



HAL
open science

Élaboration et développement d'un outil numérique pédagogique à destination des patients traités par immunothérapie

Charlotte Berard

► **To cite this version:**

Charlotte Berard. Élaboration et développement d'un outil numérique pédagogique à destination des patients traités par immunothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03514707

HAL Id: dumas-03514707

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03514707>

Submitted on 6 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

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

Soutenu le Vendredi 17 Septembre 2021

Par Madame BERARD Charlotte
Née le 21 Novembre 1993

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

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**ÉLABORATION ET DÉVELOPPEMENT D'UN OUTIL NUMÉRIQUE PÉDAGOGIQUE
À DESTINATION DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOTHÉRAPIE**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ
Membres : Monsieur le Docteur Florian CORREARD
Madame le Docteur Sandrine MONESTIER
Monsieur le Docteur Wakil AZOUZA
Monsieur le Docteur Jean-François HUON

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Stéphane Honoré

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, et d'avoir accepté sans hésiter de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Florian Correard

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail et mener ce projet, qui me tient tout particulièrement à cœur, à tes côtés. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apportée durant mon internat, tes connaissances, ton énergie, ta détermination, et tout simplement ta présence et ton soutien infaillibles en toutes circonstances. Le pharmacien que je serai demain le sera en grande partie grâce à toi. Et pour cela, sois assuré de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Sandrine Monestier

Vous me faites l'honneur de votre présence dans ce jury de thèse et d'avoir accepté d'apprécier ce travail. Je vous remercie de l'attention que vous portez à ce projet, au regard de spécialiste que vous lui apportez, ainsi que votre aide et votre implication au quotidien dans la collaboration médico-pharmaceutique. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Docteur Wakil Azouza

Je te remercie de l'attention que tu as bien voulu porter à ce travail et du soutien apporté dans l'élaboration de cet outil. Admirative également de ton dynamisme et de ton implication, sois assuré de ma sincère estime.

Monsieur le Docteur Jean-François Huon

Pour avoir accepté sans hésitation de juger ce travail et de vous être rendu disponible. Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mes remerciements.

A toutes les personnes impliquées dans ce projet,

Je vous remercie pour votre aide précieuse et vos conseils.

A tous les pharmaciens que j'ai eu plaisir à rencontrer durant mon internat,

Je vous remercie pour votre confiance, votre pédagogie et votre partage.

A ma famille et mes amis, pour leur présence assurée durant toutes ces années,

A mon grand-père, d'avoir tant assumé pour me porter jusqu'ici,

A Thomas, mon plus grand soutien.

Et plus particulièrement,

A mes parents, pour leur investissement et leur soutien à chaque étape de ce parcours. Merci de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici, d'avoir toujours en cru en moi, même dans les moments de doute. Vous m'avez souvent dit que je devais tout ça grâce à moi, mais en réalité c'est surtout grâce à vous.

Maman, je ne saurai comment te remercier pour toutes ces heures passées au téléphone, pour toute la force et l'encouragement que tu m'as apportés quand j'en avais besoin. Merci pour tes conseils, ta douceur, et ton réconfort.

Papa, merci tout simplement pour la fierté que je vois dans tes yeux quand tu me regardes, et d'avoir rendu toutes ces longues heures de travail plus agréables sur *Charlotte Sometimes*.

Franck, merci d'avoir été là à chaque épreuve, d'avoir calmé maman quand elle pensait que je ne travaillais pas assez, de m'avoir descendue à Marseille tous les lundis matin pour pouvoir profiter un peu plus de vous. Et tout simplement, pour tout ce que tu as fait pour moi depuis l'enfance.

Kiki, même si tu ne t'en souviens peut-être pas, merci d'avoir été présent à mes côtés à jouer toutes ces heures pendant que je travaillais. Je suis fier de l'adolescent que tu es, de l'homme que tu vas devenir, et de ta détermination pour ton futur parcours.

Merci à toute ma famille, et particulièrement *Dadou*, *parrain*, *Paup'* et *mes grands-mères* pour m'avoir toujours accompagnée durant ces années et pour partager à mes côtés ce moment si important pour moi. Une pensée toute particulière pour mon *grand-père*, mon premier admirateur, qui aurait décroché la lune pour mon moindre besoin et ma réussite. J'aurai tellement voulu que tu sois là, que tu vois ça. Présent à chaque instant dans ma mémoire, tu m'as accompagnée jusqu'ici et m'accompagnes encore aujourd'hui. Cette thèse et cet accomplissement te sont dédiés.

A ma belle-famille également (*Mimi*, *Renato* et *Flo*), de m'avoir si bien accueillie dans votre famille, comme si j'en faisais partie depuis des années. Merci d'être là pour partager ce jour spécial avec moi (et l'apéro avant tout !).

A mes amis d'enfance (*Mechouille, Dantinou, Clem, Pau, Sophie, Léa, Jean-Phi, Laurène*) pour le groupe soudé que nous sommes restés. Presque 20 ans aujourd'hui, de rires, d'amour, de souvenirs, de partage et de voyages. Même loin, merci d'avoir été présent durant ces 10 années d'étude pour me changer les idées, rire, faire la fête, mais aussi me soutenir quand j'en avais besoin. Vous êtes les meilleurs, ne changez rien !

A toute la *team « Pharma Girls »*, pour ces années de folie passées à vos côtés sur les bancs de la faculté. De la galère des cours en amphithéâtre et TP à nos soirées, je suis trop heureuse de vous avoir rencontrés, merci pour votre amitié et votre présence, vous êtes des filles au top !
Merci à mon binôme inattendu et improvisé, *Lisou*, pour toutes ces heures de TP et de révision, et tous nos bons souvenirs. Complices et complémentaires, nous étions faites pour nous entendre ! A *Cece, Eve*, et *Camcam*, les futures consœurs hospitalières que j'aime tant.

Aux fabuleux co-internes rencontrés durant l'internat, et qui sont devenus des amis, merci pour ces stages passés à vos côtés. Merci pour votre présence, votre encouragement, et tout simplement votre bonne humeur quotidienne. A *Alex* et *Mathilde*, les premiers co-internes d'amour, pour tous ces fous rires. A *JB* et *Élise*, pour toutes ces confidences au *prep'*. A *Maeva*, pour ce M2 passé avec toi, ton soutien et ta compréhension pour ce double cursus difficile. A *Ben, Dam's* et *Sarah*, pour les bonnes soirées, apéros, jeux réalisés avec vous.

A *Laetitia, Emmanuelle* et *Matthieu*, pour ce dernier bon semestre de rigolades que vous m'offrez.

Et enfin, à *Thomas*, mon poussin, pour me (sup)porter au quotidien jusqu'à ce jour unique. Merci pour tous les bons moments que tu m'offres depuis quatre ans, et surtout de m'avoir nourrie durant cette dernière année ! Plus sincèrement, avec ces longues heures de travail tardives, sans toi, je ne m'en serai jamais sortie. Je te dois cette réussite, alors merci d'être là, d'être toi, d'être patient, attentif et toujours compréhensif avec moi. Tu as été un véritable allié durant cette année difficile. Je t'aime.

A tous ceux que je n'ai pas cités et qui m'ont soutenue durant cette décennie,

***« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES.
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »***

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION.....	5
PARTIE I : Immunothérapie, toxicités et éducation thérapeutique du patient.....	6
1. L'immunothérapie, une avancée majeure dans la prise en charge des cancers	6
1.1. Cancer et système immunitaire	6
1.1.1. Le système immunitaire	6
1.1.2. La réponse immunitaire anticancéreuse	7
1.1.3. L'échappement du système immunitaire : développement d'un cancer.....	8
1.2. Les principes généraux de l'immuno-oncologie	9
1.3. Les points de contrôle du système immunitaire	10
1.3.1. L'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4).....	10
1.3.2. La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et son ligand (PD-L1)	11
1.4. Les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire.....	12
1.4.1. L'anti-CTLA-4	13
1.4.2. Les anti-PD-1	14
1.4.3. Les anti-PD-L1	15
1.5. Place de l'immunothérapie dans les principales stratégies thérapeutiques actuelles	18
1.5.1. Prise en charge thérapeutique du mélanome	18
1.5.2. Prise en charge thérapeutique du cancer bronchique	20
1.5.3. Prise en charge thérapeutique du carcinome à cellules rénales.....	23
1.5.4. Prise en charge thérapeutique du carcinome épidermoïde de la tête et du cou	25
1.5.5. Prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial.....	26
1.6. L'essor de l'immunothérapie : une nouvelle vision dans la prise en charge du cancer accompagnée de nouveaux enjeux	29
1.7. Quelles immunothérapies pour demain ?	30
2. Les effets indésirables liés à l'immunothérapie (EILI)	32
2.1. Physiopathologie des EILI	32
2.2. Incidence et épidémiologie globales	33
2.3. Les principaux EILI : incidence, gestion et prise en charge.....	34
2.3.1. Les EILI cutanés.....	35
2.3.2. Les EILI digestifs	36
2.3.3. Les EILI pulmonaires.....	37
2.3.4. Les EILI endocriniens	38
2.3.5. Les EILI hépatiques	39
2.4. Les EILI plus rares, mais graves : incidence, gestion et prise en charge	46
2.5. Enjeux et problématiques autour des EILI	49

3.	Éducation du patient, cancer et immunothérapie.....	51
3.1.	Place de l'éducation thérapeutique du patient dans l'immunothérapie	51
3.2.	Stratégies éducatives et méthodes de pédagogie dans l'éducation du patient sous immunothérapie.....	52
3.3.	Place des nouvelles technologies et des outils numériques dans l'éducation du patient sous immunothérapie.....	55
PARTIE II : Élaboration de l'outil numérique pédagogique « Immuno-learning » ...		57
1.	Contexte à l'origine de la conception de l'outil numérique pédagogique	57
2.	Description générale et objectifs de l'outil numérique pédagogique	58
3.	Élaboration et déploiement de l'outil numérique pédagogique.....	60
3.1.	Aspect général et méthodologie de l'élaboration d'un dispositif pédagogique digital ..	60
3.2.	Recensement des besoins et attentes des patients.....	62
3.3.	Recensement des sources pertinentes et disponibles.....	65
3.3.1.	Recensement des recommandations sur les immunothérapies.....	65
3.3.2.	Recensement des ressources pédagogiques disponibles pour les patients	66
3.4.	Structure générale du e-learning et objectifs pédagogiques des différents modules	71
3.4.1.	Structure générale du e-learning, synopsis du parcours pédagogique.....	71
3.4.2.	Contenu et objectifs pédagogiques des différents modules.....	72
4.	Évaluation de l'outil numérique pédagogique et résultats attendus	80
4.1.	Test avant le lancement de l'outil pédagogique	80
4.2.	Évaluation de la satisfaction de l'outil pédagogique.....	80
4.3.	Évaluation de l'efficacité de l'outil pédagogique.....	80
4.4.	Résultats attendus	81
5.	Perspectives du projet.....	81
CONCLUSION.....		83
LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES		84
LISTE DES TABLEAUX		85
BIBLIOGRAPHIE		86
ANNEXE		98
SERMENT DE GALIEN.....		99

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP :	Autorisation d'Accès Précoce	CPA :	Cellules Présentatrices d'Antigènes
ADCC :	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity	CPS :	Combined Positive Score
AF3M :	Association Française des Malades du Myélome Multiple	CRIO :	Cercle de Réflexion Immuno-Oncologie
AINS :	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	CT :	Chimiothérapie
ALAT :	Alanine Aminotransférase	CTCAE :	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ALK :	Anaplastic Lymphoma Kinase	CT-scan :	Computed Tomography scan
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché	DGOS :	Direction Générale de l'Offre de Soins
(Anti)-CTLA-4 :	(Anti)-Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4	dMMR :	Deficient Mismatch Repair
(Anti)-PD-1 :	(Anti)-Programmed cell Death protein 1	DRESS :	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
(Anti)-PD-L1 :	(Anti)-Programmed Death-Ligand 1	ECOG-PS :	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
Anti-TNF- α :	Anti-Tumor Necrosis Factor	EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
ASAT :	Aspartate Aminotransférase	EILI :	Effets Indésirables Liés à l'Immunothérapie
ASCO :	American Society of Clinical Oncology	EMA :	European Medicines Agency
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation	ESMO :	European Society for Medical Oncology
BMS :	Bristol Myers Squibb	FAQ :	Foire Aux Questions
CBPC :	Cancer Bronchique à Petites Cellules	FITC :	Société Française d'Immunothérapie du Cancer
CBNPC :	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	GSK :	GlaxoSmithKline
CCR :	Carcinome à Cellules Rénales	HAD :	Hospitalisation A Domicile
CETEC :	Carcinome Épidermoïde de la Tête et du Cou	HER-2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
CHC :	Carcinome Hépatocellulaire	IDO :	Indoléamine 2,3-Dioxygénase
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité	IMDC :	International Metastatic RCC Database Consortium
COVID-19 :	Coronavirus Disease 2019	INCa :	Institut National du Cancer

(i)RECIST : (Immune) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	PREPS : Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	RCT : Radio-Chimiothérapie
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase	RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire	RHD : Règles Hygiéno-Diététiques
LHc : Lymphome de Hodgkin Classique	RMST : Restricted Mean Survival Time
LMS : Learning Management System	RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
LNS : Limite Normale Supérieure	SC : Surface Corporelle
MEK : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase (MAP2K)	SFNGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
MOOC : Massive Online Open Course	SI : Système Immunitaire
MSD : Merck Sharp & Dhome	SITC : Society for Immunotherapy of Cancer
MSI(-H) : Microsatellite Instability(-High)	SMR : Service Médical Rendu
NCCN : National Comprehensive Cancer Network	SSP : Survie Sans Progression
NK : Natural Killer	TCR : T Cell Receptor
NTIC : Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication	TPS : Tumor Proportion Score
OMS : Organisation Mondiale de la Santé	TSH : Thyroid Stimulating Hormone
PD-L2 : Programmed Death-Ligand 2	T4L : Thyroxine Libre
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique	WIC : World Immunotherapy Council
	5-FU : 5-Fluorouracile

INTRODUCTION

En France, en 2018, on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancers dont 54 % chez l'homme, et 157 400 le nombre de décès par cancer. Bien que l'évolution de la mortalité par cancer soit marquée par une diminution depuis plusieurs années, le cancer reste la première cause de mortalité chez l'homme. Durant ces trente dernières années, l'immuno-oncologie est sans aucun doute l'une des avancées les plus prometteuses dans la lutte contre le cancer, notamment avec l'arrivée lors de cette dernière décennie des immunothérapies ciblant les points de contrôle du système immunitaire. Le développement rapide de l'immunothérapie a su renverser des stratégies thérapeutiques établies dans plusieurs types de cancer, notamment dans certains cancers agressifs. Nouvel espoir dans la lutte contre les cellules tumorales, l'immunothérapie vise à agir sur le système immunitaire du patient afin de rétablir une réponse immunitaire antitumorale adaptée. Cette nouvelle manière de traiter la pathologie cancéreuse s'accompagne néanmoins de nouvelles problématiques. Parmi elles, en raison de leur spécificité immunologique, la gestion des effets indésirables diffère des traitements classiques et représente un réel défi. Une gestion pluridisciplinaire et collaborative entre professionnels de santé est primordiale en raison de leur nature fréquente, imprévisible et très diversifiée. La prise en charge précoce et adaptée de ces toxicités est l'une des clés du succès de cette thérapeutique. Ainsi, la reconnaissance rapide d'une toxicité induite par l'immunothérapie est essentielle, et passe par la sensibilisation et l'éducation de l'ensemble de l'équipe de soins du patient, mais particulièrement du patient lui-même. Par ailleurs, les méthodes de pédagogie en matière d'éducation thérapeutique ont considérablement évolué depuis l'apparition des nouvelles technologies. Les outils numériques présentent l'avantage de diffuser des informations médicalement appropriées et vérifiées dans un format facile d'accès. Par l'association de différents contenus pédagogiques ludiques, ils améliorent la communication des instructions médicales et facilitent la compréhension et l'apprentissage des différentes notions par le patient. C'est alors dans ce contexte qu'a été initié, au sein de plusieurs centres de la région, le projet de créer un outil numérique pédagogique d'éducation en santé pour les patients traités par immunothérapie. L'objectif de ce projet est d'améliorer les connaissances du patient sur son traitement pour à terme sécuriser et optimiser son parcours de soin. Cette thèse retrace l'avancée majeure de l'immunothérapie dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse et ses nouveaux défis associés, puis décrit l'élaboration et le développement d'un outil numérique pédagogique destiné aux patients traités par cette thérapeutique.

PARTIE I : Immunothérapie, toxicités et éducation thérapeutique du patient

1. L'immunothérapie, une avancée majeure dans la prise en charge des cancers

1.1. Cancer et système immunitaire

1.1.1. Le système immunitaire

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes de défense naturelle de notre organisme. Il est composé d'un ensemble d'organes et de cellules immunitaires (globules blancs ou leucocytes) de fonctions différentes et spécifiques qui sont chargées d'identifier et de détruire les corps étrangers (*e.g.* bactéries, virus) mais aussi les cellules anormales (*e.g.* cellules cancéreuses). C'est un système basé sur la reconnaissance du « soi » (cellules normales de l'individu) et du « non soi » (cellules anormales ou particules/organismes étrangers à l'individu). Face à une agression extérieure, le système immunitaire produit une réponse complexe, appelée « réponse immunitaire », qui est constituée de deux niveaux de défense.

La première ligne de défense de l'organisme est qualifiée « d'innée ». Elle fait appel à différents types de cellules dotées de fonction de « phagocytose » permettant la destruction des agents pathogènes extérieurs. Elle offre une réponse rapide, immédiate et non spécifique.

La deuxième ligne de défense est qualifiée « d'adaptative » et est basée sur un système de reconnaissance très spécifique à chaque agent pathogène ou cellules devenant anormales qui repose sur la notion d'antigènes. Elle produit une réponse plus lente, mais durable, afin de réagir plus efficacement et plus rapidement lors d'une seconde stimulation similaire. L'immunité adaptative repose majoritairement sur les lymphocytes B (produisant les anticorps) et les lymphocytes T (reconnaissant et détruisant les cellules anormales). Les lymphocytes T vont être particulièrement impliqués dans la défense antitumorale.

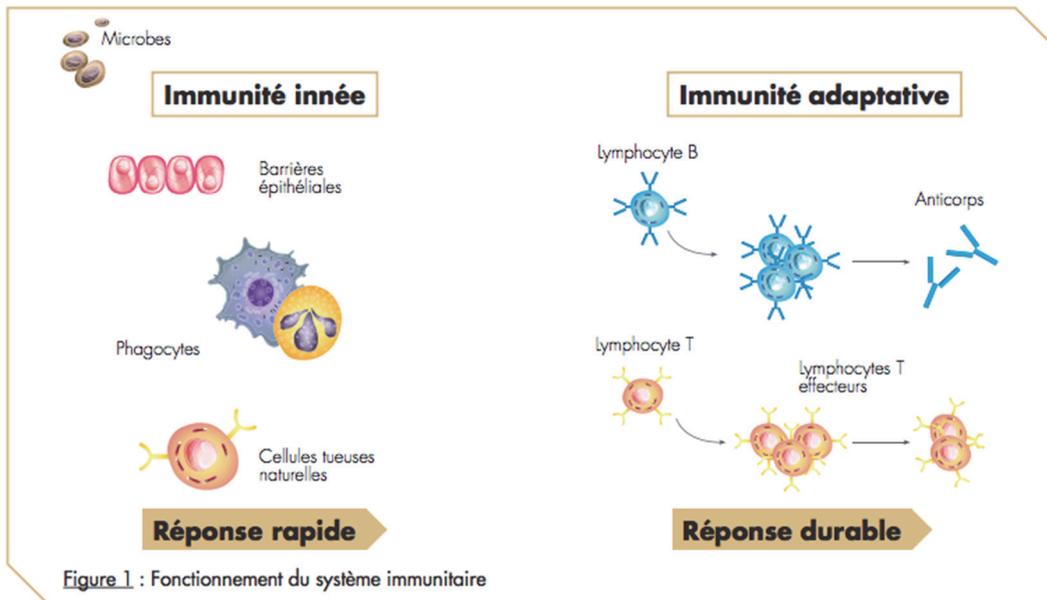


Figure 1 : Les lignes de défense du système immunitaire (1)

1.1.2. La réponse immunitaire anticancéreuse

En présence de cellules cancéreuses ou tumorales, une réponse immunitaire adaptative va se mettre en place. Cette réponse immunitaire va permettre à l'organisme de lutter contre le cancer selon un cycle immunitaire antitumoral qui est composé de 7 étapes (2) :

- Étape 1 : Les cellules tumorales libèrent ou expriment à leur surface des antigènes tumoraux.
- Étape 2 : Ces antigènes tumoraux sont reconnus par des cellules du système immunitaire : les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les CPA migrent dans les ganglions lymphatiques pour présenter ces antigènes tumoraux aux lymphocytes T via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- Étape 3 : Une reconnaissance spécifique des antigènes tumoraux par les lymphocytes T naïfs se met en place et ceux-ci se retrouvent alors « activés ».
- Étape 4 : Les lymphocytes T activés, ou encore lymphocytes T cytotoxiques, sont libérés dans la circulation sanguine en direction de la tumeur.
- Étape 5 : Les lymphocytes T activés migrent des vaisseaux sanguins vers l'environnement tumoral : c'est l'infiltration lymphocytaire tumorale.

- Étape 6 : Les lymphocytes T activés reconnaissent les cellules tumorales via les antigènes tumoraux. La liaison lymphocyte T/cellule tumorale s'effectue via une interaction récepteurs lymphocytaires/antigènes et déclenche la réponse immunitaire, et donc la destruction des cellules tumorales.
- Étape 7 : Les cellules tumorales ciblées sont détruites par apoptose.

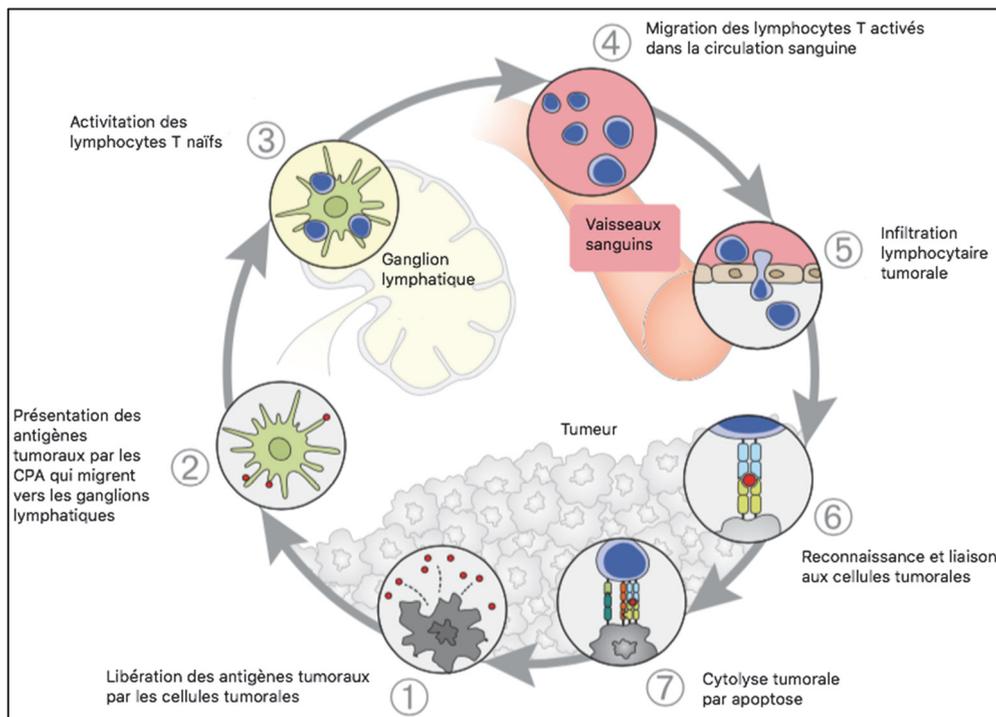


Figure 2 : Le cycle immunitaire antitumoral (schéma adapté de Chen et Mellman (2))

1.1.3. L'échappement du système immunitaire : développement d'un cancer

Le développement d'un cancer, se définissant comme la multiplication anarchique de cellules cancéreuses, peut s'expliquer par trois phases successives (3).

Selon le cycle immunitaire antitumoral décrit ci-dessus, notre système immunitaire est capable de reconnaître les cellules cancéreuses comme « étrangères » et de les éliminer. Il protège donc notre organisme du développement spontané de cellules tumorales et ainsi de l'apparition d'une tumeur maligne. Cette première phase est appelée « phase d'élimination » et repose sur le principe d'immuno-surveillance.

Cependant, certaines cellules tumorales peuvent persister en raison de mutations génétiques ou d'un dysfonctionnement du système immunitaire, et ne plus être éliminées. Le système

immunitaire parvient néanmoins à réguler la population de cellules tumorales. Cette deuxième phase correspond à celle dite « phase d'équilibre ».

Lorsqu'elles prolifèrent et forment une tumeur, les cellules cancéreuses ne sont plus reconnues comme « étrangères » et échappent à la réponse immunitaire grâce à divers mécanismes de résistance (*e.g.* mutations génétiques, sécrétion de cytokines immunosuppressives, recrutement de cellules immunosuppressives, modulation de points de contrôle immunitaire). Cette troisième phase correspond à la « phase d'échappement ».

1.2. Les principes généraux de l'immuno-oncologie

L'immuno-oncologie représente l'une des avancées majeures de ces trente dernières années dans la lutte contre le cancer. L'aptitude d'un cancer à « être invisible pour le système immunitaire » a été exposée en 2011 comme l'une des principales capacités distinctives émergentes du cancer décrites par Hanahan et Weinberg (4). L'immuno-oncologie et ses progrès ont été nommés comme l'avancée scientifique de l'année 2013 par la célèbre revue *Science* (5).

Contrairement aux thérapies anticancéreuses conventionnelles (radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées) qui dirigent une action directe contre la tumeur, les thérapeutiques immuno-oncologiques exploitent la réponse immunitaire anticancéreuse naturelle de l'organisme, en renforçant sa capacité à éliminer les cellules tumorales. Le principe de l'immuno-oncologie se résume alors à rétablir une réponse immunitaire adaptée pour lutter contre la croissance et la prolifération de la tumeur. L'immuno-oncologie peut être regroupée en deux approches principales (6) :

- L'immunothérapie passive, dont le but est la restauration des fonctions du système immunitaire existantes ; il s'agit principalement d'anticorps monoclonaux exerçant une inhibition sur les points de contrôle du système immunitaire, mais également de petites molécules immunomodulatrices impliquant diverses stratégies comme par exemple l'inhibition de l'enzyme immunosuppressive indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO).
- L'immunothérapie active, dont le but est d'inciter les cellules immunitaires à reconnaître et détruire les cellules cancéreuses ; il s'agit principalement des stratégies de vaccination antitumorale et de thérapie cellulaire (transfert adoptif de cellules).

A ce jour, l'immunothérapie passive s'est révélée être l'approche la plus efficace. Le développement d'anticorps monoclonaux pour la manipulation des points de contrôle immunitaire constitue aujourd'hui la majorité des stratégies thérapeutiques de l'immunoncologie utilisées en pratique clinique.

1.3. Les points de contrôle du système immunitaire

Les points de contrôle du système immunitaire correspondent à un ensemble de voies modulatrices (inhibitrices ou stimulatrices) qui ont un rôle crucial dans le maintien de la tolérance du « soi », et constituent la défense naturelle de l'organisme contre l'auto-immunité. Ils permettent de moduler la réponse immunitaire afin de réduire son retentissement sur les cellules saines, en « inactivant » les lymphocytes T à différents stades de leur action immunitaire. Aussi, les cellules tumorales sont capables de détourner ces mécanismes afin d'échapper au système immunitaire. Le système immunitaire est alors « freiné » et n'est pas capable de produire une réponse adaptée dans la lutte contre les cellules cancéreuses.

Une majorité des points de contrôle immunitaire se font par l'intermédiaire d'interactions ligand/récepteur entre la CPA et le lymphocyte T ou encore entre le lymphocyte T et la cellule tumorale, ce qui permet l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour les bloquer ou les moduler. L'identification de multiples ligands et récepteurs impliqués dans les points de contrôle immunitaire ouvre la perspective d'un ciblage à différents niveaux afin de rétablir une réponse immunitaire antitumorale adaptée, efficace et durable (7).

Actuellement, les deux points de contrôle immunitaire qui font l'objet de mise sur le marché d'anticorps monoclonaux sont l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4), la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et son ligand (PD-L1).

1.3.1. L'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4)

Le CTLA-4 est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T qui joue un rôle dans la phase précoce de leur maturation dans les organes lymphoïdes. L'activation du lymphocyte T naïf par liaison du récepteur des cellules T (TCR) avec le complexe CMH/antigènes tumoraux de la CPA est suivie par la costimulation des ligands CD80/86 (ou B7.1/B7.2) avec le récepteur CD28. À la suite de cette stimulation, le récepteur CTLA-4 se retrouve surexprimé et contrecarre l'activité du CD28 en se liant aux ligands CD80/86 avec une plus forte affinité. Il en résulte une co-signalisation négative de l'activation lymphocytaire (**Figure 3**). De plus, le

CTLA-4 est exprimé par les cellules T régulatrices qui participent à la suppression de la réponse immunitaire dans le microenvironnement tumoral. Le CTLA-4 contribue ainsi au développement de la tolérance immune en évitant de produire une réponse immunitaire excessive (et donc une auto-immunité non souhaitée). Dans le cas d'un cancer, il participe également au « frein » de la réponse immunitaire.

Il existe alors un rationnel évident au blocage de ce point de contrôle afin de stimuler l'activation des lymphocytes T et ainsi renforcer une réponse immunitaire antitumorale. Le blocage de CTLA-4 entraînera une activation large et non spécifique de la réponse immunitaire (8).

1.3.2. La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et son ligand (PD-L1)

La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) régule négativement l'activité des cellules immunitaires au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Le récepteur PD-1 est exprimé principalement à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, mais également sur les lymphocytes B, les cellules Natural Killer (NK) et les cellules dendritiques. Le récepteur PD-1 a deux ligands : PD-L1 (ou B7-H1) et PD-L2 (ou B7-DC). Le ligand PD-L1 est fréquemment surexprimé à la surface des cellules cancéreuses, mais également dans le microenvironnement tumoral notamment sur les macrophages infiltrant la tumeur. Le ligand PD-L2 est, quant à lui, majoritairement exprimé par les CPA (**Figure 3**).

Lors d'une activation du système immunitaire dans des conditions physiologiques, les interactions PD-1/PD-L1 et PD-1/PD-L2 permettent de minimiser l'auto-immunité non souhaitée et les dommages aux tissus périphériques dus à l'action des cellules immunitaires. Cependant, lors d'un cancer, le détournement de ces mécanismes par les cellules cancéreuses dans l'intérêt de la tumeur contribue à leur non-reconnaissance par le système immunitaire.

Ainsi, le blocage de PD-1 ou PD-L1 permet de lever le « frein » à la réponse immunitaire au sein du microenvironnement tumoral et de réactiver de manière plus spécifique les lymphocytes déjà présents au sein de la tumeur (8).

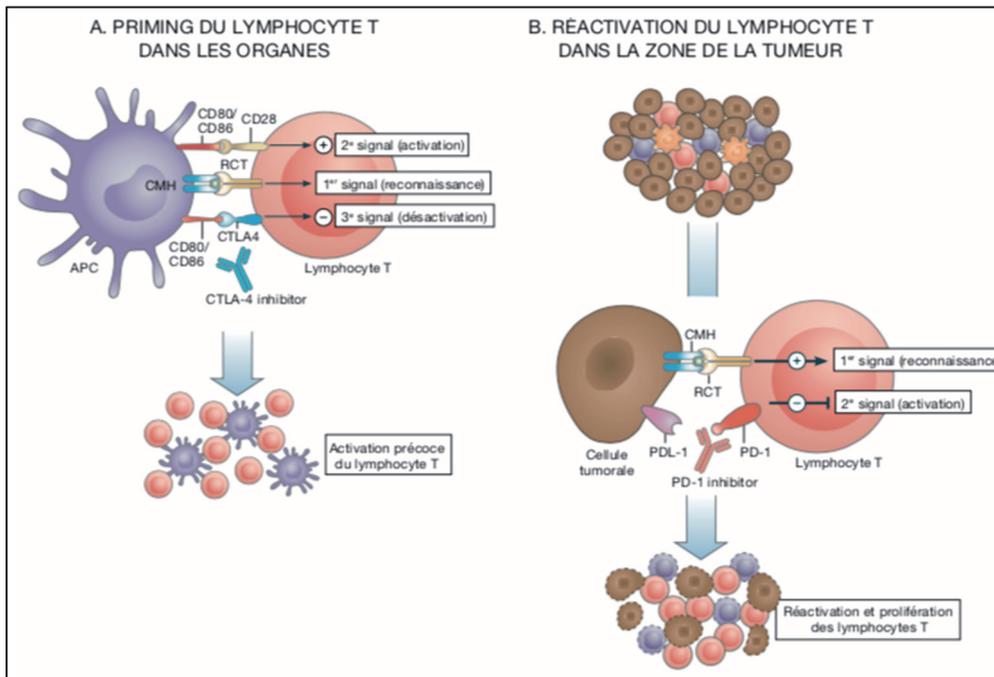


Figure 3 : Les points de contrôle immunitaire (schéma adapté de Boutros, et al. (8) repris du guide pour les patients ESMO (9))

1.4. Les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire

Au cours de la dernière décennie, l'une des voies les plus prometteuses dans le traitement du cancer est sans aucun doute l'arrivée des immunothérapies ciblant les points de contrôle immunitaire CTLA-4, PD-1 ou PD-L1, appelés les « *checkpoint inhibitors* ». Comme décrit ci-dessus, le ciblage de ces points d'interaction apparaît comme un moyen de rétablir les fonctions effectrices des lymphocytes T et ainsi de restaurer une réponse immunitaire antitumorale dans de nombreux cancers. En 2011, le premier anticorps monoclonal bloquant un point de contrôle immunitaire (CTLA-4), l'ipilimumab, a été autorisé à la mise sur le marché. L'arrivée d'autres anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) et le PD-L1 (avélumab, atézolizumab et durvalumab) a rapidement suivi. Les anticorps anti-PD1/PD-L1 sont devenus l'une des stratégies thérapeutiques anticancéreuses les plus largement prescrites, avec un élargissement de leur utilisation au cours de ces dernières années, notamment dans des indications ayant jusque-là peu bénéficié d'innovations thérapeutiques (**Tableau 1**). Ces immunothérapies sont désormais utilisées en monothérapie ou en combinaison avec d'autres immunothérapies, des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, comme première ou deuxième ligne de traitement pour un large panel de cancers (10,11).

1.4.1. L'anti-CTLA-4

Actuellement, un seul anti-CTLA-4 est approuvé au niveau de l'Union Européenne : l'ipilimumab commercialisé sous le nom de Yervoy® par Bristol Myers Squibb (BMS).

L'ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque la signalisation inhibitrice des lymphocytes T induit par cette voie. Ce blocage accroît le nombre de lymphocytes T effecteurs (« activés ») qui se mobilisent pour augmenter l'activité antitumorale. Cette inhibition participe également à la réduction des fonctions des cellules T régulatrices, et augmente ainsi la réponse immunitaire au niveau du site tumoral.

L'ipilimumab a reçu sa première autorisation sur le marché (AMM) en Europe en 2011 pour le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), d'abord chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement (12), puis étendue chez les patients naïfs de traitement, et enfin élargie début 2018 à la population pédiatrique (adolescent de 12 ans et plus). Cependant, au cours de l'année 2018, le service médical rendu (SMR) est jugé insuffisant pour cette dernière indication en monothérapie.

L'ipilimumab est indiqué également en association avec le nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (13). L'association nivolumab/ipilimumab obtient une extension d'indication en 2019 « en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable » (14), et en 2020 « en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK » (15). Cette association a également obtenu en 2021 une extension d'AMM en première ligne dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résecable (16), et récemment une prise en charge dérogatoire dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), également valable pour le nivolumab en monothérapie, pour les patients en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine (17). Au cours de cette même année, l'association nivolumab/ipilimumab obtient une AMM pour le traitement du cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (18).

1.4.2. Les anti-PD-1

Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire PD-1 bloquent la liaison entre le récepteur PD-1 et ses deux ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés par les CPA, les cellules tumorales et/ou d'autres cellules présentes dans le microenvironnement tumoral. Ce blocage potentialise les réponses des lymphocytes T, notamment antitumorales en restaurant leur prolifération et leur fonction cytotoxique et de sécrétion de cytokines.

Le premier anti-PD-1 à obtenir une AMM européenne est le nivolumab en juin 2015, commercialisé par BMS sous le nom d'Opdivo[®], dans le traitement du mélanome avancé. Peu de temps après, il sera suivi par le pembrolizumab, commercialisé sous le nom de Keytruda[®] par le laboratoire Merck Sharp & Dhome (MSD) en juillet 2015 dans la même indication.

Depuis leur première AMM, le nivolumab et le pembrolizumab ont obtenu des extensions d'indications thérapeutiques, dont la plupart pour de nouvelles localisations de cancer. A ce jour, ces deux anti-PD-1 ont chacun une ou plusieurs indications dans le traitement de six types de cancers : le mélanome, le CBNPC, le lymphome de Hodgkin classique (LHc), le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) et le carcinome à cellules rénales (CCR).

Ces deux anti-PD-1 ont reçu récemment des extensions d'AMM :

- « En monothérapie dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique avec une MSI-H ou un dMMR » (19) et « en association à une chimiothérapie à base de sels platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne du carcinome de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 » (20), pour le pembrolizumab,
- « En monothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine » (21) et « en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-oesophagienne avec présence d'une maladie résiduelle après une radio-chimiothérapie néoadjuvante antérieure » (22), pour le nivolumab.

En juin 2019, un nouvel anti-PD-1, le cémipimab, développé par le laboratoire Sanofi sous le nom de Libtayo[®], obtient une AMM conditionnelle avec demande de finalisation d'étude dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé pour des patients non-candidats à une chirurgie ou une radiothérapie curative (23,24). En juin 2021, le laboratoire français obtient deux extensions d'AMM européennes en monothérapie dans le carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique après progression ou intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (25) et dans le CBNPC (PD-L1 \geq 50 %) localement avancé et non candidat à une radio-chimiothérapie définitive ou métastatique, en première ligne de traitement (26).

En Avril 2021, le dostarlimab (Jemperli[®]), nouvel anti-PD-1 développé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK), obtient une AMM européenne conditionnelle « en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H, récidivant ou avancé, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine, sans aucune autre option thérapeutique » (27). En France, ce médicament dispose d'une prise en charge au titre du post-ATU de cohorte (nouvellement Autorisation d'Accès Précoce (AAP)) depuis juillet 2021.

1.4.3. Les anti-PD-L1

Les anti-PD-L1 se lient directement au ligand PD-L1, pouvant être exprimé sur les cellules tumorales et/ou sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, et assurent un double blocage sélectif des récepteurs PD-1 et B7.1 (ou CD80) présents sur les cellules T et sur les CPA. Ils empêchent ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1, rétablissant ainsi les réponses antitumorales des lymphocytes T. L'interaction PD-1/PD-L2 n'est pas affectée, permettant ainsi de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par cette voie.

Seul l'avélumab a montré qu'il pouvait induire une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), et ainsi provoquer une lyse directe des cellules tumorales par les cellules NK (28).

Par rapport aux deux classes précédentes, les anti-PD-L1 ont été approuvés plus récemment en Europe : l'avélumab (Bavencio[®], Merck) en septembre 2017, suivi dans le même mois de l'atézolizumab (Tecentriq[®], Roche), et enfin du durvalumab (Imfinzi[®], AstraZeneca) en septembre de l'année suivante.

Ces anticorps monoclonaux ont été approuvés pour des indications dans différents types de cancer : le CCR et le carcinome à cellules de Merkel pour l'avélumab, le CBNPC et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) pour l'atézolizumab et le durvalumab, et enfin, le carcinome urothélial et le cancer du sein triple négatif (en association au nab-paclitaxel) pour l'atézolizumab uniquement.

Récemment, l'avélumab a obtenu une extension d'indication européenne en monothérapie dans le cancer urothélial localement avancé ou métastatique en traitement d'entretien de 1^{ère} ligne, si la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine (29).

Par ailleurs, l'atézolizumab a obtenu une extension d'indication en association au bévacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et présentant un score ECOG-PS de 0 ou 1 (30). L'atézolizumab disposait également d'une ATU de cohorte « en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique », bien que celle-ci ait pris fin en août 2021 (31).

Molécule (Nom de commercialisation)	Classe thérapeutique	Laboratoire exploitant	Date d'obtention de l'AMM européenne initiale	Indications (AMM européenne)
Ipilimumab (Yervoy®)	Anti-CTLA-4	BMS	13/07/2011	Mélanome CCR CBNPC Mésothéliome pleural Cancer colorectal
Nivolumab (Opdivo®)	Anti-PD-1	BMS	19/06/2015	Mélanome CBNPC CCR LHc CETEC Carcinome urothélial Cancer de l'œsophage Mésothéliome pleural Cancer colorectal Cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne
Pembrolizumab (Keytruda®)	Anti-PD-1	MSD	17/07/2015	Mélanome CBNPC CCR LHc CETEC Carcinome urothélial Cancer colorectal Cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne
Cemiplimab (Libtayo®)	Anti-PD-1	Sanofi	28/06/2019	Carcinome épidermoïde cutané Carcinome basocellulaire CBNPC
Avélumab (Bavencio®)	Anti-PD-L1	Merck	18/09/2017	CCR Carcinome urothélial Carcinome à cellules de Merkel
Atézolizumab (Tecentriq®)	Anti-PD-L1	Roche	21/09/2017	CBNPC CBPC Carcinome urothélial Cancer du sein triple négatif CHC
Durvalumab (Imfinzi®)	Anti-PD-L1	AstraZeneca	21/09/2018	CBNPC CBPC

CBNPC, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; CBPC, Cancer Bronchique à Petites Cellules ; CCR, Carcinome à Cellules Rénales ; LHc, Lymphome de Hodgkin classique ; CETEC, Carcinome Épidermoïde de la tête et du cou ; CHC, Carcinome Hépatocellulaire

Tableau 1: Tableau récapitulatif des indications des différentes immunothérapies dans le cadre de l'AMM

1.5. Place de l'immunothérapie dans les principales stratégies thérapeutiques actuelles

L'arrivée récente et rapide de l'immunothérapie sur le marché a su révolutionner le domaine de l'oncologie en bouleversant la prise en charge thérapeutique de plusieurs types de cancer, notamment certains cancers agressifs tels que le mélanome à stade avancé, première localisation pour laquelle l'efficacité de l'immunothérapie a été démontrée (12). Le développement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ou « *checkpoint inhibitors* » a su renverser les stratégies thérapeutiques établies, notamment en plaçant leur utilisation comme première ou deuxième ligne de traitement pour certains cancers. Utilisées au départ majoritairement en monothérapie pour rétablir une réponse immunitaire antitumorale adaptée, les immunothérapies se voient de plus en plus associées à des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, afin d'obtenir une activité antitumorale synergique avec d'autres mécanismes d'action dirigés contre la tumeur elle-même.

Les immunothérapies ont su s'immiscer et renouveler essentiellement, à ce jour, les stratégies thérapeutiques du mélanome, du cancer bronchique (non) à petites cellules, du carcinome à cellules rénales, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome urothélial. Toutes les stratégies thérapeutiques dans lesquelles les immunothérapies sont impliquées sont résumées dans le **Tableau 2**.

Les stratégies thérapeutiques énoncées ci-dessous sont basées sur les recommandations actuelles, notamment émises par l'European Society for Medical Oncology (ESMO), et ne précisent leur statut de prise en charge par l'assurance maladie en France.

1.5.1. Prise en charge thérapeutique du mélanome

En France, on estime en 2017 que le mélanome représente 4 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus (32). Avant l'essor des « *checkpoint inhibitors* » et des thérapies ciblées, le mélanome à un stade avancé présentait un très mauvais pronostic, avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 10 % (33). Actuellement, chez les patients présentant un mélanome non muté BRAF, les « *checkpoint inhibitors* » sont la seule option thérapeutique à avoir démontré un bénéfice réel sur la survie globale.

Mélanome non résecable à un stade avancé (stade III/IV)

Concernant le traitement du mélanome non résecable à un stade avancé, le nivolumab et le pembrolizumab en monothérapie, ainsi que l'association nivolumab et ipilimumab, ont été approuvés en première ligne de traitement. L'étude CheckMate 066 a démontré la supériorité du nivolumab par rapport à la dacarbazine chez des patients présentant un mélanome non muté BRAF (34). Les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ont ensuite montré une supériorité en comparaison à l'ipilimumab seul dans les deux études cliniques prospectives CheckMate 067 et KEYNOTE-006 (35–38). Sur la base de ces études, les anti-PD-1 sont devenus la première ligne de traitement standard actuelle, quel que soit le statut BRAF. L'association de l'ipilimumab au nivolumab, évaluée initialement dans l'essai CheckMate 067 puis dans l'étude à 4 ans, montre une survie globale et une survie sans progression (SSP) numériquement plus élevées (35,39). Malgré tout, le gain observé sur la survie globale semble limité et les patients pouvant bénéficier pleinement de cette combinaison restent à définir (40). Concernant les mélanomes mutés BRAF, l'association des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK constitue une première ligne de traitement supplémentaire. Afin de définir l'ordre séquentiel optimal en termes de survie globale entre immunothérapie et thérapie ciblée, une étude prospective (SECOMBIT, NCT02631447) est actuellement en cours. Les premiers résultats rapportés à un an de suivi indiquent que, malgré une différence observée sur la durée de la SSP, le taux de SSP sur 2 ans est similaire entre les différents bras (41). Les recommandations de l'ESMO stipulent aujourd'hui que l'immunothérapie doit être considérée prioritairement chez les patients pour lesquels cette thérapeutique est possible, afin de préserver les thérapies ciblées pour des lignes ultérieures (40). Le choix de la seconde ligne dépendra de la stratégie envisagée lors de la première ligne de traitement et du statut mutationnel de la tumeur.

Mélanome résecable à un stade avancé (stade III/IV)

Depuis 2018, les autorités européennes ont approuvé l'utilisation du nivolumab et du pembrolizumab en monothérapie dans le traitement adjuvant du mélanome ayant subi une résection complète avec atteinte des ganglions lymphatiques ou à un stade métastatique. Les données à 3 ans pour le pembrolizumab (EORTC 1325/KEYNOTE-054) et à 4 ans pour le nivolumab (CheckMate 238), rapportent chacune une poursuite de l'amélioration significative de la survie sans rechute, confirmant un traitement adjuvant efficace pour ces patients (42,43).

Ainsi, chez les patients non mutés BRAF, les anti-PD-1 sont la seule option recommandée. Pour les patients mutés BRAF, en l'absence de comparaison d'efficacité entre l'association dabrafenib/trametinib et les anti-PD-1, la stratégie thérapeutique sera adaptée en fonction du patient en prenant compte les différents profils de toxicité de ces thérapies (40).

1.5.2. Prise en charge thérapeutique du cancer bronchique

En France, selon le rapport des estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer publié en 2019, le cancer du poumon est le quatrième cancer le plus fréquent, tous sexes confondus, et reste le cancer le plus meurtrier chez l'homme (44). Le CBNPC représente 80 à 90 % des cancers du poumon (44). Le taux de survie à 5 ans, tous types de cancers du poumon confondus, reste mauvais (17 %), malgré une faible amélioration constatée ces dernières années (44). Avant l'essor de l'immunothérapie, le cancer du poumon était considéré comme faiblement immunogène. Le développement récent des « *checkpoint inhibitors* » a remis en cause cette considération et a montré que l'immunothérapie détient un rôle important dans la prise en charge de ce cancer en bouleversant complètement les stratégies thérapeutiques établies, notamment dans les premières lignes de traitement.

1.5.2.1. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

CBNPC à un stade métastatique, sans mutation de l'EGFR et sans réarrangement du gène ALK : 1^{ère} ligne de traitement

- Pembrolizumab

Le pembrolizumab en monothérapie est considéré comme le traitement standard de première ligne pour les patients atteints d'un CBNPC métastatique dont l'expression du ligand PD-L1 est supérieur ou égal à 50 %, en l'absence d'une mutation de l'EGFR ou de translocations de ALK. Dans l'étude de phase III KEYNOTE-024 (45), comparant le pembrolizumab à une chimiothérapie standard à base de sels de platine, tous les critères évaluant l'efficacité ont été en faveur du pembrolizumab. L'analyse de suivi de ces patients souligne davantage l'efficacité du pembrolizumab, avec une médiane de survie globale doublée (30 mois versus 14 mois) en comparaison à ceux recevant une chimiothérapie classique (46).

Plus récemment, l'utilisation du pembrolizumab a également été approuvée comme traitement standard de première ligne indépendamment du statut d'expression de PD-L1, en association à une chimiothérapie, pour les patients atteints de CBNPC épidermoïde ou non épidermoïde métastatique, en l'absence de mutations de l'EGFR ou d'ALK.

Pour le CBNPC non épidermoïde métastatique, les résultats de l'étude KEYNOTE-189 montrent l'intérêt du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de pémétréxed et de sels de platine (47).

Concernant le CBNPC épidermoïde métastatique, l'association du pembrolizumab au carboplatine et au paclitaxel (ou au nab-paclitaxel) dans l'étude KEYNOTE-407 a été associée à une amélioration du taux de réponse et de la survie globale (48).

Ces deux indications sont indépendantes du statut d'expression de PD-L1, car le bénéfice apporté en termes de survie globale par l'association pembrolizumab/chimiothérapie a été observé dans tous les sous-groupes stratifiés en fonction du statut PD-L1 de la tumeur dans ces deux études.

- Atézolizumab

Au regard des résultats de l'étude IMpower150, l'atézolizumab trouve une place en première ligne de traitement chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique, en combinaison avec le bévacizumab, le carboplatine et le paclitaxel. Cette étude inclut également des patients présentant une mutation de l'EGFR, leur offrant ainsi une autre possibilité de traitement après utilisation des thérapies ciblées appropriées (49).

Pour le même type de cancer, dans l'étude IMpower130, l'atézolizumab a également montré, en association au carboplatine et au nab-paclitaxel, une amélioration significative de la survie globale et de la SSP en comparaison à la chimiothérapie seule, offrant une autre possibilité de traitement de première ligne (50). Toutefois, en France, l'atézolizumab n'a jamais été agréé aux collectivités pour ces deux indications, rendant aujourd'hui son utilisation possible exclusivement qu'après une première ligne de traitement par chimiothérapie seule. Néanmoins, suite aux résultats de la phase III de l'étude IMPower110 (51), son utilisation en première ligne de traitement dans le CBNPC métastatique pourrait être possible suite à l'obtention en mai 2021 d'une nouvelle extension d'indication en monothérapie chez les patients EGFR- et ALK- ayant une tumeur avec un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 50 % des cellules tumorales ou ≥ 10 % des cellules immunitaires infiltrant la tumeur.

CBNPC à un stade localement avancé ou métastatique, sans mutation de l'EGFR et sans réarrangement du gène ALK : 2^{ème} ligne de traitement

Depuis l'arrivée des « *checkpoint inhibitors* » dans le cancer bronchique, l'European Medicines Agency (EMA) a approuvé trois anti-PD-1 et anti-PD-L1 en seconde ligne de traitement du CBNPC chez les patients n'ayant jamais reçu d'immunothérapie : le nivolumab, le pembrolizumab et l'atézolizumab. Ces trois immunothérapies ont montré une amélioration de la survie globale en comparaison au docétaxel au cours d'études de phase III (52–55). Ces études ne montrent pas de différence majeure en matière d'efficacité et de tolérance entre ces trois thérapies, et il n'existe pas d'étude les comparant.

Les recommandations de l'ESMO notifient que chacune de ces thérapies peut être considérée comme un traitement standard raisonnable pour la plupart des patients atteints d'un CBNPC avancé, préalablement traités et naïfs d'immunothérapie (56). Cependant, elles soulignent deux différences principales pouvant influencer le choix de ces thérapies :

- L'expression de PD-L1 : le nivolumab et l'atézolizumab sont approuvés indépendamment du statut de PD-L1, alors que le pembrolizumab est approuvé uniquement pour les patients ayant une expression de PD-L1 ≥ 1 %.
- Le schéma d'administration : sur la base de l'approbation actuelle de l'EMA, l'atézolizumab et le pembrolizumab s'administrent toutes les 3 semaines alors que la nivolumab s'administre toutes les 2 semaines.

CBNPC à un stade localement avancé, non résécable (stade III)

Le durvalumab a été approuvé récemment par l'EMA, sur la base de l'essai de phase III PACIFIC, pour un traitement de consolidation de 12 mois chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non résécable de stade III n'ayant pas progressé après une radio-chimiothérapie concomitante et dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 ≥ 1 %. Le durvalumab a montré un bénéfice significatif sur la survie globale et la SSP chez les patients ayant reçu l'anti-PD-L1 en consolidation après la radio-chimiothérapie en comparaison au placebo (57). Depuis mai 2021, un arrêté autorise également pour trois ans l'utilisation du durvalumab au titre d'une RTU en cas d'expression tumorale de PD-L1 ≤ 1 % ou dans le cas où le statut de PD-L1 est inconnu (58).

Des anti-PD-(L)1 sont actuellement en cours d'évaluation pour une utilisation en situation (néo)adjuvante ou encore comme thérapie de consolidation après une radio-chimiothérapie, dans des stades plus précoces de la maladie.

1.5.2.2. Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

L'association de l'atézolizumab ou du durvalumab à la chimiothérapie dans le traitement de première ligne du CBPC à un stade étendu a permis d'obtenir une amélioration significative de la médiane de survie globale en comparaison à la chimiothérapie seule (12,3 mois et 13 mois, respectivement, versus 10,3 mois pour la chimiothérapie seule).

Les deux anti-PD-L1 sont alors approuvés comme première ligne de traitement, en association au carboplatine et à l'étoposide pour l'atézolizumab, et en association au carboplatine ou au cisplatine et à l'étoposide pour le durvalumab, sur la base des études de phase III IMpower133 et CASPIAN, respectivement (59,60).

1.5.3. Prise en charge thérapeutique du carcinome à cellules rénales

En France, en 2018, le taux d'incidence du CCR est de 17,1 % chez l'homme et de 7,1 % chez la femme, avec une tendance à l'augmentation ces dernières années. Respectivement, le taux de mortalité représente 5 % et 1,5 % pour les deux sexes (44). Récemment, l'arrivée des « *checkpoint inhibitors* » sur le marché a su détrôner l'avancée majeure obtenue avec les thérapies ciblées, notamment le sunitinib et le pazopanib, considérées jusque-là comme le traitement standard de première ligne dans cette pathologie bénéficiant peu d'options thérapeutiques.

Les recommandations émises par l'ESMO (61) concernent essentiellement le sous-type histologique « à cellules claires » du CCR, les essais réalisés étant basés sur celui-ci. Les recommandations diffèrent principalement selon l'identification des facteurs pronostiques qui sont basés sur les critères de la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) classant les patients en trois catégories de pronostic : favorable, intermédiaire et défavorable.

CCR à cellules claires avancé/métastatique : 1^{ère} ligne de traitement

Récemment, dans l'essai de phase III CheckMate 214, l'association nivolumab/ipilimumab a montré une supériorité d'efficacité chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable en comparaison au sunitinib, plaçant ainsi cette association comme nouveau traitement standard pour ces patients. L'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) restait quant à lui supérieur à l'immunothérapie pour les patients ayant un pronostic favorable (14). Après un suivi médian de 32 mois de ces patients, l'avantage de l'association sur la survie globale est maintenu par rapport au sunitinib (62).

De façon concomitante, les résultats de l'étude KEYNOTE-426 placent également l'association pembrolizumab/axitinib en première ligne de traitement, mais tous pronostics confondus (63). Néanmoins, des résultats à plus long terme sont attendus par l'EMA pour la sous-population ayant un pronostic favorable, en raison d'incertitude sur l'apport du bénéfice réel de cette association qui comporte une toxicité non négligeable par rapport aux alternatives disponibles en monothérapie.

L'association avélumab/axitinib a également été approuvée pour la même indication que la combinaison pembrolizumab/axitinib, avec un moindre niveau de preuve sur la survie globale et le profil de tolérance (64). A ce jour, elle ne fait pas partie des recommandations de l'ESMO. Plus récemment, début 2021, l'association nivolumab/cabozantinib a obtenu une AMM européenne dans le CCR avancé en première ligne de traitement. L'association a montré chez les patients une médiane de SSP multipliée par deux par rapport aux patients recevant le sunitinib. Le risque de décès a été réduit de 40 % par rapport au sunitinib (65).

D'autres associations immunothérapie et ITK sont actuellement à l'étude en première ligne de traitement du CCR avancé, comme l'association pembrolizumab/lenvatinib qui semble plus efficace que le sunitinib selon les résultats de l'essai de phase III CLEAR (66).

CCR à cellules claires avancé/métastatique : 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement

Le nivolumab en monothérapie est la seule immunothérapie indiquée dans les lignes ultérieures de traitement à la suite d'un échec de traitement par ITK (67). Il fait partie des options thérapeutiques à privilégier avec le cabozantinib.

1.5.4. Prise en charge thérapeutique du carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) représentent le 7^{ème} cancer le plus commun dans le monde (68). Le rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) 2017 estime à 37 % le taux de survie à 5 ans en France, tous sexes confondus (32).

CETEC récidivant non résécable ou métastatique : 1^{ère} ligne de traitement

Le développement des anti-PD-1 a récemment fait évoluer la prise en charge standard des patients atteints d'un CETEC récidivant non résécable ou métastatique éligibles à un traitement systémique. Ce traitement standard était le protocole EXTREME associant des sels de platine (cisplatine ou carboplatine) au 5-FU et au cétuximab. Cette stratégie reste toujours la référence en 1^{ère} ligne pour les patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 (69).

En revanche, pour les patients exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1 , deux stratégies sont approuvées : le pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison à de la chimiothérapie (sels de platines/5-FU). La combinaison pembrolizumab/chimiothérapie est à envisager particulièrement lorsqu'une réduction rapide de la tumeur est nécessaire. Ces stratégies sont basées sur les résultats de l'essai KEYNOTE-048, qui montrent une supériorité en matière de survie globale et un meilleur profil de tolérance du pembrolizumab seul ou en association par rapport au protocole EXTREME (70).

Progression dans les 6 mois pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine

Le nivolumab et le pembrolizumab ont obtenu une AMM dans cette indication, indépendamment du statut de PD-L1 pour le nivolumab et uniquement pour les patients dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 % pour le pembrolizumab. Ces AMM sont établies respectivement sur la base des essais CheckMate 141 et KEYNOTE-040, qui comparent les anti-PD-1 à la chimiothérapie standard (cétuximab, docétaxel ou méthotrexate) (71,72).

1.5.5. Prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial

En 2018, 13 100 nouveaux cas de carcinome urothélial ont été diagnostiqués en France (73). Le rapport de l'INCa 2017 estime à un peu plus de 50 % le taux de survie à 5 ans en France, tous sexes confondus (32).

Les immunothérapies trouvent leur place dans la prise en charge thérapeutique du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. Néanmoins, la chimiothérapie à base de sels de platine associée à la gemcitabine reste le traitement standard. Les recommandations récentes de l'ESMO suggèrent l'utilisation des immunothérapies pembrolizumab et atézolizumab en monothérapie en 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine et ayant un statut PD-L1 positif (74). Ces recommandations reposent sur les résultats des phases II KEYNOTE-052 et IMvigor210 (75,76). Toutefois, en France, le pembrolizumab et l'atézolizumab n'ont jamais obtenu de remboursement pour ces indications.

Récemment approuvé par l'EMA en janvier 2021, l'ESMO recommande l'utilisation de l'avélumab en monothérapie dans le traitement d'entretien du carcinome urothélial, à un stade localement avancé ou métastatique, des patients n'ayant pas progressé au cours du traitement de 1^{ère} ligne à base de platine (4 à 6 cycles) et jusqu'à progression de la maladie. Les résultats de l'étude de phase III JAVELIN Bladder 100 montrent une augmentation de la médiane de survie globale de 14 à 21 mois en faveur de l'avélumab (29).

Concernant les lignes de traitement ultérieures, les immunothérapies, pembrolizumab, nivolumab et atézolizumab sont également approuvées en monothérapie pour une utilisation après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine (77–79).

Localisation de cancer	Stade de la maladie	Molécule	Place dans la stratégie thérapeutique
Mélanome	Non résecable à un stade avancé (III/IV)	Nivolumab Pembrolizumab Nivolumab/Ipilimumab	1 ^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF
	Résecable à un stade avancé (III/IV)	Nivolumab Pembrolizumab	Traitement adjuvant pour les patients mutés et non mutés BRAF
	Stade métastatique (EGFR -, ALK -)	Pembrolizumab	1 ^{ère} ligne en monothérapie avec expression de PD-L1 \geq 50 % 1 ^{ère} ligne en association à une CT indépendamment du statut d'expression de PD-L1
		Atézolizumab	1 ^{ère} ligne en association au bévacizumab + carboplatine + paclitaxel ou en association au carboplatine + nab-paclitaxel dans le CBNPC non épidermoïde 1 ^{ère} ligne en monothérapie avec expression de PD-L1 \geq 50 % des cellules tumorales ou \geq 10 % des cellules immunitaires infiltrant la tumeur
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Stade localement avancé ou métastatique (EGFR -, ALK -)	Nivolumab/Ipilimumab	1 ^{ère} ligne en association à 2 cycles de CT à base de sels de platine indépendamment du statut d'expression de PD-L1
		Pembrolizumab Nivolumab Atézolizumab	2 ^{ème} ligne de traitement chez les patients naïfs d'immunothérapie (pembrolizumab si PD-L1 \geq 1 %)
	Stade localement avancé (III), non résecable	Durvalumab	Consolidation après une RCT avec expression de PD-L1 \geq 1 % (si PD-L1 \leq 1 %, RTU)
	Stade localement avancé ou métastatique (EGFR -, ALK -)	Cémiplimab	1 ^{ère} ligne chez les patients non-candidats à une RCT définitive pour les stades localement avancés
		Atézolizumab Durvalumab	1 ^{ère} ligne en association à une CT
	Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)	Stade étendu	Nivolumab/Ipilimumab Pembrolizumab/ Axitinib Avélumab/ Axitinib Nivolumab/Cabozantinib Nivolumab

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CE/TEC)	Stade métastatique ou récidivant non résecable	Pembrolizumab	1 ^{ère} ligne en monothérapie ou en association à la CT dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1
		Nivolumab Pembrolizumab	En monothérapie à la suite d'une progression pendant ou après une CT à base de sels de platine (pembrolizumab si PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$)
Carcinome urothélial	Stade localement avancé ou métastatique	Pembrolizumab Atézolizumab	1 ^{ère} ligne en monothérapie chez les patients non éligibles à une CT à base de sels de platine ayant un statut PD-L1 positif
		Avélumab Pembrolizumab Nivolumab Atézolizumab	En entretien après une CT à base de sels de platine En monothérapie après échec d'une CT à base de sels de platine
Lymphome de Hodgking classique	En rechute ou réfractaire	Nivolumab Pembrolizumab	En monothérapie après échec d'une greffe de cellules souches autologues et d'un traitement par brentuximab vedotin
Carcinome à cellules de Merkel	Stade métastatique	Avélumab	En monothérapie
Carcinome épidermoïde cutané	Stade localement avancé ou métastatique	Cémiplimab	En monothérapie chez les patients non-candidats à une chirurgie ou une radiothérapie curative
Carcinome basocellulaire		Pembrolizumab	En monothérapie chez les patients en progression ou intolérants à un inhibiteur de la voie de Hedgehog
Cancer colorectal dMMR ou MSI-H	Stade métastatique	Pembrolizumab Nivolumab/ Ipilimumab	1 ^{ère} ligne en monothérapie Après une CT antérieure à base de 5-FU
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	Stade avancé non résecable, récurrent ou métastatique	Nivolumab	En monothérapie après une CT à base de sels de platine et de 5-FU
Carcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne	Stade localement avancé non résecable ou métastatique	Pembrolizumab	1 ^{ère} ligne en association à une CT à base de sels de platine et de 5-FU
	Stade précoce et localement avancé résecable	Nivolumab	Traitement adjuvant chez les patients présentant une maladie résiduelle après RCT néoadjuvante antérieure
Carcinome hépatocellulaire	Stade localement avancé ou métastatique, non résecable	Atézolizumab	1 ^{ère} ligne en association au bévacizumab
Mésothéliome pleural	Malin non résecable	Nivolumab/ Ipilimumab	1 ^{ère} ligne de traitement

CT : Chimiothérapie ; RCT : Radio-chimiothérapie.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la place actuelle occupée par les immunothérapies dans les différentes stratégies thérapeutiques

1.6. L'essor de l'immunothérapie : une nouvelle vision dans la prise en charge du cancer accompagnée de nouveaux enjeux

Au cours des dix dernières années, le succès de l'immunothérapie a su créer une vision plus globale et plus complète du cancer. Au-delà de la destruction des cellules cancéreuses, cette vision prend désormais en considération l'environnement immunitaire de la tumeur. Cette nouvelle manière de traiter la pathologie cancéreuse s'accompagne de différences majeures par rapport aux avancées thérapeutiques précédentes, auxquelles s'ajoutent alors de nouvelles problématiques et de nouveaux enjeux (80,81).

Tout d'abord, l'immunothérapie montre une cinétique de réponse différente et se distingue ainsi des traitements conventionnels et des thérapies ciblées par l'évaluation de son efficacité. La réponse retardée de l'immunothérapie ou le recrutement initial des cellules immunitaires au site tumoral induisent une augmentation transitoire de la taille de la tumeur ou des métastases, décrite comme « pseudo-progression ». Ainsi, les critères d'évaluation radiologique standard (RECIST v.1.1) utilisés en routine ont dû évoluer vers de nouveaux critères, appelés iRECIST, devant tenir compte de cette « pseudo-progression » (82).

Au regard de l'efficacité différée obtenue avec l'immunothérapie, l'adaptation des principaux critères d'évaluation clinique dans les essais est un réel enjeu. La proportion variable de patients en vie à long terme observée (plateau de la courbe obtenu avec les inhibiteurs des points de contrôle) n'est pas correctement prise en compte par les critères de jugement classique qui quantifient une réduction du risque de décès (« *hazard ratio* »). Les analyses de la proportion de patients en vie ou sans progression à des temps tardifs ou du bénéfice de survie restreint (*restricted mean survival time*, RMST en anglais), s'interprétant comme un allongement de l'espérance de vie d'un patient, sont plus appropriées aux immunothérapies (83).

Par ailleurs, la nature et la cinétique des effets secondaires liés à l'immunothérapie apparaissent comme un changement radical par rapport aux toxicités connues des autres traitements. Alors que la chimiothérapie conventionnelle entraîne fréquemment des effets aigus de nature émétisante et myélosuppressive, l'activation du système immunitaire par les immunothérapies va plutôt conduire à des effets indésirables d'ordre immunologique, autrement dit de nature inflammatoire ou auto-immun. Bien évidemment, cet emballement du système immunitaire n'est pas spécifique, et tous les organes sont susceptibles d'être touchés. Ces toxicités sont fréquentes, mais majoritairement d'intensité modérée et réversibles sous réserve d'une prise en

charge adaptée. Dans le cas contraire, elles peuvent être graves voire même fatales pour le patient. La gestion de ces effets secondaires immunologiques est un enjeu majeur dans la prise en charge des immunothérapies, et requiert une collaboration pluridisciplinaire entre professionnels de santé.

Bien que l'immunothérapie ait sans aucun doute révolutionné la prise en charge de plusieurs cancers à stade avancé avec un pronostic sombre, en démontrant une survie sans progression sur plusieurs années même après arrêt du traitement, cela concerne malheureusement toujours une minorité de patients (36). Cette minorité est estimée aujourd'hui à 1 patient sur 3. Ainsi, il existe un certain défi à augmenter le pourcentage de patients pouvant bénéficier des immunothérapies. Parallèlement, savoir identifier les patients répondeurs est un challenge qui persiste. Il est actuellement nécessaire d'avoir une meilleure compréhension des résistances à l'immunothérapie afin d'optimiser les protocoles et les nouvelles associations. Pour cela, identifier et évaluer des biomarqueurs, tels que le statut des lymphocytes T infiltrant la tumeur, le statut d'expression de PD-L1 ou encore la charge mutationnelle tumorale, sont indispensables à la prédiction d'une réponse au traitement.

1.7. Quelles immunothérapies pour demain ?

En 2020, on dénombre 6 281 essais cliniques en cours dans le monde testant près de 4 720 molécules immuno-oncologiques, ce qui représente une augmentation respective de 14 % et 22 % par rapport à l'année 2019. À la suite d'une augmentation plus faible en 2019, on peut noter cette année un regain d'intérêt pour l'immuno-oncologie malgré l'impact de la pandémie COVID-19. On observe également une augmentation du nombre de nouvelles cibles, les plus fréquentes concernant toujours majoritairement les cellules B, les cellules NK ou encore les lymphocytes infiltrant la tumeur (84).

En mai 2019, on répertoriait sur *ClinicalTrials.gov* 1977 essais cliniques en cours impliquant des immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1, dont 30 % sont menés en Europe. Parmi elles, les plus fréquentes concernaient le cancer bronchique (22 %), les cancers gastro-intestinaux (16 %), le mélanome (11 %) et les cancers tête et cou (11 %) (85).

Vouloir soigner le cancer en ciblant uniquement un ou deux points de contrôle immunitaire semble bien évidemment ambitieux. C'est pour cette raison que l'on peut observer une tendance

à l'augmentation des essais cliniques associant les inhibiteurs des points de contrôle avec des chimiothérapies, des thérapies ciblées, de la radiothérapie ou encore d'autres molécules immuno-modulatrices. Ces associations nécessitent une attention particulière à l'apparition d'effets secondaires combinés de nature différente selon les thérapies utilisées.

Le succès ultime de l'immunothérapie serait la capacité d'offrir une réponse durable qu'importe le stade du cancer. Après avoir conquis des stratégies thérapeutiques en situation métastatique, les « *checkpoint inhibitors* » souhaiteraient maintenant trouver leur place dans des situations adjuvantes, voire même néoadjuvantes (86). Défi relevé pour le nivolumab et le pembrolizumab dans le mélanome en thérapie adjuvante (42,43), d'autres immunothérapies sont en cours d'évaluation pour d'autres types de cancer, notamment le CBNPC (87). Pour ce qui est de la thérapie néoadjuvante, les essais en cours reposent sur la théorie que l'immunothérapie avant chirurgie pourrait permettre de renforcer l'immunité suite à une résection complète, moment où les antigènes de la tumeur sont encore très présents (88). Des essais de phase précoce dans le CBNPC, le CETEC et le cancer colorectal avec instabilité des microsatellites (MSI) ont montré le potentiel des immunothérapies en traitement néoadjuvant (89–91).

L'avancée de ces thérapies dans des stades de développement plus précoces du cancer impose néanmoins quelques réflexions, comme l'impact des effets secondaires (pour certains, irréversibles) sur la qualité de vie des patients qui n'est évidemment pas le même entre une situation (néo)adjuvante et métastatique (10).

Les indications actuelles montrent l'efficacité des immunothérapies dans des cancers présentant une charge mutationnelle généralement élevée. Cette caractéristique est responsable d'une expression accrue de néo-antigènes par la tumeur stimulant une infiltration importante des cellules immunitaires qui peuvent être activées. Cependant, de nouveaux espoirs surviennent désormais avec une efficacité des immunothérapies récemment démontrée dans des cancers à faible charge mutationnelle, comme l'atézolizumab en association au nab-pacitaxel dans le cancer du sein triple négatif (92). Ainsi, de nombreux essais cliniques étudient actuellement l'utilisation de l'immunothérapie dans différentes entités tumorales, indépendamment de leur charge mutationnelle.

2. Les effets indésirables liés à l'immunothérapie (EILI)

2.1. Physiopathologie des EILI

La physiopathologie des EILI n'est actuellement pas encore totalement élucidée. Néanmoins, les connaissances concernant la physiopathologie des maladies auto-immunes, caractérisée par une défaillance de la tolérance des cellules T et l'activation incontrôlée des cellules effectrices immunitaires, ont permis d'identifier le rôle des points de contrôle immunitaire dans le maintien de l'homéostasie immunologique.

La physiopathologie des EILI serait différente selon leur cinétique d'apparition. Des mécanismes distincts seraient à l'origine des effets indésirables précoces et tardifs. Les EILI qui apparaissent précocement et qui sont généralement communs semblent être liés à une inflammation épithéliale généralisée et ont tendance à se manifester sous forme d'éruptions cutanées, de colites et de pneumonies. Les EILI qui apparaissent plus tardivement sont généralement liés à des réactions plus localisées et sont spécifiques à un organe (93).

Les différentes fonctions des récepteurs CTLA-4, PD-1 et son ligand PD-L1 vont être responsables d'un profil de toxicité différent.

Le point de contrôle CTLA-4 est principalement impliqué au cours des premières étapes de l'activation des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes et est également exprimé sur les cellules T régulatrices (T_{reg}) retrouvées dans le microenvironnement tumoral. Son blocage va alors entraîner une activation large et non spécifique du système immunitaire, expliquant le large spectre d'EILI, généralement plus sévères, observé chez les patients traités par anti-CTLA-4.

Contrairement à CTLA-4, le récepteur PD-1 interagit avec son ligand PD-L1 majoritairement dans les tissus périphériques et le microenvironnement tumoral. Le blocage du récepteur ou du ligand va provoquer un ciblage plus spécifique des cellules T au niveau du tissu tumoral, entraînant ainsi un spectre d'EILI plus restreint (8).

Plusieurs mécanismes pouvant potentiellement expliquer la physiopathologie des EILI ont été décrits car ils ont été retrouvés impliqués dans certains effets secondaires (94) :

- Une augmentation de l'activité de clones identiques de lymphocytes T contre des antigènes retrouvés au niveau tumoral mais également dans des tissus sains pourrait expliquer des cas de myocardites.

- Une modulation de l'immunité humorale par les anti-PD-1 et anti-PD-L1 pourrait augmenter le nombre d'auto-anticorps préexistants, phénomène notamment décrit dans les troubles thyroïdiens avec augmentation des anticorps antithyroïdiens.
- Une augmentation de la libération de cytokines dans certains organes, comme décrit dans la colite induite par l'ipilimumab ou encore sur des modèles précliniques.
- Une réaction inflammatoire médiée par l'activation du complément à la suite du blocage du CTLA-4 exprimé par des tissus sains, comme évoqué dans des cas d'hypophysite.

La nature et la fréquence des EILI vont dépendre de la molécule utilisée, de la dose et de la durée du traitement, mais également des facteurs de risque intrinsèques du patient. Le moment d'apparition de ces EILI va quant à lui dépendre des organes touchés (95).

2.2. Incidence et épidémiologie globales

L'apparition d'EILI lors d'un traitement par « *checkpoint inhibitors* » est relativement fréquente. Une méta-analyse regroupant 36 essais comparatifs de phase II et III estime une probabilité d'EILI comprise entre 55 % et 76 % pour tous EILI confondus (96).

Le délai d'apparition médian des EILI dépendra essentiellement de l'organe concerné. Toutefois, ce délai a été décrit dans les jours suivant l'initiation du traitement et jusqu'à un an après l'arrêt, et le risque de développer des toxicités apparaît trois fois plus élevé dans le mois suivant le début de la thérapie (97,98).

Bien que certains EILI soient plus fréquents que d'autres, n'importe quel organe peut être touché. Les plus couramment impliqués sont la peau, le tube digestif, les poumons, le système endocrinien et le foie (99).

La nature, l'incidence et la fréquence des EILI varient essentiellement avec la molécule utilisée. Typiquement, les anti-PD-1 et anti-PD-L1 sont majoritairement mieux tolérés que l'anti-CTLA4, l'ipilimumab. Une revue de la littérature estime que les EILI de grade 3 et 4 correspondent à 31 % et 10 % de tous les EILI rencontrés respectivement avec l'ipilimumab et les anti-PD-1. Elle rapporte également que les EILI de type colite, hypophysite et rash cutané sont plus fréquents avec l'ipilimumab tandis que les pneumopathies, l'hypothyroïdie, les arthralgies et le vitiligo sont plus souvent constatés avec les anti-PD-1 (100).

La méta-analyse de Xu et al. considère que l'atézolizumab présente le meilleur profil de tolérance, avec le plus faible risque d'apparition d'effets indésirables, tous grades confondus et

de grade ≥ 3 (66,4 % et 15,1 %, respectivement), suivi par le nivolumab (71,8 % et 14,1 %), le pembrolizumab (75,1 % et 19,8 %) et enfin l'ipilimumab (86,8 % et 28,6 %) (96).

La tendance actuelle à la combinaison des immunothérapies avec d'autres stratégies thérapeutiques (chimiothérapie conventionnelle, thérapie ciblée, autre immunothérapie) augmente le risque d'apparition des toxicités. Ces combinaisons sont associées à une apparition d'effets secondaires plus fréquente, plus précoce et plus sévère qu'en monothérapie. Elles ne sont pas corrélées à de nouveaux effets secondaires non connus, mais à des effets secondaires bien spécifiques de chaque thérapie qui peuvent se chevaucher et s'additionner (101). La prise en charge de ces différents effets secondaires étant totalement distincte, l'enjeu majeur sera donc de les identifier et de les imputer correctement à la bonne thérapeutique.

2.3. Les principaux EILI : incidence, gestion et prise en charge

La prise en charge des EILI repose sur le degré de sévérité des symptômes, qui est évalué selon la classification internationale *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v.5.0 permettant de classer chaque symptôme selon 5 grades de sévérité : grade 1 (léger), grade 2 (modéré), grade 3 (sévére) et grade 4 (très sévère, avec mise en jeu du pronostic vital) et grade 5 (décès lié à l'effet secondaire) (102).

Ces EILI seront tous pris en charge selon les principes de base suivants :

- EILI grade 1 ou 2 : prise en charge symptomatique, sans interruption temporaire ni définitive du traitement.
- EILI de grade 2 persistants : interruption temporaire du traitement jusqu'à amélioration des symptômes, avec prise en charge symptomatique.
- EILI de grade 3 ou 4 : interruption définitive du traitement et nécessité d'une consultation avec un spécialiste de l'organe touché.

Pour ces deux derniers points, un traitement par une corticothérapie orale ou intraveineuse devra être entrepris. D'autres immunosuppresseurs plus puissants pourront également être utilisés (99). Une hospitalisation sera nécessaire à partir d'EILI de grade 3 ou pour tout traitement à base de corticoïdes par voie intraveineuse.

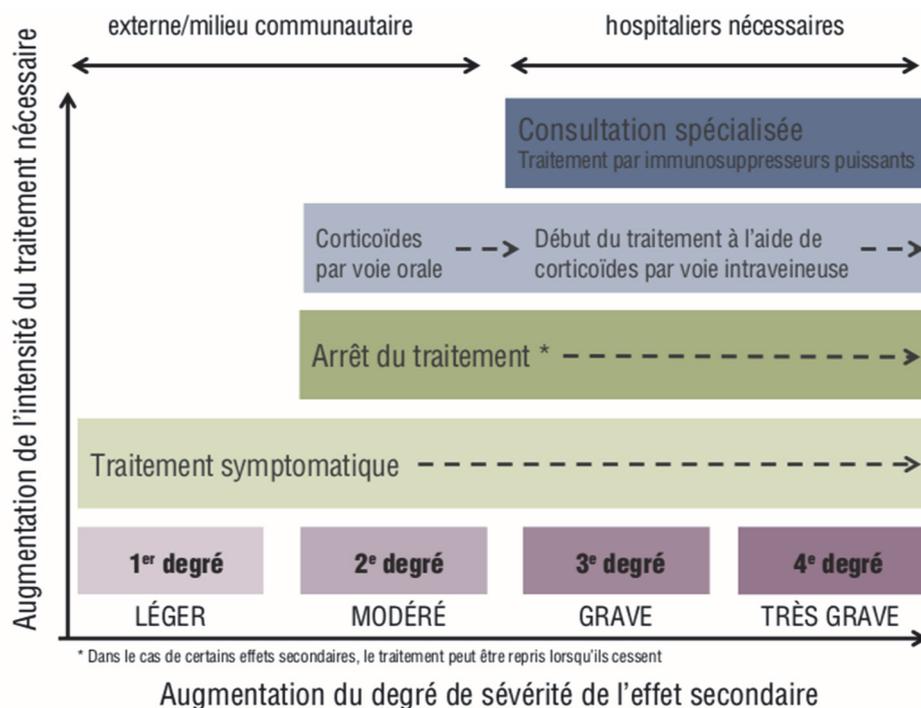


Figure 4 : Principe général de la prise en charge des EILI (schéma repris du guide pour les patients ESMO (9))

2.3.1. Les EILI cutanés

Les EILI cutanés sont les effets secondaires immuno-induits les plus fréquemment rencontrés qu'importe l'immunothérapie utilisée. Ils concernent 43 % à 45 % des patients traités par ipilimumab et environ 34 % des patients traités par nivolumab et pembrolizumab (103,104). Ils apparaissent de façon précoce, généralement 3 à 6 semaines après l'initiation du traitement. Toutefois, les EILI cutanés sévères sont rares, et ne requiert habituellement pas d'arrêt de traitement avec une prise en charge adaptée. Leur fréquence et leur sévérité augmentent lors d'une association des thérapies anti-CTLA-4/anti-PD-1 (99).

Ces effets secondaires dermatologiques se manifestent principalement sous forme d'éruption maculo-papuleuse et de prurit. Néanmoins, de nombreuses autres manifestations dermatologiques peuvent survenir à type d'ampoules, de cloques, de vésicules, de plaies, d'ulcérations ou de brûlures, mais également d'ulcérations buccales, d'alopécie, ou encore de vitiligo (105). Ce dernier est principalement observé chez les patients traités pour un mélanome (104), il n'est pas grave mais est permanent et nécessite des précautions vis à vis de l'exposition solaire. Des études ont décrit que cet effet secondaire semblait être associé à une bonne réponse

clinique au traitement (106). Bien que des réactions dermatologiques sévères soient rares, des toxicités cutanées graves ont été rapportées chez moins de 5 % des patients, notamment des cas d'urgences dermatologiques comme le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de DRESS ou encore la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (107).

Le diagnostic reposera en premier lieu sur l'exclusion de toute autre étiologie de la manifestation cutanée, comme une infection, une affection liée à un médicament ou à une autre pathologie systémique. Une évaluation dermatologique exhaustive incluant notamment une biopsie cutanée ainsi qu'un bilan biologique complet pourront s'avérer nécessaires. Ensuite, la prise en charge dépendra notamment de la sévérité et de l'étendue de l'affection cutanée. La gestion et la prise en charge des EILI cutanés, basées sur plusieurs recommandations européennes et internationales, sont résumées dans le **Tableau 3** (93,99,107–109).

2.3.2. Les EILI digestifs

Les EILI digestifs font partie des effets secondaires immuno-induits les plus fréquemment rencontrés. Ils apparaissent de façon plus fréquente avec les anti-CTLA-4 qu'avec les anti-PD-1/PD-L1. L'apparition d'épisodes de diarrhées est décrite chez près d'un tiers des patients traités par ipilimumab (110). Cette toxicité digestive est la plus fréquente et la plus sévère (grade 3 ou plus) des toxicités décrites avec l'ipilimumab, et elle est généralement la première impliquée dans l'interruption de cette thérapie (111).

Ces EILI digestifs se manifestent de façon plus précoce avec la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4 avec un délai d'apparition médian de 6 à 8 semaines après l'initiation, qu'avec une seule immunothérapie (13).

Les manifestations cliniques les plus répandues sont la diarrhée et la colite. L'enjeu du clinicien sera de distinguer la diarrhée légère pouvant être gérée par le patient de la diarrhée plus grave et de la colite pouvant aboutir à une perforation intestinale potentiellement fatale (107). La sévérité des symptômes sera évaluée par une modification du transit intestinal habituel du patient, avec une augmentation du nombre de selles par jour et la présence de signes de colites (diarrhée aqueuse, +/- présence de sang et/ou mucus dans les selles, douleurs/crampes abdominales). D'autres manifestations gastro-intestinales ont été décrites et peuvent être associées à la colite, telles que des vomissements, une perte de poids, des dysphagies, des douleurs épigastriques, des ulcérations œsophagiennes, des gastrites ou des duodénites (112).

Le diagnostic différentiel repose principalement sur des colites infectieuses ou des symptômes liés à la maladie tumorale (progression). Ainsi, une coprologie peut s'avérer utile pour éliminer une cause infectieuse (e.g. bactéries entéropathogènes, *Clostridium difficile*). Le diagnostic d'une colite immuno-induite peut être confirmé par une sigmoïdoscopie et une coloscopie avec biopsie. Ces examens sont recommandés chez les patients présentant une diarrhée sévère ou de grade 2 persistante (99).

La gestion et la prise en charge des EILI digestifs, basées sur plusieurs recommandations européennes et internationales, sont résumées dans le **Tableau 4** (93,99,107–109).

2.3.3. Les EILI pulmonaires

Les EILI pulmonaires sont rares mais restent l'une des causes les plus fréquentes de décès liés à l'immunothérapie (109). Ils apparaissent plus fréquemment avec les anti-PD-1/PD-L1, et plus rarement avec l'ipilimumab. Une méta-analyse incluant 20 études rapporte une incidence globale des pneumopathies associées aux anti-PD-1/PD-L1 de 2,7 %, et une incidence des pneumopathies de grade ≥ 3 de 0,8 %. Toutefois, la combinaison anti-CTLA-4/anti-PD-1 augmente significativement le risque de pneumopathie par rapport à la monothérapie (113). Le délai d'apparition de ces EILI peut varier de 2 à 24 mois et il est retrouvé dans la littérature un délai médian d'apparition d'environ 3 mois (114). Cependant, l'apparition est plus précoce en cas de traitement combiné qu'en cas de monothérapie (115).

Par ailleurs, l'incidence de ces pneumopathies est plus élevée et l'apparition plus précoce chez les patients traités pour un CBNPC (109).

Les manifestations cliniques sont diverses et souvent spécifiques au patient. Elles peuvent inclure la dyspnée, la toux, la fièvre, la fatigue, une respiration sifflante ou crépitante, des douleurs thoraciques, mais aussi l'absence totale de symptômes (108). L'hypoxie, symptôme grave associé, peut survenir et progresser rapidement vers une insuffisance respiratoire.

Le diagnostic de ces EILI pulmonaires est basé sur des critères radiologiques. Néanmoins, ces caractéristiques radiologiques ne sont pas pathognomoniques, et peuvent inclure des aspects de pneumopathies diverses. Ainsi, l'exclusion des diagnostics différentiels sera nécessaire, notamment des pneumonies infectieuses ou opportunistes (par lavage broncho-alvéolaire (LBA)) ou encore une progression tumorale. Généralement, la biopsie pulmonaire n'est pas

nécessaire pour la prise en charge ultérieure du patient, elle est recommandée qu'en cas de doute radiologique ou clinique quant à l'étiologie des infiltrats pulmonaires (99).

La gestion et la prise en charge des EILI pulmonaires, basées sur plusieurs recommandations européennes et internationales, sont résumées dans le **Tableau 5** (93,99,107–109).

2.3.4. Les EILI endocriniens

Une méta-analyse récente regroupant 38 essais randomisés rapporte une incidence globale d'environ 10 % des endocrinopathies chez les patients traités par immunothérapie (116). Ces endocrinopathies concernent majoritairement des dysfonctionnements thyroïdiens et des hypophysites. Bien que plus rares, des cas d'insuffisance surrénalienne et de diabète de type 1 immuno-induit ont également été rapportés (117). La particularité de ces toxicités endocriniennes est la chronicité des pathologies induites nécessitant un traitement pharmacologique à long terme ainsi qu'une probable absence de récupération totale des fonctions endocrines même avec une prise en charge adéquate.

Les troubles thyroïdiens se développent plus fréquemment avec un traitement par anti-PD-1/PD-L1 (5 à 10 % des patients) ou une association avec l'ipilimumab (20 % des patients) (13,34,37). L'hypothyroïdie est plus fréquente que l'hyperthyroïdie, cette dernière étant généralement transitoire et précédant une hypothyroïdie. Ces toxicités sont rarement très sévères et ne dépassent généralement pas le grade 2. Dans la plupart des cas, l'altération de la fonction thyroïdienne est découverte fortuitement sur le bilan biologique endocrinien (TSH et T4 libre (T4L)) réalisé en routine entre les cures d'immunothérapie. Un traitement pharmacologique approprié sera mis en place uniquement si les troubles thyroïdiens sont symptomatiques.

L'hypothyroïdie se manifestera généralement par une prise de poids inexplicquée, une sensibilité au froid, une constipation, des troubles de l'humeur, de la fatigue et d'autres symptômes typiques. Bien qu'extrêmement rares, les signes d'urgence (hypotension, hypothermie, fréquences cardiaque et respiratoire ralenties) devront alerter sur le risque de coma myxoédémateux. L'hypothyroïdie symptomatique sera traitée par une hormonothérapie de substitution à long terme (lévothyroxine), et une corticothérapie par voie orale pourra être initiée en cas d'inflammation de la thyroïde.

L'hyperthyroïdie quant à elle se manifestera entre autres par une perte de poids, une sensibilité à la chaleur, des diarrhées, des palpitations et une nervosité. Si elle est symptomatique, elle pourra être traitée par bêtabloquants (e.g. propranolol), ou plus rarement par des antithyroïdiens (carbimazole) (99).

L'hypophysite est une inflammation de la glande hypophysaire qui entraîne un effondrement des hormones thyroïdiennes, surrénaliennes et sexuelles. Elle est rarement décrite chez les patients traités par anti-PD-1/PD-L1 (118). Elle apparaît légèrement plus fréquemment avec l'ipilimumab en monothérapie (10-17 % des patients) ou en association (13 % des patients) (13). Les signes cliniques ne sont pas spécifiques (maux de tête, fatigue, troubles de l'humeur, déséquilibres hormonaux). Toutefois, des maux de tête, une perturbation visuelle et une confusion ou encore des signes sévères d'hypoadrénalisme (hypotension, déséquilibre électrolytique sévère) requièrent une prise en charge immédiate et toute autre cause doit être écartée (métastase cérébrale, pathologie cérébrovasculaire). Le diagnostic sera le plus souvent posé grâce au bilan endocrinien révélant un effondrement des hormones thyroïdiennes, surrénaliennes et sexuelles. L'imagerie par IRM peut également dévoiler une augmentation de volume de l'hypophyse traduisant l'inflammation. L'hypophysite sera traitée par une hormonothérapie de substitution appropriée en fonction de la nature des hormones touchées. Il pourra également être envisagé l'introduction d'une corticothérapie selon la gravité (maux de tête importants ou autres désordres neurologiques) et l'inflammation de l'hypophyse (99).

La gestion et la prise en charge des EILI endocriniens, basées sur plusieurs recommandations européennes et internationales, sont résumées dans le **Tableau 6** (93,99,107–109).

2.3.5. Les EILI hépatiques

L'hépatotoxicité liée à l'immunothérapie apparaît chez 5 à 10 % des patients traités par nivolumab et pembrolizumab en monothérapie (dont 1 à 2 % sont des toxicités de grade 3) et chez 25 à 30 % de ceux traités par l'association ipilimumab/nivolumab (dont 15 % environ sont des toxicités de grade 3) (99). Cette toxicité hépatique se manifeste majoritairement 6 à 12 semaines après l'initiation du traitement (119).

Les hépatites auto-immunes causées par l'immunothérapie sont le plus souvent asymptomatiques et détectées sur le bilan biologique hépatique effectué en routine. L'atteinte hépatique se manifeste par une élévation des paramètres biologiques hépatiques (transaminases, et plus rarement, bilirubine et phosphatase alcaline) (120). Toutefois, les hépatites sévères de grade 3 peuvent également être associées à des symptômes tels que la fatigue, la fièvre, des nausées ou des douleurs abdominales.

Lors d'une élévation des enzymes hépatiques, d'autres causes d'atteinte hépatique devront être écartées : hépatites alcoolique, médicamenteuse, virale (par sérologie) ou encore une progression de la maladie tumorale (par imagerie). Une biopsie hépatique peut être envisagée afin de faciliter le diagnostic différentiel d'atteintes hépatiques plus graves.

La gestion et la prise en charge des EILI hépatiques, basées sur plusieurs recommandations européennes et internationales, sont résumées dans le **Tableau 7** (93,99,107–109).

Avec un traitement adapté, les hépatites auto-immunes liées à l'immunothérapie sont généralement résolutive en 4 à 6 semaines (99).

Grade	Description	Prise en charge	Immunothérapie
1	<ul style="list-style-type: none"> Macules/papules couvrant < 10 % de la SC avec ou sans symptômes associés (ex. prurit, brûlures, raideur) Prurit léger ou localisé 	<ul style="list-style-type: none"> Emollients à usage topique Crème antihistaminique ± traitement par voie orale si prurit Dermocorticoïdes faibles à modérés Surveillance 	Poursuite
2	<ul style="list-style-type: none"> Macules/papules couvrant 10 - 30 % de la SC avec ou sans symptômes associés Prurit intense ou étendu, intermittent et avec des lésions de grattage Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* 	<ul style="list-style-type: none"> Emollients à usage topique Crème antihistaminique ± traitement par voie orale si démangeaisons Dermocorticoïdes modérés à forts ± Corticothérapie per os 0,5-1 mg/kg/j (si étendu ou persistant) Discuter biopsie Surveillance 	Poursuite OU Suspension temporaire (après avis oncologue) et reprise après amélioration des symptômes (Grade ≤ 1)
3 – 4	<ul style="list-style-type: none"> Macules/papules couvrant > 30 % de la SC avec ou sans symptômes associés ou avec d'autres complications (ex. : infection, ulcération, nécrose, vésicules) Prurit intense ou étendu, constant Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil** Pronostic vital engagé (grade 4) 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Avis dermatologique en urgence Dermocorticoïdes forts Corticothérapie per os ou par voie intraveineuse si sévère 0,5-1 mg/kg/j 	Suspension temporaire (après avis oncologue) et reprise après amélioration des symptômes (Grade ≤ 1) OU Si non résolution ou si sévère, suspension définitive (après avis oncologue/dermatologue)

SC : Surface corporelle.

* Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

** Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Tableau 3 : Gestion et prise en charge des EILI cutanés

Grade	Description	Prise en charge	Immunothérapie
1	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 4 selles/j émises en plus du transit normal ET Absence de signes de colite 	<ul style="list-style-type: none"> Hydratation orale Traitement symptomatique Surveillance 	Poursuite
	<ul style="list-style-type: none"> Emission de 4 à 6 selles/j en plus du transit normal OU Présence de signes de colite ET N'interférant pas avec les activités quotidiennes 	<ul style="list-style-type: none"> Hydratation orale Corticothérapie per os 0,5-1 mg/kg/j Examens supplémentaires recommandés (coloscopie, sigmoïdoscopie) Surveillance 	Suspension temporaire (après avis oncologue) et reprise après amélioration des symptômes (Grade ≤ 1)
3 – 4	<ul style="list-style-type: none"> Plus de 6 selles/j émises en plus du transit normal OU Incontinence OU Présence de signes de colite avec douleurs abdominales sévères OU Symptômes de grade 2 + apparition d'instabilité hémodynamique OU Autres complications sévères (e.g. intestin ischémique, perforation, mégacôlon toxique, iléus) ET Interférant avec les activités quotidiennes 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Hydratation et corticothérapie par voie intraveineuse 1-2 mg/kg/j Si pas de réponse aux corticoïdes sous 72 h ou aggravation : infliximab 5 mg/kg Examens supplémentaires obligatoires (coloscopie, sigmoïdoscopie) 	Suspension temporaire (Grade 3) ou définitive (Grade 4) (à l'appréciation de l'oncologue)

Tableau 4 : Gestion et prise en charge des EILI digestifs

Grade	Description	Prise en charge	Immunothérapie
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asymptomatique ▪ Modifications radiologiques uniquement 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance clinique régulière (2-3 jours) ▪ Examens supplémentaires (LBA) 	<p>Poursuite (peut être repoussée si nécessaire)</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nouveaux symptômes d'intensité légère (dyspnée, toux, douleurs thoraciques) ▪ Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance clinique quotidienne ▪ Antibiothérapie probabiliste à discuter ▪ Si pas d'amélioration, corticothérapie per os (1 mg/kg/j) ▪ Examens supplémentaires (CT-scan, bronchospic, LBA) 	<p>Suspension temporaire</p>
3 – 4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aggravation des symptômes OU ▪ Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** OU ▪ Difficultés respiratoires ; hypoxie ou insuffisance/détresse respiratoire nécessitant une prise en charge urgente 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisation ▪ Corticothérapie par voie intraveineuse 2-4 mg/kg/j ▪ Si pas de réponse aux corticoïdes sous 48 h ou aggravation : infliximab 5 mg/kg ▪ Examens supplémentaires (CT-scan, bronchospic, LBA, discuter biopsie) 	<p>Suspension définitive</p>

LBA : Lavage broncho-alvéolaire. CT-scan : Computed Tomography scan.

* Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

** Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Tableau 5 : Gestion et prise en charge des EILI pulmonaires

Grade	Description	Prise en charge	Immunothérapie
1	<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatique ou symptomatologie d'intensité légère 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance biologique avec contrôle fréquent des taux des différentes hormones 	Poursuite
2	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatologie d'intensité modérée Endocrinopathie nécessitant un traitement hormonal substitutif 	<ul style="list-style-type: none"> Bilan endocrinien orienté Imagerie à discuter Thérapie hormonale de substitution adaptée Corticothérapie per os (0,5-1 mg/kg/j) à discuter si inflammation 	Poursuite OU Suspension temporaire (reprise sous supplémentation hormonale)
3 – 4	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatologie d'intensité sévère et/ou aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Avis endocrinologue Corticothérapie par voie intraveineuse (1-2 mg/kg/j) Traitement symptomatique Thérapie hormonale de substitution adaptée 	Suspension temporaire (reprise sous supplémentation hormonale) OU Suspension définitive (selon gravité)

Tableau 6 : Gestion et prise en charge des ELL endocriniens

Grade	Description	Prise en charge	Immunothérapie
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALAT ou ASAT < 3xLNS ET/OU ▪ Bilirubine < 1,5xLNS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance ▪ Bilan hépatique à répéter 1 semaine plus tard 	Poursuite
2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALAT ou ASAT 3-5xLNS ET/OU ▪ Bilirubine 1,5-3xLNS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan hépatique à répéter tous les 3 jours ▪ Si persistance ou aggravation : corticothérapie per os (1 mg/kg/j) ▪ Examens supplémentaires 	Suspension temporaire (reprise après amélioration du bilan)
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALAT ou ASAT 5-20xLNS ET/OU ▪ Bilirubine > 3xLNS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan hépatique à répéter tous les jours ▪ ASAT/ALAT < 400 : corticothérapie per os (1 mg/kg/j) ▪ ASAT/ALAT > 400 : corticothérapie par voie intraveineuse (2 mg/kg/j) ▪ Si pas d'amélioration dans les 3-5 jours : ajout mycophénolate 	Suspension définitive
4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALAT ou ASAT > 20xLNS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisation ▪ Corticothérapie par voie intraveineuse (2 mg/kg/j) ▪ Consultation spécialiste ▪ Discuter la biopsie 	

LNS : Limite Normale Supérieure.

Tableau 7 : Gestion et prise en charge des ELL hépatiques

2.4. Les EILI plus rares, mais graves : incidence, gestion et prise en charge

EILI neurologiques

Une récente analyse des données de nombreux essais cliniques rapporte une incidence globale inférieure à 4 % suite à un traitement par anti-CTLA-4, de 6 % suite à des anti-PD-1 et de 12 % lors de l'association de ces deux classes (121). Le délai d'apparition de ces EILI neurologiques varie de 6 à 13 semaines (99). La plupart de ces EILI sont peu sévères et se manifestent par une symptomatologie non spécifique comme des céphalées. Les effets secondaires de grade 3 ou plus apparaissent chez moins d'1 % des patients (121). Un large éventail de pathologies neurologiques a été décrit regroupant notamment des polyneuropathies, des myélites, des myasthénies graves, des méningites, des encéphalites auto-immunes, ou encore le syndrome de Guillain Barré. Les manifestations cliniques sont diverses : céphalées, faiblesse musculaire, troubles visuels, neuropathies périphériques, confusion. Le diagnostic se base sur l'élimination d'une autre étiologie (infection, progression tumorale, trouble métabolique) et peut être orienté par des examens d'imagerie (IRM cérébrale) et une ponction lombaire. La prise en charge nécessite un avis neurologique à partir de symptômes de grade 2, et le traitement est basé principalement sur une corticothérapie orale ou intraveineuse. Des plasmaphérèses ou des immunoglobulines par voie intraveineuse peuvent également être nécessaires dans la prise en charge des myasthénies ou le syndrome de Guillain Barré (99,109).

EILI cardiaques

Bien que moins d'1 % des patients traités par immunothérapie souffrent de troubles cardiaques, diverses toxicités cardiaques sévères et potentiellement fatales ont été rapportées telles que des myocardites, péricardites, myosites et des cardiomyopathies (122). La symptomatologie peut être non spécifique (fatigue, myalgie) mais aussi typique (douleur thoracique, essoufflement, palpitations, symptômes d'insuffisance cardiaque). Cette toxicité peut apparaître à tout moment, mais est plus fréquente dans les premiers mois de traitement. Les consensus d'experts soulignent l'importance de l'attention portée à l'apparition de symptômes cardiaques chez tous les patients, mais surtout chez ceux présentant des signes de myocardite, de vascularite ou de myosite (109). La présentation non spécifique des EILI cardiaques et la possibilité d'une aggravation clinique rapide avec un taux de mortalité élevé rendent impératif l'avis précoce d'un cardiologue et une prise en charge rapide et adaptée par une corticothérapie forte dose ou

l'instauration d'autres immunosuppresseurs (e.g. infliximab). L'apparition d'une toxicité cardiaque impose généralement l'arrêt immédiat et définitif de l'immunothérapie (99,109).

EILI rhumatologiques

Les EILI rhumatologiques sont rares, cependant ils sont de plus en plus fréquemment signalés. Des arthralgies et des myalgies d'intensité légère ou modérée surviennent chez 2 à 12 % des patients traités par immunothérapie, et plus fréquemment avec les anti-PD-1 (117). Ils apparaissent généralement de façon retardée, dans les 5 mois après le début du traitement. Les EILI rhumatologiques les plus fréquemment signalés sont des oligo- ou polyarthrites pouvant entraîner des lésions articulaires qui peuvent persister après l'arrêt du traitement. Ils se manifestent par des articulations douloureuses et gonflées, une raideur dans les articulations, des myalgies ou des myasthénies. Bien que rares, des cas de myosites ont également été signalés. Cet EILI pouvant être potentiellement fatal, tous les patients suspectés de myosite doivent être orientés vers un rhumatologue en urgence.

La détection et le contrôle précoces de ces EILI sont essentiels pour prévenir l'évolution vers des lésions articulaires et musculaires irréversibles. En effet, un retard de diagnostic et de prise en charge peut induire une invalidité à long terme nécessitant une thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice continue. Le traitement est basé principalement sur des antalgiques per os (paracétamol, AINS) pour une symptomatologie légère à modérée, voire si modérée, une faible dose de corticoïdes per os. Des symptômes plus sévères nécessitent un avis rhumatologique et de fortes doses de corticoïdes voire d'autres immunosuppresseurs plus puissants (anti-TNF- α) (99,109).

EILI rénaux

Actuellement, les EILI rénaux sont considérés comme rares, survenant chez 2 % (en monothérapie) à 5 % (en association) des patients recevant des immunothérapies. Toutefois, des données récentes suggèrent que l'incidence de ces EILI est probablement sous-estimée, et que les lésions rénales de bas grade affecteraient 25 à 29 % des patients sous immunothérapie. L'apparition de lésions rénales est plus précoce avec l'ipilimumab qu'avec les anti-PD-1 (2 à 3 mois versus 3 à 10 mois après l'initiation de la thérapie) (123). Cette toxicité rénale est généralement asymptomatique, bien que des oliguries, des hématuries et des œdèmes périphériques aient été rapportés. Une évaluation de la fonction rénale est ainsi nécessaire avant

le début du traitement afin d'observer une détérioration. Il est important d'exclure toute autre étiologie d'altération de la fonction rénale (médicamenteuse, infection, obstruction), et la cause auto-immune peut être confirmée par biopsie rénale. Une détérioration significative de la fonction rénale est traitée par une corticothérapie intraveineuse et nécessite l'intervention d'un néphrologue. Selon la gravité, l'interruption temporaire ou définitive du traitement pourra être envisagée (99,109).

EILI oculaires

Les EILI oculaires se déclarent chez moins d'1 % des patients traités par immunothérapie (124). Les signes évocateurs d'une toxicité oculaire sont nombreux : douleurs oculaires, troubles visuels, conjonctivite, uvéite, blépharite, kératite, épisclérite et inflammation orbitaire entre autres. Le traitement dépendra de la sévérité de la manifestation, et sera à base de collyres corticoïdes pour les formes légères à modérées (uvéite, épisclérite, conjonctivite sans troubles de la vision) ou de corticoïdes systémiques pour les formes résistantes ou plus sévères (inflammation oculaire sévère, inflammation orbitaire). Un avis ophtalmologique rapide sera important pour tous les cas de troubles visuels (99,109).

EILI hématologiques

Dans la littérature, des cas d'anémie hémolytique ou aplasique, de neutropénie, de thrombopénie et de myélodysplasie ont été décrits (120,125). La difficulté de reconnaissance d'un EILI hématologique réside dans le fait que la pathologie cancéreuse et ses complications peuvent aussi être responsables de perturbations hématologiques et notamment des cytopénies. Ainsi, les cytopénies persistantes ou progressives après traitement doivent être évaluées pour déterminer une cause auto-immune avec un frottis périphérique, une numération des réticulocytes et une évaluation de l'hémolyse. La prise en charge et le choix du traitement doivent être effectués en étroite collaboration avec un hématologue (99,109).

2.5. Enjeux et problématiques autour des EILI

Le succès croissant des immunothérapies s'accompagne inévitablement d'une augmentation des patients traités par inhibiteurs des points de contrôle, et ainsi des effets secondaires associés. Bien que des toxicités sévères (grade 3-4) apparaissent chez environ 10 % (anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie) à 50 % des patients (association avec un anti-CTLA-4), presque tous les patients présentent au moins une forme de toxicité légère (grade 1-2) (95,101). La prise en charge précoce et adaptée des EILI sont une des clés du succès de cette thérapeutique. En effet, elle est corrélée à une diminution de la morbi-mortalité et des complications liées aux EILI et augmente les chances du patient de poursuivre un traitement qui pourrait lui être bénéfique.

En 2016, S. Champiat et al. énoncent que la gestion des EILI repose sur 5 piliers essentiels : la prévention, l'anticipation, la détection, le traitement et la surveillance (126). De nombreux enjeux autour de ces 5 piliers persistent, et plusieurs stratégies proposant d'améliorer la gestion des EILI sont décrites dans la littérature (127–129).

Tout d'abord, afin d'être pris en charge précocement, les EILI doivent être détectés rapidement. Bien que l'identification des patients présentant un risque plus élevé d'EILI aiderait à la mise en place d'une surveillance accrue et plus ciblée, les preuves de l'existence d'un risque plus élevé ne semblent pas réellement identifiées. Par exemple, historiquement, les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante étaient exclus des essais cliniques et ne bénéficiaient pas ou peu de l'immunothérapie. Cependant, une étude systématique de cas de patients présentant une maladie auto-immune préexistante a révélé que l'immunothérapie pouvait être utilisée en toute sécurité sans interruption de traitement chez environ 50 % des patients (130), et des stratégies personnalisées sont à aujourd'hui proposées pour ces patients (131). Tandis que les recherches sur les biomarqueurs pour prédire l'apparition des toxicités et la tentative de développer une stratification des patients à risque se poursuivent, le manque d'outils permettant de diagnostiquer rapidement et spécifiquement un EILI reste une problématique majeure, notamment pour la médecine d'urgence (107). En outre, ce diagnostic est d'autant plus complexe devant l'augmentation des associations des « *checkpoint inhibitors* » avec d'autres stratégies anti-cancéreuses, qui présentent elles-aussi leurs propres toxicités.

Par ailleurs, bien que des consensus d'experts européens ou internationaux aient émis des recommandations collégiales sur la gestion des EILI en développant des algorithmes de

référence pour leur prise en charge, aucun essai prospectif n'a actuellement démontré l'efficacité d'une stratégie par rapport à une autre. Ainsi, la pratique clinique reste variable et les conséquences des EILI mal gérés peuvent être potentiellement graves et fatales. Par conséquent, des études supplémentaires apportant des preuves concrètes sur les stratégies à employer dans la gestion des EILI (corticothérapie, immunosuppresseurs puissants) sont nécessaires pour développer des algorithmes de gestion optimale de ces toxicités.

La décision de reprise de l'immunothérapie après la résolution d'un EILI est également un autre défi, car la durée optimale du traitement par immunothérapie n'est pas définie. Des études récentes laissent à penser que la réponse au traitement serait identique chez les patients ayant subi une interruption de traitement en raison d'EILI et ceux ayant suivi la thérapeutique sans interruption (132). Néanmoins, des données prospectives sont encore nécessaires pour comprendre et déterminer la durée optimale d'une thérapie par « *checkpoint inhibitors* », et le rapport bénéfice/risque d'une reprise de l'immunothérapie suite à un EILI (133). Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) suggèrent que la réponse au traitement est un facteur primordial à prendre en compte dans la décision de reprise du traitement (108). En effet, si une réponse a été obtenue, la reprise de l'immunothérapie à la suite d'un EILI n'est pas recommandée en raison de la durabilité probable de la réponse obtenue et du risque de récurrence d'EILI associé. À l'inverse, pour les patients qui n'auraient pas encore répondu ou dont la réponse serait jugée insuffisante, il paraît raisonnable d'envisager la reprise du traitement après la résolution de l'EILI.

Par leur nature fréquente, imprévisible et très diversifiée ainsi qu'une prise en charge complexe malgré les recommandations émises, les EILI nécessitent une gestion pluridisciplinaire et collaborative entre professionnels de santé. Il est impératif que la survenue d'un EILI soit communiquée le plus rapidement possible à l'oncologue du patient et que celui-ci collabore étroitement avec les différents spécialistes d'organe. Cette collaboration pluridisciplinaire, permettant à la fois de développer une expertise collective, d'organiser le parcours de soin du patient et d'améliorer l'identification et la gestion des toxicités, ne cesse d'être décrite et de s'étendre à travers différents moyens de communication mis en place (134). En outre, la reconnaissance rapide d'un EILI passe par la sensibilisation et l'éducation de l'ensemble de l'équipe de soins du patient, mais également du patient lui-même. Son implication et son autonomisation dans la prévention et la prise en charge précoce de ces EILI sont indispensables au succès et à la sécurisation de cette thérapeutique (129).

3. Éducation du patient, cancer et immunothérapie

3.1. Place de l'éducation thérapeutique du patient dans l'immunothérapie

Selon l'OMS (135), « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». L'éducation thérapeutique du patient fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle participe à l'amélioration de son état santé, de sa qualité de vie et celle de ses proches. Alors que le signalement précoce des symptômes ait été associé à une amélioration de la survie du patient atteint de cancer (136), l'éducation du patient trouve naturellement sa place en cancérologie, et notamment dans le parcours de soin des patients traités par immunothérapie. En effet, l'ensemble des sociétés savantes dédiées au développement de l'immuno-oncologie à travers le monde, regroupées au sein du World Immunotherapy Council (WIC), prônent la formation et l'information des patients sur les enjeux de l'immunothérapie, entre autres acteurs de la prise en charge. En France, la Société Française d'Immuno-Thérapie du Cancer (FITC), récemment créée en 2019, montre un intérêt tout particulier au développement de l'éducation des patients et de leurs proches.

Les recommandations de l'ASCO et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) et de l'ESMO (99,108,109) insistent sur le caractère impératif et essentiel de procurer au patient et à son entourage une formation et des informations actualisées sur leur immunothérapie, leur mécanisme d'action, et leurs effets indésirables. Concernant ces derniers, doivent être mis en avant leur existence, leurs diverses manifestations, leur dangerosité et leur gestion afin de permettre au patient d'être plus autonome et de mieux appréhender les situations à risque. Cette éducation doit avoir lieu avant le début de la thérapie, et se poursuivre tout au long du traitement. Il est également important que le patient ait conscience que les effets secondaires peuvent aussi apparaître après l'arrêt de l'immunothérapie. Il est primordial d'encourager le patient à signaler à tous les professionnels de santé qu'il reçoit (ou a reçu) un traitement par immunothérapie, et à communiquer tout changement, même minime, de son état de santé. La reconnaissance rapide et la déclaration sans délai d'un EILI sont des notions clés à acquérir par le patient afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge adaptée dans les meilleurs délais. En effet, une sensibilisation et une éducation des patients insuffisantes peuvent avoir comme conséquence une diminution de l'efficacité de la prise en charge (129).

En France, l'axe 3 du plan cancer 2014-2019 recommande d'accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques (137). Bien que celui-ci se concentre essentiellement à la sécurisation des chimiothérapies orales, l'éducation du patient sous immunothérapie trouve également toute sa place dans le cadre de cet objectif.

Par ailleurs, le livre blanc 2017 « Les défis de l'immunothérapie en oncologie » (1) préconise de renforcer l'information des patients et des acteurs engagés dans leur prise en charge en ville et à l'hôpital, et notamment de « former le patient à l'identification des effets indésirables potentiels et aux réflexes à adopter pour un recours rapide et adapté aux soins ». Il conseille également de renforcer la coordination et le suivi des patients en s'appuyant sur de nouveaux acteurs tels que les associations de patients qui jouent un rôle clé dans l'information et le conseil des patients. Le cercle de réflexion immuno-oncologie (CRIO) préconise de développer l'accès à l'éducation thérapeutique par les associations de patients pour responsabiliser les patients et informer le grand public.

Une enquête menée en 2017 par l'association *Cancer Support Community* (138) révèle que 55 % des patients ont principalement besoin d'éducation sur les effets secondaires associés à leur immunothérapie et 50 % déclare avoir des difficultés à obtenir ces informations. Cela souligne l'importance de développer des ressources clés afin de répondre à leurs attentes, d'autant plus que l'éducation du patient fait partie des principales stratégies avancées pour améliorer la gestion des EILI (127–129).

3.2. Stratégies éducatives et méthodes de pédagogie dans l'éducation du patient sous immunothérapie

Devant les conséquences graves du manque de reconnaissance rapide et de prise en charge précoce d'un EILI (complications graves voire fatales, arrêt prématuré du traitement associé à une perte de chance pour le patient), l'éducation du patient sous immunothérapie passe par la communication de messages clés (139). L'acquisition de certaines notions est essentielle pour le patient, comme connaître l'existence des effets secondaires les plus fréquents, leur délai d'apparition, leurs manifestations, leur dangerosité ou encore savoir reconnaître les signes d'urgence. Il est également primordial que le patient sache signaler à tous professionnels de santé qu'il est (ou a été) traité par immunothérapie et alerter lors de l'apparition de nouveaux symptômes. Bien que moins fondamentales, d'autres informations peuvent être importantes pour le patient, comme les différences entre l'immunothérapie et les autres stratégies

thérapeutiques en termes de mécanisme d'action ou de réponse attendue au traitement, ou encore les traitements pris de façon concomitante avec l'immunothérapie. En revanche, il est essentiel que le patient comprenne l'importance des connaissances relatives à son traitement et ses effets secondaires ainsi que celle des compétences acquises pour maximiser ses chances de réussite thérapeutique et sa qualité de vie.

Toutefois, l'engagement du patient dans sa prise en charge n'est pas sans difficulté. Certains patients peuvent être réticents à la déclaration de symptômes de peur que le traitement soit interrompu (140). Un des messages clés sera alors de communiquer au patient que tout symptôme peut être géré efficacement sans interruption permanente du traitement, s'il est identifié à un stade précoce.

En considérant les contraintes de temps dans les établissements proposant des activités oncologiques, consacrer le temps nécessaire à l'éducation des patients peut être un réel enjeu. Pour répondre à ce défi, l'une des stratégies potentielles élaborées est la formation d'une équipe pluridisciplinaire (médecin, pharmacien, infirmières) spécialisée dans l'éducation des patients sous immunothérapie (129). Parmi ces acteurs, le pharmacien clinicien, dont l'intervention est devenue une partie intégrante de plus en plus importante de l'équipe multidisciplinaire oncologique, a un rôle majeur à jouer dans l'éducation du patient sous immunothérapie (127). Une étude cherche d'ailleurs à démontrer l'impact d'une intervention pharmaceutique dans le parcours de soin du patient traités par immunothérapie quant à la reconnaissance précoce d'EILI (141).

Ces actions éducatives ont pour but d'apporter au patient toutes les connaissances et compétences nécessaires pour lui permettre une gestion appropriée de son traitement, et sont le plus souvent réalisées au cours de ses séjours hospitaliers ambulatoires (129). Néanmoins, grâce à des programmes d'expérimentation récents visant à développer le circuit pluriprofessionnel ville-hôpital, les ateliers d'éducation thérapeutique s'étendent au domicile du patient (142).

La réussite de l'enseignement est fonction des ressources pédagogiques utilisées, elles-mêmes dépendantes des caractéristiques socio-démographiques, psychosociales et culturelles du patient. Actuellement, il n'existe pas de protocole standard sur la manière de fournir une éducation optimale aux patients traités par immunothérapie, celle-ci étant à adapter selon les besoins individuels (128). Néanmoins, les informations fournies au patient doivent être faciles à comprendre et à retenir, et être présentées de manière pédagogique sous divers formats afin de tenir compte des différences de niveau d'éducation, de langue et d'accès à la technologie

(127). Bien que l’instruction verbale (entretien, ateliers individuels ou en groupe) soit la première étape dans l’éducation du patient (140), il est nécessaire qu’une partie des informations qui lui sont apportées soit sous un format qu’il peut consulter à tout moment. Les supports éducatifs sont variés et peuvent être sous format papier ou électronique. L’information médicale est le plus souvent dispensée sur papier sous forme de brochures ou livrets. Cependant, ce type de documents est généralement très complet et expose tous les effets secondaires possibles avec l’immunothérapie. Bien qu’utile, ce format peut induire une surcharge d’information pour le patient (129). Une stratégie plus ciblée, largement préconisée dans les recommandations (108), consiste en la délivrance de carte de petit format notifiant le nom de la thérapie, les symptômes des EILI à surveiller, ceux devant être signalés d’urgence, et fournissant les contacts des personnes à alerter. Cet outil fournit l’avantage d’être accessible et transportable par le patient, et permet d’apporter les informations utiles aux professionnels de santé qu’il consulte. En effet, ce support représente également une ressource clé pour les soignants ne faisant pas partie de l’équipe oncologique du patient car il permet de diminuer le risque de mauvais diagnostic d’un EILI (notamment dans les services d’urgence). Par ailleurs, l’information peut être également transmise grâce à des supports électroniques (guides téléchargeables, audios, vidéos, animations, jeux). Ces supports éducatifs présentent l’avantage d’offrir un apprentissage plus ludique.

En outre, l’éducation du patient sous immunothérapie se doit d’être continue, en particulier concernant les EILI. Des documents sont nécessaires à cette formation continue, comme un journal tenu par le patient, ou encore des formulaires ou des questionnaires d’auto-évaluation qui peuvent aider le patient à identifier, suivre et signaler tout EILI (108).

Un état des lieux sur les connaissances du patient au cours du temps est essentiel. Tout comme la méthode de retransmission d’information (« *the teach-back method* » en anglais), l’évaluation des connaissances sous forme de quiz permet d’évaluer la compréhension du patient sur les instructions éducatives qui lui ont été données.

Bien que les professionnels de santé restent la source d’information la plus fiable et la plus sûre, plus de la moitié des patients atteints de cancer recherchent des informations complémentaires en ligne (143). La fiabilité de ces dernières étant compromise, elles peuvent conduire à des informations contradictoires et être source de confusion pour les patients (144). Par conséquent, le développement de nouvelles technologies validées et sécurisées par des acteurs en santé est primordial à l’ère du numérique.

3.3. Place des nouvelles technologies et des outils numériques dans l'éducation du patient sous immunothérapie

Ces dernières années, les méthodes de pédagogie ont considérablement évolué grâce à l'apparition et l'exploitation des nouvelles technologies (NTIC : nouvelles technologies de l'information et de la communication). Le développement de la télémédecine, des portails patient basés sur Internet ou encore des applications mobiles en oncologie a permis d'une part d'améliorer l'accès à distance aux données du patient, et d'autre part, d'accroître les possibilités d'expériences éducatives (145). Les outils numériques fournissent l'avantage d'une communication bidirectionnelle entre patients et professionnels de santé permettant un contact direct, et peuvent également faciliter le recueil des données de patients en temps réel (127,146). Tandis que l'ère du numérique offre à une grande majorité de patients l'accès à une technologie portable compatible avec Internet, les institutions peuvent alors fournir aux patients des supports éducatifs électroniques permettant de diffuser un contenu médicalement approprié et vérifié dans un format facile d'accès. Le contenu pédagogique peut alors être lié à des ressources existantes ou bien conçu de manière institutionnelle, comme des vidéos à la demande pour les patients, des animations, qui contiennent des informations sur l'immunothérapie et sa potentielle toxicité et qui expliquent les conduites à tenir face à des situations d'urgence (127).

Par ailleurs, une étude menée dans un centre de soin aux États-Unis en 2013 rapporte que plus de la moitié des praticiens perçoivent l'utilisation de tablettes comme une amélioration dans la communication et l'éducation des patients (147). En effet, une étude menée auprès de 284 patients confirme que la mise en œuvre de plusieurs méthodes pédagogiques de communication (texte, image en 3D, vidéo) au travers d'une plateforme matérielle mobile de type tablette améliorent la compréhension des instructions médicales et favorisent la bonne adhésion des patients à leur traitement (148). Il est important de noter que l'âge avancé de certains patients n'a pas eu d'impact sur la perception des informations fournies par la tablette.

En oncologie, on retrouve dans la littérature quelques études sur l'emploi des nouvelles technologies dans un but éducatif. Ces études concernent majoritairement des applications mobiles développées dans plusieurs domaines (e.g. thérapie orale anticancéreuse, soins palliatifs) (146,149,150), et principalement destinées aux patientes atteintes de cancer du sein (151–153). Ces différentes études mettent en avant que l'éducation au travers d'outils numériques est tout aussi bénéfique pour le patient que celle n'intégrant que des ateliers individuels ou de groupe avec un ou plusieurs professionnels de santé (154). De plus,

l'acceptation et la satisfaction des patients devant ces moyens modernes de formation et d'information est tout à fait encourageante, comme l'a montré la première session du MOOC (« *Massive Online Open Course* ») sur le myélome multiple développé par l'AF3M. En effet, 97 % des participants ont jugé « très satisfaisante » ou « satisfaisante » cette initiative (155).

En ce qui concerne l'immunothérapie, à ce jour et à ma connaissance, il existe très peu d'outils numériques et pas de réel programme d'éducation sous forme numérique à destination de tous les patients quelle que soit l'indication. En France, outre les différentes plateformes web développées par chaque industriel pharmaceutique commercialisant une immunothérapie, on retrouve très peu d'outils numériques disponibles. En 2018, l'équipe du service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du centre hospitalier-universitaire de Lille ont conçu l'application web « Immunotoon », outil disponible sur smartphone, tablette et ordinateur, permettant de comprendre et d'expliquer à tous ce qu'est l'immunothérapie anti-tumorale (156). Néanmoins, cette application n'aborde pas le sujet des effets secondaires. Bien qu'il ne soit pas à visée éducative, le dispositif de gestion des toxicités liées aux immunothérapies, ImmuCare, développé par l'Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, est également un outil numérique pour les patients. Servant de télésurveillance aux patients à domicile par le biais de questionnaires envoyés chaque semaine, il a pour objectif de rechercher les symptômes typiques et communs d'EILI afin de réduire le nombre de consultations en urgence et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Ainsi, le manque de ressources disponibles pour les patients, par le biais d'outils favorisant une pédagogie intéressante, simple et ludique sur l'immunothérapie et ses problématiques, est notable. Malgré tout, le développement de programme d'éducation à l'aide de ces nouvelles technologies fait partie des lignes directrices du plan cancer 2014-2019 qui recommande de « promouvoir le développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients [...], notamment par des programmes de formation en e-learning » (137). De la même façon, le CRIO appuie le déploiement de ces nouvelles démarches en préconisant de « créer des modules de formation sur l'immunothérapie à destination des associations de patients (sous forme de MOOC) » (1).

Le projet décrit dans ce manuscrit, consistant à développer un outil numérique pédagogique sur les immunothérapies et leurs toxicités, permet alors de répondre parfaitement au besoin des patients traités par ces nouvelles thérapies ainsi qu'aux lignes directrices énoncées à ce sujet.

PARTIE II : Élaboration de l’outil numérique pédagogique « Immuno-learning »

1. Contexte à l’origine de la conception de l’outil numérique pédagogique

Si le déploiement rapide des immunothérapies est l’une des avancées majeures de cette dernière décennie dans la lutte contre le cancer, il n’en demeure pas moins un réel enjeu face à la sécurisation de cette thérapeutique. Devant une tendance à l’évolution du parcours de soin des patients traités par immunothérapie vers l’ambulatoire et/ou l’hospitalisation à domicile (HAD) et l’espace des intervalles d’administration (*flat doses*), l’implication et l’autonomisation du patient dans la prévention et la prise en charge précoce des effets secondaires liés à son immunothérapie est indispensable à la réussite de cette thérapeutique. Toutefois, dans nos centres hospitaliers (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille), les patients traités par immunothérapie ne bénéficient pas des mêmes services que ceux traités par thérapies ciblées ou chimiothérapies conventionnelles pour lesquels l’intervention du pharmacien dans des équipes pluridisciplinaires en oncologie permet d’améliorer la tolérance aux traitements oncologiques, de favoriser l’observance à ces traitements et à terme d’autonomiser le patient sur ces thérapies complexes.

Afin de répondre au besoin d’éducation du patient traité par immunothérapie et de sécuriser l’emploi de ces nouvelles thérapies, un consortium de pharmaciens travaillant déjà étroitement dans la prise en charge des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapies conventionnelles ou thérapies ciblées, a initié le projet de développer une expérience de gestion des toxicités des immunothérapies impliquant le patient. Face au manque de ressources humaines nécessaires pour garantir une éducation adéquate à tous les patients sous immunothérapie lors de leur venue en hôpital de jour, et qui plus est devant l’élargissement rapide des indications de ces thérapies et le prolongement des traitements, cette expérience vise à créer un outil numérique pédagogique disponible pour tous les patients quelle que soit l’indication de l’immunothérapie et à tout moment de leur parcours de soin.

Les outils numériques présentent l’avantage de diffuser des informations médicalement appropriées et vérifiées dans un format facile d’accès, et peuvent être consultables à tout moment au domicile du patient. Par l’association de différents contenus pédagogiques ludiques, ils améliorent la communication des instructions médicales et facilitent la compréhension et l’apprentissage des différentes notions par le patient.

Ce projet innovant est multicentrique et regroupe les centres hospitaliers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, l'Institut Sainte Catherine à Avignon et l'Hôpital Privé Arnault Tzanck à Mougins. Il a notamment vu le jour grâce à des financements privés accordés par plusieurs industriels pharmaceutiques.

2. Description générale et objectifs de l'outil numérique pédagogique

Description générale

A ce jour, l'outil pédagogique est au stade de développement de l'application numérique, et aboutira sous la forme d'un e-learning grâce à la collaboration de la société HBMotion spécialisée dans la digitalisation des parcours pédagogiques en santé (e-santé) qui s'occupe de l'élaboration de la partie technique de l'outil.

Cet e-learning sur les immunothérapies, ou « Immuno-learning », permettra une formation accessible à distance pour les patients sous immunothérapie. Ce parcours pédagogique pourra être disponible pour le patient sur une tablette lors de ses séances d'hôpital de jour prévues pour l'administration de son immunothérapie, mais également à son domicile via internet, sur un ordinateur, une tablette ou un smartphone.

Le patient pourra commencer l'e-learning quand il le souhaite, dans l'idéal à l'initiation de sa thérapie, et le suivre à son rythme. L'Immuno-learning sera divisé en plusieurs modules de structure similaire s'intégrant dans un parcours pédagogique orienté et fléché (les modules devront être réalisés dans un ordre prédéfini) et abordant chacun un aspect du traitement par immunothérapie et la gestion de ses effets secondaires. Chaque module comprendra la diffusion de contenus scientifiques au moyen d'outils multimédia (diffusion de textes, d'images en 3D commentées, de vidéos et d'animations) permettant au patient un apprentissage interactif et ludique. A la fin de chaque module, le patient se verra évaluer ses connaissances sous forme de quiz en lien avec les différentes notions abordées. Il pourra également être mis en situation réelle à travers des cas cliniques concrets imposant une réflexion quant aux décisions à prendre et leur impact (*e.g.* jeu de cartes de Barrows). Il est également important qu'il puisse s'évaluer quant à la montée de ses compétences en début et fin de parcours pédagogique. Par ailleurs, afin de répondre aux différentes questions des patients qui ne sont pas toujours abordées en consultation médicale, ce moyen de formation se verra également inclure des sessions de webinaires (ou webconférences) ou des sessions de tchat à type de

questions/réponses tutorées et modérées par des professionnels de santé experts. Ces sessions pourront également être un temps de partage offrant ainsi aux patients la possibilité d'échanger sur leur maladie, leur traitement, leurs difficultés. Enfin, l'e-learning proposera une enquête de satisfaction individualisée permettant d'évaluer le niveau de satisfaction des utilisateurs dans le but d'améliorer la plateforme et de mettre à disposition des patients une version la plus complète et la plus adaptée possible.

Objectifs

Comme largement décrit dans la première partie de ce manuscrit, la prise en charge précoce des effets secondaires de l'immunothérapie est indispensable à la réussite de ces thérapies. Les chances de poursuite de ces thérapies sont d'autant plus importantes que l'effet secondaire est pris en charge rapidement (grade 1 et 2), pouvant laisser penser qu'une prise en charge précoce et adaptée d'un EILI pourrait avoir un impact sur la survie globale des patients.

L'enjeu principal de cet outil va alors être **d'éduquer au mieux le patient à la surveillance et à la détection de tout effet secondaire lié à son traitement, afin de le signaler le plus précocement possible à son équipe soignante et éviter un arrêt prématuré de sa thérapie.**

Cet outil numérique pédagogique doit ainsi répondre à plusieurs objectifs :

- Vulgariser l'information médicale afin de permettre au patient de mieux comprendre les informations transmises par l'oncologue
- Développer des activités pédagogiques centrées sur les objectifs du patient afin de répondre à leurs attentes et leurs besoins
- Approfondir les connaissances du patient sur sa maladie et son traitement et le sensibiliser à ses problématiques afin d'améliorer sa qualité de vie
- Permettre au patient de développer et acquérir des compétences de savoir sur son parcours de soin et son traitement, de savoir-faire pour mieux surveiller, détecter et gérer ses effets secondaires ainsi que de savoir-être face à son traitement et ses effets secondaires (autonomie, attitude à adopter)
- Répondre aux questions du patient relatives à son traitement et ses effets indésirables
- Fournir des informations complémentaires à la consultation médicale sans s'y substituer
- Accompagner le patient en dehors de ses séjours hospitaliers
- Mesurer les connaissances du patient sur différents aspects de son traitement et suivre son évolution au cours du parcours pédagogique

3. Élaboration et déploiement de l'outil numérique pédagogique

3.1. Aspect général et méthodologie de l'élaboration d'un dispositif pédagogique digital

Préalablement au développement de l'outil pédagogique, un comité pilote contribuant à chacune des étapes d'élaboration de l'outil a été créé, et est composé d'un onco-dermatologue (Dr S. MONESTIER), de 4 pharmaciens hospitaliers (Dr F. CORREARD, Dr R. FANCIULLINO, Dr B. POURROY, Dr F. DE CROZALS, et Dr W. AZOUZA) et de moi-même. Un comité scientifique a également été conçu, constitué de médecins experts sur les EILI (notamment le Pr L. GREILLIER, le Dr J. CAUTELA, et le Dr F. ALBAREL), participant à la pensée et à la validation du contenu scientifique diffusé.

Afin d'aboutir au déploiement du projet pédagogique digital depuis sa conception, le processus d'élaboration de l'outil réalisé par la société HBMotion passe ensuite par cinq étapes (**Figure 5**) :

- 1^{ère} étape : la **phase d'analyse**, qui permet de préciser la finalité du dispositif pédagogique, ses objectifs, l'organisation de la formation, les modalités d'accompagnement et d'évaluation des patients au cours de cette formation, ainsi que la réalisation d'un inventaire des ressources pédagogiques existantes sur le sujet.
- 2^{ème} étape : la **phase de conception**, qui permet dans un premier temps d'établir le synopsis du parcours pédagogique indiquant la stratégie pédagogique et ses objectifs généraux et spécifiques, le fil conducteur, le découpage des modules et le choix des médias d'apprentissage. Dans un deuxième temps, un scénario détaillé sera conçu décrivant notamment le contenu de chaque module, leur durée, les médias utilisés et les activités pédagogiques proposées. Il sera notamment important de décrire ce que le patient doit savoir, savoir-faire et quelles compétences il doit acquérir ou développer lors de sa formation.
- 3^{ème} étape, la **phase de production**, qui consiste à produire les contenus (éléments multimédias, activités pédagogiques, mise en page) de chaque module.

- 4^{ème} étape, la **phase de diffusion**, qui consiste à intégrer les contenus produits sur une plateforme technologique de LMS (« Learning Management System ») permettant de médiatiser les supports pédagogiques et de suivre l'apprentissage des patients (ce qui a été fait, à quel moment, sur quelle durée et avec quels résultats), et de lancer la formation pédagogique.
- 5^{ème} étape, la **phase d'évaluation**, qui permet de s'assurer que les objectifs pédagogiques définis à la 1^{ère} étape sont atteints et de suivre l'évaluation des patients (nombre de patients formés et pourcentage de réussite).

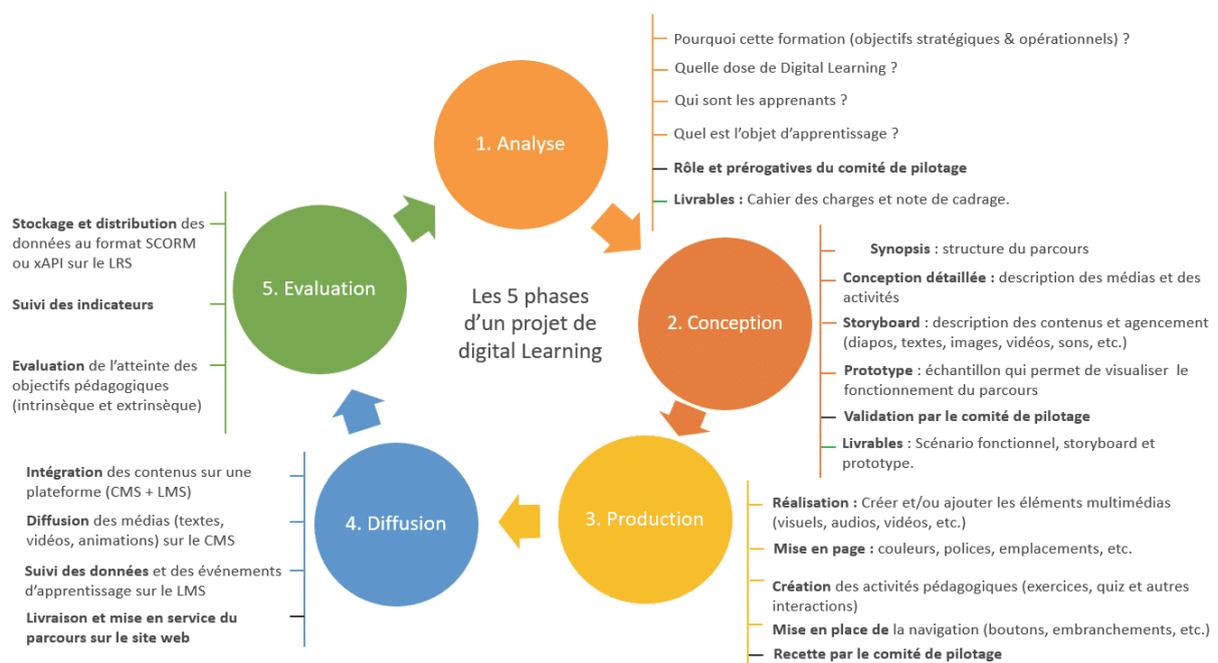


Figure 5 : Étapes de l'élaboration d'un outil pédagogique digital (schéma repris de l'équipe Dr SPOC (157))

Au cours de ce processus d'élaboration, et dans le cadre de ce mémoire, mon travail a consisté dans un premier temps à définir les objectifs du parcours pédagogique, à recenser les ressources pédagogiques déjà existantes pour les patients et évaluer les attentes et les besoins des patients traités par immunothérapie (**phase d'analyse**).

Dans un deuxième temps, j'ai participé à la conception du synopsis incluant notamment le découpage des modules ainsi qu'au scénario détaillé de chaque module établi à l'aide des ressources pédagogiques existantes et des guidelines européennes et internationales sur le sujet (**phase de conception**).

Une relecture puis une validation du contenu de chaque module ont été assurées par plusieurs médecins experts (comité scientifique) sur les différentes problématiques abordées les concernant.

L'échéancier des différentes étapes du déploiement de l'outil pédagogique est synthétisé dans la **Figure 6**.

Etapes de l'élaboration de l'outil	2020												2021												2022																																			
	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre	Janvier																																							
Etape 1 : Phase d'analyse	[Orange bar]																																																											
Etape 2 : Phase de conception													[Orange bar]																																															
Etape 3 : Phase de production																									[Yellow bar]																																			
Etape 4 : Phase de diffusion																																					[Blue bar]																							
Etape 5 : Phase d'évaluation																																																	[Green bar]											

Figure 6 : Échéancier des différentes étapes d'élaboration de l'outil pédagogique digital « Immuno-learning »

3.2. Recensement des besoins et attentes des patients

Afin de créer un outil le plus adapté possible aux attentes des patients traités par immunothérapie, un recensement de leur avis sur les informations qu'ils auraient eu ou qu'ils ont besoin a été réalisé auprès des patients traités et suivis dans les services d'Onco-Dermatologie du Pr JJ. GROB et d'Oncologie Médicale du Pr F. DUFFAUD.

Pour cela, un questionnaire sous forme de flyer a été créé et distribué aux patients en hôpital de jour au cours duquel ils pouvaient remplir librement et de façon anonyme leurs réponses aux quatre questions posées (**Annexe 1**) :

- Question 1 : « Lorsque vous avez débuté votre traitement par immunothérapie, quelles sont les informations dont vous avez eu besoin ou dont vous auriez voulu disposer ? »
- Question 2 : « Aujourd'hui, avez-vous encore des questions à propos de votre traitement, des effets secondaires qu'il peut entraîner, ou toute autre interrogation en lien avec celui-ci ? »
- Question 3 : « En dehors des informations sur les immunothérapies, de quelles informations concernant votre maladie auriez-vous besoin ? »

- **Question 4** : « Y a-t-il une chose de votre expérience que vous souhaiteriez transmettre ou que vous pensiez utile de communiquer aux nouveaux patients ? »

Ce questionnaire a été rempli au total par 30 patients pour lesquels un traitement par immunothérapie avait déjà été initié.

Bien qu'un grand nombre de patients semblent trouver suffisantes les informations médicales procurées par l'équipe médicale à l'initiation de leur immunothérapie, certains avouent avoir eu besoin d'informations supplémentaires (**Figure 6**). De plus, parmi les 30 patients interrogés, 33 % rapportent avoir encore des questions relatives à leur traitement (**Figure 7**). Celles-ci concernent majoritairement les effets secondaires liés au traitement, mais aussi la durée du traitement, son efficacité ou encore certaines de ses modalités (**Figure 6 et 7**). Malgré le fait qu'il soit difficile d'apporter des réponses précises à certaines questions non totalement élucidées par la communauté scientifique (*e.g.* durée, efficacité de l'immunothérapie), il est possible d'aborder certaines de ces notions au cours de l'Immuno-learning. Les connaissances relatives aux effets secondaires étant le point principal souligné par les patients recevant actuellement un traitement par immunothérapie, l'e-learning proposé dans ce travail saura répondre parfaitement à leurs besoins.

Question 1 : « Lorsque vous avez débuté votre traitement par immunothérapie, quelles sont les informations dont vous avez eu besoin ou dont vous auriez voulu disposer ? »

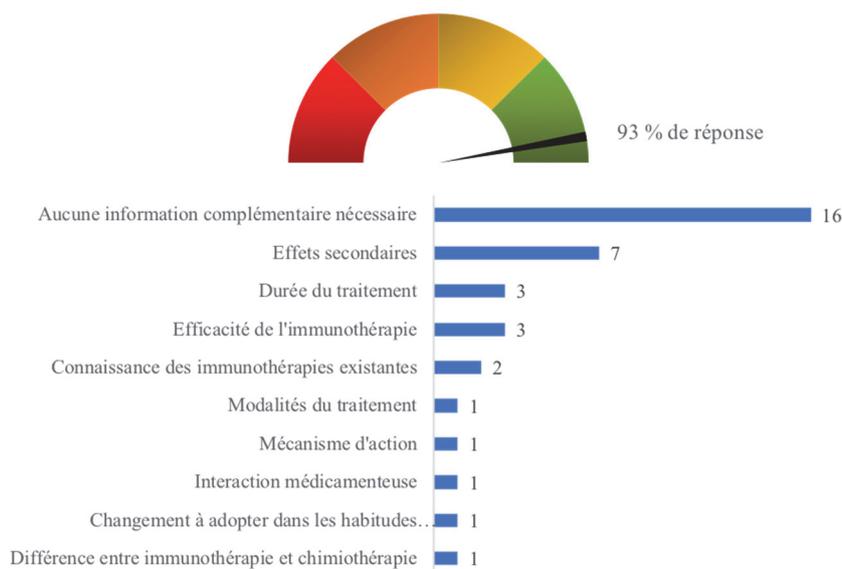


Figure 7 : Réponses obtenues à la question 1 du questionnaire à destination des patients

Question 2 : « Aujourd'hui, avez-vous encore des questions à propos de votre traitement, des effets secondaires qu'il peut entraîner, ou toute autre interrogation en lien avec celui-ci ? »

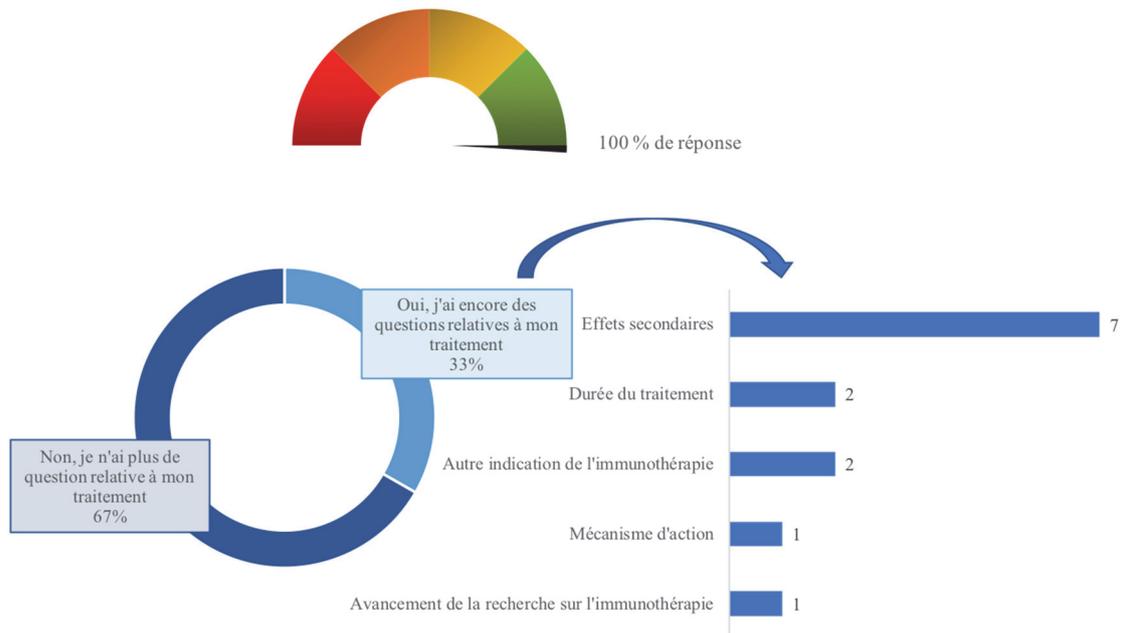


Figure 8 : Réponses obtenues à la question 2 du questionnaire à destination des patients

Néanmoins, concernant leur pathologie, les patients mettent en avant des questions pour lesquelles nous ne serons malheureusement pas en mesure de répondre. Cela aborde notamment des interrogations sur l'évolution de leur maladie avec l'immunothérapie : quel est le pourcentage de guérison ? Quel est celui de rechute ? (**Figure 8**).

Question 3 : « En dehors des informations sur les immunothérapies, de quelles informations concernant votre maladie auriez-vous besoin ? »

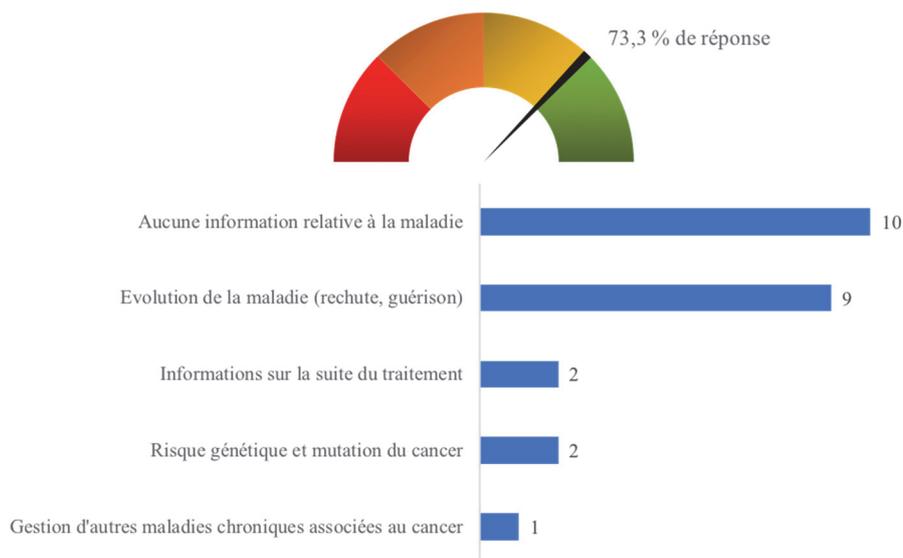


Figure 9 : Réponses obtenues à la question 3 du questionnaire à destination des patients

Enfin, la majorité des patients rapportent vouloir communiquer une note positive aux nouveaux patients traités par immunothérapie en transmettant des messages d'espoir et d'optimisme vis-à-vis de leur traitement (**Figure 9**).

Question 4 : « Y a-t-il une chose de votre expérience que vous souhaiteriez transmettre ou que vous pensiez utile de communiquer aux nouveaux patients ? »

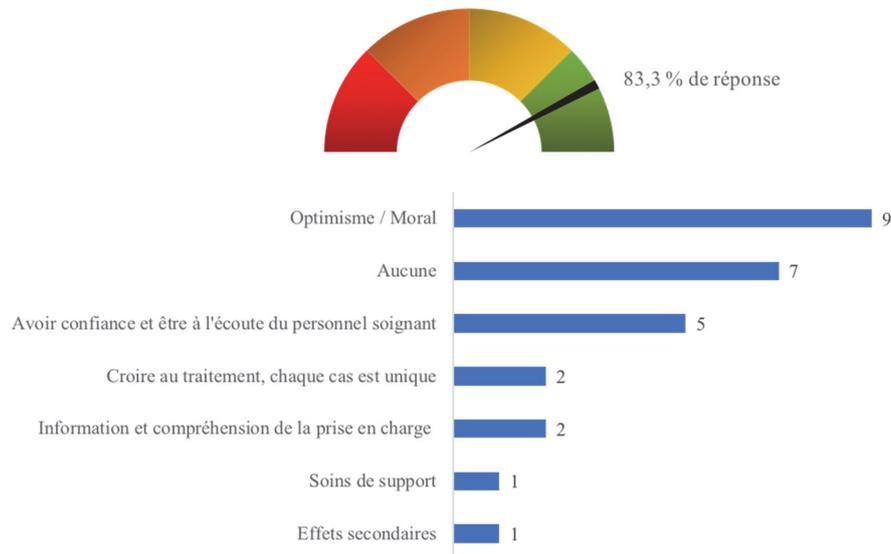


Figure 10: Réponses obtenues à la question 4 du questionnaire à destination des patients

3.3. Recensement des sources pertinentes et disponibles

3.3.1. Recensement des recommandations sur les immunothérapies

Afin de délivrer aux patients une information médicale fiable, vérifiée et basée sur des consensus scientifiques, un recensement des recommandations ou « guidelines » européennes et internationales sur les immunothérapies et leurs effets secondaires a été réalisé.

Devant l'hétérogénéité des EILI et le manque d'information et de recommandation dans les essais cliniques concernant leur prise en charge, plusieurs sociétés savantes regroupant différents spécialistes d'organe ont établi des recommandations pour la gestion de ces EILI. L'ensemble de ces recommandations repose sur le degré de sévérité des symptômes évalué selon la classification internationale *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (102).

Les recommandations utilisées pour établir le contenu lié aux EILI de chaque module, et synthétisées dans la première partie de ce manuscrit, ont été établies par les sociétés savantes suivantes :

- L'European Society for Medical Oncology (ESMO), 2017, (99)
- L'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018, (108)
- Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020, (93)
- La Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), 2017, (109)

3.3.2. Recensement des ressources pédagogiques disponibles pour les patients

Par ailleurs, afin de vulgariser les informations médicales et les recommandations recensées, ainsi que de connaître les informations à disposition des patients, une évaluation des ressources pédagogiques pré-existantes et de leur contenu a été entreprise.

Les **Tableaux 8** et **9** regroupent les différentes ressources institutionnelles à destination des patients et leur contenu respectif. Les **Tableaux 10** et **11** regroupent quant à eux les ressources industrielles disponibles ou collectées et leur contenu respectif. Les cartes « alerte patient » de chaque laboratoire ne sont pas recensées dans ces tableaux mais constituent des outils disponibles pour les patients fournissant principalement des informations sur les EILI. Bien que ce recueil ne soit pas exhaustif, il synthétise l'accès aux ressources créées et disponibles pour les patients et constitue une base solide dans l'élaboration des différents modules du e-learning.

	Titre	Date	Numérique (N) Papier (P)	Format	France/ Europe/ International	Accès ?	Le patient est-il actif ou passif ?	
Ressources institutionnelles	ESMO	« Les effets liés à l'immunothérapie »	2017	N	Guide numérique	Europe	Tous	Passif
	Gustave Roussy	« Immunothérapie : les effets indésirables »		P & N	Plaquette/Prospectus	France	Tous	Passif
	Institut Curie	« myCurie »		N	Application Smartphone	Europe	Patients de l'Institut Curie uniquement	Actif
	Net Cancer	« Findrugs »		N	Web – Vidéos + Infographie	France	Tous	Passif
	INCa			N	Site web	France	Tous	Passif
	FITC	« Jeu de cartes sur les EILI »		N	Site web - Infographie	France	Tous	Passif
	CHU de Lille	« Immunotoon »	2019	N	WebApplication Application Smartphone	France	Tous	Passif
	SITC	« SITC connectED »		N	Site web – Cours en ligne, vidéos didactiques	International	Inscription obligatoire	Actif
		« Library of SITC »		N	Site web – Libraire online	International	Inscription obligatoire	Passif
	Aim with Immunotherapy	« Immuno-oncology essentials »	2020	P & N	Site web	International	Tous	Passif

ESMO : European Society for Medical Oncology
 INCa : Institut National du Cancer
 FITC : Société Française d'Immuno-Thérapie du Cancer
 SITC : Society for Immunotherapy of Cancer

Tableau 8 : Ressources pédagogiques institutionnelles destinées aux patients traités par immunothérapie

	Fonctionnement du système immunitaire	Cancer & Immunité	Indications de l'immunothérapie	Mécanisme d'action de l'immunothérapie	Différence immunothérapie et autres traitements contre le cancer	EILI	Gestion des EILI et conduite à tenir
ESMO	X	X		X	X	X	X
Gustave Roussy						X	
Institut Curie						X	X
Net Cancer			X	X		X	X
INCa	X	X		X		X	
FITC						X	X
CHU de Lille	X	X		X			
SITC	X	X	X	X		X	X
Aim with Immunotherapy						X	X

Ressources institutionnelles

Tableau 9 : Contenu des ressources pédagogiques institutionnelles destinées aux patients traités par immunothérapie

	Titre	Date	Numerique (N) Papier (P)	Format	France / Europe / International	Accès ?	Le patient est-il actif ou passif ?	
Ressources industrielles	« E-learning Sydo » « Qu'est-ce que le système immunitaire ? »	2019	N	Site web – E-learning		Tous	Actif	
				Site web – Infographie			Passif	
				Application Smartphone			Passif	
	ROCHE	« Mon traitement par immunothérapie, ce que je dois faire » « Immuno-oncologie : Paroles de médecins et d'infirmières » « Cancer du poumon : et si on parlait de l'immunothérapie ? »	2019	P	Brochure d'information patient	France	Distribué par le laboratoire	Passif
					Fiches cartonnées			Passif
					Brochure d'information patient			Passif
	BMS	« Les essentiels de l'immuno-oncologie » « Immuno-oncologie : qu'est-ce que l'immuno-oncologie ? »	2018	P	Chevalet de consultation	France	Distribué par le laboratoire	Passif
				N	Site web – Plateforme avec quiz, jeux, vidéos, infographie et articles			Tous
	MSD	« MSD : Parcours de santé »	2019	P & N	Site web – Plateforme avec quiz, jeux, vidéos, infographie et articles	France	Tous	Passif

Tableau 10 : Ressources pédagogiques industrielles destinées aux patients traités par immunothérapie

	Fonctionnement du système immunitaire	Cancer & Immunité	Indications de l'immunothérapie	Mécanisme d'action de l'immunothérapie	Différence immuno-thérapie et autres traitements contre le cancer	Parcours de soin	EILJ	Gestion des EILJ et conduite à tenir	
Ressources industrielles	« E-learning Sydo » « Qu'est-ce que le système immunitaire ? Infographie » « Info Patient » « Mon traitement par immunothérapie, ce que je dois faire » « Immuno-oncologie : Paroles de médecins et d'infirmières »	X		X	X	X	X		
		X	X	X					
		X	X	X	X	X	X	X	X
		X	X	X	X	X	X	X	X
		X	X	X	X	X	X	X	X
	BMS	« Les essentiels de l'immuno-oncologie »	X		X	X	X	X	X
		« Immuno-oncologie : qu'est-ce que l'immuno-oncologie ? »	X	X	X	X			
	MSD	« MSD : Parcours de santé »	X		X		X	X	X

Tableau 11: Contenu des ressources pédagogiques industrielles destinées aux patients traités par immunothérapie

3.4. Structure générale du e-learning et objectifs pédagogiques des différents modules

3.4.1. Structure générale du e-learning, synopsis du parcours pédagogique

L'objectif principal de l'Immuno-learning est d'approfondir les connaissances du patient sur sa pathologie et son traitement par immunothérapie et le sensibiliser à ses problématiques, notamment en matière d'effets secondaires afin qu'il puisse acquérir des compétences de savoir, de savoir-faire et de savoir-être face à ces derniers.

La stratégie pédagogique adoptée consiste à laisser les patients apprendre de manière autonome et asynchrone les connaissances et compétences théoriques à acquérir, puis de les mettre en pratique en groupe lors de discussions tutorées, de sessions de webconférences ou de classes virtuelles à la fin de leur parcours pédagogique. Cette stratégie pédagogique s'intitule la **pédagogie inversée**, et l'utilisation d'un outil digital permet facilement sa mise en œuvre.

Le parcours pédagogique suivra le fil conducteur suivant : le patient devra dans un premier temps assimiler des notions générales sur l'immuno-oncologie, l'immunothérapie quelle que soit l'indication, et son parcours de soin. Puis, dans un deuxième temps, il devra acquérir des connaissances et des compétences quant à la gestion des effets secondaires pouvant apparaître avec son traitement. L'e-learning prévoit alors d'aborder de façon générale les notions à connaître et les réflexes à adopter face à ces toxicités, puis de développer de façon plus détaillée les différentes toxicités d'organes les plus couramment rencontrées.

Ainsi, le découpage des modules s'articulera de la façon suivante :

- Un module sur les généralités de l'immuno-oncologie et l'immunothérapie toute indication confondue
- Un module sur le parcours de soin du patient sous immunothérapie et les généralités des effets secondaires liés à l'immunothérapie
- Un module sur les effets secondaires digestifs
- Un module sur les effets secondaires cutanés
- Un module sur les effets secondaires rhumatologiques
- Un module sur les effets secondaires endocriniens
- Un module sur les autres effets secondaires (cardiologiques, pulmonaires)
- Un module foire aux questions (FAQ) et idées reçues sur le cancer et l'immunothérapie

Concernant les modules relatifs aux effets secondaires, ils seront organisés de façon identique, à savoir :

- La fréquence et le délai d'apparition de l'effet secondaire
- Les symptômes à savoir détecter et dont le patient doit se méfier
- La gradation de ces symptômes (auto-évaluation)
- Les premières mesures que le patient peut mettre en place pour gérer l'apparition de symptômes légers et les situations pour lesquelles il doit alerter son équipe soignante
- La prise en charge globale de ces symptômes
- Les situations et les symptômes synonymes d'urgence
- Et enfin, les questions que le patient doit se poser pour détecter ces toxicités

3.4.2. Contenu et objectifs pédagogiques des différents modules

Les objectifs pédagogiques des différents modules énoncés ci-dessus sont résumés sous forme de tableaux (**Tableaux 12 à 18**).

La structure de ces modules est pensée et réalisée selon une trame commune qui reprend les objectifs pédagogiques généraux du patient, c'est à dire les connaissances (le savoir), les compétences (le savoir-faire) et les attitudes (le savoir être) qu'il doit acquérir à l'issue du dispositif pédagogique. Afin de répondre à chaque objectif pédagogique, les ressources à utiliser sont déterminées, les activités pédagogiques à mettre en place sont réfléchies et décrites par un scénario exposant les différents médias pouvant être utilisés afin qu'ils soient en relation avec la stratégie pédagogique souhaitée. Mixer les activités et les supports pédagogiques est alors essentiel afin d'éviter le décrochage et le désintérêt du patient pour la formation. Enfin, chaque module est conclu par une évaluation des connaissances acquises au cours de celui-ci sous forme de test de 10 questions représentant un indicateur de succès pour le patient.

Le dernier module « FAQ et idées reçues sur le cancer et l'immunothérapie » n'est pas décrit sous forme de tableau, et sera construit sous la forme d'un jeu « vrai ou faux » animé. Il permettra au patient de tester ses connaissances sur les idées reçues sur sa pathologie et son traitement.

MODULE 1 : L'IMMUNO-ONCOLOGIE ET L'IMMUNOTHERAPIE	Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et évaluation
<p>Objectifs pédagogiques</p> <p>Les connaissances que le patient doit assimiler (= <u>savoir</u>)</p>	<p>Fondamentaux sur l'immuno-oncologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonctionnement et acteurs du SI dans la lutte contre les cellules cancéreuses (réponse adaptative, lymphocytes T) • Échappement du SI et développement d'un cancer • Mécanismes de résistance des cellules cancéreuses face au SI 			
	<p>Fondamentaux sur les immunothérapies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objectif et mode d'action d'un traitement par immunothérapie • Immunothérapies existantes sur le marché • Indications traitées par immunothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Vidéos • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	<p>Différence entre l'immunothérapie et les autres traitements contre le cancer (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modes d'action différents contre la tumeur • Effets secondaires différents 		<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient • ESMO • Ressources industrielles • Ressources institutionnelles 	

SI : Système immunitaire

Tableau 12 : Objectifs pédagogiques du module 1

MODULE 2 : PARCOURS DE SOIN ET GENERALITES DES EILI		Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et de succès et d'évaluation
Objets pédagogiques	Les connaissances que le patient doit assimiler (= <u>savoir</u>)	<ul style="list-style-type: none"> Déroulement de son parcours de soin (pré-cure, cure, inter-cure) Mode d'administration Fréquence des injections variables selon traitement et indication Effets secondaires rares, légers ou modérés, réversibles si détectés et traités précocement Peuvent toucher n'importe quel organe et à tout moment Effets secondaires les plus fréquents Carte patient Contact, numéros utiles FAQ : vaccination, interaction médicamenteuse, soins de support, habitudes de vie, efficacité et durée du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> Infographie Audio Vidéos Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	Les compétences que le patient doit acquérir (= <u>savoir-faire</u>)	<p>Gérer l'apparition d'effets secondaires : Surveiller, détecter et s'auto-évaluer, mettre en place les premières mesures énoncées par l'équipe soignante, éviter l'automédication et alerter</p> <p>Détecter les symptômes qui doivent alerter</p> <p>Détecter les situations d'urgence</p> <p>Signaler à tout professionnel de santé le traitement par immunothérapie</p> <p>Signaler à l'oncologue tout nouveau traitement prescrit ou non prescrit</p> <p>Signaler sans attendre l'apparition ou l'aggravation d'un symptôme</p>	<ul style="list-style-type: none"> FAQ animée 	<ul style="list-style-type: none"> Animations en motion design 	
	Les attitudes que le patient doit adopter (= <u>savoir-être</u>)	<ul style="list-style-type: none"> Guide patient ESMO Classification CTCAE v4.0 Ressources industrielles Guide patient ESMO Ressources industrielles 	<ul style="list-style-type: none"> Apprentissage de suivi des EILI (gestuelle, moyens mémo-techniques) Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> Vidéos Infographie Animations en motion design Infographie Audio Animations en motion design 	

Tableau 13 : Objectifs pédagogiques du module 2

MODULE 3 : EFFETS SECONDAIRES DIGESTIFS		Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et de succès et d'évaluation
Les connaissances que le patient doit assimiler (= <u>savoir</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • L'un des plus fréquents effets secondaires • Délai d'apparition souvent précoce • Qu'est-ce qu'une colite ? • Gestion et prise en charge des différents grades 	Guide patient ESMO SNFGE <ul style="list-style-type: none"> • ESMO • ASCO&NCCN guidelines 	<ul style="list-style-type: none"> • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	Reconnaître les symptômes à se méfier : Modification du transit intestinal habituel, diarrhée, présence de sang ou mucus dans les selles, douleurs abdominales, perte rapide d'appétit, N/V Grader la sévérité des symptômes : Nombre de selles en plus du transit habituel +/- les signes de colite (diarrhée aqueuse, sang, mucus) Détecter les symptômes d'urgence : > 4 selles/jour en plus du transit normal, sang et/ou mucus dans les selles, diarrhée aqueuse, douleurs/crampes abdominales, fièvre Surveiller son transit et se poser les bonnes questions	<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient ESMO • ASCO, NCCN guidelines • Classification CTCAE v4.0 • Ressources industrielles 	<ul style="list-style-type: none"> • Cas pratiques : mise en situation, scénario 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidéos • Infographie • Animations en motion design 	
Les attitudes que le patient doit adopter (= <u>savoir-être</u>)	Surveiller son transit et se poser les bonnes questions	Guide patient ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • Jeu de cartes de Barrow 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	Gérer l'apparition de symptômes de G1 : - Diarrhée : hydratation, RHD, anti-diarrhéique, antispasmodique - N/V : hydratation, RHD, antiémétique Surveiller la persistance des symptômes de G1 plus de 3 jours ou l'aggravation Alerter l'équipe soignante si symptômes d'urgence ou de G2, G3-4 ou symptômes persistant ou aggravant de G1				

Objectifs pédagogiques

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie ; N/V : Nausées/Vomissements ; RHD : Règles hygiéno-diététiques

Tableau 14: Objectifs pédagogiques du module 3

MODULE 4 : EFFETS SECONDAIRES CUTANES		Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et de l'évaluation
Les connaissances que le patient doit assimiler (= <u>savoir</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • Les plus fréquents et les plus précoces • Peuvent être persistants • Le cas particulier du vitiligo • Les urgences dermatologiques • Gestion et prise en charge des différents grades 	<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient ESMO • ESMO • ASCO&NCCN guidelines • Classification CTCAE v4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	
	<p>Reconnaître les symptômes à se méfier : Éruptions cutanées, démangeaisons, atteinte des muqueuses, peau sèche, plaies, ulcérations, nodules cutanés, décollement de la peau</p> <p>Grader la sévérité des symptômes : Estimer l'étendue de surface corporelle touchée, la fréquence d'apparition et l'impact sur la vie quotidienne</p> <p>Détecter les symptômes d'urgence : Éruption cutanée étendue et démangeaisons intenses, décollement de la peau, inflammation, présence de plaies/vésicules/bulles, atteinte des muqueuses</p> <p>Surveiller sa peau et se poser les bonnes questions</p> <p>Gérer l'apparition de symptômes de G1 et G2 : Crème/pommade hydratante, dermocorticoïdes et antihistaminique selon prescription oncologue, éviter les produits irritants, l'exposition au soleil...</p> <p>Surveiller la persistance des symptômes de G1 et G2 et l'aggravation</p> <p>Alerter l'équipe soignante si symptômes d'urgence ou de G2, G3-4 ou symptômes persistant ou aggravant de G1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient ESMO • ASCO&NCCN guidelines • Classification CTCAE v4.0 • Ressources industrielles 	<ul style="list-style-type: none"> • Cas pratiques : mise en situation, scénario • Jeu de cartes de Barrow • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidéos • Infographie • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
Les attitudes que le patient doit adopter (= <u>savoir-être</u>)		Guide patient ESMO		<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	
Objectifs pédagogiques					

Tableau 15 : Objectifs pédagogiques du module 4

MODULE 5 : EFFETS SECONDAIRES RHUMATOLOGIQUES		Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et de l'évaluation
Les connaissances que le patient doit assimiler (= <u>savoir</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • Rares et d'apparition retardée • Risque de survenue plus élevée en cas d'antécédent rhumatologique auto-immun • De nature articulaire et musculaire • Un retard de prise en charge peut induire une invalidité de longue durée • Gestion et prise en charge des différents grades 	Guide patient ESMO <ul style="list-style-type: none"> • ESMO, ASCO, NCCN, SITC guidelines • Classification CTCAE v4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	Objectifs pédagogiques	<ul style="list-style-type: none"> • ESMO, ASCO, NCCN, SITC guidelines • Classification CTCAE v4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • Cas pratiques : mise en situation, scénario 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidéos • Infographie • Animations en motion design 	
Les compétences que le patient doit acquérir (= <u>savoir-faire</u>)	Reconnaître les symptômes à se méfier : Articulations douloureuses, gonflées, rouges, chaudes, raideur, faiblesse musculaire	Guide patient ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • Jeu de cartes de Barrow • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	
	Grader la sévérité des symptômes : Estimer le niveau de douleur et l'impact sur la vie quotidienne				
	Détecter les symptômes d'urgence : Faiblesse musculaire sévère, douleurs musculaires ou articulaires sévères invalidantes				
Les attitudes que le patient doit adopter (= <u>savoir-être</u>)	Surveiller ses articulations et ses muscles et se poser les bonnes questions	Guide patient ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	
	Gérer l'apparition de symptômes de G1 et G2 : Gestion de la douleur, soulagement des articulations lors des poussées, RHD en dehors des poussées				
	Surveiller la persistance des symptômes de G1 et G2 et l'aggravation Alerter l'équipe soignante si symptômes d'urgence ou de G2, G3-4 ou symptômes persistant ou aggravant de G1				

RHD : Règles hygiéno-diététiques

Tableau 16 : Objectifs pédagogiques du module 5

MODULE 6 : EFFETS SECONDAIRES ENDOCRINIENS		Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et de l'évaluation
Objectifs pédagogiques	Les connaissances que le patient doit assimiler (= savoir)	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence et délai d'apparition variables selon l'organe touché • Rarement sévères • Immunothérapie rarement suspendue, jamais d'arrêt définitif • Plusieurs organes peuvent être touchés : thyroïde, glande hypophysaire, glandes surrénales, pancréas • Souvent découvert sur le bilan biologique réalisé avant cure • Gestion et prise en charge 	<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient ESMO • ESMO, ASCO, NCCN guidelines • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	Les compétences que le patient doit acquérir (= savoir-faire)	<p>Reconnaître les symptômes à se méfier : Variation de poids, troubles de l'humeur et du sommeil, fatigue et faiblesse anormales, troubles du transit, visage bouffi, intolérance à la chaleur ou au froid</p> <p>Détecter les symptômes d'urgence (pour les déficits corticotropes) : Hypotension, troubles cardiaques et respiratoires, hypothermie, confusion, maux de tête, perturbation visuelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ESMO, ASCO, NCCN, SITC guidelines • Guide patient ESMO • Cas pratiques : mise en situation, scénario • Jeu de cartes de Barrow • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidéos • Infographie • Animations en motion design 	
	Les attitudes que le patient doit adopter (= savoir-être)	<p>Surveiller l'apparition de symptômes et son bilan biologique</p> <p>Surveiller la persistance de symptômes et leur aggravation</p> <p>Alerter l'équipe soignante si symptômes d'urgence ou symptômes persistant ou aggravant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient ESMO 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	

Tableau 17 : Objectifs pédagogiques du module 6

MODULE 7 : AUTRES EFFETS SECONDAIRES (CARDIOLOGIQUES, PULMONAIRES)		Ressources utilisées	Activités pédagogiques	Médias pouvant être utilisés	Indicateur de succès et de l'évaluation
Objectifs pédagogiques	Les connaissances que le patient doit assimiler (= savoir) <ul style="list-style-type: none"> • Rares mais graves • Apparition précoce (cardiaque) ou retardée (pulmonaire) • Détection et prise en charge rapide adaptée essentielle • Immunothérapie le plus souvent suspendue ou interrompue définitivement • De nature cardiaque : myocardite aigue • De nature pulmonaire : pneumopathie • Un retard de prise en charge peut induire des conséquences graves voire fatales • Gestion et prise en charge globale 	<ul style="list-style-type: none"> • Guide ESMO patient • ESMO, ASCO, NCCN, SITC guidelines 	<ul style="list-style-type: none"> • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Infographie • Audio • Animations en motion design 	Questionnaire d'évaluation
	Les compétences que le patient doit acquérir (= savoir-faire) <p>Détecter tous symptômes cardiaques = signes d'urgence :</p> <p>Douleurs thoraciques, palpitations, essoufflement, difficultés à respirer, jambes gonflées, fatigue intense</p> <p>Détecter les symptômes pulmonaires à se méfier :</p> <p>Toux, sifflement, essoufflement, difficultés à respirer, douleurs thoraciques, fatigue</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Guide patient ESMO • ESMO, ASCO, NCCN, SITC guidelines • Classification CTCAE v4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • Cas pratiques : mise en situation, scénario • Jeu de cartes de Barrow • Quiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidéos • Infographie • Animations en motion design • Audio • Animations en motion design 	
	Les attitudes que le patient doit adopter (= savoir-être) <p>Surveiller l'apparition de tous symptômes cardiaques et pulmonaires</p> <p>Alerter sans attendre l'équipe médicale pour une prise en charge précoce adaptée</p>				

Tableau 18 : Objectifs pédagogiques du module 7

4. Évaluation de l’outil numérique pédagogique et résultats attendus

4.1. Test avant le lancement de l’outil pédagogique

L’outil numérique pédagogique sera dans un premier temps testé sur un petit nombre de patients (50 environ) aux profils variés, traités par immunothérapie pour des indications différentes, afin de s’assurer de la cohérence globale du e-learning, de la bonne compréhension de chaque module, de la qualité de la formation et de la clarté des consignes.

La satisfaction de l’outil sera également évaluée sur ce petit échantillon de patients, et les indicateurs de mesure de réussite de la formation seront mesurés.

4.2. Évaluation de la satisfaction de l’outil pédagogique

Une évaluation de la satisfaction de l’outil digital par les patients sera réalisée à la fin du parcours pédagogique grâce à une enquête de satisfaction individualisée basée sur l’échelle de Likert. L’évaluation de satisfaction portera sur les activités pédagogiques proposées, le contenu et les médias utilisés. Les données seront colligées afin de déterminer le taux d’adhésion à l’outil et d’évaluer les points forts et faibles de cet e-learning. Cela permettra également de savoir si l’outil et son contenu pédagogique proposé sont en adéquation avec les attentes des patients.

Les données personnelles des patients pourront être collectées en conformité avec la loi RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) afin de recueillir leur âge, leur sexe, leur statut socio-professionnel et leur niveau d’étude. Cela permettra de déterminer les profils de patients les plus réceptifs à l’outil. Au contraire, ces données pourraient également permettre la mise en évidence de difficultés concernant certaines catégories de patients, comme par exemple, celles liées au format numérique de l’outil.

4.3. Évaluation de l’efficacité de l’outil pédagogique

L’efficacité de l’outil numérique pédagogique sera mesurée de manière quantitative et qualitative en suivant des indicateurs de mesure de réussite de la formation par les patients : nombre de patients connectés à l’outil, nombre de modules effectués, taux de complétion du parcours pédagogique, taux de réussite aux questionnaires d’évaluation, rythme d’acquisition des connaissances, évolution des compétences avant-après.

Outre les informations personnelles des patients, les données médicales anonymisées telles que leur pathologie cancéreuse, le stade de leur maladie (adjuvant ou métastatique), leurs comorbidités, l'immunothérapie administrée, le schéma d'administration, le nombre de cures reçues ou la dose-intensité, la survenue d'effets secondaires et le motif d'arrêt de traitement pourront être recueillies indépendamment de l'outil développé. Ces informations permettront de confronter les indicateurs obtenus à certains profils de patients définis.

4.4. Résultats attendus

L'évaluation de cet outil numérique d'éducation en santé sur les immunothérapies permettra d'obtenir des données sur les connaissances des patients traités par immunothérapie et sur l'utilisation d'outils d'e-santé en cancérologie en fonction de l'âge et du statut socio-professionnel. Grâce à un questionnaire d'évaluation des connaissances qui sera le même durant tout le suivi du parcours pédagogique, il sera possible de mesurer la montée en compétences du patient entre le début et la fin du parcours. Des profils de patients ayant acquis le plus de savoir ou encore ayant dès l'initiation du traitement une bonne autonomie vis-à-vis des situations à risque pourront également être définis.

5. Perspectives du projet

A ce jour, il existe peu de données sur le lien entre connaissance et adhésion au traitement et survenue d'effets secondaires chez les personnes atteintes de cancer et traitées par immunothérapie. A la suite de l'élaboration de cet outil numérique innovant et des indicateurs obtenus, son intérêt dans le parcours de soin des patients traités par immunothérapie devra être mis en évidence.

Pour cela, l'efficacité du e-learning pourra être mise en avant en démontrant l'amélioration des connaissances du patient sur son traitement et ses effets secondaires au cours de celui-ci grâce au questionnaire d'évaluation des connaissances qui sera le même durant tout le suivi du parcours pédagogique. L'évaluation du maintien des connaissances du patient dans le temps pourra également être effectuée en proposant par exemple une évaluation des connaissances à J0, J15, M1, M3 et M6.

Afin de démontrer un intérêt clinique positif pour les patients d'effectuer cette formation en parallèle de l'initiation de leur immunothérapie, une évaluation de la consommation des soins par le patient (passages aux urgences, hospitalisations non programmées, consultations médicales) devra être réalisée. De plus, l'apparition d'effets secondaires de grade 3 ou 4, la suspension temporaire ou l'arrêt définitif de l'immunothérapie pour effets secondaires graves pourront également être suivis. Ces données devront être comparées à celles issues des patients recevant uniquement les informations habituelles lors de l'initiation d'une immunothérapie.

Pour répondre à ces questions et montrer l'impact d'un tel outil dans le parcours de soins du patient atteint de cancer et traité par immunothérapie, des demandes de financement de type Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins (PREPS) ou Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), financés par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), pourront être réalisées.

Dans un premier temps, les personnes qui bénéficieront de cet outil et qui participeront à son évaluation clinique, seront l'ensemble des patients majeurs traités par immunothérapie dans les centres à l'origine de l'initiation de ce projet (les centres hospitaliers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, l'Institut Sainte Catherine à Avignon et l'Hôpital Privé Arnault Tzanck à Mougins). Cela concernera une file active approximative de 400 patients par an.

Dans un deuxième temps, et suite à l'évaluation clinique de l'outil numérique pédagogique, ce dernier est destiné à être utilisé dans l'ensemble des établissements français accueillant des patients atteints de cancer et traités par immunothérapie.

Afin d'aboutir à cet ultime objectif, ce nouveau processus d'éducation en santé sur les immunothérapies se révèle alors être une méthode adaptée pour répondre à un besoin de formation accessible et déployable rapidement au plus grand nombre. Les nouvelles technologies et la digitalisation des moyens de communication permettent ainsi une approche pédagogique innovante pouvant être partagée à l'échelle du territoire.

CONCLUSION

L'essor de l'immuno-oncologie autorise une nouvelle vision de la prise en charge de la pathologie cancéreuse. Rétablir le système immunitaire représente aujourd'hui un nouvel espoir dans la lutte contre le cancer. Les chimiothérapies conventionnelles laissent peu à peu leur place aux immunothérapies ciblant les points de contrôle du système immunitaire dans plusieurs premières et deuxièmes lignes de traitement de diverses stratégies thérapeutiques adjuvantes ou métastatiques, de différentes localisations de cancer. Ainsi, le nombre de patients pouvant accéder à l'immunothérapie est exponentiel depuis cette dernière décennie. Toutefois, l'emploi de ces nouvelles thérapies n'est pas dénué de risque. Offrant une action contre les cellules tumorales très différente de celle des chimiothérapies conventionnelles ou des thérapies ciblées, la gestion des effets secondaires d'ordre immunologique diffère de celle des traitements classiques et représente un réel enjeu. De plus, la prise en charge précoce et adaptée de ces effets secondaires est primordiale au succès de cette thérapeutique. Ainsi, le patient a un rôle majeur à jouer dans la détection précoce de ces effets secondaires et dans la mise en place de mesures adaptées, afin d'éviter un arrêt prématuré de son traitement qui constituerait une perte de chance dans la prise en charge de sa pathologie. L'autonomisation du patient face à son traitement passe alors par son éducation et sa sensibilisation aux problématiques de sa thérapeutique.

Dans le but d'offrir les mêmes services déployés depuis plusieurs années dans les centres hospitaliers pour les patients traités par chimiothérapie conventionnelle ou par thérapie ciblée, nous avons souhaité développer un outil numérique pédagogique pour les patients traités par immunothérapie. Complémentaire aux informations reçues lors de la consultation médicale, cette formation e-learning a pour objectif d'améliorer les connaissances du patient sur son traitement et de le sensibiliser à la détection précoce et essentielle de ses effets secondaires. Au cours de ce parcours pédagogique, nous espérons accompagner le patient vers l'acquisition de compétences primordiales à la sécurisation de sa thérapeutique et vers une autonomisation lui permettant d'améliorer sa qualité de vie.

Dans l'espoir d'un réel impact positif de cet outil pédagogique innovant sur le parcours de soin du patient, son format digital représente une opportunité unique pour diffuser une éducation thérapeutique du patient traité par immunothérapie dans tous les centres hospitaliers de France.

LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES

Figure 1 : Les lignes de défense du système immunitaire (1).....	7
Figure 2 : Le cycle immunitaire antitumoral (schéma adapté de Chen et Mellman (2)).....	8
Figure 3 : Les points de contrôle immunitaire (schéma adapté de Boutros, et al. (8) repris du guide pour les patients ESMO (9)).....	12
Figure 4 : Principe général de la prise en charge des EILI (schéma repris du guide pour les patients ESMO (9)).....	35
Figure 5 : Étapes de l'élaboration d'un outil pédagogique digital (schéma repris de l'équipe Dr SPOC (157)).....	61
Figure 6 : Échéancier des différentes étapes d'élaboration de l'outil pédagogique digital « Immuno-learning ».....	62
Figure 7 : Réponses obtenues à la question 1 du questionnaire à destination des patients.....	63
Figure 8: Réponses obtenues à la question 2 du questionnaire à destination des patients.....	64
Figure 9 : Réponses obtenues à la question 3 du questionnaire à destination des patients.....	64
Figure 10: Réponses obtenues à la question 4 du questionnaire à destination des patients.....	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des indications des différentes immunothérapies dans le cadre de l'AMM.....	17
Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la place actuelle occupée par les immunothérapies dans les différentes stratégies thérapeutiques	28
Tableau 3 : Gestion et prise en charge des EILI cutanés	41
Tableau 4 : Gestion et prise en charge des EILI digestifs.....	42
Tableau 5 : Gestion et prise en charge des EILI pulmonaires	43
Tableau 6 : Gestion et prise en charge des EILI endocriniens.....	44
Tableau 7 : Gestion et prise en charge des EILI hépatiques	45
Tableau 8 : Ressources pédagogiques institutionnelles destinées aux patients traités par immunothérapie	67
Tableau 9 : Contenu des ressources pédagogiques institutionnelles destinées aux patients traités par immunothérapie	68
Tableau 10 : Ressources pédagogiques industrielles destinées aux patients traités par immunothérapie	69
Tableau 11 : Contenu des ressources pédagogiques industrielles destinées aux patients traités par immunothérapie.....	70
Tableau 12 : Objectifs pédagogiques du module 1	73
Tableau 13 : Objectifs pédagogiques du module 2	74
Tableau 14 : Objectifs pédagogiques du module 3	75
Tableau 15 : Objectifs pédagogiques du module 4	76
Tableau 16 : Objectifs pédagogiques du module 5	77
Tableau 17 : Objectifs pédagogiques du module 6	78
Tableau 18 : Objectifs pédagogiques du module 7	79

BIBLIOGRAPHIE

1. Cercle de réflexion immuno-oncologie. Livre blanc - Les défis de l'immunothérapie en oncologie. 2017. 35 p.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. juill 2013;39(1):1-10.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*. mars 2011;331(6024):1565-70.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646-74.
5. Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy. *Science*. déc 2013;342(6165):1432-3.
6. Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol*. avr 2017;7.
7. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2013;100(6):601-10.
8. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2016;13(8):473-86.
9. ESMO. Patient Guide on Immunotherapy-Related Side Effects and Their Management. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/immunotherapy-side-effects>
10. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun*. déc 2020;11(1):3801.
11. Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Tang J. Immuno-oncology drug development goes global. *Nat Rev Drug Discov*. nov 2019;18(12):899-901.
12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. août 2010;363(8):711-23.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. juill 2015;373(1):23-34.
14. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. avr 2018;378(14):1277-90.
15. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2021;22(2):198-211.
16. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. janv 2021;397(10272):375-86.

17. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* févr 2019;20(2):239-53.
18. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 2018;36(8):773-9.
19. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* déc 2020;383(23):2207-18.
20. Kato K. LBA8_PR - Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. ESMO Virtual Congress 2020. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/pembrolizumab-plus-chemotherapy-versus-chemotherapy-as-first-line-therapy-in-patients-with-advanced-esophageal-cancer-the-phase-3-keynote-590-study>
21. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2019;20(11):1506-17.
22. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* avr 2021;384(13):1191-203.
23. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* juill 2018;379(4):341-51.
24. Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, et al. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *J Clin Oncol.* mai 2019;37(15_suppl):9526-9526.
25. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juin 2021;22(6):848-57.
26. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* févr 2021;397(10274):592-604.
27. DOSTARLIMAB 50 mg/ml solution pour perfusion - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/dostarlimab-50-mg-ml-solution-pour-perfusion>
28. EMA. Bavencio. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>

29. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* sept 2020;383(13):1218-30.
30. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* mai 2020;382(20):1894-905.
31. ATEZOLIZUMAB 840 mg, solution à diluer pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ATEZOLIZUMAB-840-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>
32. Institut national du cancer. ©Les cancers en France, édition 2017. 2018. (Les Données).
33. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. 2010;15.
34. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* janv 2015;372(4):320-30.
35. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* oct 2017;377(14):1345-56.
36. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* oct 2019;381(16):1535-46.
37. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* juin 2015;372(26):2521-32.
38. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* sept 2019;20(9):1239-51.
39. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1480-92.
40. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* déc 2019;30(12):1884-901.
41. Ascierto P. LBA45 - First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study). ESMO Virtual Congress 2020. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/first-report-of-efficacy-and-safety-from-the-phase-ii-study-secombit-sequential-combo-immuno-and-targeted-therapy-study>

42. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol.* nov 2020;38(33):3925-36.
43. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2020;21(11):1465-77.
44. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019. Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr
45. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* oct 2016;375(19):1823-33.
46. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* mars 2019;37(7):537-46.
47. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2020;21(3):387-97.
48. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* nov 2018;379(21):2040-51.
49. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* juin 2018;378(24):2288-301.
50. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2019;20(7):924-37.
51. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* sept 2020;383(14):1328-39.
52. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* juill 2015;373(2):123-35.
53. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* oct 2015;373(17):1627-39.

54. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
55. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
56. Planchard D, Popat S, Kerr K. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Eur Soc Med Oncol*. 2020;Originally published in 2018 – *Ann Oncol* (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237:71.
57. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. déc 2018;379(24):2342-50.
58. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 3 mai 2021 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043482710>
59. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. déc 2018;379(23):2220-9.
60. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2019;394(10212):1929-39.
61. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. mai 2019;30(5):706-20.
62. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2019;20(10):1370-85.
63. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. mars 2019;380(12):1116-27.
64. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. mars 2019;380(12):1103-15.
65. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. mars 2021;384(9):829-41.
66. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. avr 2021;384(14):1289-300.

67. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* nov 2015;373(19):1803-13.
68. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
69. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* nov 2020;31(11):1462-75.
70. 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.* nov 2019;394(10212):1915-28.
71. 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.* nov 2016;375(19):1856-67.
72. 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.* janv 2019;393(10167):156-67.
73. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - REIN ET VOIES URINAIRES - Tumeurs de la vessie - Maladie - L'épidémiologie. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/maladie/avant-propos.html/>
74. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2014;25:iii40-8.
75. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* nov 2017;18(11):1483-92.
76. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10064):67-76.
77. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* mars 2017;376(11):1015-26.
78. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):312-22.

79. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. févr 2018;391(10122):748-57.
80. Sambhi M, Bagheri L, Szewczuk MR. Current Challenges in Cancer Immunotherapy: Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates. *J Oncol*. févr 2019;2019:1-12.
81. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. janv 2020;52(1):17-35.
82. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. mars 2017;18(3):e143-52.
83. Liang F, Zhang S, Wang Q, Li W. Treatment effects measured by restricted mean survival time in trials of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Ann Oncol*. mai 2018;29(5):1320-4.
84. Upadhaya S, Hubbard-Lucey VM, Yu JX. Immuno-oncology drug development forges on despite COVID-19. *Nat Rev Drug Discov*. nov 2020;19(11):751-2.
85. Kruger S, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*. déc 2019;38(1):268.
86. Sondak VK, McArthur GA. Adjuvant immunotherapy for cancer: the next step. *Lancet Oncol*. mai 2015;16(5):478-80.
87. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, Ackermann CJ, Peters S, De Ruyscher D. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol*. août 2019;30(8):1244-53.
88. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov*. déc 2016;6(12):1382-99.
89. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. mai 2018;378(21):1976-86.
90. Stafford M, Kaczmar J. The neoadjuvant paradigm reinvigorated: a review of pre-surgical immunotherapy in HNSCC. *Cancers Head Neck*. déc 2020;5(1):4.
91. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. avr 2020;26(4):566-76.
92. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janv 2020;21(1):44-59.
93. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. mars 2020;18(3):230-41.

94. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* janv 2018;378(2):158-68.
95. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* sept 2019;16(9):563-80.
96. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* nov 2018;k4226.
97. Yoest J. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *ImmunoTargets Ther.* oct 2017;Volume 6:73-82.
98. Parakh S, Cebon J, Klein O. Delayed Autoimmune Toxicity Occurring Several Months After Cessation of Anti-PD-1 Therapy. *The Oncologist.* juill 2018;23(7):849-51.
99. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
100. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* oct 2017;28(10):2377-85.
101. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2020;6(1):38.
102. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017.
103. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* juill 2014;71(1):161-9.
104. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* juin 2016;60:12-25.
105. Anadkat MJ, Cowen EW. Immunotherapy and Skin Side Effects. *JAMA Dermatol.* juin 2018;154(6):744.
106. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* janv 2016;152(1):45.
107. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med.* oct 2018;55(4):489-502.
108. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 2018;36(17):1714-68.

109. 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*. nov 2017;5(1):95.
110. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2015;42(4):406-17.
111. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. oct 2015;33(28):3193-8.
112. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. avr 2016;10(4):395-401.
113. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. déc 2016;2(12):1607.
114. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. mars 2017;35(7):709-17.
115. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. juin 2017;Volume 9:207-13.
116. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. févr 2018;4(2):173.
117. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. mars 2016;44:51-60.
118. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors: *Curr Opin Oncol*. juill 2016;28(4):278-87.
119. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, Simon JC, Berg T. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol*. mars 2017;66(3):657-9.
120. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. févr 2017;8:49.
121. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. mars 2017;73:1-8.
122. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. nov 2016;375(18):1749-55.

123. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9.
124. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol.* juill 2016;28(4):288-94.
125. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer.* déc 2017;5(1):8.
126. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
127. Cole S, Zibelman M, Bertino E, Yucebay F, Reynolds K. Managing Immuno-Oncology Toxicity: Top 10 Innovative Institutional Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* mai 2019;(39):96-104.
128. Naing A, Hajjar J, Gulley JL, Atkins MB, Ciliberto G, Meric-Bernstam F, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J Immunother Cancer.* déc 2020;8(2):e001754.
129. Johnson DB, Reynolds KL, Sullivan RJ, Balko JM, Patrinely JR, Cappelli LC, et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities: systems-based approaches to improve patient care and research. *Lancet Oncol.* août 2020;21(8):e398-404.
130. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* janv 2018;168(2):121-30.
131. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol.* juin 2020;31(6):724-44.
132. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol.* déc 2017;35(34):3807-14.
133. Carlino MS, Sandhu S. Safety and Efficacy Implications of Discontinuing Combination Ipilimumab and Nivolumab in Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* déc 2017;35(34):3792-3.
134. Naidoo J, Zhang J, Lipson EJ, Forde PM, Suresh K, Moseley KF, et al. A Multidisciplinary Toxicity Team for Cancer Immunotherapy–Related Adverse Events. *J Natl Compr Canc Netw.* juin 2019;17(6):712-20.
135. World Health Organization, Regional Office for Europe. Education thérapeutique du patient : programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques : recommandations d' un groupe de travail de l' OMS. 1998; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107997>
136. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* juill 2017;318(2):197.

137. Plan Cancer 2014-2019. 2015 févr p. 210. (Documents institutionnels / Plan cancer). Report No.: PLANKPNRT14.
138. Aspiras A, Power NJ, Gonzalo MB. Survey analysis: Assessing the needs of immunotherapy patients, caregivers, and health care providers. *J Clin Oncol*. févr 2018;36(5_suppl):135-135.
139. Wood LS, Moldawer NP, Lewis C. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Key Principles When Educating Patients. *Clin J Oncol Nurs*. juin 2019;23(3):271-80.
140. Lasa-Blandon M, Stasi K, Hehir A, Fischer-Carlidge E. Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs*. oct 2019;35(5):150933.
141. Renna CE, Dow EN, Bergsbaken JJ, Leal TA. Expansion of pharmacist clinical services to optimize the management of immune checkpoint inhibitor toxicities. *J Oncol Pharm Pract*. juin 2019;25(4):954-60.
142. CLCC Léon Bérard. Expérimentation de suivi à domicile des patients atteints d'un canceret traités par immunothérapie - Cahier des charges. 2019 déc.
143. George GC, Buford A, Hess K, Piha-Paul SA, Zinner R, Subbiah V, et al. Cancer-Related Internet Use and Online Social Networking Among Patients in an Early-Phase Clinical Trials Clinic at a Comprehensive Cancer Center. *JCO Clin Cancer Inform*. déc 2018;(2):1-14.
144. Nagler RH, LoRusso SM. *Conflicting Information and Message Competition in Health and Risk Messaging*. Oxford University Press; 2017. Disponible sur: <https://oxfordre.com/communication/view/10.1093/acrefore/9780190228613.001.0001/acrefore-9780190228613-e-292>
145. Cannon C. Telehealth, Mobile Applications, and Wearable Devices are Expanding Cancer Care Beyond Walls. *Semin Oncol Nurs*. mai 2018;34(2):118-25.
146. Kim H, Goldsmith JV, Sengupta S, Mahmood A, Powell MP, Bhatt J, et al. Mobile Health Application and e-Health Literacy: Opportunities and Concerns for Cancer Patients and Caregivers. *J Cancer Educ*. févr 2019;34(1):3-8.
147. Schooley B, Walczak S, Hikmet N, Patel N. Impacts of mobile tablet computing on provider productivity, communications, and the process of care. *Int J Med Inf*. avr 2016;88:62-70.
148. Schooley B, San TN-R, Burkhard R. Patient-provider communications in outpatient clinic settings: a clinic-based evaluation of mobile device and multimedia mediated communications for patient education. *JMIR MHealth UHealth*. mars 2015;3(1):e2-e2.
149. Crawford SY, Boyd AD, Nayak AK, Venepalli NK, Cuellar S, Wirth SM, et al. Patient-centered design in developing a mobile application for oral anticancer medications. *J Am Pharm Assoc*. mars 2019;59(2):S86-S95.e1.
150. Putranto D, Rochmawati E. Mobile applications for managing symptoms of patients with cancer at home: A scoping review. *Int J Nurs Pract*. août 2020;26(4).
151. Morgan ER, Laing K, McCarthy J, McCrate F, Seal MD. Using tablet-based technology in patient education about systemic therapy options for early-stage breast cancer: a pilot study. *Curr Oncol Tor Ont*. oct 2015;22(5):e364-9.
152. Kim HJ, Kim SM, Shin H, Jang J-S, Kim YI, Han DH. A Mobile Game for Patients With Breast Cancer for Chemotherapy Self-Management and Quality-of-Life Improvement: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. oct 2018;20(10):e273.

153. Cruz FOAM, Vilela RA, Ferreira EB, Melo NS, Reis PEDD. Evidence on the Use of Mobile Apps During the Treatment of Breast Cancer: Systematic Review. JMIR MHealth UHealth. août 2019;7(8):e13245.
154. Ryhänen AM, Siekkinen M, Rankinen S, Korvenranta H, Leino-Kilpi H. The effects of Internet or interactive computer-based patient education in the field of breast cancer: A systematic literature review. Patient Educ Couns. avr 2010;79(1):5-13.
155. Association Française des Malades du Myélome Multiple. Bilan MOOC myélome AF3M. 2018 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: https://www.af3m.org/uploads/projets/Infographie_MOOC_012018-vA2b.pdf
156. Immunotoon - Traitement des cancers par immunothérapie anti-tumorale. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.immunotoon.com/>
157. Société HBMotion. Dr SPOC - Ingénierie de formation digitale. 2020 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://drspoc.com/ingenierie-formation-digitale-pedagogique-scenarisation-story-board/>

ANNEXE

**Questionnaire à destination des patients traités par immunothérapie
lors de leur séance d'hôpital de jour**

Votre expérience compte !

Vous êtes suivi dans le service du Pr/Dr. pour la prise en charge de votre cancer, et vous êtes actuellement traité par immunothérapie.

Dans le but de renforcer les connaissances et l'information des patients sur leur traitement par immunothérapie et la gestion des effets secondaires, nous développons actuellement un outil numérique destiné à être disponible lors des séances d'hôpital de jour.

Afin de répondre au mieux à vos besoins et à ceux qui bénéficieront de l'immunothérapie, votre aide et votre participation nous sont nécessaires et précieuses.

Lorsque vous avez débuté votre traitement par immunothérapie, quelles sont les informations dont vous avez eu besoin ou dont vous auriez voulu disposer ?

.....
.....
.....
.....

Aujourd'hui, avez-vous encore des questions à propos de votre traitement, des effets secondaires qu'il peut entraîner, ou toute autre interrogation en lien avec celui-ci ?

.....
.....
.....
.....

En dehors des informations sur les immunothérapies, de quelles informations concernant votre maladie auriez-vous besoin ?

.....
.....
.....
.....

Y a-t-il une chose de votre expérience que vous souhaiteriez transmettre ou que vous pensiez utile de communiquer aux nouveaux patients ?

.....
.....
.....
.....

Merci pour votre participation.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

ÉLABORATION ET DÉVELOPPEMENT D'UN OUTIL NUMÉRIQUE PÉDAGOGIQUE À DESTINATION DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOTHÉRAPIE

L'immuno-oncologie est sans aucun doute l'une des avancées les plus prometteuses de ces trente dernières années dans la lutte contre le cancer. Le développement rapide des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire a su renverser des stratégies thérapeutiques établies dans plusieurs types de cancer. Cette nouvelle manière de traiter la pathologie cancéreuse s'accompagne néanmoins de nouvelles problématiques. Parmi elles, la gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie (EILI) diffère des traitements classiques en raison de leur spécificité immunologique et représente un réel défi par leur nature fréquente, imprévisible et très diversifiée.

La prise en charge précoce et adaptée de ces toxicités est l'une des clés du succès de cette thérapeutique. Ainsi, la reconnaissance rapide d'un EILI est essentielle, et passe notamment par l'éducation et la sensibilisation du patient aux problématiques de son traitement. Afin de répondre à ce besoin, le projet de créer un outil numérique pédagogique d'éducation en santé à destination des patients traités par immunothérapie a été initié au sein de plusieurs centres de la région. Celui-ci a pour objectif d'améliorer les connaissances du patient sur son traitement et de le sensibiliser à la détection précoce et essentielle de ces EILI, pour à terme sécuriser et optimiser son parcours de soin.

Cette thèse retrace l'avancée majeure de l'immunothérapie dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse ainsi que les nouveaux défis qui lui sont associés, puis décrit les différentes phases de développement de cet outil digital pédagogique intitulé « Immuno-learning » et destiné aux patients traités par cette thérapeutique. Elle détaille également l'élaboration de son contenu et ses objectifs pédagogiques, ainsi que les perspectives attendues par ce projet.

Mots-clés : Immunothérapie, Toxicités, Nouvelles technologies, Éducation du patient.