

Place de l'immunothérapie dans le traitement des cancers buccaux

Maïté Boussiron

▶ **To cite this version:**

Maïté Boussiron. Place de l'immunothérapie dans le traitement des cancers buccaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03474155

HAL Id: dumas-03474155
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03474155

Submitted on 10 Dec 2021

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

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2021 Thèse n°80

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par BOUSSIRON Maïté

Née le 20 Juin 1990 à L'Isle d'Espagnac

Le 26 Novembre 2021

PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS BUCCAUX

Sous la direction de : Jean Christophe FRICAIN

Membres du jury :

M. FRICAIN Jean Christophe	Professeur des Universités	Président et Directeur
Mme FENELON Mathilde	Maître de conférences des Universités	Rapporteur
Mme BRUNET Sylvie	Maître de conférences des Universités	Assesseur
M. SAMOT Johan	Maître de conférences des Universités	Assesseur

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ 01/12/21

Président	M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé	M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie	Mr DELBOS Yves	56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. CATROS Sylvain	57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales	M.SEDARAT Cyril	57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01

M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noëlle	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

AUTRES ENSEIGNANTS

M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01

ASSISTANTS

M.	William	AUMAILLEY	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bastien	BERCAULT	Chirurgie Orale	57-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Diane	DELADRIERE	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M	Quentin	DESPERIEZ	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laura	DONNET	Biologie Orale	57-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Laurie	FUCHS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Paul	GIRARDEAU	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mr	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
Mme	Jane	GOURGUES	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mr	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Mathilde	JACQUEMONT	Parodontologie	57-01
Mr	Aymeric	JOUBERT DU CELLIER	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mr	Jean-Baptiste	IRIBARREN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Antoine	LAFITTE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M,	Xavier	LAGARDE	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Mathilde	LEVRIER	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Chiara	PASCALI	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Fiorianne	VILLAT	Dentisterie restauratrice et endodontie	5801
M.	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

REMERCIEMENTS

A mon jury,
Merci professeur Fricain d'avoir accepté de me superviser pour ce travail. Merci également aux membres du jury pour votre présence, et pour votre lecture attentive de ma thèse.

A ma famille et mes amis,
Je remercie celles et ceux qui me sont chers pour votre soutien sans faille pendant mes années d'études. Vos attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.

A mes parents,
Merci pour votre soutien moral et matériel, et votre confiance indéfectible dans mes choix.

A ma sœur,
Charlène, merci pour tes précieux conseils ainsi que les longues heures passées au téléphone à me rebooster quand j'en avais besoin.

A ma tatie et mon tonton,
Merci de m'avoir hébergée et soutenue pendant mes études.

A mes amies Kelly, Fanny, Eloise,
Merci d'avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenue.

A mon ami Adrien
Merci pour tes conseils et ta réactivité sans faille quand j'avais des problèmes informatiques.

A mes copines de fac Justine et Stéphanie,
Merci pour les bons moments passés ensemble, et les plus durs traversés ensemble aussi.

A mes collègues Edouard, Aurore, Pascale et Sylvie,
Merci à vous qui faîtes que je suis autant épanouie dans mon nouveau métier.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES 7
LISTE DES TABLEAUX 7
LISTE DES ABREVIATIONS 7
INTRODUCTION 8
I. L'IMMUNOTHERAPIE 9
A. Le système immunitaire 9
1. Réponse immunitaire anti-tumorale 9
2. L'échappement au système immunitaire 9
B. L'immunothérapie 10
1. Immunothérapie passive 11
a) Administration de cytokines ou de chimiokines 11
b) Anticorps dirigés contre les antigènes associés aux tumeurs 11
c) Transfert cellulaire adoptif 11
d) Les inhibiteurs de points de contrôle 12
2. Immunothérapie active 13
a) Immunothérapie cellulaire 13
b) Vaccins thérapeutiques 13
C. Les enjeux de l'immunothérapie spécifique 14
II. L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS BUCCAUX 15
A. Méthode 16
1. Schéma d'étude 16
2. Stratégie de recherche 16
3. Sélection des études 16
4. Evaluation de la qualité des études 17
5. Extraction des données 17
B. Résultats 18
1. Stratégie de recherche 18
2. Détails des caractéristiques des études sélectionnées 20
a) Les populations étudiées 20
b) Les traitements prescrits 20
c) La survie 22
d) La réponse tumorale 25
e) Les effets indésirables, la qualité de vie 26
C. Discussion 28
1. Méthodologie des études 28

a) Critères de jugement 28
b) L'aveugle et la randomisation 28
c) Les dates et les lieux 29
d) Les biais 29
2. Analyse des résultats 30
CONCLUSION 34
ANNEXES 35
BIBLIOGRAPHIE 47

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires 13
FIGURE 2 : Diagramme de flux PRISMA 19

LISTE DES TABLEAUX

Annexe 1 : Evaluation de la qualité des études 35
Annexe 2 : Extraction des données 38
Annexe 3 : Echelle de statut de performance (ECOG) 45

LISTE DES ABREVIATIONS

NK :	Natural Killer
TAA :	Tumor Associated Antigen
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CAR-T :	Chimeric Antigen Receptor
TCR :	T-Cell Receptor
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
CTLA-4 :	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
PD-1 :	Programmed cell Death 1
PD-L1 :	Programmed cell Death – Ligand 1
EGFr :	Epidermal Growth Factor receptor
PRISMA :	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
IV :	Intraveineuse
CPS :	Score Positif Combiné
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
ECOG :	Eastern Cooperative Oncology Group
HPV :	Human PapillomaVirus
HR :	Hazard Ratio
ORR :	Objective Response Rate
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
R/M :	Récurrent/Métastatique
EORTC :	European Organization for Research and Treatment of Cancer
QLQ :	Quality of Life Questionary
EI :	Evénements indésirables

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. Malgré des progrès considérables et de nombreux succès thérapeutiques, la perception du cancer reste dominée par des images très sombres.

Les cancers de la tête et du cou sont classés au 7ème rang des cancers les plus fréquents dans le monde, comptant 890 000 nouveaux cas et 450 000 morts en 2018. (1) Les principaux sites de développement des cancers buccaux sont la face ventrale et latérale de la langue (40%), le plancher buccal (30%) et la lèvre inférieure.(2) Ils sont dans 90% des cas des carcinomes épidermoïdes. Ces tumeurs sont particulièrement lymphophiles et beaucoup de patients développent des adénopathies, ou des métastases, ainsi que des récidives de la tumeur primaire. (3)

Les deux principaux facteurs de risque de cancer buccal sont le tabac et l'alcool. Lorsque les deux sont associés, il existe un effet synergique. (2) La prévention primaire par détection de lésions à potentiel malin et des facteurs de risque est la méthode la plus efficace pour éviter la transformation maligne.(4) .

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les principales armes lorsque le stade de lésion à potentiel malin est dépassé.

Les traitements standards reposent sur la chirurgie seule ou la radiothérapie seule pour les formes localisées. La chirurgie minimalement invasive (transorale robotique et laser transoral), ainsi que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettent de préserver la fonction et l'esthétique. (5)(6) On a parfois recours à une chimiothérapie, mais elle est dans la plupart des cas associée à un autre traitement. On la retrouve souvent dans les formes métastatiques.

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou sont souvent diagnostiqués à un stade avancé. Malgré les avancées thérapeutiques et les combinaisons de traitement, le pronostic et la survie restent médiocres : 50% des patients présenteront une récidive locorégionale et 20% auront des métastases. Un traitement de rattrapage à visée curative est possible mais la survie moyenne est inférieure à un an. Face à ce constat, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires.

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue de la littérature sur l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement des cancers de la cavité buccale.

I. L'IMMUNOTHERAPIE

A. Le système immunitaire

1. Réponse immunitaire anti-tumorale

La capacité du système immunitaire à reconnaître et éradiquer les cellules tumorales est une hypothèse évoquée depuis le début du 20ème siècle. En 1909, Paul Ehrlich formule l'hypothèse que les défenses immunitaires permettent d'éviter la transformation de cellules néoplasiques en tumeurs. Cette idée est reprise par Lewis Thomas puis Sir Mac Farlane Burnet au cours des années 1960 et prend le nom d'immunosurveillance. Ils évoquent la présence de néo-antigènes sur la tumeur reconnus par le système immunitaire et entrainant une réaction de ce dernier. (7)

L'immunosurveillance fait intervenir deux types d'immunité :

- l'immunité innée ou naturelle qui est non spécifique, de mise en place rapide. Elle est assurée par les cellules NK (Natural Killer), les macrophages, les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules vont détruire de façon non spécifique les cellules tumorales.
- l'immunité adaptative ou acquise, caractérisée par un système de reconnaissance des molécules de l'environnement très spécifique et la génération d'une mémoire immunologique après son activation. Elle est assurée par les lymphocytes B et T et se développe contre les antigènes des tumeurs. La plupart des cellules tumorales expriment des antigènes spécifiques appelés Tumor Associated Antigen (TAA). Ainsi, les cellules de l'immunité innée présentent, grâce aux Complexes Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I, les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD8+ qui ont un rôle cytotoxique anti-tumoral. Ils reconnaissent et lysent la cellule tumorale. Les lymphocytes T CD4+ dit auxiliaires ou « helper » sont activés par des antigènes présentés par les molécules de CMH de classe II présentes à la surface des Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA). Les CD4+ peuvent dans certains cas avoir une action cytotoxique directe ou contribuent à l'activation des CD8+. (8)

2. L'échappement au système immunitaire

Bien qu'il existe naturellement une réponse immunitaire anti-tumorale, l'efficacité de cette réponse est limitée par l'hétérogénéité des cellules cancéreuses. Certaines cellules cancéreuses mettent en place des mécanismes qui vont leur permettre d'échapper à la surveillance du système immunitaire. Il s'agit des cellules tumorales les plus résistantes ou les moins immunogènes. Elles acquièrent ainsi

leurs propriétés malignes. On parle d'immunoédition. Ce processus se met en place selon trois phases distinctes : l'élimination, l'équilibre et l'échappement.
Lors de l'élimination, les cellules transformées sont reconnues et détruites par les cellules NK, CD4+, CD8+. L'immunité anti-tumorale contient, mais ne peut complètement éradiquer les cellules tumorales. Les cellules tumorales qui ont réussi à survivre entrent dans une phase d'équilibre. La phase d'échappement représente la troisième et dernière phase. La tumeur devient cliniquement détectable. (9)

Plusieurs mécanismes d'échappement tumoraux sont aujourd'hui décrits. Les cellules tumorales :

- cessent d'exprimer à leur surface les antigènes tumoraux, et le système immunitaire n'a plus moyen de les reconnaître
- peuvent déréguler les signaux de mort cellulaire et échapper à la lyse
- produisent des protéines qui vont avoir un effet immunosuppresseur et inactiver les défenses immunitaires. De façon plus précise, certaines molécules telles que B7-H1 (correspondant au récepteur PDL-1) exprimées à la surface des cellules tumorales vont délivrer un signal apoptotique dirigé contre les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ altérant la réponse immunitaire.
- ont la possibilité de modifier le microenvironnement tumoral. La sécrétion d'interleukine 2 est fortement diminuée (cytokine stimulant les lymphocytes T effecteurs) tandis que celle d'interleukine-10 est augmentée (cytokine inhibitrice). (8)

B. L'immunothérapie

L'immunothérapie ne remplace pas les traitements déjà en place mais vient compléter l'arsenal thérapeutique. Elle offre de nouvelles possibilités pour les patients présentant des cancers contre lesquels les traitements conventionnels ne sont pas suffisants. Pour le moment, l'immunothérapie spécifique est prescrite quasi exclusivement à des patients présentant des formes avancées de cancers ou ayant rechuté. (10)

Au lieu de s'attaquer aux cellules tumorales comme le font la chimiothérapie et la radiothérapie, l'idée est d'agir directement sur le système immunitaire d'un patient pour le rendre apte à détruire les cellules cancéreuses. Il existe différentes approches d'immunothérapie.

1. Immunothérapie passive

Le principe est d'avoir recours à des substances fabriquées en laboratoire pour agir à la manière de certaines parties du système immunitaire et ainsi attaquer les cellules spécifiques. (11)

a) Administration de cytokines ou de chimiokines

Ces molécules sont utilisées pour stimuler les défenses immunitaires lorsque la tumeur crée un microenvironnement immunosuppresseur. L'interleukine-2 et l'interferon alpha sont les deux molécules qui ont été soumises à des essais cliniques sur le mélanome et le cancer du rein. Elles agissent sur les lymphocytes T et les NK. Aucune étude clinique n'a évalué leur intérêt dans le cadre des cancers de la tête et du cou.

b) Anticorps dirigés contre les antigènes associés aux tumeurs

Leur utilisation est conditionnée par l'expression de l'antigène spécifique TAA par les cellules tumorales. Ils agissent sur l'angiogenèse tumorale en réduisant la progression tumorale ou en détruisant les cellules tumorales.

Trois mécanismes sont aujourd'hui décrits : il peut y avoir le blocage d'un facteur de croissance ou de son récepteur aboutissant à l'apoptose des cellules tumorales. Le deuxième mécanisme repose sur l'activation par les anticorps des protéines du complément. En dernier lieu, certaines cellules de l'immunité (monocytes, macrophages, NK) expriment un récepteur Fc sur lequel l'anticorps peut se fixer et favoriser la libération de molécules cytotoxiques provoquant la lyse des cellules tumorales reconnues grâce au site antigénique de l'anticorps présent à la surface des cellules cancéreuses.

c) Transfert cellulaire adoptif

Il consiste à transférer dans un hôte des cellules cultivées in vitro afin de lui faire bénéficier de ses fonctions immunitaires. Le transfert adoptif utilise des lymphocytes T CD8+ et CD4+. Les lymphocytes T infiltrant les tumeurs sont capables d'identifier les antigènes tumoraux. Cependant, il a été également montré que ces lymphocytes intra-tumoraux ne sont pas fonctionnels *in situ*, expliquant ainsi leur échec à contrecarrer la progression tumorale. Ceci est dû aux mécanismes d'échappements tumoraux vus précédemment. Le transfert de grandes quantités de lymphocytes T sélectionnés *in vitro* et fonctionnellement actifs peut permettre de contourner ces mécanismes de tolérance locale et même d'induire *in vivo* l'amplification de nouveaux lymphocytes T effecteurs antitumoraux.

Les dernières recherches ont permis de mettre en exergue une nouvelle stratégie visant à modifier génétiquement les lymphocytes T afin qu'ils expriment des néo-récepteurs antigéniques chimériques. Ces cellules appelées Chimeric Antigen Receptor (CAR-T) sont composées à la fois d'une structure

d'immunoglobuline et de signaux d'activation lymphocytaires. Il y a aujourd'hui peu d'études utilisant les lymphocytes CAR-T pour les cancers buccaux. (11)

d) Les inhibiteurs de points de contrôle

Les points de contrôle ou checkpoint sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires (notamment les lymphocytes T) afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune. Ils cherchent à éviter une réaction d'auto-immunité. Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs (qui renforcent l'activation) et des récepteurs co-inhibiteurs (qui diminuent l'activation). C'est l'équilibre entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs qui détermine l'activation lymphocytaire. Lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique (présenté par le CMH) grâce à son récepteur antigénique T-cell receptor (TCR), il ne pourra être activé que si les différents signaux envoyés par ses points de contrôles sont en faveur d'une activation. L'organisme met des « freins » pour empêcher les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, en particulier, d'attaquer ses propres tissus. En revanche, les cellules cancéreuses sont capables de détourner le système des checkpoints à leur avantage en surexprimant à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs pour échapper à l'activation lymphocytaire et passer inaperçus. (12)

Les deux checkpoints les plus étudiés sont le CTLA-4 et le PD-1.

- Anti CTLA-4

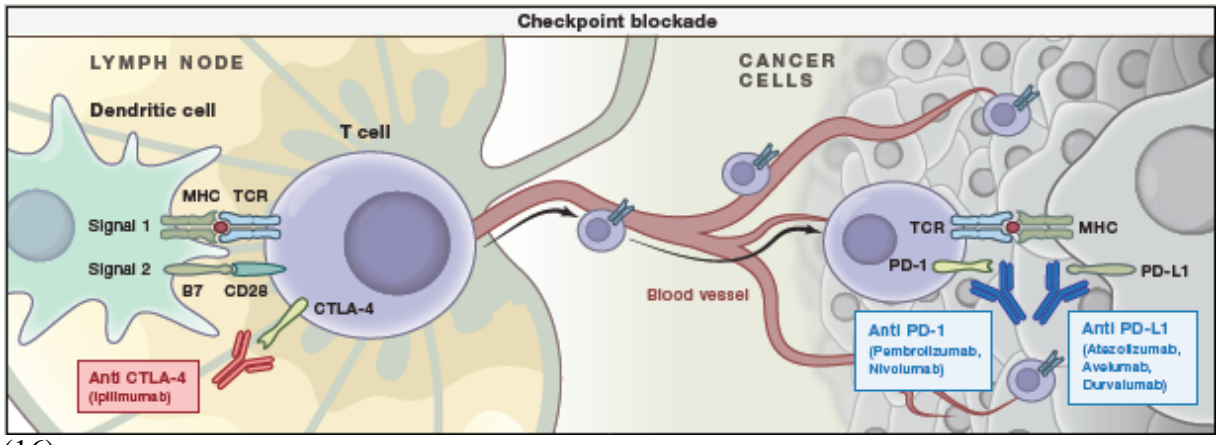
Parmi les molécules de costimulation présentes à la surface des lymphocytes T, la plus emblématique est CD28. Les ligands de CD28 sont B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) présents à la surface des CPA. Cette interaction permet l'activation lymphocytaire. CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) est une protéine présente à la surface des lymphocytes T également mais dont l'action est inhibitrice de l'activation lymphocytaire. Comme CD28, CTLA-4 fixe les ligands CD80 et CD86. L'affinité de l'interaction entre CTLA-4 et CD80 et CD86 étant supérieure à celle qui existe entre CD28 et CD80/CD86, elle exerce des fonctions inhibitrices de l'état d'activation des lymphocytes T. La neutralisation de CTLA-4 par un anticorps accroît l'activation T en privilégiant la survenue du signal de costimulation via CD28. (13)

- Anti PD-1 et PD-L1

L'interaction entre Programmed cell Death-1 (PD-1) et Programmed cell Death – Ligand1 (PD-L1) est un point de contrôle permettant de réguler l'activité des lymphocytes T lors de réaction inflammatoire. PD-1 est exprimée par les lymphocytes T mais aussi par les Natural Killer (NK) et les lymphocytes B. Ses deux ligands sont PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7-DC). La protéine PD-L1 est

exprimée par les macrophages mais peut rapidement être surexprimée dans certains tissus et notamment par les tumeurs. PD-L2 est exprimée par les macrophages et les cellules dendritiques. L'impact de la liaison PD-1/PD-L2 est aujourd'hui encore mal connu. (14)

La liaison de la protéine PD-L1 présente sur les cellules tumorales et les cellules présentatrices d'antigène, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T, entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant l'un ou l'autre (avec des anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.(15)



(16)

FIGURE 1 : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

2. Immunothérapie active

Le principe consiste à déterminer un antigène spécifique exprimé par la tumeur, puis de l'utiliser pour stimuler le système immunitaire, notamment les lymphocytes T naïfs CD4 et CD8. Pour cela, deux méthodes sont possibles.

a) Immunothérapie cellulaire

La première appelée immunothérapie cellulaire consiste à utiliser des cellules dendritiques (CPA) que l'on charge *ex vivo* avec l'antigène tumoral puis que l'on réinjecte dans l'organisme. Les dernières études réalisées ont été peu concluantes et nécessitent un lourd investissement humain et financier.

b) Vaccins thérapeutiques

La deuxième appelée vaccins thérapeutiques consiste à injecter directement des antigènes tumoraux seuls ou à l'aide d'un vecteur viral ou bactérien. Il s'agit d'une immunothérapie moléculaire et non plus cellulaire. La plupart des essais de phase 3 réalisés ont été négatifs. L'une des hypothèses pour expliquer ces échecs était que leur administration dans des cancers métastatiques avancés se heurtait

à l'immunosuppression parallèle au stade d'avancement de la maladie. Un vaccin a cependant fait ses preuves dans un essai de phase 3 chez des patients présentant une récidive biologique d'un cancer de la prostate (sans métastase). Trois ans après l'administration du vaccin, 33% des patients étaient encore en vie contre 15% des patients n'ayant pas reçu le vaccin. Les tumeurs des patients vaccinés étaient plus infiltrées de LT-CD8 que les patients non vaccinés. (17)

Peu d'antigènes ont été identifiés pour la mise en place d'une stratégie vaccinale dans le cadre des cancers des voies aérodigestives supérieures, mais le virus HPV exprime des antigènes E6 et E7 qui sont des cibles antigéniques de choix pour cette stratégie thérapeutique.

C. Les enjeux de l'immunothérapie spécifique

L'identification des patients atteints de cancers buccaux répondeurs à l'immunothérapie est un enjeu majeur. L'intérêt est d'éviter aux patients non répondeurs des traitements lourds et toxiques, inefficaces et provoquant de nombreux effets indésirables.

Parmi les biomarqueurs mis en évidence, on note :

- l'environnement tumoral : les études ont montré une meilleure réponse aux inhibiteurs de point de contrôle lorsque la tumeur exprime PD-L1.
- l'instabilité génétique et la charge mutationnelle : plus la tumeur présente de nouveaux antigènes et meilleure est la réponse aux traitements par immunothérapie, tout comme une charge mutationnelle élevée augmente le taux de survie chez les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle.

Le coût des immunothérapies spécifiques est un autre sujet d'inquiétude car il est susceptible de menacer l'accès aux soins. La sélection des patients répondeurs grâce aux biomarqueurs cités précédemment prend alors tout son sens afin de permettre à tous les patients d'obtenir le meilleur traitement. (15)

II. L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS BUCCAUX

La combinaison chimio-radiothérapie a été établie comme un traitement standard des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés non opérables. La forme la plus utilisée réside dans la combinaison de radiothérapie doublée d'une dose de charge de cisplatine (100mg/m3 toutes les trois semaines). Même si cette association augmente la survie comparativement à la radiothérapie seule, elle augmente aussi la toxicité. De plus, une partie des patients n'est pas éligible pour de grosses doses de cisplatine, notamment à cause de leur âge ou leur état de santé général. Une alternative à ce traitement a été établi, remplaçant la chimiothérapie par du Cetuximab (anti Epidermal Growth Factor Recpetor (EGFr)). Ce traitement réduit les effets indésirables avec une augmentation de la survie en comparaison à la radiothérapie seule. (1)

Cependant ces deux traitements standards sont associés à un taux d'échec important chez les patients avec des tumeurs avancées, nécessitant de nouvelles approches afin d'augmenter l'efficacité et de réduire la toxicité.

Les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1 ainsi que CTLA-4 sont apparus comme des options valables pour certains patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

A. Méthode

1. Schéma d'étude

Le schéma de l'étude qui nous a permis d'évaluer la place de l'immunothérapie dans le traitement des cancers buccaux était une revue de la littérature. Cette revue a été réalisée selon les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). (18)

2. Stratégie de recherche

Deux bases de données ont été interrogées pour réaliser la recherche documentaire : Pubmed et Cochrane Database.

La recherche sur Pubmed a été effectuée le 4 décembre 2020 en utilisant l'équation suivante : ("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh]) AND ("Immunotherapy"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]). Les filtres ajoutés étaient : études de 2015 à 2020, randomized controlled trial.

La recherche sur Cochrane Database datait également du 4 décembre 2020. L'équation était : « squamous cell carcinoma of head and neck » AND « antibodies monoclonal or immunotherapy », utilisant les descripteurs du MeSH et uniquement ces termes (sans arborescence). Les filtres et critères d'inclusion étaient identiques à la recherche Pubmed.

3. Sélection des études

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Essais cliniques randomisés de phase II et III
- Articles français ou anglais
- Publiés après 2015
- Immunothérapie seulement
- Localisation anatomique : tête et cou

- Objectif clair et précis

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Essais cliniques en cours
- Thérapies ciblées
- Autre localisation anatomique
- Essais cliniques de phase I

Les doublons ont d'abord été éliminés, puis les articles ont été sélectionnés à partir du titre et du résumé. D'autres articles ont ensuite été éliminés après lecture du contenu. Un diagramme de flux PRISMA a été réalisé.

4. Evaluation de la qualité des études

Afin de vérifier la qualité des études, la « Cochrane Risk of Bias Tool » a été utilisée. (19) Les critères évalués étaient :

- le biais de sélection. L'étude doit être randomisée, c'est à dire que les groupes étudiés doivent être comparables. Pour cela les sujets d'un échantillon doivent être répartis au hasard. De plus la randomisation des sujets doit être dissimulée pour respecter le secret d'attribution.
- Le biais de performance. Il ne doit pas y avoir de différence entre le groupe intervention et le groupe contrôle, ni de différence entre les sujets d'un échantillon. Il y a aussi biais de performance lorsque l'insu des participants et des soignants n'est pas respecté. L'essai clinique doit être réalisé en double aveugle afin que ni le patient, ni l'investigateur ne soit au courant du traitement administré.
- Le biais de migration. Il survient lorsque les données des critères de jugement sont incomplètes (par exemple, lors de sorties d'étude ou de perdus de vue).
- Le biais de notification. La mention sélective des critères de jugement biaise les résultats de l'étude. Il s'agit de biais de publication, de citation, etc.

5. Extraction des données

Les articles ont été étudiés et les données répertoriées dans un tableau standardisé. Ont été classées les données suivantes : titre et DOI, type d'essai et nombre de patients inclus, critères

d'inclusion, critères d'exclusion, intervention test et intervention contrôle, critère de jugement principal, critères de jugement secondaires, résultats.

B. Résultats

1. Stratégie de recherche

La recherche électronique a permis de présélectionner 55 articles. Les doublons ont été exclus. 7 articles étaient identiques entre les deux bases de données. La recherche Cochrane n'a alors pas apporté d'articles supplémentaires par rapport à Pubmed. 35 articles ont été exclus après lecture du titre et du résumé car il s'agissait d'essais cliniques de phase 1 ainsi que de localisations anatomiques autres que buccales. Après lecture du texte intégral, 6 articles ont été éliminés : un article a été éliminé car l'accès au contenu intégral du texte était impossible, trois essais étaient en cours donc sans résultat, un article traitait uniquement les données d'innocuité et ne répondait pas à l'objectif de la recherche et un article n'apportait pas plus de résultats (articles sur le même essai clinique, Nivolumab). 7 articles ont été inclus dans cette revue de la littérature.

PRISMA 2009 Flow Diagram

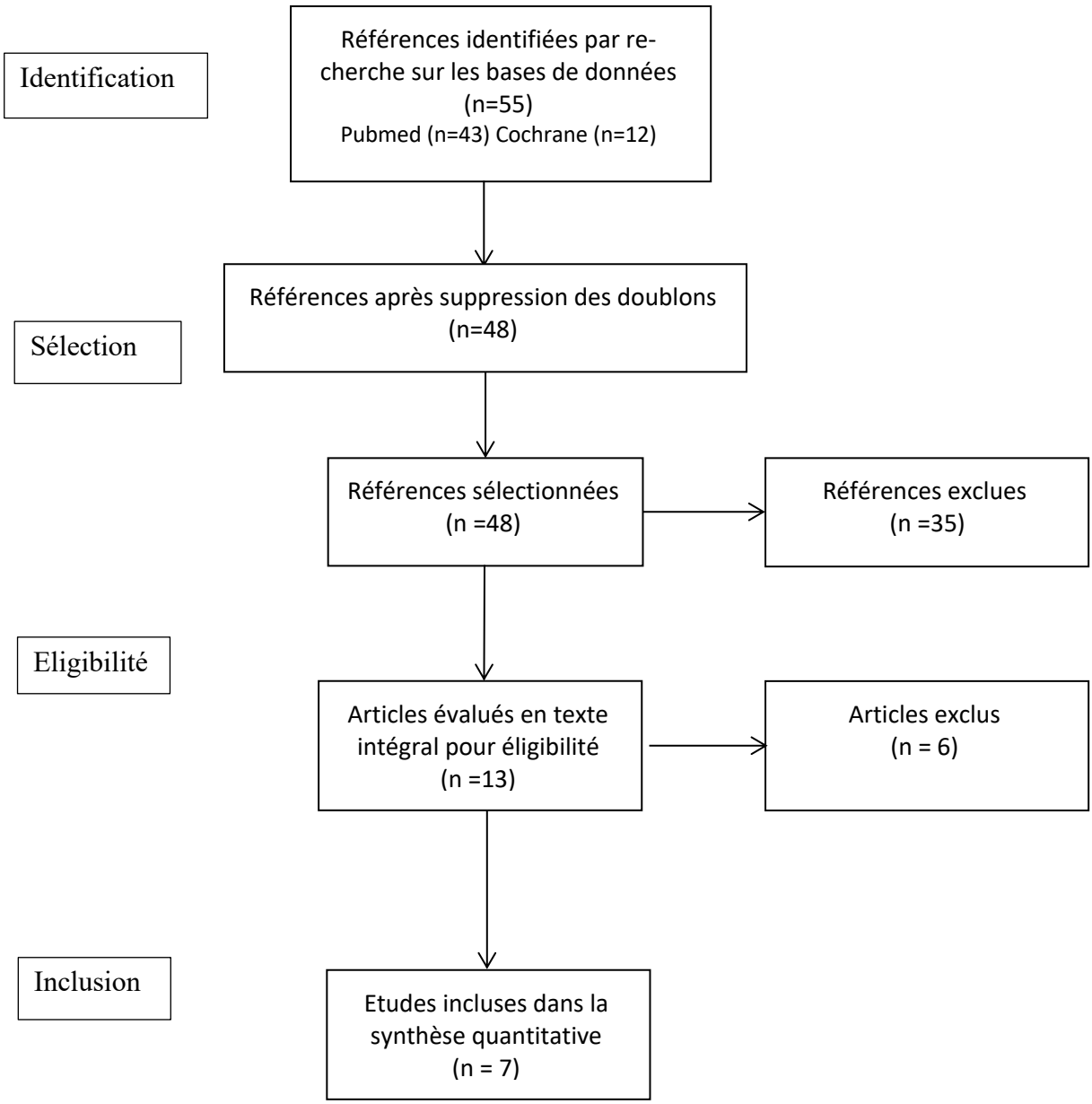


FIGURE 2 : Diagramme de flux PRISMA

2. Détails des caractéristiques des études sélectionnées

a) Les populations étudiées

L'essai clinique Checkmate 141 est un essai international étudiant 361 patients venant de 15 pays d'Amérique du Nord, Asie, Europe et Amérique du Sud. L'essai clinique Keynote 040 a été réalisé dans 20 pays et a réuni 495 patients et l'essai clinique Keynote 048 comptait 1228 participants de 37 pays. L'essai clinique Eagle comptabilisait 736 patients. L'essai de phase 2 étudiant l'ipilimumab incluait 30 patients.

Les critères d'éligibilité présents pour chaque étude étaient les suivants :

- Confirmation histologique ou cytologique de carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- Âge > 18 ans
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1

Dans l'essai Checkmate 141 et Eagle, les patients avaient un carcinome progressant dans les 6 mois suivant un traitement standard par chimiothérapie à base de platine. Dans l'essai Keynote 040, les patients avaient une progression ou une récurrence dans les 3 à 6 mois après thérapie standard. Le délai de récidive n'était pas précisé dans les autres essais.

Les patients présentant une maladie auto-immune, un VIH, une hépatite B ou C, des métastases ou ayant reçu un traitement par immunothérapie ont été exclus.

b) Les traitements prescrits

L'essai Checkmate 141 étudiait le Nivolumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti PD-1. Le protocole était le suivant :

- Nivolumab 3mg/kg IV toutes les deux semaines pour 240 patients
- au choix de l'investigateur : methotrexate (40-60mg/m2 de surface corporelle), docetaxel (30-40mg/m2), ou cetuximab (250mg/m2 après une dose de charge de 400mg/m2) en intraveineuse toutes les semaines, pour 120 patients

Les essais Keynote 040 et Keynote 048 étudiaient le Pembrolizumab, anticorps anti PD-1 également.

L'essai clinique de phase 3 Keynote 040 avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du Pembrolizumab par rapport au Methotrexate, Docetaxel ou Cetuximab.
Le protocole était le suivant :
Pembrolizumab 200mg toutes les trois semaines en intraveineuse (IV)
ou Methotrexate 40mg/m2 une fois par semaine IV
ou Docetaxel 75mg/m2 toutes les trois semaines IV
ou Cetuximab 250mg/m2 par semaine IV après une dose de charge à 400mg/m2
La durée maximale du Pembrolizumab était de 24 mois, en fonction de la toxicité, de la progression de la maladie ou du refus de consentement. Les patients stables cliniquement et avec une progression radiologique pouvaient continuer l'essai jusqu'à confirmation par scanner de la progression au moins 4 semaines après.

L'essai clinique Keynote 048 cherchait à déterminer si le Pembrolizumab seul ou en combinaison avec une chimiothérapie améliore la survie globale par rapport au Cetuximab couplé à la chimiothérapie. 300 patients ont reçu du Pembrolizumab seul (groupe 1), 276 patients ont reçu du Pembrolizumab + chimiothérapie (groupe 2), 287 patients ont reçu du Cetuximab + chimiothérapie (groupe 3). Le Carboplatine a été choisi comme chimiothérapie pour 57% des patients des groupes 2 et 3.
La procédure était la suivante :
Pour le groupe recevant du Pembrolizumab (avec ou sans chimiothérapie), il a été administré 200mg toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable ou décision d'arrêt du participant, ou sur 35 cycles, selon ce qui arrivait en premier.
Pour le Cetuximab, les participants ont reçu 400mg/m2 en dose de charge, puis 250mg/m2 par semaine jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable, ou décision d'arrêt.
Lors d'association avec la chimiothérapie, les participants ont reçu du Carboplatin (5mg/m2) ou Cisplatin (100mg/m2) et 5-fluorouracil (1000mg/m2 par jour sur 4j) toutes les trois semaines pendant 6 cycles.
Tous les traitements ont été administrés par voie intraveineuse. Les patients qui ont reçu un traitement complet, au moins sur 24 semaines, incluant deux doses après la réponse complète ont pu arrêter le traitement par Pembrolizumab. Les patients stables sans progression clinique ont pu continuer le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée par l'imagerie.

L'étude Eagle évaluait l'intérêt de la combinaison d'un anti PD-L1 et d'un anti CTLA-4, le Tremelimumab. Le Durvalumab a montré des résultats encourageants concernant le taux de

réponse et la durée de réponse avec une sécurité satisfaisante pour les patients. L'hypothèse était de combiner deux immunothérapies afin de potentialiser l'effet et obtenir un effet synergique.
Le dernier essai étudié comparait le Nivolumab administré avant tout traitement seul ou en combinaison avec l'Ipilimumab. Ce traitement précoce s'étendait sur 2 à 3 semaines (similaire au temps entre l'évaluation et la chirurgie) et l'Ipilimumab s'administrait en une dose afin de minimiser les risques associés à ce traitement. Les patients sous Nivolumab recevaient deux doses à la semaine 1 et 3, ceux qui étaient aussi sous Ipilimumab recevaient le traitement la semaine 1. L'Ipilimumab est un anti CTLA-4.

c) La survie

Le critère de jugement principal de toutes les études était la survie globale. Elle est définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès. La survie sans progression faisait partie des critères de jugement secondaires.

La survie globale était de 7,5 mois avec le Nivolumab (95% intervalle de confiance 5,5-9,1) contre 5,1 mois avec les autres traitements (Methotrexate 4,6 mois, Docetaxel 5,8 mois, Cetuximab 4,1 mois). Le taux de survie global estimé à 1 an était plus de deux fois supérieur pour le Nivolumab que pour les autres traitements (36% vs 16,6%). A 2 ans, il était de 16,9% vs 6%, soit près du triple.

La survie globale médiane était de 8,4 mois avec le Pembrolizumab seul dans l'essai Keynote 040 et 6,9 mois avec le traitement standard. La population estimée en vie à 12 mois était de 37% pour le groupe 1 et 26,5% pour le groupe 2.

Le Pembrolizumab associé à la chimiothérapie augmente la survie globale médiane chez les patients exprimant PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) >1 et >20 par rapport au Cetuximab associé à la chimiothérapie. La survie médiane globale de l'association Pembrolizumab + chimiothérapie était de de 14,7 mois (groupe 2) contre 11 mois pour le groupe 3 chez les patients CPS > 20. Pour les patients CPS > 1, la survie médiane globale était de 13,6 mois vs 10,4 mois. La survie globale à un an était de 49% pour le Pembrolizumab seul et de 44% pour le Cetuximab + chimiothérapie. La survie globale à un an était de 53% pour l'association Pembrolizumab + chimiothérapie. Ces chiffres étaient augmentés pour les patients exprimant PD-L1 avec un CPS > 1 (55%) et > 20 (57%).

La survie médiane globale du Durvalumab évaluée dans l'essai Eagle était de 37% à un an contre 30,5% pour le traitement standard. Elle était de 30,4% pour l'association Durvalumab/Tremelimumab. Pour les patients exprimant PD-L1>25%, la survie globale médiane était de 9,8 mois, 4,8 mois et 9 mois respectivement. Pour les patients PD-L1<25%, la survie globale médiane était de 7,6, 7,8 et 8 mois.

La survie globale des patients inclus dans l'essai clinique administrant du Nivolumab et de l'Ipilimumab en traitement néoadjuvant était de 89% et la survie à un an sans progression de 85%.

Les résultats ont été synthétisés dans le tableau suivant :

	Survie médiane globale			**Taux de survie à 1 an**			
Checkmate 141	Nivolumab		Chimiothérapie	Nivolumab		Chimiothérapie	
	7,5 mois		5,1 mois	36%		16,6%	
Keynote 040	Pembrolizumab		Chimiothérapie	Pembrolizumab		Chimiothérapie	
	8,4 mois		6,9 mois	37%		26,5%	
Keynote 048	Pemb+chimio (CPS>20)	Pemb+chimio (CPS>1)	Chimio + Cetuximab	Pemb +chimio (CPS>20)	Pemb +chimio (CPS>1)	Pemb seul	Chimio + Cetuximab
	14,7 mois	13,6 mois	11 mois	57%	55%	53%	44%
Eagle	Durvalumab	Chimiothérapie	Durvalumab + Tremelimumab	Durvalumab	Chimiothérapie	Durvalumab + Tremelimumab	
	PD/L1>25% : 9,8 mois	PD/L1>25% : 4,8 mois	PD/L1>25% : 9 mois	37%	30,5%	30,4%	
	PD/L1<25% : 7,6 mois	PD/L1<25% : 7,8 mois	PD/L1<25% : 8 mois				

Dans l'ensemble des essais, la survie sans progression est peu améliorée par les traitements.
La survie médiane sans progression de la maladie est de 2 mois avec le Nivolumab contre 2,3 mois avec le traitement standard. Le taux de survie sans progression à 6 mois est de 19,7% avec

le Nivolumab contre 9,9% avec le traitement standard.

Avec 442 décès ou progression de la maladie dans la population totale (88% du groupe 1 et 90% du groupe 2), il n'y avait pas de différence dans la survie sans progression entre le Pembrolizumab et la chimiothérapie. La survie sans progression médiane était de 2,1 et 2,3 mois.

La survie sans progression de la population PD-L1≥ 1 est similaire à celle de la population globale, mais plus importante avec le pembrolizumab chez les patients PD-L1≥ 50%. La survie sans progression apparaît plus courte chez les patients sous pembrolizumab lorsque PD-L1<1 ou >50%.

Dans l'essai clinique Keynote 048, le pembrolizumab seul ou avec chimiothérapie n'augmente pas la survie sans progression de la maladie par rapport au traitement par Cetuximab et chimiothérapie chez les patients PD-L1 CPS>20. Dans la population totale, la survie sans progression à 6 mois était plus importante pour les patients traités par Pembrolizumab seul que ceux traités par Cetuximab et chimiothérapie. Cet écart s'est réduit à 12 mois avec parfois un taux similaire ou supérieur. Pour les patients sous pembrolizumab et chimiothérapie, la survie sans progression à 6 mois était similaire au groupe sous Cetuximab mais meilleur à 12 mois.

Il n'y avait pas non plus de différence significative dans la survie sans progression entre les traitements dans l'essai Eagle. La survie sans progression était de 2,1 mois avec le Durvalumab, 2 mois avec la chimiothérapie et 3,7 mois avec l'association Durvalumab/Tremelimumab.

Les résultats ont été synthétisés dans le tableau suivant :

		Survie sans progression	**Taux de survie à 6 mois**
Checkmate 141	Nivolumab Chimio	2 mois 2,3 mois	19,7% 9,9%
Keynote 040	Pembro Chimio	2,1 mois 2,3 mois Si PD/L1>50%, Pemb>chimio	Pas de donnée
Keynote 048	Pembro +/- chimio Cetux+chimio	Pas de différence	Pembro > Cetuximab+chimio Pembro+chimio = Cetuximab + chimio
Eagle	Durvalumab Chimio Durva/Treme	2,1 mois 2 mois 3,7 mois	Pas de donnée

d) *La réponse tumorale*

La réponse tumorale du Nivolumab était évaluée toutes les 6 semaines à partir de la 9ème semaine, jusqu'à progression ou arrêt du traitement, selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Une réponse objective a été constatée chez 13,3% de la population sous Nivolumab contre 5,8% de la population sous traitement standard. 7 patients étaient en rémission complète au bout de deux ans (évaluation sur 37 patients restants).

La réponse au Pembrolizumab était de 14,6% contre 10,1% des patients sous chimiothérapie dans l'essai Keynote 040. Parmi les 26 patients du groupe 1 et les 18 patients du groupe 2 qui ont eu une réponse confirmée, le temps médian de la réponse était de 4,5 mois et 2,2 mois. La durée médiane de réponse était de 18,4 mois et 5 mois. La proportion de patients sous Pembrolizumab ayant une réponse objective au traitement était plus importante chez les patients exprimant PD-L1 que chez les autres patients.

Dans l'essai Keynote 048, 17% des patients sous Pembrolizumab et 36% des patients sous Cetuximab et chimiothérapie avaient une réponse objective. La durée médiane de réponse était de 22,6 mois et 4,5 mois respectivement. Les patients sous Pembrolizumab et chimiothérapie avaient une réponse objective dans 36% des cas, tout comme ceux sous chimiothérapie et Cetuximab. La durée médiane de réponse était de 6,7 mois contre 4,3 mois. L'expression de PD-L1 avait une influence sur la réponse objective et la durée médiane de réponse. La réponse au Pembrolizumab était légèrement augmentée tandis que la réponse au Cetuximab était stable. Cela avait cependant peu d'effet sur la durée médiane de réponse.

Dans l'essai Eagle, la réponse objective était de 17,9% avec le Durvalumab, 18,2% avec la chimiothérapie et 17,3% avec l'association Durvalumab/Tremelimumab pour les différents traitements, avec une réponse complète uniquement pour l'immunothérapie (6 patients dans chaque groupe d'immunothérapie). La durée médiane de réponse était plus longue avec le Durvalumab et Durvalumab / Tremelimumab (12,9 mois, 7,4, 3,7).

Dans l'essai de phase 2, la réponse tumorale volumétrique était de 50% des patients sous Nivolumab et 53% des patients sous Nivolumab + Ipilimumab en traitement néoadjuvant. La réponse objective selon les critères RECIST était respectivement de 13% et 38%. Sur 29 patients, 11 n'avaient pas de réduction tumorale mais parmis eux, 8 étaient stables. Un patient du groupe sous Nivolumab et 3 patients du groupe sous Nivolumab + Ipilimumab ont eu une réponse complète ou > 90%

Les résultats ont été synthétisés dans le tableau suivant :

		Réponse objective	Durée médiane de la réponse
Checkmate 141	Nivolumab Chimio	13,3% 5,8%	9,7 mois 4 mois
Keynote 040	Pembro Chimio	14,6% 10,1%	18,4 mois 5 mois
Keynote 048	Pembro Pembro/chimio Cetux+ chimio	17% 36% 36%	22,6 mois 6,7 mois 4,5 mois
Eagle	Durvalumab Chimio Durva/Tremeli	17,9% 18,2% 17,3%	12,9 mois 7,4 mois 3,7 mois

e) Les effets indésirables, la qualité de vie

L'étude Checkmate 141 a montré que le Nivolumab stabilise les symptômes et la fonction alors que les traitements standards entrainent une détérioration cliniquement significative. Le Nivolumab retarde le processus de détérioration de la qualité de vie des patients atteint de carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant. L'ECOG des patients en ITT était de 0 pour 20,4% et ≥ 1 pour 79,2%. Après deux ans, 27% des patients avaient un ECOG à 0 contre 73% ≥ 1.

Des effets indésirables sont survenus chez 58,9% des patients sous Nivolumab et 77,5% des patients sous traitement standard. Les effets indésirables majeurs qui ont conduit à l'arrêt du Nivolumab entre un et deux ans étaient les suivants : néphrite, pneumonie, atteinte cardiaque chronique, fatigue, perte de poids, diabète incontrôlable. Les effets indésirables de grade 3 et 4 liés aux traitements sont plus nombreux avec les traitements standards qu'avec le Nivolumab (35,1 vs 13,1%). Les grades 3 et 4 arrivent surtout lors des 6 premiers mois (19,5% dans les 6 premiers mois, 2,5% entre 6 et 12 mois et 1,7% après 12 mois). Une plus grande proportion de patients a arrêté le traitement à cause d'effets indésirables dans le groupe des traitements standards (9% contre 4,2 pour le Nivolumab).

Dans l'essai clinique Keynote 040, les effets indésirables ont eu lieu chez 63% des patients sous Pembrolizumab et 84% des patients sous traitement standard. Ces effets indésirables étaient de grade 3 à 5 pour 13% et 36% des patients et ont entrainé l'arrêt du traitement chez 6% et 5% des patients. L'incidence était similaire quelque soit l'expression de PD-L1. 4 patients traités par Pembrolizumab et 2 traités par traitement standard sont décédés à cause des effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hypothyroïdie avec le Pembrolizumab (13%) et la fatigue pour les autres traitements (18%). 29% des patients en ITT sous Pembrolizumab avaient un ECOG à 0. Après traitement, 24% avaient un ECOG à 0. Dans le groupe sous chimiothérapie, l'ECOG à 0 est passé de 27% à 25%.

Dans l'étude Keynote 048, les effets indésirables sont survenus chez 71% des patients du groupe 1 (Pembrolizumab seul), chez 26% du groupe 2 (Pembrolizumab + chimiothérapie) et 24% du groupe 3 (Cetuximab + chimiothérapie). Les effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 55% du groupe 1, chez 85% du groupe 2 et 83% du groupe 3. Ces effets indésirables ont été attribués au traitement dans 17% des cas pour le groupe 1, 72% des cas du groupe 2 et 69% des cas du groupe 3. Cela a conduit à l'arrêt du traitement dans 12% des cas pour le groupe 1, 33% des cas du groupe 2 et 28% des cas du groupe 3.

Les effets indésirables sont apparus chez 57,4% des patients sous Durvalumab, 61% des patients sous Durvalumab et Tremelimumab et 82,1% des patients sous chimiothérapie. Les effets de grade 3 ou plus sont apparus chez 10,1%, 16,3%, 24,2% des patients respectivement de chaque groupe. 9 patients sous Durvalumab (3,8%), 10 sous Durvalumab + Tremelimumab (4,1%) et 10 sous chimiothérapie (4,2%) ont arrêté le traitement à cause de la toxicité du traitement.

Dans l'essai de phase 2 associant le Nivolumab et l'Ipilimumab, des effets secondaires sont apparus chez 21 participants (72%). Il n'y a pas eu de différence significative concernant le temps de survenue des effets secondaires entre les deux groupes. Le temps médian était de 7,5 jours suivant la chirurgie dans le groupe sous Nivolumab et 7 jours dans le groupe sous Nivolumab et Ipilimumab. Les effets toxiques d'origine immunitaire de grade 3 et 4 sont survenus 26 jours après la chirurgie et 3 jours après respectivement. Il s'agissait de colites et pneumopathies de grade 3 pour le groupe N+I et un diabète avec acidocétose de grade 4 pour le groupe sous Nivolumab. Un patient est décédé suite à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) après la chirurgie.

Les résultats ont été synthétisés dans le tableau suivant :

		Apparition d'EI	EI ≥ grade 3	Arrêt du traitement
Checkmate 141	Nivolumab	58,9%	13,1%	4,2%
	Chimiothérapie	77,5%	35,1%	9%
Keynote 040	Pembrolizumab	63%	13%	6%
	Chimiothérapie	84%	36%	5%
Keynote 048	Pembrolizumab	31%	55%	12%
	Pemb + chimio	26%	85%	33%
	Cetux + chimio	24%	83%	28%
Eagle	Durvalumab	57,4%	10,1%	3,8%
	Durva/Treme-lim	61%	16,3%	4,1%
	Chimiothérapie	82,1%	24,2%	4,2%

C. Discussion

1. Méthodologie des études

La qualité méthodologique des études a été évaluée à partir des critères suivants :

- Critères de jugement
- L'aveugle et la randomisation
- Les dates et les lieux
- Les biais

a) Critères de jugement

Les critères de jugements principaux et secondaires ont été annoncés dans toutes les études. Dans la plupart des études, le critère de jugement principal était la survie globale. Dans l'essai clinique KEYNOTE 048, il s'agissait de la survie globale et de la survie sans progression. Dans l'essai de phase 2 sur la thérapie néoadjuvante Nivolumab et Ipilimumab, les critères de jugements principaux étaient l'innocuité et la réponse volumétrique.

b) L'aveugle et la randomisation

Tous les essais étudiés ont été randomisés. Aucun essai clinique ne s'est déroulé en aveugle.

Cependant l'essai EAGLE et l'essai de phase 2 n'ont pas précisé si la randomisation avait été faite à l'aveugle. Dans la plupart des études, la randomisation a été faite par un générateur de listes aléatoires informatisé et hébergé de manière centralisée. L'assignation a été faite grâce à un système vocal interactif et un système de réponse Web intégré.
La randomisation a été stratifiée dans les essais KEYNOTE 040 et KEYNOTE 048 pour limiter le risque de biais de confusion. Les éléments pris en compte étaient le score de performance ECOG, le profil Human Papillomavirus (HPV) et PD-L1. Il en est de même pour l'étude EAGLE mais les critères étaient le profil HPV, PD-L1 et le statut de fumeur.

c) Les dates et les lieux

L'assignation des 361 participants à l'essai clinique sur le Nivolumab a été faite entre le 29 Mai 2014 et le 31 Juillet 2015 sur 66 sites dans 15 pays d'Amérique du Nord, Asie, Europe et Amérique du Sud.
Entre le 24 Décembre 2014 et le 13 Mai 2016, 495 patients ont été répartis au hasard pour l'essai KEYNOTE 040 dans 97 sites de 20 pays.
L'essai clinique KEYNOTE 048 a enrôlé 882 participants du 20 Avril 2015 au 17 Janvier 2017 répartis dans 200 centres médicaux de 37 pays.
L'étude EAGLE a recruté 736 patients dans 156 sites du 5 Novembre 2015 au 21 Juillet 2017 avec une interruption du 21 Septembre 2016 au 01 Décembre 2016. Le recrutement a été volontairement suspendu en raison d'accidents hémorragiques mais les investigations n'ont pas montré de lien de causalité entre le traitement de l'étude et les hémorragies. Le comité de surveillance des données (IDMC) a donc autorisé la poursuite de l'étude.
L'essai de phase 2 sur les traitements néoadjuvants a enrôlé 29 participants sur un seul site entre 2016 et 2019.

d) Les biais

L'étude des biais nous permet de déterminer le niveau de preuve et la pertinence des essais cliniques.

Le biais de performance est le plus important puisqu'aucune étude n'a respecté l'insu des participants et des investigateurs. De plus, dans l'essai KEYNOTE 048, le manque d'accès par certains pays aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 en deuxième ligne a biaisé l'étude. Il y avait également un manque de puissance statistique à comparer le Pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie. Dans l'essai clinique EAGLE, il y avait plus de patients ayant un ECOG à 0 dans le groupe de patients traités par chimiothérapie, ce qui constitue un biais.

Le biais de sélection est plutôt faible car les critères d'inclusion et d'exclusion des participants sont stricts, et la randomisation a été respectée dans toutes les études. Les études ayant un faible nombre de participants sont plus à risque d'être biaisées, c'est le cas de l'étude de phase 2 évaluant l'association de Nivolumab et Ipilimumab comme traitement néoadjuvant.

Le biais de migration est faible puisque les données des critères de jugement ont été bien renseignées dans l'ensemble des études. L'étude sur le Nivolumab évaluant les résultats sur la qualité de vie rapportée par les patients peut être biaisée car les résultats sont subjectifs, il y a eu des perdus de vue ou des arrêts de réponse au questionnaire des patients les plus touchés par la maladie. L'étude de phase 2 est biaisée par la courte période d'évaluation et l'absence de critère de jugement valide pour établir une réponse clinique significative.

2. Analyse des résultats

Le Nivolumab augmente la survie par rapport aux thérapies standards. Il est en plus associé à moins d'effets indésirables graves et permet de maintenir une qualité de vie correcte. La prise de Nivolumab sur le long court (supérieure à 2 ans) a continué à apporter un bénéfice aux patients. Les effets indésirables plus présents lors du suivi sur deux ans étaient dus au fait que les patients ont eu plus de temps pour éprouver des effets indésirables. Il est établi que le Nivolumab est une option thérapeutique pour les patients ayant des récidives et métastases de carcinome épidermoïde de la tête et du cou après chimiothérapie.

Le Pembrolizumab augmente la survie globale par rapport aux traitements standards de chimiothérapie chez les patients ayant des métastases ou récidives de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Le bénéfice du Pembrolizumab est supérieur chez les patients exprimant PD-L1. Le Pembrolizumab donne moins d'effets secondaires que les traitements standards. Cette étude montre des similitudes mais aussi des différences avec l'essai clinique Checkmate 141 qui étudie le Nivolumab. Le Nivolumab a montré sa supériorité sur la survie globale face aux chimiothérapies classiques. Comme pour l'essai Keynote 040, les chimiothérapies utilisées étaient le Methotrexate, le Cetuximab et le Docetaxel. Mais la posologie du Docetaxel était différente : 30-40 mg/m2 par semaine pour l'essai Checkmate 141 et 75 mg/m2 toutes les trois semaines pour Keynote 040. Cette différence est à relever car il s'avère que les données sur les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, de cancer du poumon non à petites

cellules, et les cancers de la prostate suggèrent que des petites doses hebdomadaires sont moins efficaces que de grosses doses toutes les trois semaines.
Même si cela n'a pas été étudié dans les études, on note que la différence d'efficacité entre le Pembrolizumab et le Docetaxel est moindre que celle observée avec les autres chimiothérapies (Hazard Ratio (HR) 0,86 vs Methotrexate HR 0,75 et Cetuximab HR 0,56). Le HR dans l'essai Checkmate 141 était de 0,82 pour Docetaxel, 0,64 pour le Methotrexate et 0,47 pour le Cetuximab.
Checkmate 141 et Keynote 040 ont enrôlé des patients atteints de carcinomes épidermoïdes localement avancés progressant dans les 6 mois suivant une chimiothérapie classique à base de platine. Cependant dans Keynote 040, l'éligibilité s'est limitée aux maladies traitées par platine qui ont progressé entre 3 et 6 mois. Les patients avaient alors un meilleur pronostic que dans l'essai Checkmate 141.

Le traitement par Pembrolizumab seul augmente significativement la survie globale chez les patients ayant un profil PD-L1 positif, n'a pas d'infériorité sur la survie globale de la population totale, est associé à une durée de réponse plus importante pour tous les participants, et procure une sécurité avec moins d'effets indésirables par rapport au Cetuximab + chimiothérapie.
Le traitement par Pembrolizumab + chimiothérapie augmente significativement la survie globale pour les patients PD-L1+ et les autres patients, est associé à une durée de réponse plus longue, a une sécurité du traitement comparable au Cetuximab + chimiothérapie. En se basant sur les observations d'efficacité et de sécurité, le traitement par Pembrolizumab + chimiothérapie est approprié en première ligne des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récidivant ou métastatiques et le Pembrolizumab seul est approprié chez les patients avec un profil PD-L1 positif.

Les résultats de l'étude Eagle montrent qu'il n'y a pas de bénéfice statistiquement significatif dans la survie avec le Durvalumab + Tremelimumab comme traitement de seconde ligne. Cependant le taux anormalement élevé de la survie avec chimiothérapie comparativement aux autres études évaluant la chimiothérapie face à d'autres immunothérapies laisse perplexe. En fait certains facteurs peuvent être incriminés. L'utilisation de Docetaxel ou Paclitaxel était au choix dans cet essai alors qu'il était imposé du Docetaxel dans les autres essais cliniques. La comparaison du hasard ratio montre une meilleure performance du Paclitaxel (HR 0,69). Dans l'essai, plus de patients ont été traité par Paclitaxel d'où les chiffres meilleurs. Autre facteur, les patients ayant reçu une autre immunothérapie après arrêt de l'essai clinique ont une meilleure survie globale. Pour finir, les groupes n'étaient pas similaires car l'ECOG était meilleur

dans le groupe prenant de la chimiothérapie, avec une population plus touchée par les métastases que par les récidives locorégionales, ce qui fait que les groupes n'étaient pas comparables. Cela contribue à un meilleur pronostic des patients sous chimiothérapie. Si on prend en compte cela, les analyses montrent que le pronostic serait meilleur avec l'immunothérapie qu'avec la chimiothérapie et non similaires comme dans l'étude.

Une récente publication a rapporté une tendance à des taux de mortalité précoce disproportionnellement élevés dans les études évaluant les agents anti PD-1 et anti PD-L1 contre d'autres traitements. L'étude Eagle a aussi montré cela, avec un taux de mortalité élevé dans les trois premiers mois après randomisation. Par contre, les taux de survie du Durvalumab montrent que les patients qui survivent après les premiers mois de traitement ont un meilleur bénéfice sur le long terme. Il faudrait pouvoir déterminer les patients à risque de décès précoce afin de guider les décisions thérapeutiques et identifier les patients qui sont les meilleurs candidats pour recevoir de l'immunothérapie.

La survie globale semble identique entre les différentes immunothérapies déjà étudiées : 7,6 mois pour le Durvalumab, 7,5 mois pour le Nivolumab et 8,4 mois pour le Pembrolizumab. La survie à 6 mois est aussi similaire : Durvalumab 37%, Nivolumab 36% et Pembrolizumab 37%.

L'association anti CTLA4/PD1 a démontré son efficacité pour les mélanomes, les cancers du poumon et carcinomes rénaux, les cancers colo-rectaux.
Les résultats apportés par l'étude sur le Nivolumab et l'Ipilimumab ne peuvent pas être comparés aux résultats des autres essais cliniques car il ne s'agit plus de carcinomes épidermoïdes récidivants ou métastatiques mais de formes primitives non traitées. De plus, certaines données sont évaluées après traitement par chirurgie et traitements adjuvants. Cette étude présente des limites car il n'y a pas de critère de jugement valide pour établir une réponse clinique significative après la thérapie néoadjuvante, la période d'évaluation est courte (2 à 3 semaines avant la chirurgie) et le suivi post traitement est limité (14,2 mois). Cependant, L'utilisation d'immunothérapies néo adjuvantes est intéressante car elle favorise la réponse immunitaire. Cela augmente les chances de bénéfice clinique, et la possibilité de réduction de la tumeur facilitant l'accès chirurgical et diminuant les thérapies adjuvantes.

Il s'agit de la première étude de traitement néoadjuvant à évaluer la progression de la maladie par PET scan séquentiel au fluorodéoxyglucose avant et après traitement. L'augmentation du taux de fluorodeoxyglucose dans les nœuds lymphatiques montre l'absence de pathologie. Ces

résultats sont en adéquation avec une potentielle réponse immunitaire et sont un point de départ aux futures études sur les traitements pré-chirurgicaux.

CONCLUSION

Les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale sont typiquement traités par résection chirurgicale suivie d'un traitement adjuvant dicté par l'anatomopathologie. La chimio-radiothérapie est aujourd'hui le traitement standard pour les patients à haut risque. Malgré les avancées en termes de diagnostic et traitement, les récidives ou métastases (ou les deux) se développent dans plus de 65% des cas de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. (1) Face à ce constat, de nouvelles approches thérapeutiques étaient nécessaires.

L'immunothérapie s'est révélée être une arme thérapeutique à explorer. Alors qu'en 2010, la chimiothérapie est remplacée par une association chimiothérapie/Cetuximab, les études n'ont cessé de se poursuivre et ont montré que l'immunothérapie a sa place comme traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Le Nivolumab a été approuvé comme traitement de deuxième ligne des patients « atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. » (28)
Le protocole EXTREME visant à associer le Cetuximab à la chimiothérapie validé en 2010 a été comparé dans l'essai clinique KEYNOTE 048 au Pembrolizumab, ce qui a valu au Pembrolizumab l'obtention de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) « en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 ». (29)

De nombreuses zones d'ombre restent cependant à élucider, notamment concernant les stratégies de prise en charge. D'autres études sont nécessaires afin de cibler les patients plus susceptibles d'obtenir un bénéfice. L'évaluation des biomarqueurs est nécessaire pour comprendre l'activité des inhibiteurs de points de contrôle. L'identification des patients atteints de cancers buccaux répondeurs à l'immunothérapie est un enjeu majeur. L'intérêt est d'éviter aux patients non répondeurs des traitements lourds et toxiques, inefficaces et provoquant de nombreux effets indésirables.

ANNEXES

Annexe 1 : Evaluation de la qualité des études

DOI	Biais de sélection	Biais de performance	Biais de migration	Biais de notification
CHECKMATE 141 Impact of Nivolumab vs standard single agent therapy of investigator's choice on patient reported outcomes in HNSCC R/M **101016/S1470-2045(17)30421-7**	Essai randomisé mais ouvert, pas de dissimulation Groupes comparables Définition stricte des critères d'inclusion et d'exclusion Facteurs pronostiques initiaux similaires	L'insu n'est pas respecté	Résultats sur la qualité de vie rapportés par les patients, subjectivité des enquêtés, perdus de vue ou arrêt de réponse aux questionnaires des personnes les plus touchées par la maladie (fatigue, dépression, ...) Critère de jugement principal évalué de façon objective (examens radio)	Il manque les résultats sur la survie sans progression et la réponse objective
CHECKMATE 141 Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck **10.1056/NEJMoa1602252**	Essai randomisé mais ouvert, pas de dissimulation Groupes comparables Définition stricte des critères d'inclusion et d'exclusion Facteurs pronostiques initiaux similaires	L'insu n'est pas respecté	Données incomplètes sur le long terme, suivi des participants très court	
CHECKMATE 141 Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic	Essai randomisé mais ouvert, pas de dissimulation Groupes comparables		Suivi sur le long court	

squamous cell carcinoma of the head and neck : 2-year long-term survival **10.1016/j.oraloncology.2018.04.008**	Définition stricte des critères d'inclusion et d'exclusion Facteurs pronostiques initiaux similaires			
KEYNOTE 040 Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma **10.1016/S0140-6736(18)31999-8**	Définition stricte des critères d'inclusion et exclusion Randomisation stratifiée Pas de masque pour l'attribution du traitement	Absence de tests formels concernant la survie sans progression chez les patients exprimant PD-L1.		
KEYNOTE048 Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs cetuximab with chemotherapy **10.1016/S0140-6736(19)32591-7**	Etude randomisée, stratifiée Étude ouverte Définition stricte des critères d'inclusion et d'exclusion	L'insu n'est pas respectée Manque d'accès par certains pays aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 en deuxième ligne Manque de puissance statistique à comparer le Pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie		
EAGLE	Etude randomisée	Groupes de patients	Recrutement interrompu	

Durvalumab with ou without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : a randomized, open-label phase III study **10.1016/j.annonc.2020.04.001**	Puissance de l'étude, nombre de participants important Critères d'exclusion et inclusion strictes Pas de précision du masque	similaires mais plus de patients avec un statut de performance ECOG 0 dans le groupe de chimiothérapie et avec plus de métastases que de récidives locorégionales au début	pendant deux mois	
Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in untreated oral cavity squamous cell carcinoma : phase 2 open label randomized clinical trial **10.1001/jamaoncol.2020.2955**	Essai Clinique randomisé L'aveugle n'est pas précisé Faible échantillon (29 patients)	L'insu n'est pas respectée	Courte période d'évaluation Absence de critère de jugement valide pour établir une réponse clinique significative Evaluation de la réponse pathologique mal définie	

Annexe 2 : Extraction des données

DOI Titre Année	Type d'essai + nb de patients inclus	Critères inclusion	Critères exclusion	Intervention test et intervention contrôle	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires	Résultats
CHECK-MATE 141 Impact of Nivolumab vs standard, single-agent therapy of investigator's choice on patient-reported outcomes in HNSCC R/M 101016/S1470-2045(17)30421-7 2017	Essai de phase 3, randomisé, ouvert 361 : N=240, IC=121 randomisé 2:1, par IVRS (interactive voice response system)	- patients R/M avec progression dans les 6 mois suivant ttt standard chimio - âge > 18 ans - bonne fonction rénale, hépatique et moelle osseuse - tumeur mesurable selon critères RECIST - score de performance sur échelle ECOG 0 ou 1	- VIH, hépatite B ou C - immunosuppression systémique - maladie autoimmune - métastases cérébrales - précédent traitement par immunothérapie (points de contrôle, stimulation de cellules T)	Nivolumab 3 mg/kg IV pendant 1h toutes les deux semaines Injection IV hebdomadaire de Methotrexate ou Docetaxel ou Cetuximab	Survie globale	- survie sans progression - taux de réponse objectivée par RECIST - résultats rapportés par les patients sur la qualité de vie (3 questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35, EQ-5D-3L)	Nivolumab : 7,5 mois IC : 5,1 mois Taux de survie à 1 an : 36% vs 16,6% Qualité de vie stabilisée avec Nivolumab, réduite avec les autres traitements
CHECK-MATE 141 Nivolumab for recurrent squamous cell	Essai de phase 3, randomisé, ouvert 361 : N=240, IC=121 randomisé 2:1, par IVRS	- patients R/M avec progression dans les 6 mois suivant ttt standard chimio - âge > 18 ans - bonne fonction rénale,	- VIH, hépatite B ou C - immunosuppression systémique - maladie autoimmune - métastases cérébrales - précédent traitement	Nivolumab 3 mg/kg IV pendant 1h toutes les deux semaines	Survie globale	- survie sans progression - taux de réponse objectivée par RECIST - résultats	Nivolum: 7,5 mois Metho : 4,6 mois Docetaxel 5,8 mois Cetuxim : 4,1 mois Pas de différence

carcinoma of the head and neck **10.1056/NEJMoa1602252** **2016**	(interactive voice response system)	hépatique et moelle osseuse - tumeur mesurable selon critères RECIST - score de performance sur échelle ECOG 0 ou 1	par immunothérapie (points de contrôle, stimulation de cellules T)	Injection IV hebdomadaire de Methotrexate ou Docetaxel ou Cetuximab		rapportés par les patients sur la qualité de vie	significative de la survie sans progression HR0,89 Taux de survie sans progression à 6 mois 19,7% avec Nivolumab contre 9,9% avec les autres traitements Taux de réponse 13,3% contre 5,8%
CHECK-MATE 141 Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : 2-year long-term survival **10.1016/j.oraloncology.2018.04.008** **2018**	Essai de phase 3, randomisé, ouvert 361 : N=240, IC=121 randomisé 2:1, par IVRS (interactive voice response system)	- patients R/M avec progression dans les 6 mois suivant ttt standard chimio - âge > 18 ans - bonne fonction rénale, hépatique et moelle osseuse - tumeur mesurable selon critères RECIST - score de performance sur échelle ECOG 0 ou 1	- VIH, hépatite B ou C - immunosuppression systémique - maladie autoimmune - métastases cérébrales - précédent traitement par immunothérapie (points de contrôle, stimulation de cellules T)	Nivolumab 3 mg/kg IV pendant 1h toutes les deux semaines Injection IV hebdomadaire de Methotrexate ou Docetaxel ou Cetuximab	Survie globale	- survie sans progression - taux de réponse objectivée par RECIST - résultats rapportés par les patients sur la qualité de vie (3 questionnaires : EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35, EQ-5D-3L)	HR 0,68 Survie globale à 2 ans 16,9% soit presque le triple des autres traitements (6%) Durée médiane de réponse plus du double ORR 13,3% vs 5,8% Moins d'effets indésirables de grade 3 et 4 sur le long terme

KEYNOTE 040 Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma **10.1016/S0140-6736(18)31999-8** **2019**	Essai Clinique ouvert de phase 3 randomisé 495 patients répartis au hasard dans deux groupes : Pembrolizumab (247) ou traitement standard (248) Durée moyenne de suivi 7,5 mois pour le pembrolizumab et 7,1 mois pour les autres	-âge □ 18 ans -confirmation histologique ou cytologique de la maladie, incurable par traitements locaux -progression de la maladie après traitement à base de platine pour récidive ou métastase -récurrence ou progression dans les 3 à 6 mois après thérapie à base de platine -patients ayant reçu deux ou moins de traitements pour récidives -ayant connaissance du statut HPV pour localisation oropharynx -connaissance de l'expression PD-L1	- Progression dans les trois mois suivant un traitement complet pour atteinte locorégionale avancée ou récidive - - Précédent traitement par inhibiteurs de checkpoint	Pembrolizumab 200mg toutes les trois semaines IV OU autre : Methotrexate 40mg/m2 une fois par semaine IV Docetaxel 75mg/m2 toutes les trois semaines IV Cetuximab 250mg/m2 par semaine IV après une dose de charge à 400mg/m2	Survie globale	taux de survie dans la population avec ou sans PD-L1 positive innocuité survie sans progression réponse objective (pourcentage des patients ayant une réponse partielle ou totale) temps de progression	73% de décès dans le groupe 1 et 83% dans le groupe 2 HR pour le pembrolizumab 0,80 par rapport aux autres traitements Survie globale médiane 8,4 mois (P) et 6,9 mois (autres) Réponse au traitement 14,6% du groupe sous Pembrolizumab et 10,1% de l'autre groupe avec un temps médian de 4,5 mois et 2,2 mois Durée médiane de réponse 18,4 mois vs 5 mois Pas de différence dans la survie sans progression

		-au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST -ECOG 0 ou 1					Efficacité du pembrolizumab augmentée chez les patients PD-L1 ≥ 1 ou PD-L1 ≥ 50%
KEYNOTE 048 Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs cetuximab with chemotherapy **10.1016/S0140-6736(19)32591-7** **2019**	Etude randomisée, ouverte, phase 3 faite dans 200 centres médicaux sur 37 pays. Les patients savent le traitement reçu. 1228 participants, 346 exclus 3 groupes : - Pembrolizumab seul - Pembrolizumab + chimiothérapie - Chimiothérapie	+ de 18 ans confirmation de carcinome épidermoïde de la tête et du cou, non traitable par traitement local, avec métastase ou récidive ECOG statut 0 ou 1 au moins une lésion mesurable par RECIST v1.1 statut p16 connu pour oropharynx patients ayant fourni un échantillon pour tester le profil PD-L1	progression dans les 6 mois suite à un traitement curatif donné dans le cadre d'une atteinte locorégionale avancée symptômes d'atteinte cérébrale métastatiques antécédent de pneumopathie non infectieuse traitée par corticoïdes maladie autoimmune active	Pembrolizumab 200mg toutes les trois semaines Cetuximab 400mg/m2 en dose de charge puis 250mg/m2 par semaine Lors d'association : Carboplatin (5mg/m2) ou Cisplatin (100mg/m2) et 5-fluorouracil (1000mg/m2 par jour sur 4j) toutes les trois semaines pendant 6 cycles	Survie globale médiane Survie sans progression	Innocuité et tolérance Réponse objective Proportion de patients sans progression entre 6 et 12 mois Changement de l'état de santé global et de la qualité de vie Temps de détérioration de la qualité de vie et de l'état de santé global Durée de la réponse Réponse	<u>Patients PD-L1+</u> : Pembrolizumab seul ou associé à chimio prolonge la survie globale par rapport au Cetuximab + chimio survie médiane globale 14,9mois vs 10,7 mois pour Cetuximab. Survie sans progression idem Lors de l'analyse finale, le seuil pour dire que le Pembrolizumab seul est supérieur au Cetuximab en terme de survie globale n'est pas atteint (HR 0,83) Survie sans progression : dans

						objective : Patients PD-L1>20, 23% des patients sous Pembrolizumab et 36% des patients sous Cetuximab contre 19 et 35% pour PD-L1>1 et 17 et 36% de la pop générale	la population globale, le pembrolizumab augmente la survie sans progression à 6 mois mais l'écart se réduit à 12 mois. Lorsque le pembrolizumab est associé à la chimiothérapie, la survie est similaire à 6 mois mais augmente à 12 mois. Durée médiane de réponse : 22,6 mois Pembrolizumab, 6,7 Pembro + chimio, 4,5 Cetuximab dans la pop générale
EAGLE Durvalumab with ou without tremelimumab in patients with recurrent or	Essai Clinique ouvert randomisé de phase 3 736 patients : Durvalumab (n=240) Durvalumab +	Age > 18 ans ECOG Performance Statut 0 ou 1 Confirmation histologique ou cytologique de	Non renseignés	Durvalumab seul : 10mg/kg toutes les deux semaines Durvalumab 20mg/kg toutes	Survie globale	Survie sans progression Réponse objective Durée de la réponse	Pas de différence significative dans la survie globale entre Durvalumab (HR 0,88), Durvalumab + Tremelimumab (HR 1,04) par

metastatic head and neck squamous cell carcinoma : a randomized, open-label phase III study **10.1016/j.annonc.2020.04.001** **2020**	Tremelimumab (n=247) Chimiothérapie (n=249)	carcinome épidermoïde récurrent ou métastatique de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, ou du larynx non éligibles à un traitement curatif qui a une progression ou une récurrence durant ou après un seul traitement contenant du platine, ou progressant dans les 6 mois suivant la dernière dose de platine administrée en tant que traitement curatif et en intention de traiter		les 4 semaines + Tremelimumab 1mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à 4 doses puis Durvalumab 10mg/kg toutes les deux semaines La thérapie standard comprenait paclitaxel, docetaxel, cetuximab, methotrexate, 5-fluorouracil, TS-1 ou capecitabine. Le traitement a continué jusqu'à confirmation de la progression, autre thérapie ou toxicité intolérable.		Innocuité du traitement	rapport à la chimiothérapie Taux de survie à 12, 18 et 24 mois meilleur qu'avec la chimio Pas de différence significative dans la survie sans progression (respectivement 2,1 ; 2 et 3,7) Réponse objective 17,9%, 18,2% et 17,3% pour les différents traitements, avec une réponse complète uniquement pour l'immunothérapie Durée médiane de réponse plus longue avec durvalumab et durvalumab / tremelimumab (12,9 mois, 7,4 mois, 3,7 mois).

Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in untreated oral cavity squamous cell carcinoma : phase 2 open label randomized clinical trial **10.1001/jamaoncol.2020.2955**	Essai clinique ouvert randomisé 30 patients mais 1 exclu	Non renseigné	Non renseigné	Traitement néoadjuvant par Nivolumab ou Nivolumab + Ipilimumab Puis chirurgie	Innocuité Réponse volumétrique	Réponse objective	Pas d'effet toxique immunitaire grave Effets secondaires chez 72% Réponse complète ou >90% chez 4 patients dont 3 du groupe N+I Réponse volumétrique 50% avec N et 53% avec N+I Réponse objective 13% avec N et 38% avec N+I

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Annexe 3 : Echelle de statut de performance (ECOG)

BIBLIOGRAPHIE

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 2 janv 2020;382(1):60-72.

2. Rivera C. Essentials of oral cancer. Int J Clin Exp Pathol. 1 sept 2015;8(9):11884-94.

3. Johnson NW, Amarasinghe HK. Epidemiology and Aetiology of Head and Neck Cancers. In: Bernier J, éditeur. Head and Neck Cancer [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 19 août 2020]. p. 1-57. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27601-4_1

4. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. juin 2018;125(6):628-36.

5. Cramer JD, Burtness B, Le QT, Ferris RL. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):669-83.

6. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. mars 2016;91(3):386-96.

7. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. Oncotarget. 18 oct 2016;8(4):7175-80.

8. Lescaille G, Rochefort J, Macedo R, Le Moignic A, Baillou C, Mateo V, et al. Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1re partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral. Médecine Buccale Chir Buccale. 1 juill 2014;20(3):155-60.

9. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol. avr 2014;27:16-25.

10. Médecine de précision : thérapies ciblées et immunothérapie spécifique - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [en ligne]. [page consultée le 16 octobre 2020]. https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision

11. Lescaille G, Rochefort J, Macedo R, Le Moignic A, Baillou C, Mateo V, et al. Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 2e partie. Immunothérapies des cancers des VADS. Médecine Buccale Chir Buccale. 1 oct 2014;20(4):245-52.

12. Guerder S, Flavell RA. T-cell activation. Two for T. Curr Biol CB. 1 août 1995;5(8):866-8.

13. Wolchok JD, Saenger Y. The Mechanism of Anti-CTLA-4 Activity and the Negative Regulation of T-Cell Activation. The Oncologist. 2008;13(S4):2-9.

14. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. Curr Opin Pharmacol. août 2015;23:32-8.

15. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Bull Cancer (Paris). janv 2019;106(1):37-47.

16. Abril-Rodriguez G, Ribas A. SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer Cell. 12 2017;31(6):848-848.e1.

17. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. Rev Médecine Interne. 1 oct 2016;37(10):694-700.

18. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie, la Revue. 2014 Nov 1;15.

19. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. [cited 2021 Jun 18]. Available from: /risk-bias-2

20. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.

21. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, et al. Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: A subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. Cancer. 2019 Sep 15;125(18):3208–18.

22. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017 Aug;18(8):1104–15.

23. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018 Jun;81:45–51.

24. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2019 Nov;394(10212):1915–28.

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

26. Ferris RL, Haddad R, Even C, Tahara M, Dvorkin M, Ciuleanu TE, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. Ann Oncol. 2020 Jul;31(7):942–50.

27. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen Y-H, Catalano PS, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 oct 2020;6(10):1563.

28. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 8 Juillet 2021). OPDIVO Commission de la transparence, (en ligne).
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16242_OPDIVO_ORL_PIC_EI_%20Avis3_CT16242.pdf

29. Haute Autorité de Santé (page consultée le 8 Juillet 2021). KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), (en ligne). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/fr/keytruda-carcinome-epidermoide-de-la-tete-et-du-cou-cetec

université de BORDEAUX

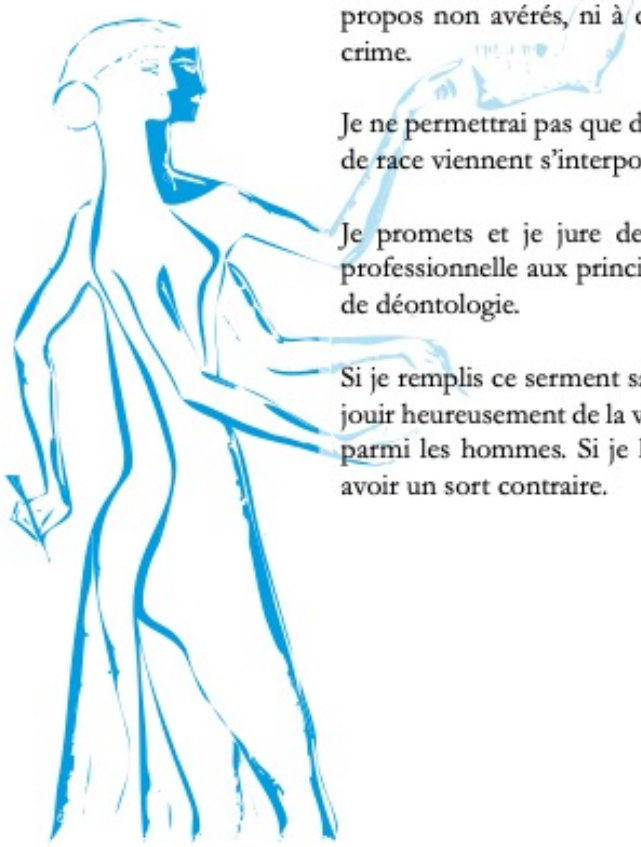
Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.
Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.



Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, Le Président du Jury,
Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,
Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,
Date, Signature :

TITRE : PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS BUCCAUX

Résumé

Les cancers de la tête et du cou sont classés au 7ème rang des cancers les plus fréquents dans le monde, comptant 890 000 nouveaux cas et 450 000 morts en 2018. Souvent diagnostiqués à un stade avancé, le pronostic et la survie restent médiocres : 50% des patients présenteront une récidive locorégionale et 20% auront des métastases. Face à ce constat, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires.

La capacité du système immunitaire à reconnaître et éradiquer les cellules tumorales est une hypothèse évoquée depuis le début du 20ème siècle. En 1909, Paul Ehrlich formule l'hypothèse que les défenses immunitaires permettent d'éviter la transformation de cellules néoplasiques en tumeurs. L'immunothérapie prend alors place dans l'arsenal thérapeutique. Au lieu de s'attaquer aux cellules tumorales comme le font la chimiothérapie et la radiothérapie, l'idée est d'agir directement sur le système immunitaire d'un patient pour le rendre apte à détruire les cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1 ainsi que CTLA-4 sont apparus comme des options valables pour les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Cette étude permet de mettre en évidence l'intérêt de ces nouvelles thérapies contre les cellules cancéreuses de la cavité buccale. La synthèse des connaissances favorise l'évolution des pratiques et la mise en œuvre de ces nouveaux traitements par les professionnels de santé.

Mots clés : cancers de la tête et du cou, immunothérapie, anticorps monoclonaux

---

TITLE : ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ORAL CANCER

Abstract

Head and neck cancers are ranked 7th most common cancer in the world, with 890,000 new cases and 450,000 deaths in 2018. Often diagnosed at an advanced stage, the prognosis and survival remain poor: 50 % of patients will present with locoregional recurrence and 20% will have metastases. Faced with this observation, new therapeutic approaches are necessary.

The ability of the immune system to recognize and eradicate tumor cells has been a hypothesis raised since the beginning of the 20th century. In 1909, Paul Ehrlich hypothesized that immune defenses prevent the transformation of neoplastic cells into tumors. Immunotherapy then takes its place in the therapeutic arsenal. Instead of attacking tumor cells like chemotherapy and radiation therapy do, the idea is to work directly on a patient's immune system to make it able to destroy cancer cells. PD-1 and PD-L1 inhibitors as well as CTLA-4 have emerged as valid options for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.

This study highlights the value of these new therapies against cancer cells in the oral cavity. The synthesis of knowledge promotes the evolution of practices and the implementation of these new treatments by health professionals.

Keywords : head and neck neoplasms, immunotherapy, monoclonal antibodies

---

DISCIPLINE: Odontologie médicale

Université de Bordeaux – UFR Sciences Odontologiques
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex