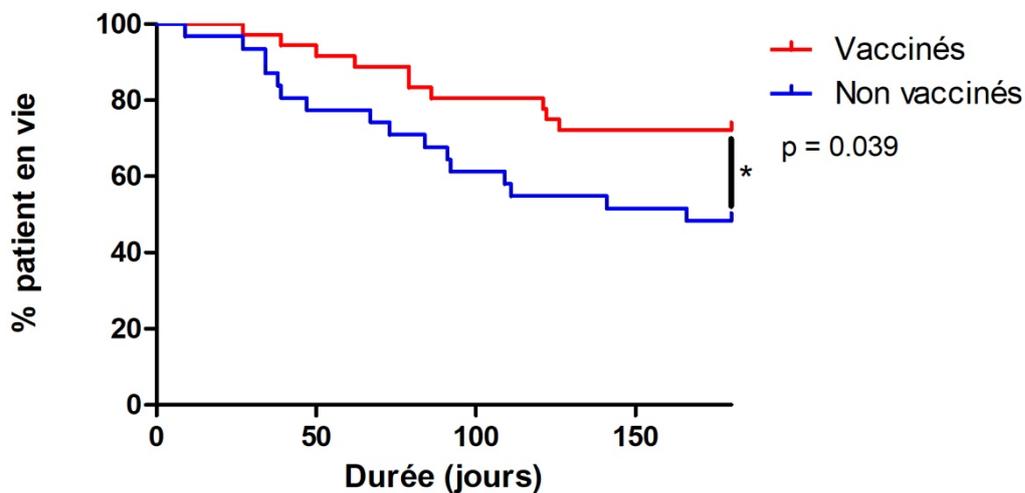
**Figure 2.** Échec du traitement par immunothérapie à 6 mois



A 6 mois, dans le groupe doublement vacciné, 27,8% des patients étaient décédés, contre 51,6% dans le groupe non vacciné ( $p = 0,039$ ), **Figure 3** avec un hazard ratio à 0.439 IC95% [0.200-0.960].

Après analyse selon un modèle de régression de Cox et ajustement sur le nombre d'effets indésirables, l'âge, le statut PDL-1, la présence d'effet indésirable et la ligne de traitement, la vaccination et la présence d'effets indésirables sont les seuls facteurs indépendants de risque de décès à 6 mois ( $p < 0.005$  et  $p = 0.01$  respectivement)

**Figure 3.** Mortalité à 6 mois



## 4 DISCUSSION

### 4.1 Effets indésirables immunologiques

Notre étude a démontré que l'incidence des effets indésirables immunologiques (irAES = immune related Adverse Events) n'est pas majorée lorsque l'on vaccine les patients pour la grippe et pour le pneumocoque par rapport aux patients qui ne sont pas vaccinés (19,4% pour le groupe doublement vacciné contre 29,0% pour le groupe non vacciné,  $p = 0,401$ ). Ces irAES sont majoritairement de grades peu sévères (88,0% de grade 1 - 2) et surviennent le plus souvent de façon précoce (dans les 3 premiers mois de traitement).

En revanche dans les sous-groupes de patients vaccinés soit uniquement pour la grippe, soit uniquement pour le pneumocoque les résultats sont difficilement interprétables compte tenu des faibles effectifs, effectivement aucun patient n'a présenté d'irAES dans le groupe vacciné pour la grippe uniquement, contre 36,3% dans le groupe vacciné pour le pneumocoque, qui était par ailleurs tous (100%) de grade peu sévère.

L'incidence des irAES dans notre population de patients sous immunothérapie était de 25%, ce qui est comparable aux données de la littérature, notamment aux résultats de la méta-analyse d'El osta et al, qui retrouvait une incidence tous grades confondus de 26,5% pour les anti-PD1(20).

Dans notre analyse, il n'a pas été retrouvé d'incidence plus élevée d'irAES dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné, ce qui est en opposition avec l'étude de Laubli et al. qui retrouvait une majoration des irAES lorsque les patients étaient vaccinés pour la grippe (24). Effectivement, ils trouvaient une incidence nettement plus élevée de 52,2% d'irAES tous grades confondus et de 26,1% de grade 3 - 4 lorsque les patients étaient vaccinés pour la grippe, toutefois l'effectif de patients était faible (seulement 23 patients) et il n'y avait pas de groupe témoin pour les données sur la toxicité du traitement, puisque le groupe contrôle était une cohorte de patients sains. L'explication donnée par les auteurs est que les patients sous immunothérapie auraient une hyper-activation de leur système immunitaire ce qui pourrait induire une réponse excessive à l'immunothérapie avec une rupture de la tolérance immunitaire responsable de manifestations auto-immunes. Ils ont également mis en évidence une réponse humorale à 3 antigènes viraux de la grippe plus élevée et plus rapide chez les patients cancéreux sous immunothérapie étayant l'hypothèse d'une amélioration de l'immuno-compétence sous immunothérapie.

En revanche, dans une étude hollandaise prospective par Wijn et al, dans une population de patients sous Nivolumab pour un cancer broncho-pulmonaire, il était retrouvé une incidence des irAES non majorée lorsque les patients étaient vaccinés pour la grippe par rapport au groupe contrôle : 26% contre 22% dans le groupe contrôle (OR = 1,20, IC 95% [0,51 – 2,65]),

avec une incidence de grade sévère de 7% pour le groupe vacciné contre 4% dans le groupe non vacciné (OR = 2,07, IC 95% [0,28 – 15,43] ) (25). Une autre étude plus récente rétrospective américaine, par Chong et al, chez des patients sous immunothérapie (tous cancers confondus) recevant la vaccination grippale, retrouvait une incidence des irAEs de 20% tous grades confondus et de 8% pour les grades sévères (26). Enfin une autre étude américaine retrouvait un taux de vaccination grippale plus faible chez les patients développant une myocardite sous immunothérapie par rapport à une large cohorte de patients sous immunothérapie n'ayant pas développé de myocardite (27). Tous ces différents résultats sont concordants avec les nôtres.

L'incidence des grades sévères dans notre étude est légèrement plus élevée par rapport aux autres données de la littérature (12% dans l'ensemble de la population) : El-Osta et al retrouvaient une incidence des grades  $\geq 3$  de 7% pour les anti-PL1 et 8% pour Chong et al (5% pour Wijn et al mais de grade V uniquement). La différence d'incidence des grades élevés peut être expliquée par le faible effectif de notre population.

#### 4.2 Couverture vaccinale

La couverture vaccinale retrouvée dans notre étude est de 47,5% pour la grippe et de 58,8% pour le pneumocoque, toutefois si l'on exclut les patients pour lesquels nous n'avons pas de données sur le statut vaccinal on retrouve une importante couverture vaccinale de 66,7% pour la grippe et de 72,1% pour le pneumocoque, ce qui est mieux que les données retrouvées dans la littérature, notamment dans l'étude de Loubet et al en 2015 qui retrouvait une couverture vaccinale en France chez des patients immunodéprimés de 59% pour la grippe et de 49% pour le Pneumocoque (28).

Wijn et al retrouvaient également une couverture vaccinale inférieure de 32,1% pour la grippe dans leur cohorte de patient sous immunothérapie.

La couverture vaccinale plus élevée pour le pneumocoque par rapport à la grippe dans notre population pourrait être expliquée par la médiatisation plus importante du vaccin grippal avec certaines idées reçues dans la population, notamment sur la possibilité de survenue d'effets indésirables. Le plus connu étant le syndrome de Guillain Barré, qui contrairement aux idées reçues dans la population est plus fréquent après une infection grippale, qu'après la vaccination (29).

Par ailleurs, la vaccination pneumocoque est souvent à la charge des médecins spécialistes et pourrait peut-être bénéficier d'une meilleure adhésion par les patients. Effectivement un état des lieux sur les pratiques vaccinales des pneumologues français en Juin 2017, réalisé auprès

de 254 pneumologues par une enquête en ligne, constatait que la quasi-totalité des pneumologues déclaraient recommander systématiquement une vaccination grippale et pneumococcique à leur patient atteints de BPCO (30). Par ailleurs, parmi nos patients vaccinés pour la grippe, 92,1% l'étaient également pour le pneumocoque, alors que parmi les patients vaccinés pour le pneumocoque 76,6% l'étaient aussi pour la grippe, ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'une meilleure adhésion du vaccin pneumococcique par les patients.

### 4.3 Survie et Progression

Concernant l'efficacité du traitement, notre étude retrouve une meilleure réponse à l'immunothérapie : à 6 mois 47,2% des patients doublement vaccinés n'ont pas présenté de progression, contre 35,5% dans le groupe non vacciné avec une différence significative ( $p = 0,009$ ), de même en termes de survie 72,2% des patients doublement vaccinés étaient encore en vie à 6 mois contre seulement 48,4% dans le groupe non vacciné avec une différence significative ( $p = 0,039$ ). Ces résultats pourraient suggérer une éventuelle stimulation de la réponse immunitaire à l'immunothérapie par la vaccination. Cette notion n'est pas nouvelle et a déjà été évoquée par Bersanelli et al dans l'étude INVIDIa dont l'objectif principal était de déterminer l'efficacité de la vaccination grippale chez les patients sous immunothérapie (tous cancers confondus) (31).

Cette étude retrouvait une efficacité moindre du vaccin sous immunothérapie avec une incidence plus élevée de syndromes grippaux dans le groupe vacciné par rapport au groupe control non vacciné (24,1% contre 11,8%, OR 2.4, IC95% [1,23 – 4,59],  $p = 0,009$ ). Néanmoins les syndromes grippaux étaient peu sévères, avec un faible taux de complications, sans conséquence négative sur l'issue du traitement anti-tumoral des patients. Ces patients atteints de cancer pulmonaires sous immunothérapie ont par ailleurs une inefficacité clinique du vaccin grippal à nuancer, puisque pour eux la vaccination et / ou le développement d'un syndrome grippal entraînait une meilleure survie, ainsi qu'une meilleure réponse au traitement anti-tumoral. Ces résultats étaient également retrouvés en analyse multivariée.

Nos résultats semblent donc étayer cette hypothèse. L'explication proposée par les auteurs est que la stimulation de l'antigène induite par le vaccin ou par la grippe pourrait avoir un impact positif sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire au traitement par immunothérapie. Il y aurait un effet synergique entre la vaccination et le traitement par immunothérapie.

Cette étude comme la nôtre étant rétrospective, ces résultats sont à interpréter avec prudence et nécessiteraient d'être confirmés par une étude prospective avec un large effectif.

Contrairement à l'étude de Bersanelli et al, nous n'avons pas de données sur l'efficacité des vaccins grippe et pneumocoque chez les patients sous immunothérapie : la survenue d'une infection grippale ou d'un syndrome grippal ou d'une infection invasive ou non à pneumocoque n'a pas été recueillie. Dans l'étude de Läublie et al, sur l'effet de la vaccination grippale sur l'incidence des irAES chez des patients ayant un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, un dosage du titre d'anticorps post-vaccination a été réalisé et il n'était pas retrouvé de différence significative par rapport à un groupe contrôle sain.

#### 4.4 Critiques générales

Le point fort de notre étude est d'évaluer le retentissement de la double vaccination grippe et pneumocoque sur l'incidence des irAEs chez les patients sous immunothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire à un stade avancé, à notre connaissance aucune autre étude n'a évalué cet effet de la double vaccination, seul l'effet de la vaccination grippale a été étudié, ce qui est d'autant plus intéressant chez les patients suivis pour un cancer broncho-pulmonaire qui ont une forte morbi-mortalité liée à la grippe et aux infections à pneumocoque.

Notre étude comporte cependant de nombreuses limites, tout d'abord le caractère rétrospectif et le faible effectif de patients, ne permettant pas de généraliser les résultats, mais aussi comme cité précédemment, l'absence de données sur l'efficacité de la vaccination sur la survenue d'infections grippales ou à pneumocoque, ainsi que sur le titre anticorps développé après la vaccination.

Le suivi dans notre étude n'était que de 6 mois et certains irAEs ont pu se produire plus tardivement, néanmoins les données de la littérature suggèrent que la plupart des irAEs surviennent entre 3 et 6 mois rarement plus tard (21).

L'interprétation de nos résultats est également rendue difficile en raison du groupe non vacciné qui était constitué en partie de patients dont le statut vaccinal n'était pas connu et qui étaient peut-être vaccinés, toutefois nous avons également réalisé des analyses sur l'incidence des irAEs chez les patients au statut vaccinal connu, aucune différence significative ne ressortait en termes d'incidence d'irAEs : 20,0% pour le groupe vacciné et 50,0% dans le groupe non vacciné ( $p = 0,141$ ), avec une incidence dans l'ensemble de la population de 27,7% ce qui est compatible avec les données de la littérature sur l'incidence des irAEs.

## 5 CONCLUSION

En conclusion, l'incidence des irAEs ne semble pas majorée lorsque l'on vaccine pour la grippe et le pneumocoque les patients sous immunothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules avancé et il semblerait que la vaccination améliorerait la réponse à l'immunothérapie, toutefois ces résultats mériteraient d'être vérifiés par de plus larges études prospectives.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/28/2019\\_28\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/28/2019_28_1.html)
2. calendrier\_vaccinations\_2020-2.pdf.
3. 160871\_bulletin-grippe-s15-bilan.pdf.
4. Bilan annuel 2018 : Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques. Données du réseau Epibac et du CNR des pneumocoques (réseau CNRP-ORP). :21.
5. WER9408.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf>
6. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*. sept 2009;374(9693):893-902.
7. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. nov 2017;17(11):1133-61.
8. Cooksley CD, Avritscher EBC, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer*. 2005;104(3):618-28.
9. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Guleria R, Broor S, Gaur B, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review. *Respirology*. avr 2010;15(3):536-42.
10. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1 févr 2018 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008983.pub3>
11. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. *Recommandations*. :168.
12. Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Andrés M, Riera M, Espejo E, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect*. oct 2015;71(4):422-7.
13. Elodie Blanchard CJ. Guide Pratique de vaccination en Pneumologie.

14. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252-64.
15. CBNPC\_2019\_VDEF.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: [http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/wp-content/uploads/2019/03/CBNPC\\_2019\\_VDEF.pdf](http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/wp-content/uploads/2019/03/CBNPC_2019_VDEF.pdf)
16. Horn L, Mansfield AS, Szczerba 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.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
18. Charles J. Immunothérapie : la prise en charge des effets secondaires. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2016;8(5):399-403.
19. 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* [Internet]. 21 nov 2017 [cité 3 janv 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697162/>
20. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang S-C. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. nov 2017;119:1-12.
21. 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*. févr 2016;54:139-48.
22. 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*. avr 2017;69(4):687-99.
23. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.
24. 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* [Internet]. déc 2018 [cité 9 avr 2020];6(1). Disponible sur: <http://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-018-0353-7>
25. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, Muller M, Wallinga J, Gelderblom H, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti–programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. nov 2018;104:182-7.

26. Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2 janv 2020;70(2):193-9.
27. Awadalla M, Golden DLA, Mahmood SS, Alvi RM, Mercaldo ND, Hassan MZO, et al. Influenza vaccination and myocarditis among patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* [Internet]. déc 2019 [cité 9 août 2020];7(1). Disponible sur: <http://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-019-0535-y>
28. Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine.* juill 2015;33(31):3703-8.
29. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: The Epidemiologic Evidence. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2014;58(8):1149-55.
30. Roche N, Blanchard E, Piquet J, Piperno D, Pinet C, Stach B, et al. Enquête sur les attitudes vaccinales des pneumologues dans la BPCO. Focus sur la vaccination antipneumococcique. *Rev Mal Respir.* janv 2018;35:A198.
31. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignanò P, Fornarini G, Panni S, Mazzone F, et al. INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIa study. *Immunotherapy.* oct 2018;10(14):1229-39.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

***Conseil National de l'Ordre des Médecins, 05/01/2012***



# **EFFETS DE LA VACCINATION GRIPPE ET PNEUMOCOQUE SUR L'INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS SOUS IMMUNOTHERAPIE POUR UN CANCER BRONCHOPULMONAIRE A UN STADE AVANCÉ**

## **RESUME**

**Introduction :** Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire sont à risque de grippe grave et d'infections invasives à pneumocoque. Les données de la littérature concernant l'effet de la vaccination grippale sur l'incidence des irAEs (immune-related Adverse Events) sous immunothérapie sont contradictoires et il n'existe aucune donnée sur l'effet de la vaccination pneumococcique. Notre objectif est donc d'étudier l'effet de la vaccination grippe et pneumocoque sur l'incidence des irAES chez les patients sous immunothérapie pour un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé.

**Méthodes :** Les patients inclus ont débuté une immunothérapie entre Août 2018 et Avril 2019 au CHU de Bordeaux. Le statut vaccinal pour la grippe et le pneumocoque a été recueilli rétrospectivement, de même que la survenue d'irAEs dans les 6 mois, le grade de sévérité, le délai et le type d'irAEs. Les données de progression et de survie ont également été recueillies.

**Résultats :** Parmi les 80 patients inclus, 31 n'étaient pas vaccinés et 36 étaient vaccinés pour la grippe et le pneumocoque. L'incidence globale des irAEs étaient de 25,0%. Pour les patients doublement vaccinés elle était de 19,4% et de 29,0% pour les patients non vaccinés ( $p = 0,401$ ). La majorité des irAEs étaient peu sévères (88,0%) et précoces. A 6 mois, 64,5% des patients non vaccinés présentaient une progression contre 52,8% pour les patients vaccinés ( $p = 0,009$ ) et 51,6% des patients étaient décédés dans le groupe non vacciné contre 27,8% ( $p = 0,039$ ).

**Conclusion :** l'incidence des irAEs chez les patients sous immunothérapie pour un CBNPC avancé n'est pas majorée lorsque l'on vaccine les patients pour la grippe et le pneumocoque. La vaccination semble améliorer leur réponse à l'immunothérapie.

## **ABSTRACT**

**Introduction :** Patients with lung cancer are at risk of severe influenza and invasive pneumococcal infections. Literature data on the effect of influenza vaccination on the incidence of immune-related Adverse Events (irAEs) under immunotherapy are contradictory and there are no data on the effect of pneumococcal vaccination. Our objective is therefore to study the effect of influenza and pneumococcal vaccination on the incidence of irAEs in patients receiving immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Methods :** Patients included began immunotherapy between August 2018 and April 2019 at the Bordeaux University Hospital. Vaccination status for influenza and pneumococcus was collected retrospectively, as was the occurrence of irAEs within 6 months, grade of severity, time frame and type of irAEs. Progression and survival data were also collected.

**Results :** Of the 80 patients included, 31 were not vaccinated and 36 were vaccinated for influenza and pneumococcus. The overall incidence of irAEs was 25.0%. For double vaccinated patients it was 19.4% and 29.0% for unvaccinated patients ( $p = 0.401$ ). The majority of irAEs were mild (88.0%) and early. At 6 months, 64.5% of unvaccinated patients presented progression compared to 52.8% for vaccinated patients ( $p = 0.009$ ) and 51.6% of patients had died in the unvaccinated group compared to 27.8% ( $p = 0.039$ ).

**Conclusion :** the incidence of irAEs in patients receiving immunotherapy for advanced NSCLC is not increased when vaccinating patients for influenza and pneumococcus. Vaccination appears to improve their response to immunotherapy.

**MOTS CLES :** immunothérapie, cancer broncho-pulmonaire, vaccination grippale, vaccination pneumococcique, effets indésirables immunologiques

**DISCIPLINE :** Pneumologie

Service des maladies respiratoires, Hôpital du Haut-Lévêque, avenue Magellan. UFR de médecine