



HAL
open science

Impact d'un traitement par nivolumab sur la réponse aux taxanes chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures récidivants et/ou métastatiques

Émeline Guiard

► To cite this version:

Émeline Guiard. Impact d'un traitement par nivolumab sur la réponse aux taxanes chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures récidivants et/ou métastatiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03573020

HAL Id: dumas-03573020

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573020v1>

Submitted on 14 Feb 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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021

par

Madame Emeline GUIARD

Née le 06 mai 1992 à Chartres (*Eure et Loir*)

Impact d'un traitement par nivolumab sur la réponse aux taxanes
chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies
aéro-digestives supérieures récidivants et/ou métastatiques.

Président : Madame le Professeur Florence JOLY-LOBBEDEZ

Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel BABIN

Madame le Docteur Audrey RAMBEAU

Madame le Docteur Alison JOHNSON

Directrice de thèse : Docteur Audrey RAMBEAU

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence

Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
------------	----------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie



UNIVERSITÉ DE CAEN ·
NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE
MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	BROSSIER David	Pédiatrie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	MOLIN Arnaud	Génétique
M.	SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A mon jury,

A Madame le Professeur Florence JOLY-LOBEDDEZ qui me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos conseils et vos encouragements tout au long de mon internat m'ayant poussé à approfondir mes connaissances dans cette spécialité passionnante.

A Monsieur le Professeur Emmanuel BABIN qui me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Merci d'apporter votre expertise, en espérant poursuivre cette collaboration dans le futur.

A Madame le Docteur Alison JOHNSON, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour l'aide que tu m'as apporté sur ce travail, ta relecture avisée, tes bons conseils, ta correction de l'anglais et ton aide à la soumission de l'article.

A Madame le Docteur Audrey RAMBEAU, qui est à l'origine de ce projet et qui m'a accompagnée pas à pas dans cette aventure. Merci de ton optimisme, de tes conseils, de ta disponibilité, de ta bonne humeur, de ton immense aide tout au long de ce projet de mémoire, de soumission d'article et de thèse. Tu as été une directrice de thèse hors pair. Enfin, un grand merci de me faire confiance pour la suite de mon projet professionnel, je t'en témoigne toute ma gratitude.

A mes proches,

A Baptiste, il y aurait tellement de choses à dire... Merci pour ton soutien sans faille depuis ces sept années, pour cette écoute qui t'est si particulière, pour ta bienveillance. Ta manière d'« entendre la musique des êtres » est unique et rare, elle suscite en moi une profonde admiration. J'apprends tous les jours à tes côtés. Merci de m'avoir fait confiance pour partir à Caen, j'espère encore parcourir une longue route avec toi... J'ai l'impression que nous sommes sur le bon chemin.

A papa et maman, merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises, pour m'avoir poussé à réaliser une profession que j'aime, en effet « le travail c'est toute une vie, il faut que ça vous plaise ». Merci pour votre soutien durant ces longues années d'études et vos conseils pendant les moments de doute. Merci pour votre aide dans nos installations/désinstallations, pour les petits plats et pour votre immense générosité. Juste pour vous dire que c'est aussi grâce à vous si je soutiens cette thèse aujourd'hui.

A Antoine, mon Bussou, merci pour ta joie de vivre et ton esprit malicieux plein d'humour à l'écoute des gens qui t'entoure. Nos différences de caractère ont été une force et m'ont fait grandir. Merci d'être toi, tout simplement.

A Mathilde, ma Janoute, merci pour cette complicité qui nous unie, pour ta bonne humeur permanente et tes blagues/surnoms étonnants. Reste comme tu es.

A Nanou et Papi Alain, merci pour ces dimanches après-midi à La Madeleine, pour nos semaines à Courthézon, pour votre joie de vivre communicative et votre aide tout au long de ces années.

A Mamie et Papi Roger, merci pour vos attentions et vos encouragements constants pour la réalisation de ce projet. Merci d'avoir cru en moi.

A Colette et Joseph, merci pour toutes vos attentions touchantes, je me souviens notamment de la période de révisions de ma (deuxième) première année à Athée sur Cher. Finalement, vous êtes comme nos troisième grands parents.

A Bénédicte, Christophe, Antoine, Sarah, Maud et Sébastien, merci pour votre accueil chaleureux, votre regard ouvert, affûté et si précieux m'ayant guidé dans mes prises de décision. Merci pour votre soutien et pour ces beaux moments partagés passés et futurs...

Merci à vous tous d'avoir répondu présents aux étapes importantes de ma « courte » vie. Il y en aura d'autres...

A mes amis,

A Maudou, merci d'être toujours là depuis les années lycée, pour cette complicité unique. Merci pour nos conversations téléphoniques, pour ton soutien sans faille, pour ton écoute, pour ta joie de vivre, pour ton humour débordant, pour ton dynamisme et ta rigueur. Tout ceci est pour moi source d'inspiration et de bonheur au quotidien, merci d'être toi tout simplement.

Aux biatches, mes copines depuis la P2 sans lesquelles ces années n'auraient pas été aussi belles. Avec vous j'ai fabriqué un tas de souvenirs, crapahuté dans le monde, ri à vos blagues diverses et parfois douteuses. Nous avons tenu bon grâce à tous ces moments jusqu'à l'ECN. Merci à vous toutes chacune inspirantes à votre manière : à Lucie l'excellence pour son sourire irréductible, à Elorie la pétillante pour son grain de folie unique, à Zoé la bienveillante pour son humour débordant et à Marion la globe-trotteuse pour ses savoirs par milliers.

A Duv, Célia et Benoît, merci pour votre bienveillance, pour nos soirées hebdomadaires si importantes devenues indispensables. En espérant faire encore un tas de week-end ensemble. Avec vous, l'avenir normand s'annonce radieux.

A Angèle, Thomas, Mathilde, Clément et Gabin, merci au FC Hastings Rots ayant permis de vous connaître, je ne pensais pas dire cela un jour, comme quoi tout arrive... Nous sommes désormais amis, merci pour nos moments partagés, votre spontanéité et votre bienveillance.

A Agathe, merci pour ta vivacité d'esprit, ton dynamisme, ton amour de la médecine, ton envie de faire le meilleur pour tes patients. Tu es mon modèle.

Aux nichtos, Kaissa, Charlotte et Camille, merci pour ces cinq mois à Paris qui nous ont liés. Vous êtes toutes les trois des exemples à votre manière et avait été inspirante pour mon travail futur.

A Manu et Alexandra, merci d'avoir été mes co-internes de premier semestre au 6^e. Je n'oublierais pas nos regards en coin par-dessus l'ordinateur, Manu et son failottage, Alex et nos commérages, bref notre complicité. Merci pour votre soutien et votre aide durant ce semestre difficile.

A mes co-internes d'oncologie, merci pour tous ces moments partagés de cours de DES, de soirées au bar, de cafés au CFB. Spéciale dédicace à François avec lequel j'ai déjà partagé trois semestres, tu m'as beaucoup appris et aidé, merci. Et à Gwenn pour ce semestre en hématologie à se marrer et se serrer les coudes notamment en HDJ, ce semestre restera finalement un bon souvenir.

A Jean-Matthieu et Alex, JM merci pour ton humour, ton regard en coin à ma gauche en HDS, sans oublier ton bon goût et ton livre de pâtisserie... Merci pour votre générosité, j'espère encore passer de belles soirées à vos côtés. Je vous souhaite pleins de bonheur dans vos projets.

Aux équipes qui ont participé à ma formation,

Aux équipes d'oncologie du Centre François Baclesse qui m'ont vu débiter, angoissée et pas très sûre de moi, je remercie toutes les personnes qui ont pris le temps de m'expliquer, de me rassurer et de me transmettre leurs connaissances. Une pensée pour les équipes du 6^e étage, de radiothérapie (je remercie notamment Emmanuel Meyer), d'hôpital de jour et de semaine.

A l'équipe de réanimation de Lisieux, un grand merci à cette fabuleuse équipe médicale et paramédicale, je n'ai jamais retrouvé cette ambiance si particulière qui vous caractérise. Grâce à vous j'ai pris confiance et pu être plus à l'aise dans mes prises en charge, je vous en serai reconnaissante pour toujours. Sans oublier la première vague de COVID à laquelle nous avons fait face ensemble. Ces sept mois resteront gravés. Merci pour tout.

A l'équipe du DITEP de Gustave Roussy, merci pour votre excellence et votre regard tourné vers l'oncologie de demain, passionnante. Votre manière d'encadrer les internes leur permet de s'épanouir dans cette spécialité pleine d'avenir, si attrayante.

A l'équipe d'hématologie du CHU, merci pour toutes ces connaissances que vous m'avez transmises, cette spécialité est passionnante. Merci également aux IDE et aux AS à l'œil affûté et réactif.

A l'équipe mobile douleur et soins palliatifs du CHU, merci pour ces six mois m'ayant appris à donner un espace de parole et d'écoute si importants pour les patients, à avoir un regard différent de celui du traitement oncologique, à manier finement les thérapeutiques antalgiques mais aussi un entretien. J'ai énormément appris à vos côtés, merci beaucoup.

Et enfin merci à Picasso, notre grosse peluche, tu es avec nous depuis deux ans maintenant, merci ton stoïcisme a tout éprouvé, ta fraise de roi magnifique et nos repos de garde ensemble.

Abréviations

CEVADS : carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures

R/M : récidivant et/ou métastatiques

HPV : papillomavirus humain

INDS : institut national des données de santé

CPS : score combiné positif

TRO : taux de réponse objective

TCM : taux de contrôle de la maladie

SSP : survie sans progression

SG : survie globale

rSSP : ratio de survie sans progression

HR : hazard ratio

AJCC : American Joint Commission on Cancer

TNM : tumor, node, metastasis

PD1 : Programmed cell death 1

PD L1 : Programmed death-ligand 1

CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen4

5FU : 5-fluorouracile

CDDP : cis-diaminedichloroplatine = cisplatine

EGFR : récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

AMM : autorisation de mise sur le marché

CLCC : centre de lutte contre le cancer

CHU : centre hospitalo-universitaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

TEP: tomographie par émission de positons

TDM : tomodensitométrie

EJC : European Journal of Cancer

IC : intervalle de confiance

IL2 : interleukine 2

IFN : interféron

Th1 : T helper 1

ORL : otorhinolaryngologique

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

CTLs : cytotoxic T lymphocytes

TILs : tumors infiltrating lymphocyte

Tables des illustrations

Figures

Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité en France selon les années des cancers de la cavité oral, pharynx, lèvre (haut) et des cancers du larynx (bas) (Inca 2018) _____	1
Figure 2. Stratégie de prise en charge de 1ère et 2e ligne des CEVADS R/M. _____	3
Figure 3. Calendrier de l'étude _____	13
Figure 4. Flow chart _____	14
Figure 5. Taux de réponse objective (TRO) et taux de contrôle de la maladie (TCM) des taxanes en fonction d'une exposition antérieure au nivolumab _____	18
Figure 6. Survie sans progression après initiation des taxanes _____	19
Figure 7. Survie globale après initiation des taxanes _____	20

Tableaux

Tableau 1. Résumé des études des mono et bithérapies ayant prouvé leur efficacité dans les CEVADS R/M _____	4
Tableau 2. Protocoles de chimiothérapie intégrant les taxanes dans les CEVADS R/M _____	6
Tableau 3. Réponses aux chimiothérapies après immunothérapies dans différents types de cancers métastatiques _____	8
Tableau 4. Caractéristiques de la population à l'initiation des taxanes _____	15
Tableau 5. Facteurs pronostiques des patients à l'initiation des taxanes _____	17

Sommaire

INTRODUCTION	1
1. Épidémiologie	1
2. Carcinomes épidermoïdes des VADS récidivants et/ou métastatiques	2
3. Arsenal thérapeutique	2
Stratégie globale de prise en charge.....	2
Focus sur l’immunothérapie	5
Focus sur les taxanes	6
4. Réponses aux chimiothérapies après exposition à l’immunothérapie	7
Cancer pulmonaire	7
Mélanome	7
Carcinome urothélial.....	7
CEVADS R/M.....	8
MÉTHODES	10
1. Objectifs	10
2. Design de l’étude	10
3. Analyse statistique	11
4. Sélection des patients	11
5. Données recueillies	12
6. Considérations éthiques et réglementaires	12
7. Résumé et calendrier de l’étude	13
RÉSULTATS	14
1. Population	14
2. Taux de réponse et bénéfice clinique	18
3. Données de survie	19
DISCUSSION	21
CONCLUSION	25

INTRODUCTION

1. Épidémiologie

En France, les cancers des voies aérodigestives supérieures représentent 15 000 nouveaux cas par an (10^e cancer de la femme et 4^e chez l'homme). L'incidence baisse avec la diminution de la consommation de tabac et d'alcool à l'inverse des cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale liés à l'HPV qui augmentent. Les hommes sont les plus touchés avec un ratio de 3 pour 1, bien que l'incidence chez les femmes soit en hausse ces dernières années du fait du tabagisme. Le taux de mortalité s'élève à 4000 décès par an et a aussi tendance à diminuer dans les 2 sexes (Figure 1).

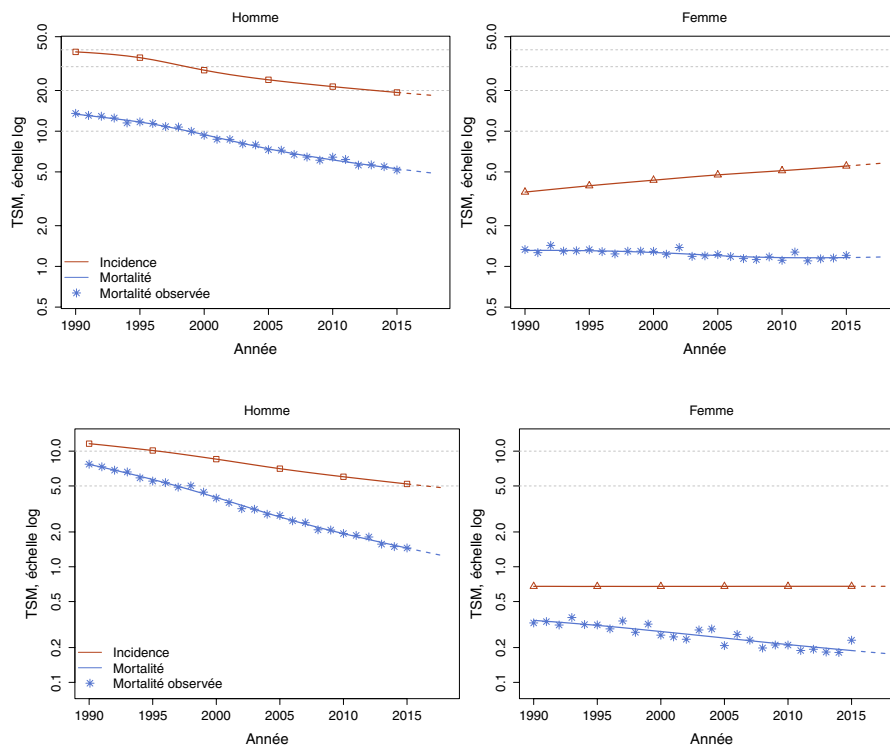


Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité en France selon les années des cancers de la cavité oral, pharynx, lèvre (haut) et des cancers du larynx (bas) (Inca 2018)

Les deux principaux facteurs de risque sont le tabagisme et la consommation d'alcool avec un effet synergique de l'un sur l'autre (HR 6,5)²⁻⁵. L'HPV est un facteur de risque de cancer de l'oropharynx (cause 40 à 50% de ces cancers), celui-ci est en augmentation depuis 20 ans, il touche préférentiellement des patients jeunes et est un facteur de bon pronostic⁶. D'autres facteurs risques existent et sont plus anecdotiques tels que l'immunosuppression, le bétel à

mâcher, les expositions professionnelles (amiante...), la consommation d'opium etc. A l'inverse, la consommation de fruits et légumes a un effet protecteur⁷.

La survie globale à 5 ans des cancers de la tête et du cou tout stade confondu est de 34-50% et des cancers du larynx de 60%⁸.

2. Carcinomes épidermoïdes des VADS récidivants et/ou métastatiques

Au diagnostic, la moitié des patients sont atteints d'une maladie localement avancée (de stade III et IVA-B selon AJCC 2017 8^e édition cf. annexe), ceux-ci présenteront dans 50 à 60% des cas une rechute locorégionale et dans 30 à 77% des cas une rechute à distance, maximum dans les deux ans^{9,10}. Les formes métastatiques de novo représentent 10 à 25%^{11,12}. Un traitement médical palliatif est indiqué pour les cancers métastatiques et les rechutes locorégionales et/ou métastatiques non accessibles à un traitement curatif.

La médiane de survie de ces cancers de stade avancé est de 6 à 15 mois^{13,14}. Elle est conditionnée par des facteurs pronostiques péjoratifs tels que le mauvais état général, la dénutrition, l'absence de réponse à la chimiothérapie de première ligne, un délai de rechute de moins de 6 mois après un traitement curatif, les tumeurs HPV ou PDL1 négatives¹⁵. Ainsi, la prise en charge reste essentiellement palliative.

3. Arsenal thérapeutique

Stratégie globale de prise en charge

Concernant les traitements de première ligne, depuis 2008 le protocole dit « EXTREME » à base de platine, 5FU et cetuximab est le standard avec une médiane de survie globale de 10 mois et un taux de réponse de 36%¹⁶. En 2019, le protocole « TPEX » à base de platine, taxotère et cetuximab a démontré sa non-infériorité par rapport au protocole « EXTREME » avec une médiane de survie globale de 14 mois, celui-ci avait moins d'effets secondaires graves et peut désormais être utilisé comme une alternative en première ligne¹⁷. Enfin l'étude KEYNOTE 048, rend possible l'utilisation du pembrolizumab seul ou en association avec des platines et du 5FU en fonction du score CPS¹³.

En deuxième ligne après un protocole de type « EXTREME » ou « TPEX » les monothérapies par anti PD1 sont utilisées. En effet le nivolumab dans l'étude Checkmate 141¹⁸ et le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE 040¹⁹ sont supérieurs aux monochimiothérapies. A noter qu'en France, seul le nivolumab est actuellement remboursé dans cette indication.

Lorsqu'une rechute a lieu en cours de maintenance par cetuximab plus de 6 mois après la dernière administration de platines, un rechallenge en platine peut être envisagé (figure 2).

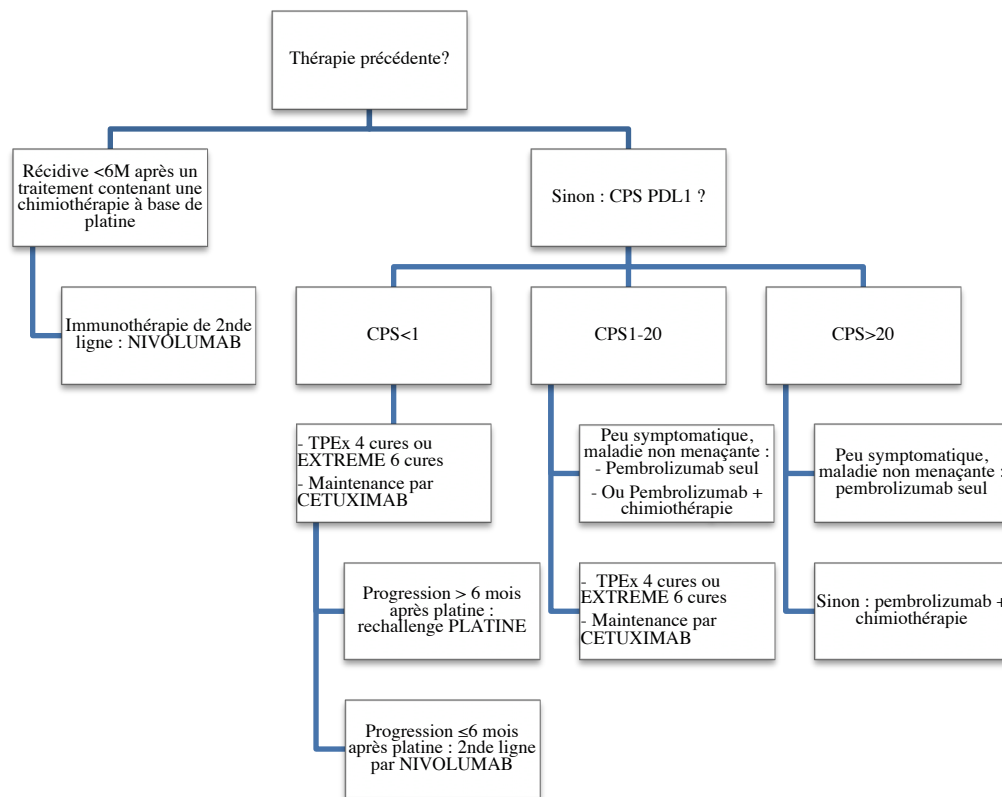


Figure 2. Stratégie de prise en charge de 1ère et 2e ligne des CEVADS R/M. (M=mois, CPS=score combiné positif, PD L1=programmed death ligand1, TPEX=taxotère-platine-cetuximab, EXTREME=platine-5FU-cetuximab)

Après utilisation de l'immunothérapie, les prises en charge sont moins établies et reposent sur des études de faible niveau de preuve. Selon l'état général et les molécules antérieurement reçues, les patients reçoivent des mono ou bithérapies (tableau 1), bien que les bithérapies aient des taux de réponses plus importants, elles n'améliorent pas la survie globale²⁰. En pratique, l'utilisation des taxanes en troisième ligne est la plus répandue, celle-ci n'est pas associée à un gain en survie et les taux de réponses sont modestes de l'ordre de 15-30%²¹⁻²⁵.

	Population	Phase	n	TRO	SG (m)
Monothérapies					
Méthotrexate ²⁶	Naïf	III	50	22%	-
Méthotrexate ²⁷	Naïf	II	21	23.5%	6,1
Méthotrexate ²²	Naïf	II	20	15%	3,9
Méthotrexate ²⁸	Lourdement pré traité	III	152	3,9%	6,7
CDDP ²⁷	Naïf	II	23	28.6%	6,3
CDDP ²⁴²⁶	Naïf	III	50	28%	-
CDDP ²⁰	Naïf	III	83	17%	5,7
5FU ²⁰	Naïf	III	82	13%	5,7
Docétaxel ²²	Naïf	II	37	27%	3,7
Docétaxel ²⁹	Naïf	II	37	32%	-
Docétaxel ²⁵	≥ 1 ligne	III	129	6%	6
Paclitaxel ²¹	Naïf	II	30	40%	9,2
Paclitaxel ²⁴	≥1 ligne	III	79	14%	4,6
Cetuximab ³⁰	2 ^e ligne après platine	II	103	13%	5,9
Gefitinib ²⁸	Lourdement pré traité	III	157	7,6%	6
Gefitinib ³¹	≤ 1 ligne	II	52	10,6%	8,1
Gemcitabine ³²	Lourdement pré traité	II	8	37.5%	-
Gemcitabine ³³	68% pré traité, 32% naïf	II	54	17%	-
Capecitabine ³⁴	Naïf	II	40	24,2%	7,3
Bithérapies					
CDDP + MTX ²⁶	Naïf	III	50	22%	-
CDDP + 5FU ³⁵	Naïf	III	87	32%	6,6
CDDP + 5FU ²⁰	Naïf	III	78	32%	5,7
CDDP + 5FU ³⁶	Naïf	III	104	29,8%	8,7
CDDP + Paclitaxel ³⁶	Naïf	III	100	26%	8,1
CDDP + Docétaxel ³⁷	Naïf	II	44	53,7%	-
CDDP + Docétaxel ³⁸	Naïf	II	36	40%	9,6
CDDP + Alimta ³⁹	Naïf	III	398	12,1%	7,3
Carboplatine + 5FU ³⁵	Naïf	III	86	21%	5
Carboplatine + Paclitaxel ⁴⁰	≥1 ligne	II	24	39%	7
Carboplatine + Paclitaxel ⁴¹	Naïf	II	37	27%	4,5
Carboplatine + Docétaxel ⁴²	Naïf	II	59	25%	7,4
Paclitaxel + Gemzar ⁴³	Naïf	II	63	28%	8
Paclitaxel + Cetuximab ⁴⁴	Naïf	II	46	54%	8,1
Paclitaxel + Buparlisib ²⁴	Pré traité	III	79	39%	5,1
Gemzar + Pemetrexed ⁴⁵	≤2 lignes	II	25	16%	8,8
Pemetrexed + bevacizumab ⁴⁶	Naïf	II	40	30%	11,3

Tableau 1. Résumé des études des mono et bithérapies ayant prouvé leur efficacité dans les CEVADS R/M.
(n=nombre de patients, TRO=taux de réponse objective, SG= médiane de survie globale, m=mois)

Focus sur l'immunothérapie

L'immunothérapie dans les CEVADS R/M a apporté un bénéfice net dans le traitement de ces cancers, pour l'instant seuls les anti PD1 ont démontré leur efficacité.

Depuis 2016 avec l'étude Checkmate 141, le nivolumab est utilisé en seconde ligne avec un bénéfice en survie de 2,5 mois (7,5 versus 5,1 mois ; HR 0,7 [0,51-0,96]) en comparaison avec les standards de traitement (monothérapie par taxanes ou méthotrexate ou cetuximab)⁸. Cette étude a abouti à une AMM. L'étude KEYNOTE 040 trouve les mêmes résultats pour le pembrolizumab en monothérapie avec un gain en survie plus modeste de 1,5 mois (8,4 mois versus 6,9 mois ; HR 0,8 [0,65-0,98]), cependant l'objectif prédéfini n'était pas atteint, il n'a pas reçu d'AMM⁷. Dans ces deux études, il n'existait pas de bénéfice en survie sans progression mais un gain sur la survie globale ; ce qui suggère une plus grande sensibilité des traitements ultérieurement reçus par les patients. Les autres immunothérapies testées n'ont pas démontré d'efficacité à ce jour, un essai randomisé de phase III (EAGLE) n'a pas établi de bénéfice au durvalumab (anti PDL1) seul ou associé au tremelimumab (anti CTLA4) en comparaison aux chimiothérapies standards⁸.

Depuis 2019, l'étude KEYNOTE 048 permet l'utilisation du pembrolizumab en première ligne seul ou associé à la chimiothérapie à base de platine et 5FU en comparaison au schéma « EXTREME » selon le statut CPS (score positif combiné : nombre de cellules PD L1 positives divisé par le nombre total de cellules viables x100, ce score permet la représentation des cellules immunitaires et tumorales exprimant le PD L1)⁴⁹ :

- Le pembrolizumab en monothérapie a démontré sa supériorité en survie globale pour les populations ayant un CPS >1 (13,3 versus 10,3 mois) et un CPS >20 (14,9 versus 10,7 mois) et sa non infériorité sur la population totale.
- Le pembrolizumab associé au platine et au 5FU a démontré sa supériorité sur toutes les populations étudiées (CPS>1, CPS>20 et totale).

Néanmoins les données de certains sous-groupes, notamment les CPS<1 et les CPS 1-19 soit 20% et 40% de la population totale étudiée, respectivement n'ont pas été fournis rendant l'utilisation de ce protocole difficile dans ces populations. De plus, dans la population ayant un CPS>20, deux tiers des patients progresseront, ainsi l'utilisation de première ligne du pembrolizumab seul nécessite d'être prudent, notamment face à une maladie menaçante. Enfin, une étude est actuellement en cours évaluant un anti PD L1 seul ou associé au tremelimumab (anti CTLA4) en comparaison aux chimiothérapies standards (NCT02551159).

Focus sur les taxanes

Les taxanes, stabilisateurs des microtubules aux propriétés anti-tumorales sont isolés la première fois en 1971⁵⁰. Depuis les années 1990, leur utilisation dans les CEVADS R/M repose sur des études de phase II de faibles effectifs (n=30-37) avec des taux de réponses variant de 27 à 40%. A ce jour, il n'existe pas d'études de phase III randomisées évaluant la supériorité réelle des taxanes par rapport aux traitements standards⁵¹. Ils ont été intégrés dans des protocoles de bithérapie et de trithérapie dont certains sont désormais des standards de première ligne (tableau 2).

	Population	Phase	n	TRO	SG (m)
Monothérapie					
Docétaxel ²²	Naïf	II	37	27%	3,7
Docétaxel ²⁹	Naïf	II	37	32%	-
Docétaxel ²⁵	≥ 1 ligne	III	129	6%	6
Paclitaxel ²¹	Naïf	II	30	40%	9,2
Paclitaxel ²⁴	≥1 ligne	III	79	14%	4,6
Bithérapie					
CDDP + Paclitaxel ³⁶	Naïf	III	100	26%	8,1
CDDP + Docétaxel ³⁷	Naïf	II	44	53,7%	-
CDDP + Docétaxel ³⁸	Naïf	II	36	40%	9,6
Carboplatine + Paclitaxel ⁴⁰	≥1 ligne	II	24	39%	7
Carboplatine + Paclitaxel ⁴¹	Naïf	II	37	27%	4,5
Carboplatine + Docétaxel ⁴²	Naïf	II	59	25%	7,4
Gemzar+ Paclitaxel ⁴³	Naïf	II	63	28%	8
Cetuximab + Paclitaxel ⁴⁴	Naïf	II	46	54%	8,1
Buparlisib + Paclitaxel ²⁴	≥1 ligne	III	79	39%	5,1
Trithérapie					
CDDP + paclitaxel + 5FU ⁵²	Naïf	II	76	40%	10
CDDP + docetaxel + 5FU (TPF) ⁵³	Naïf	II	19	44%	11
Platine + docetaxel + cetuximab (TPEX) ⁴⁴	Naïf	II	269	57%	14,5

Tableau 2. Protocoles de chimiothérapie intégrant les taxanes dans les CEVADS R/M. (n=nombre de patients, TRO=taux de réponse objective, SG=médiane de survie globale, m=mois)

4. Réponses aux chimiothérapies après exposition à l'immunothérapie

Des taux de réponse supérieurs aux chimiothérapies de rattrapage ont été observés dans de nombreuses études rétrospectives ou séries de cas⁵⁵ (tableau 3).

Cancer pulmonaire

Dans le cancer du poumon non à petites cellules sans drivers oncogéniques ciblables, les taux de réponses aux monochimiothérapies de rattrapage (dont 50% de docétaxel) s'élèvent à 39% ce qui est supérieur aux données de l'ère pré immunothérapie (de l'ordre de 8%)⁵⁶. Park et al. ont comparé les réponses aux chimiothérapies avant et après immunothérapie chez 73 patients, le taux de réponse de 53,4% était meilleur après immunothérapie contre 34,9% avant immunothérapie ($p=0,03$)⁵⁷. Enfin Metro et al. retrouve des TRO aux chimiothérapies de sauvetage de 41,9 % chez des patients ayant un PD L1 \geq 50% en échec du pembrolizumab, il n'existait pas de différence entre les protocoles de chimiothérapies (poly ou monothérapies)⁵⁸.

Mélanome

Dans le mélanome, une étude rétrospective de série de cas a analysé les taux de réponses aux chimiothérapies après que les patients aient reçu au moins une immunothérapie (anti PD1 seul ou en combinaison), le TRO était modeste de 11 % (n=463), la meilleure activité a été obtenue avec les taxanes (n = 41) avec un TRO de 27 %⁵⁹. Dans deux autres séries de cas rétrospectives, les chimiothérapies seules ou combinées après immunothérapies (anti PD1 essentiellement) ont atteint des TRO de 20% et de 36,4% respectivement, contre un TRO sans immunothérapie de 19%^{60,61}.

Carcinome urothélial

Dans le carcinome urothélial métastatique, les taux de réponse aux chimiothérapies de première ligne à base de platine sont de l'ordre de 40-50%, après immunothérapie ils sont augmentés avec des TRO de 64% après une première ligne d'immunothérapie (anti PD1 ou anti PD L1 ou combinaison) et de 20% après une seconde ligne (n=28)⁶², suggérant une prise en charge par un séquençage de ces traitements au vu de l'absence de résistance croisée. Gomez de Liano Lista et al. obtiennent des résultats semblables après première ou deuxième ligne d'immunothérapie avec des TRO de 58% et 31% respectivement⁶³.

CEVADS R/M

Enfin, dans les CEVADS R/M les taux de réponses varient entre 27 et 42% après immunothérapie (anti PD1 seul ou en combinaison), ce qui est mieux que les cohortes historiques de l'ordre de 6-13%⁶⁴⁻⁶⁶. Tous types de traitement ont été étudiés : des chimiothérapies et thérapies ciblées en mono ou polythérapies.

Localisation	Traitements après IT	TRO pré IT	TRO après IT	n
CBNPC				
Schvartsman et al.	Monochimiothérapies (50% docétaxel)	7-9%*	39%	28
Park et al.	Protocoles à base de platine, gemzar, taxanes etc.	34,9%**	53,4%	73
Metro et al.	<i>Population PD L1</i> ≥ 50% Monochimiothérapies et doublets à base de platine	NR	41,9%	42
Mélanome				
Goldinger et al.	Carboplatine + paclitaxel (32%), dacarbazine (25%), temozolomide (15%), taxanes (9%), fotemustine (6%), autres	NR	11%	463
Saint-Jean et al.	Dacarbazine seule ou en combinaison avec platine ou fotemustine	19%*	19%	18
Hadash-Bengad et al.	Dacarbazine, temozolomide, combinaison de paclitaxel, carboplatine, dacarbazine etc.	NR	36,4%	35
Vessie				
Szabados et al.	Combinaison platine + gemzar	40-50%*	64%	28
Gomez de Liano Lista et al.	Combinaison platine + gemzar	NR	58%	270
VADS				
Saleh et al.	56% taxanes (56% monothérapie, 44% cetuximab ± platine) et 37% combinaison platine, 7% autres	5,1%*	30%	82
Pestana et al.	37% cetuximab, 32% monothérapie, 18% cetuximab + chimiothérapie, 12% autres	13%*	42%	42
Kacew et al.	Diverses combinaison (78%) ou monothérapie (22%) Platine, taxane et cetuximab en majorité	6-13%*	27%	60

Tableau 3. Réponses aux chimiothérapies après immunothérapies dans différents types de cancers métastatiques. *données littéraires **comparaison avant/après immunothérapie (TRO=taux de réponse objective, IT = immunothérapie, n=nombre de patients, NR = non renseigné, PD L1 = programmed death-ligand 1, VADS=voies aéro-digestives supérieures)

L'étude spécifique des taxanes après anti PD1 n'a pas été réalisée et depuis l'utilisation du nivolumab en deuxième ligne, plusieurs cas de réponses complètes ou partielles majeures aux taxanes en monothérapie sont décrits chez des patients atteints de CEVADS R/M⁶⁷⁻⁶⁹. Ainsi, nous avons voulu étudier l'effet du nivolumab sur les taxanes en monothérapies sur une plus large cohorte.

MÉTHODES

1. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était : l'étude des taux de réponse objective (TRO) aux taxanes (proportion de réponses partielles et complètes) en fonction d'un traitement antérieur par nivolumab.

Les objectifs secondaires étaient :

- Le taux de contrôle de la maladie (TCM) : proportion des patients ayant des réponses et des stabilités
- La survie sans progression (SSP) sous taxanes : le délai jusqu'à première progression de la maladie ou le décès depuis l'initiation des taxanes.
- Le ratio de SSP (rSSP) : la SSP des taxanes divisée par la SSP de la ligne précédente
 - o Ce marqueur de survie est utilisé dans les études précoces pour la comparaison des traitements donnés à des lignes différentes sur l'hypothèse que l'histoire naturelle du cancer rend les lignes successives de traitement moins efficaces avec le temps.
 - o Un SSPr supérieur à 1,3 signe un bénéfice clinique ^{70,71}.
- La survie globale (SG) sous taxanes : le délai jusqu'au décès ou à défaut la date des dernières nouvelles depuis l'initiation des taxanes.
- Parmi les patients traités par immunothérapie : l'association des TRO aux taxanes et des TRO à l'immunothérapie
- Comparaison des TRO en fonction du type de taxanes (paclitaxel et docétaxel)

2. Design de l'étude

Pour répondre à cette question principale, une étude comparative rétrospective multicentrique a été menée. Les patients ont été recrutés dans 6 centres français :

- Le CLCC François Baclesse de Caen
- Le CHU de Caen
- Le CLCC Henri Becquerel de Rouen
- Le CLCC Oscar Lambret de Lille
- Le CLCC Eugène Marquis de Rennes

- L'Institut Gustave Roussy de Villejuif

Les données recueillies concernent la période de Juillet 2014 à Aout 2020.

3. Analyse statistique

En supposant un taux de réponse aux taxanes de 20% chez des patients naïfs d'immunothérapie²¹ et un taux de réponse aux taxanes de 40% chez les patients antérieurement traités par immunothérapie⁶⁴⁻⁶⁶, nous avons estimé un besoin d'au moins 64 patients par groupe, arrondis à 70 patients soit un total de 140 patients pour espérer trouver une différence significative avec une puissance de 80% (1-β) et un alpha unilatéral de 5%.

La version 1 du protocole spécifiait un recueil des données jusqu'à la date du 30 Juillet 2019, cette date a été repoussée au 31 Aout 2020 en raison du faible nombre de patients dans le groupe nivolumab.

Les variables quantitatives ont été décrites par des médianes avec écart types [minimum-maximum] tandis que les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages. Les tests de Fisher et du Chi2 ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives.

Les SSP et les SG ont été estimées la méthode de Kaplan Meier et comparées avec le test du logrank en univariée avec production d'un intervalle de confiance à 95%.

La valeur de p considérée comme statistiquement significative était inférieure à 0,05.

4. Sélection des patients

Étaient inclus les patients :

- Majeurs
- Avec la preuve histologique d'un carcinome épidermoïde des VADS
- Traités par taxanes en monothérapie
- Ayant reçu une première ligne à base de platine ± 5FU ± cetuximab (les protocoles adaptés étaient possibles : contre-indication du 5FU en lien avec des comorbidités ou du cetuximab en lien avec une allergie)

Étaient exclus les patients :

- Perdus de vue avant l'évaluation par taxanes
- Refusant de participer à l'étude

- Exposés aux taxanes en première ligne
- Ayant reçu des taxanes associés à d'autres chimiothérapies ou thérapies ciblées
- Ayant reçu moins d'un cycle de taxanes

5. Données recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Les données démographiques : le sexe, l'âge des patients à l'initiation des taxanes, la localisation primitive, la date du diagnostic initial
- Les traitements antérieurs reçus : chirurgie et/ou radio(chimio)thérapie
- A l'initiation des taxanes :
 - o Les sites tumoraux en progression : T (tumeur progressive de la sphère ORL), N (adénopathies cervicales), M (métastases) et les sites métastatiques
 - o Le performans status OMS
 - o Le poids et la taille
- Pour chaque ligne de traitement (jusqu'à 4 par patient)
 - o Le type de traitement reçu
 - o La date de début
 - o La date de fin
 - o La meilleure réponse obtenue : si une imagerie était disponible elle était utilisée (scanner le plus souvent ou TEP TDM dans certains centres), sinon les données cliniques ont été utilisées.
 - o La date de progression
- La date de décès

6. Considérations éthiques et réglementaires

Il s'agit d'une étude n'impliquant pas la personne humaine. Un engagement de conformité à la MR-004 a été signé et l'étude a été inscrite sur le répertoire public de l'INDS sous le numéro 2214228. La validation d'un comité de protection des personnes n'était pas requise, les patients vivants ont été informés par une lettre de non opposition (annexe 2). Les données ont été recueillies à partir des logiciels internes de chaque centre après accord de chaque unité de recherche clinique locale.

7. Résumé et calendrier de l'étude

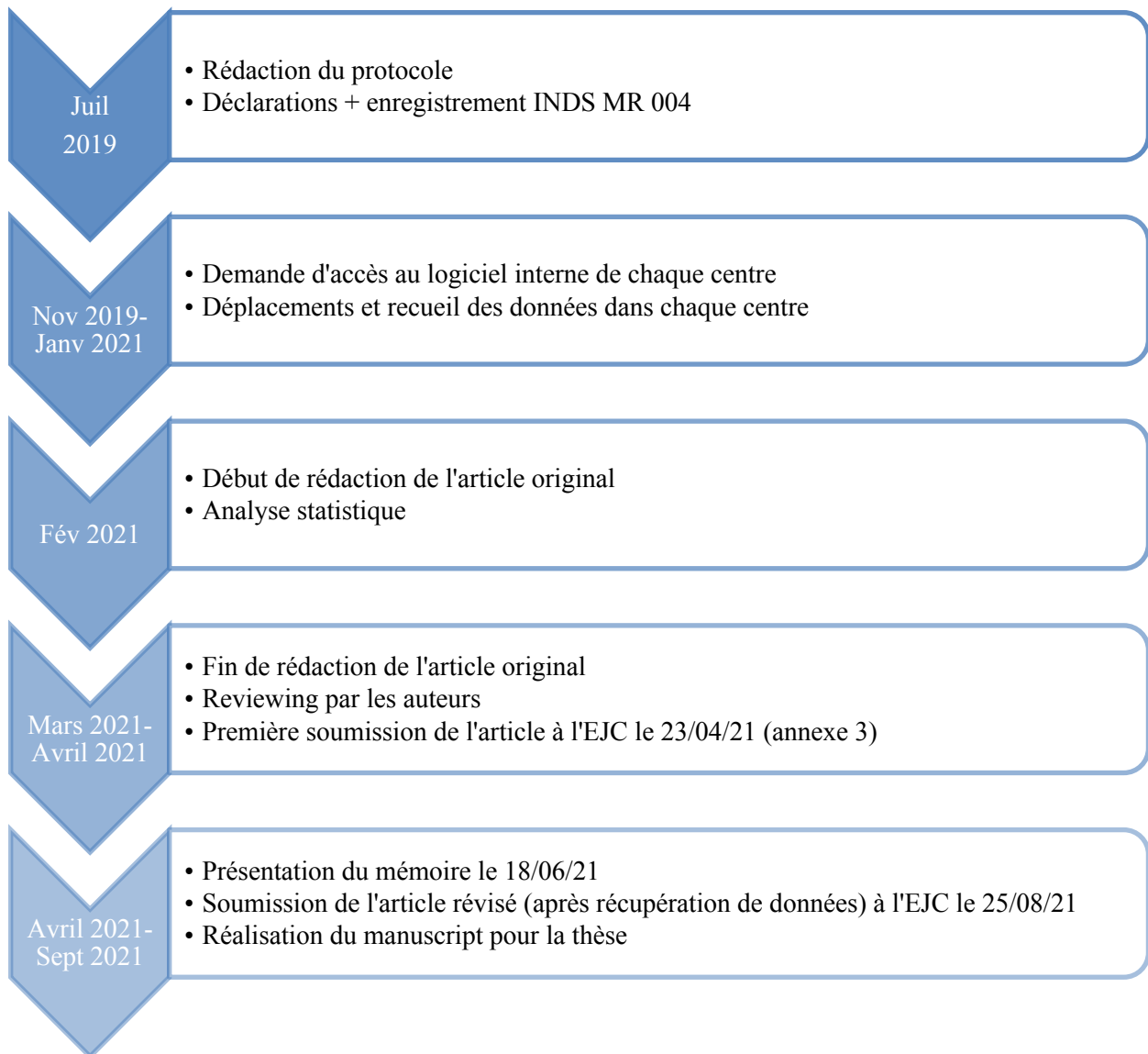


Figure 3. Calendrier de l'étude

RÉSULTATS

1. Population

Parmi les 350 patients screenés entre juillet 2014 et août 2020, 24 patients n'ont pas été inclus (principalement à cause d'une autre histologie) et 141 patients ont été exclus (la plupart en raison du non-respect de la séquence de traitement étudiée n=61). Finalement, 185 patients ont été inclus dans l'analyse finale avec division des patients en groupe contrôle (n=114) et groupe nivolumab (n=71) (figure 4).

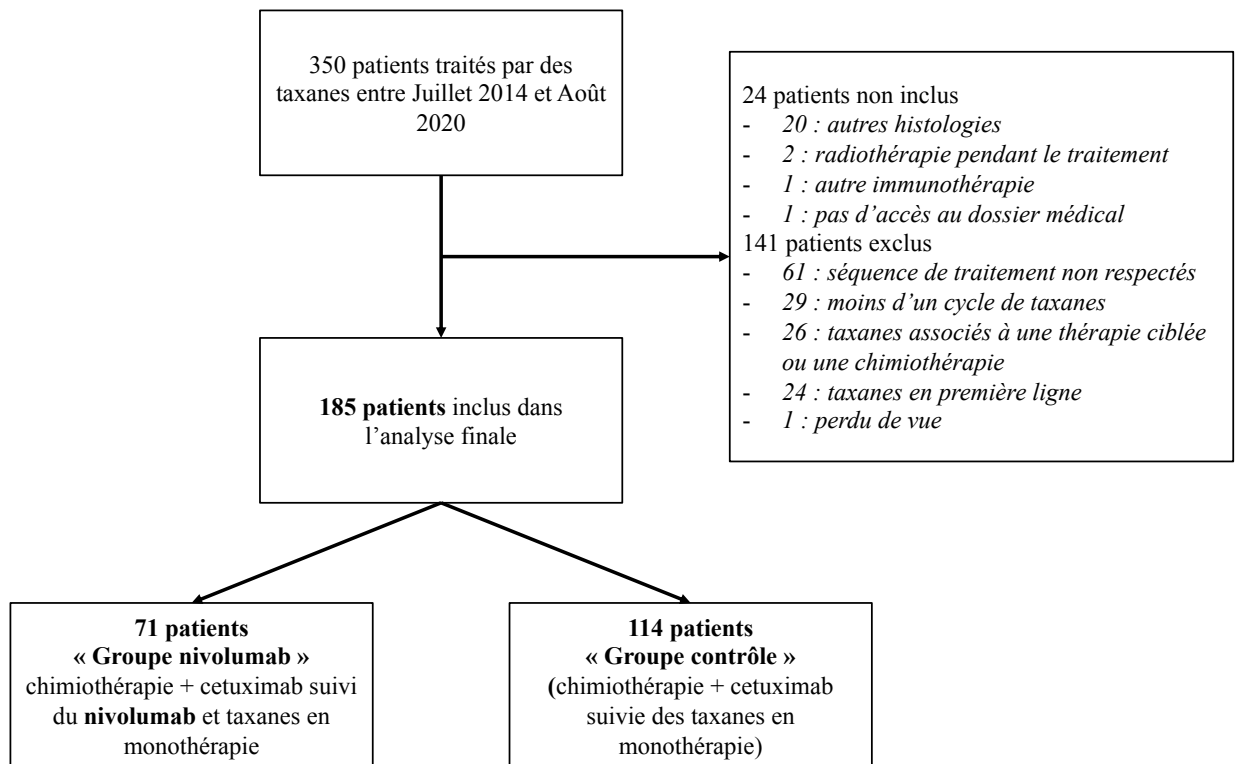


Figure 4. Flow chart

Les patients étaient principalement des hommes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx (35-40%) et de la cavité buccale (20-25%). Concernant les traitements antérieurs, la moitié des patients n'ont pas bénéficié de chirurgie et deux tiers ont reçu un traitement par radiothérapie. Parmi ces derniers, 47-48% avaient eu de la radio-chimiothérapie, 13-26% de la radiothérapie exclusive et 40-26% de la radiothérapie associée au cetuximab.

Les groupes étaient comparables à l'initiation des taxanes sauf concernant l'âge. En effet, la médiane d'âge du groupe contrôle était de 61 ans (33-84), ce qui est significativement plus jeune en comparaison au groupe nivolumab dont la médiane était de 67 ans (37-87) $p=0,02$.

	Contrôle n=114 % (n)	Nivolumab n=71 % (n)	<i>p</i>
Médiane d'âge			
Années (rang)	61 (33-84)	67 (37-87)	0,02*
Sexe			
Hommes	80,7 (94)	77,5 (55)	0,60**
Femmes	19,3 (22)	22,5 (16)	
Tumeur primitive			
Oropharynx	35,1 (40)	40,8 (29)	0,68**
Cavité orale	21,1 (24)	25,4 (18)	
Larynx	16,7 (19)	14,1 (10)	
Hypopharynx	14,9 (17)	12,7 (9)	
Nasopharynx/sinus	6,1 (7)	1,4 (1)	
Adénopathie cervicale	6,1 (7)	5,6 (4)	
Chirurgie			
Oui	50,9 (58)	43,7 (31)	0,34**
Non	49,1 (56)	56,3 (40)	
Radio(chimio)thérapie			
Radiothérapie - sel de platine	31,6 (36)	33,8 (24)	0,18**
Radiothérapie - cetuximab	8,8 (10)	18,3 (13)	
Radiothérapie exclusive	27,2 (31)	18,3 (13)	
Non	32,5 (37)	29,6 (21)	

Tableau 4. Caractéristiques de la population à l'initiation des taxanes * test de Student ** test du Chi2 ou de Fisher

Les facteurs pronostiques recueillis à l'initiation des taxanes étaient comparables entre les deux groupes (tableau 5). Concernant les sites évolutifs : les lésions primitives évolutives étaient plus fréquentes dans le groupe nivolumab de l'ordre de 78,9% contre 66,7% dans le groupe contrôle de manière non significative ($p=0,07$), la moitié des patients présentaient des adénopathies cervicales et à peu près 75% des métastases à distance. Le traitement par taxanes était reçu en seconde ligne par 90% des patients dans le groupe contrôle et en proportion égale en troisième ligne dans le groupe nivolumab. Un tiers des patients présentaient un index de masse corporel bas (inférieur à 18,5 kg/m² chez les patients jeunes ou à 21 kg/m² chez les plus de 70 ans). Un tiers des patients présentaient un mauvais état général (OMS 2-3). Près de 20% des patients avaient rechuté dans les 6 mois d'un traitement à visée curative et la moitié n'avait pas répondu à une chimiothérapie antérieure.

En première ligne, les patients ont reçu en moyenne 4,86 [4,58-5,14] cycles de chimiothérapie, dont 9 % ($n=10/113$) ont reçu un protocole adapté (carboplatine-cetuximab seulement) dans le groupe contrôle et en moyenne 5,13 [4,78-5,53] cycles dont 50 % de protocoles adaptés ($n=32$ carboplatine-cetuximab, $n=1$ carboplatine seul) dans le groupe nivolumab ($p=0,208$ et $p<0,001$, respectivement). Le cisplatine a été administré chez 33,6 % ($n=35/113$) et 20,3 % ($n=13/64$) des patients, respectivement. 47% ($n=53/113$) des patients du groupe contrôle et 60,6% ($n=40/66$) des patients du groupe nivolumab ont bénéficié d'un traitement d'entretien par cetuximab. La SSP médiane sous traitement d'entretien était de 3,27 mois et 4,1 mois, respectivement (HR 0,93 IC95% [0,62-1,4] $p=0,71$). Environ 15% des patients ont reçu un rechallenge par chimiothérapie de première ligne. En combinant les traitements de première ligne et les rechallenges, les patients ont reçu une moyenne de 6,5 cycles dans les deux groupes (tableau 5).

	Contrôle n=114	Nivolumab n=71	<i>p</i>
	% (n)	% (n)	
<u>Facteurs pronostics liés au patient</u>			
Tumeur primitive en progression (T)			
Oui	66,7% (76)	78,9% (56)	0,07
Non	33,3% (38)	21,1% (15)	
Adénopathies cervicales en progression (N)			
Oui	50,9% (58)	59,2% (42)	0,27
Non	49,1% (56)	40,8% (29)	
Métastases en progression (M)			
Oui	78,1% (89)	70,4% (50)	0,24
<i>Poumon</i>	75,3% (67)	78% (39)	
<i>Autre</i>	73% (65)	54% (27)	
Non	21,9% (25)	29,6% (22)	
Performans status OMS			
0-1	68,4% (78)	66,2% (47)	0,75
2-3	31,6% (36)	33,8% (24)	
Index de masse corporelle			
Bas (<18,5 ou 21 chez les >70 ans)	24,6% (28)	25,4% (18)	0,90
Normal ou haut	75,4% (86)	74,6% (53)	
<u>Facteurs pronostics liés au traitement</u>			
Délai depuis le traitement curatif			
≥ 6 mois	57% (65)	56,3% (40)	0,68
< 6 mois	19,3% (22)	23,9% (17)	
Pas de traitement curatif	23,7% (27)	19,7% (14)	
Réponse à la chimiothérapie précédente			
Oui	48,2% (55)	45,1% (32)	0,42
Non	51,8% (59)	54,9% (39)	
Cycles de platine (moyenne, 95% CI)			
Première ligne	4,86 [4,58-5,14]	5,13 [4,78-5,53]	0,21
Première ligne + rechallenge	6,43 [5,8-7,07]	6,8 [6,06-7,54]	0,45
Traitement de première par cisplatine	33,6% (n=35/113)	20,3% (n=13/64)	0,17
Protocoles adaptés en première ligne*	8,9% (n=10/113)	50,8% (n=33/65)	<0,001
Rechallenge platine	12,4% (n=14/113)	15,4% (n=10/65)	0,74

Tableau 5. Facteurs pronostiques des patients à l'initiation des taxane protocoles adaptés : chimiothérapie à base de platine sans 5FU ou sans cetuximab*

2. Taux de réponse et bénéfice clinique

Concernant le critère de jugement principal, le taux de réponse aux taxanes était significativement amélioré de 39,4% correspondant à 28 réponses partielles dans le groupe nivolumab contre 26,3% correspondant à 28 réponses partielles et 2 réponses complètes dans le groupe contrôle $p=0,03$. Le taux de contrôle de la maladie suivait le même schéma, il était de 69% dans le groupe nivolumab et de 50% dans le groupe contrôle $p=0,006$ (Figure 2). Les patients ont reçu en moyenne 4,2 [3,7-4,7] cycles de taxanes dans le groupe contrôle et en moyenne 4,7 [4,1-5,4] cycles dans le groupe nivolumab ($p=0,168$). La dose moyenne de paclitaxel était de 944 [811-1077] mg/m² dans le groupe contrôle et de 1042 [885-1198] mg/m² dans le groupe nivolumab ($p=0,360$). Il n'y avait pas de différence significative concernant les réductions de dose entre les deux groupes (de 15,9 % et 13,6 % respectivement, $p=0,843$). Les taux de réponses en fonction du type de taxanes étaient similaires dans les deux groupes avec un TRO de 31,9% ($n=53/163$) pour le paclitaxel et de 27,3% ($n=6/22$) pour le docétaxel ($p=0,75$).

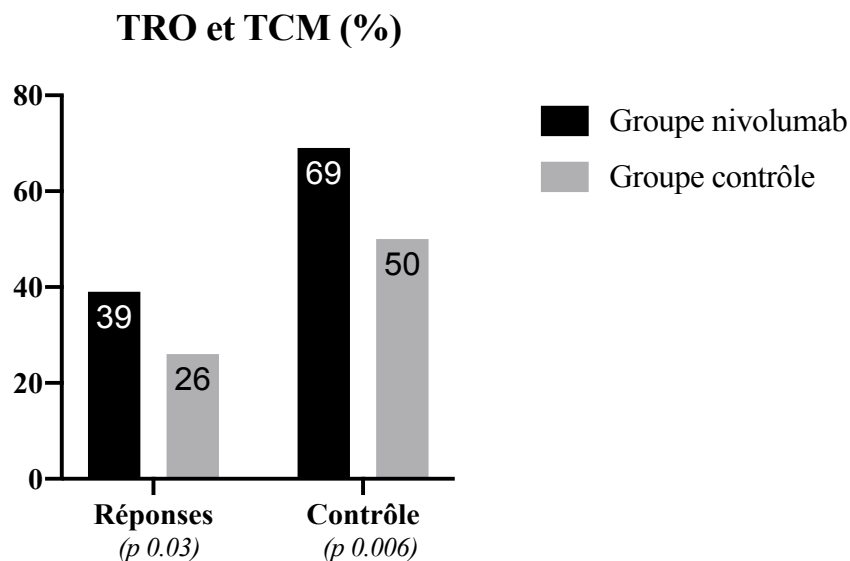


Figure 5. Taux de réponse objective (TRO) et taux de contrôle de la maladie (TCM) des taxanes en fonction d'une exposition antérieure au nivolumab

Dans le groupe nivolumab ($n=71$), les patients répondeurs à l'immunothérapie ($n=10$) avaient tendance à avoir un meilleur taux de réponse aux taxanes (TRO 60% ; $n=6$) en comparaison avec les 61 patients qui ne répondaient pas au nivolumab (TRO 36,1% ; $n=22$) ($p=0,17$).

3. Données de survie

La médiane de suivi était de 6,73 mois. Au moment de l'analyse, 24 patients (13%) étaient en vie.

La médiane de survie sans progression était de 3,37 mois dans le groupe contrôle contre 4,57 mois dans le groupe nivolumab. (HR 0,85 IC95% [0,63-1,16], p=0,32). (Figure 6)

La médiane de survie globale était de 7,48 mois dans le groupe contrôle contre 7,87 mois dans le groupe nivolumab (HR 0,93 IC95% [0,67-1,30], p=0,69). (Figure 7)

Le ratio de SSP était de 1,11 dans le groupe contrôle et de 1,63 dans le groupe nivolumab, suggérant un bénéfice clinique dans ce dernier (avec ratio >1,3) (p=0,004)

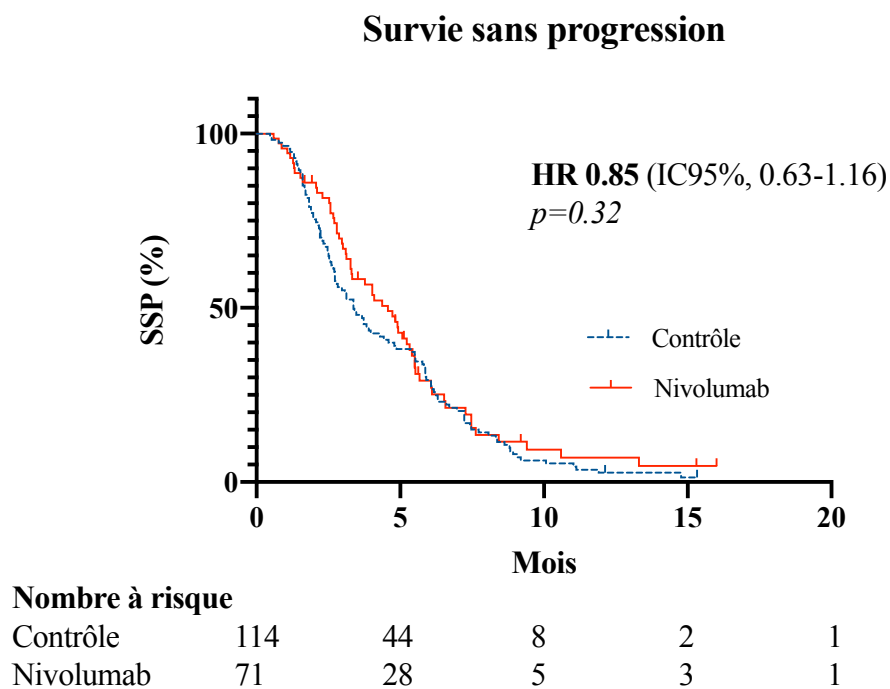
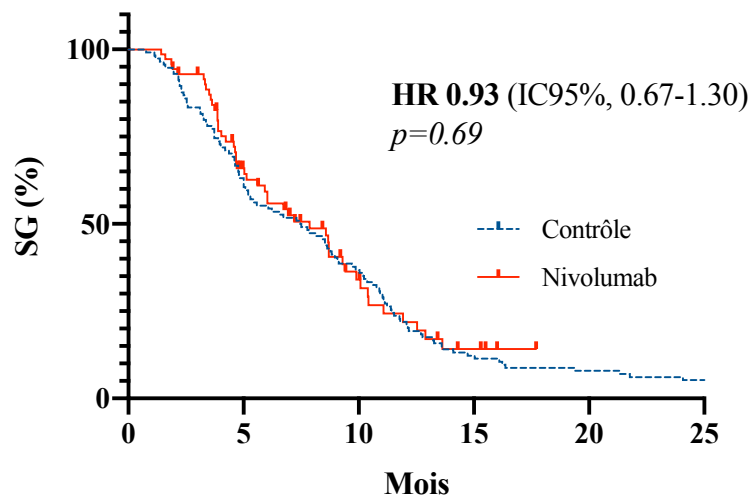


Figure 6. Survie sans progression après initiation des taxanes

Survie globale



Nombre à risque						
Contrôle	114	72	42	14	10	1
Nivolumab	71	41	15	5	1	1

Figure 7. Survie globale après initiation des taxanes

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective comparative et multicentrique, une exposition antérieure au nivolumab est associée à un meilleur taux de réponse objective aux taxanes en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures récidivants et ou métastatiques (TRO 39,4% contre 26,3% ; $p=0,03$). De même le taux de contrôle de la maladie est aussi amélioré chez les patients ayant reçu une exposition antérieure par le nivolumab (69% versus 50%, $p=0,006$).

Concernant l'évaluation des réponses aux taxanes après immunothérapies, peu d'études spécifiques ont été menées. Parmi les trois études s'étant intéressées aux réponses des chimiothérapies de sauvetage après immunothérapie dans les CEVADS R/M, la proportion de patients traités par des protocoles à base de taxanes varie de 23 à 46% avec un maximum de 46 patients⁶⁴⁻⁶⁶. Seul Kacew et al. comparent les taux de réponse en fonction du type de chimiothérapie reçue, parmi les 14 patients traités avec des protocoles contenant des taxanes le TRO atteint 36%⁶⁵, ce qui est similaire à notre étude. Dans le cancer du poumon non à petites cellules, Bernichon et al. ont comparé les réponses aux chimiothérapies avant et après progression à l'immunothérapie, ils révèlent un gain de taux de réponse aux taxanes de 14% (24% contre 10%) et de contrôle de la maladie de 35% (50% contre 15%)⁷², de même Schvartsman et al. trouvent un taux de réponse au docétaxel de 50% ($n=7/14$)⁶⁶. Le docétaxel associé au ramucirumab après inhibiteurs de checkpoints a des réponses semblables dans le cancer pulmonaire (ORR 60%, $n=20$ dans l'étude de Shiono et al.⁷³ et ORR 39%, $n=39$ dans l'étude de Harada et al.⁷⁴) et dans le cancer gastrique (réponse complète et réponse partielle chez deux patients après avoir reçu du pembrolizumab)⁵⁵.

Les bases fondamentales de ces réponses peuvent être expliquées par les effets positifs des taxanes sur l'immunité décrits par certaines études précliniques et cliniques. En effet, les taxanes ont un effet synergique en association avec certains anticorps thérapeutiques et des immunomodulateurs dans des modèles précliniques de souris. Ils restaurent l'immunosurveillance par plusieurs mécanismes. Leur effet stabilisateur des microtubules au moment de la mitose induit une polyploidization qui facilite la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire. L'expression des molécules du CMH de classe I est augmentée après exposition aux taxanes via la sécrétion d'IFN β , ce qui permet d'améliorer la présentation antigénique aux lymphocytes cytotoxiques CD8+. L'expression de CMH de classe

II et de co-facteurs d'activation de type CD80-86 est également augmentée reflétant une présentation antigénique plus importante aux lymphocytes CD4+. Les concentrations de cytokines de types IL2 et IFN gamma sont plus accrues après un traitement par taxanes, marqueurs indirects de l'augmentation des lymphocytes CD4 de polarisation Th1 ayant un effet cytotoxique indirect par le maintien des lymphocytes CD8 cytotoxiques et la promotion de cellules immunes innées. Les taxanes permettent de sensibiliser les fonctions cytotoxiques des CTLs de lignées cellulaires et augmente les TILs. Enfin, ils baissent l'immunosuppression par la différenciation des cellules myéloïdes suppressives vers des cellules dendritiques et la diminution des lymphocytes T régulateurs. Ainsi, les effets immunostimulateurs des taxanes suggèrent de les associer aux immunothérapies afin d'obtenir un effet synergique⁷⁵⁻⁷⁷.

La proportion des patients d'emblée métastatique au diagnostic est de 23,7% (n=27) dans le groupe contrôle et de 19,7% (n=14), ce qui est similaire aux données retrouvées dans notre étude précédente⁸. Les groupes sont globalement comparables entre les facteurs pronostiques étudiés⁵. Malheureusement, le statut HPV et le tabac n'ont pas été recueillis.

Kacew et al. suggèrent que des doublets et triplets de chimiothérapies à bases de platine et 5FU apparaissent être de meilleures options après immunothérapie en comparaison aux autres chimiothérapies dans les CEVADS R/M⁶⁵. Cependant ils comparent des deuxièmes lignes de traitement, les patients de notre étude en troisième ou quatrième ligne ont déjà reçu ces molécules. De plus près d'un tiers des patients atteints de CEVADS ont au moins une comorbidité dont les plus fréquentes sont celles en lien avec le tabac et l'alcool (pulmonaire, vasculaire et maladie hépatique), ce qui influe négativement sur les délais de traitement et la survie⁹. Ainsi l'utilisation de polychimiothérapies dans ces populations et notamment à un stade avancé de la maladie rend leur utilisation parfois difficile. Le traitement des CEVADS reste palliatif, son principal objectif est donc le maintien d'une bonne qualité de vie avec le contrôle des symptômes associés au cancer⁸⁰. De fait, les taux de réponse et de contrôle de la maladie avec les taxanes en monothérapie en font une bonne alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.

Les résultats de survie ne sont pas améliorés dans le groupe nivolumab. Toutefois, les taxanes sont utilisés en seconde ligne dans le groupe contrôle et en troisième ligne dans le groupe nivolumab, rendant la comparaison difficile. Le ratio de SSP a été développé comme une alternative pour les comparaisons interlignes dans les essais de phases précoces, dans notre étude il est un indicateur intéressant permettant d'évaluer l'effet de l'immunothérapie sur la chimiothérapie. Nous avons trouvé une amélioration du ratio de SSP dans le groupe nivolumab suggérant une activité clinique des taxanes après nivolumab en comparaison avec le groupe contrôle (1,63 contre 1,11, $p=0,04$). La courte durée de SSP de 4,57 mois peut être expliquée par l'atténuation de la synergie entre le nivolumab et les taxanes au cours du temps, en effet la demi vie des anti PD1 étant de 25 jours⁸¹. Poursuivre les injections de nivolumab à progression pourrait être une option intéressante pour étendre l'effet synergique de l'un sur l'autre. Cette stratégie est d'ailleurs en cours d'étude de phase II dans les cancers du poumon (NCT03083808).

Notre étude a de nombreuses limites.

Premièrement, le caractère rétrospectif non randomisé engendre des biais de sélection évidents. En effet, quatre principales différences entre les groupes peuvent être soulignées :

- La comparaison entre des lignes différentes, après chimiothérapie à base de sel de platine pour le groupe contrôle (soit 2^e ou 3^e ligne) et après immunothérapie pour le groupe nivolumab (soit 3^e ou 4^e ligne).
- Les patients plus âgés dans le groupe nivolumab, peut-être parce que les monothérapies sont une meilleure alternative pour ce type de patients et ceux recevant des combinaisons ont été exclus ($n=26$)⁸²
- Les patients du groupe nivolumab ont de manière non significative plus de tumeur progressive de la sphère ORL ($p=0,07$) à l'initiation des taxanes, une tumeur résiduelle du site primitif est un facteur de mauvais pronostic en 1^{ère} ligne de traitement⁸³. Une hypothèse est le risque d'hyperprogression avec l'immunothérapie (progression à la première évaluation avec une augmentation du delta de la croissance tumorale de plus de 50%, non en lien avec l'histoire naturelle du cancer, associé à un plus mauvais pronostic) qui atteint jusqu'à 29% des patients ayant un CEVADS⁸⁴

- Les patients du groupe nivolumab étaient plus susceptibles d'avoir reçu des protocoles de chimiothérapie de première ligne adaptés (avec carboplatine et sans 5FU) par rapport aux patients du groupe contrôle (50,8 % contre 8,9 %, $p < 0,001$). Cela peut refléter une comorbidité cardiovasculaire plus importante dans ce groupe, qui est associée à une mortalité précoce⁸⁵

Deuxièmement, la puissance statistique est trop faible pour les analyses de survie du fait d'un effectif modeste. En comparaison, Vermorken et al. trouvent une différence significative en survie globale avec 446 patients ($p = 0,04$)¹⁶.

Enfin, il n'y a pas eu de relecture centrale des imageries par une méthode standardisée de type RECIST. Seul l'examen des compte-rendus médicaux définissent les critères d'évaluation.

Néanmoins, à notre connaissance cette étude est la plus grande cohorte de vie réelle d'étude des patients atteints de CEVADS R/M traités par des taxanes en monothérapie.

CONCLUSION

Dans cette étude comparative rétrospective, les taxanes après nivolumab sont associés à de meilleurs taux de réponse et de contrôle de la maladie par rapport aux taxanes après une chimiothérapie contenant du platine. Ainsi, cette monothérapie semble être une option intéressante pour les patients atteints de CEVADS R/M progressant après nivolumab.

Bibliographie

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir.
2. Lewin, F. *et al.* Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* **82**, 1367–1375 (1998).
3. Wyss, A. *et al.* Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* **178**, 679–690 (2013).
4. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9124188/>.
5. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505073/>.
6. Vokes, E. E., Agrawal, N. & Seiwert, T. Y. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* **107**, djv344 (2015).
7. Freedman, N. D. *et al.* Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer* **122**, 2330–2336 (2008).
8. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir.
9. Sacco, A. G. & Cohen, E. E. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* **33**, 3305–3313 (2015).
10. Leeman, J. E. *et al.* Patterns of Treatment Failure and Postrecurrence Outcomes Among Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy Using Modern Radiation Techniques. *JAMA Oncol* **3**, 1487–1494 (2017).
11. Duprez, F. *et al.* Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck* **39**, 1733–1743 (2017).
12. Marur, S. & Forastiere, A. A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* **91**, 386–396 (2016).
13. Burtness, B. *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. *Lancet* **394**, 1915–1928 (2019).
14. Pontes, F. *et al.* Survival predictors and outcomes of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy: A real-world retrospective study. *Cancer Treat Res Commun* **27**, 100375 (2021).
15. Argiris, A., Li, Y. & Forastiere, A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* **101**, 2222–2229 (2004).
16. Vermorken, J. B. *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1116–1127 (2008).

17. Guigay, J. *et al.* TPExtreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *JCO* **37**, 6002–6002 (2019).
18. Ferris, R. L. *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* **375**, 1856–1867 (2016).
19. Cohen, E. E. W. *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* **393**, 156–167 (2019).
20. Jacobs, C. *et al.* A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* **10**, 257–263 (1992).
21. Forastiere, A. A. *et al.* Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* **82**, 2270–2274 (1998).
22. Guardiola, E. *et al.* Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur. J. Cancer* **40**, 2071–2076 (2004).
23. Hitt, R. *et al.* Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* **106**, 106–111 (2006).
24. Soulières, D. *et al.* Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **18**, 323–335 (2017).
25. Argiris, A. *et al.* Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* **31**, 1405–1414 (2013).
26. A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. *Br J Cancer* **61**, 311–315 (1990).
27. Hong, W. K. *et al.* A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* **52**, 206–210 (1983).
28. Stewart, J. S. W. *et al.* Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* **27**, 1864–1871 (2009).
29. Catimel, G. *et al.* Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* **5**, 533–537 (1994).
30. Vermorken, J. B. *et al.* Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* **25**, 2171–2177 (2007).
31. Cohen, E. E. W. *et al.* Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* **21**, 1980–1987 (2003).
32. Raguse, J. D., Gath, H. J., Bier, J., Riess, H. & Oettle, H. Gemcitabine in the treatment of advanced head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **17**, 425–429 (2005).

33. Catimel, G. *et al.* A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* **5**, 543–547 (1994).
34. Martinez-Trufero, J. *et al.* Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* **102**, 1687–1691 (2010).
35. Forastiere, A. A. *et al.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* **10**, 1245–1251 (1992).
36. Gibson, M. K. *et al.* Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* **23**, 3562–3567 (2005).
37. Schöffski, P. *et al.* Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. *Ann Oncol* **10**, 119–122 (1999).
38. Glisson, B. S., Murphy, B. A., Frenette, G., Khuri, F. R. & Forastiere, A. A. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* **20**, 1593–1599 (2002).
39. Urba, S. *et al.* Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: final results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Cancer* **118**, 4694–4705 (2012).
40. Stathopoulos, G. P., Rigatos, S., Papakostas, P. & Fountzilias, G. Effectiveness of paclitaxel and carboplatin combination in heavily pretreated patients with head and neck cancers. *Eur J Cancer* **33**, 1780–1783 (1997).
41. Clark, J. I. *et al.* Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer* **92**, 2334–2340 (2001).
42. Samlowski, W. E. *et al.* Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* **25**, 182–188 (2007).
43. Malhotra, B. *et al.* Phase II trial of biweekly gemcitabine and paclitaxel with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study S0329. *Head Neck* **36**, 1712–1717 (2014).
44. Hitt, R. *et al.* Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* **23**, 1016–1022 (2012).
45. Fury, M. G. *et al.* A phase 2 study of pemetrexed plus gemcitabine every 2 weeks for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Cancer* **117**, 795–801 (2011).
46. Argiris, A. *et al.* Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol* **29**, 1140–1145 (2011).
47. Cohen, E. E. W. *et al.* The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* **7**, 184 (2019).
48. Ferris, R. L. *et al.* Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol* **31**, 942–950 (2020).

49. Kulangara, K. *et al.* Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med* **143**, 330–337 (2019).
50. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P. & McPhail, A. T. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* **93**, 2325–2327 (1971).
51. Misiukiewicz, K., Gupta, V., Bakst, R. & Posner, M. Taxanes in cancer of the head and neck. *Anticancer Drugs* **25**, 561–570 (2014).
52. Worden, F. P. *et al.* A phase II evaluation of a 3-hour infusion of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study 0007. *Cancer* **107**, 319–327 (2006).
53. Janinis, J. *et al.* Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced/recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Am J Clin Oncol* **23**, 128–131 (2000).
54. Guigay, J. *et al.* Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **22**, 463–475 (2021).
55. Billan, S., Kaidar-Person, O. & Gil, Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol* **21**, e463–e476 (2020).
56. Schvartsman, G. *et al.* Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **112**, 90–95 (2017).
57. Park, S. E. *et al.* Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* **13**, 106–111 (2018).
58. Metro, G. *et al.* Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for advanced non-small cell lung cancers with PD-L1 $\geq 50\%$ who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort. *J Thorac Dis* **11**, 4972–4981 (2019).
59. The utility of chemotherapy after immunotherapy failure in metastatic melanoma: A multicenter case series. *Journal of Clinical Oncology*. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21588.
60. Saint-Jean, M. *et al.* Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine (Baltimore)* **99**, (2020).
61. Hadash-Bengad, R. *et al.* Immunotherapy Potentiates the Effect of Chemotherapy in Metastatic Melanoma—A Retrospective Study. *Front Oncol* **10**, (2020).
62. Szabados, B. *et al.* Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. *European Urology* **73**, 149–152 (2018).
63. Gómez de Liaño Lista, A. *et al.* Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. *Eur Urol* **77**, 269–276 (2020).
64. Pestana, R. C. *et al.* Response rates and survival to systemic therapy after immune checkpoint inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* **101**, 104523 (2020).

65. Kacew, A. J. *et al.* Chemotherapy after immune checkpoint blockade in patients with recurrent, metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* **105**, 104676 (2020).
66. Saleh, K. *et al.* Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur. J. Cancer* **121**, 123–129 (2019).
67. Daste, A. *et al.* Progression beyond nivolumab: Stop or repeat? Dramatic responses with salvage chemotherapy. *Oral Oncol.* **81**, 116–118 (2018).
68. Denaro, N. & Merlano, M. C. Unexpected response with palliative conventional therapy in head and neck squamous cell carcinoma after anti-programmed death-1 progression. *Head Neck* **41**, E42–E47 (2019).
69. Sukari, A., Nagasaka, M. & Abdallah, N. Responses in patients receiving sequential paclitaxel post progression on PD1 inhibitors. *Oral Oncology* **80**, 100–102 (2018).
70. Watson, S. *et al.* Evaluation of PFS ratio in patients with cancer enrolled in early-phase clinical trials: A single center, retrospective analysis. *JCO* **35**, e14025–e14025 (2017).
71. Massard, C. *et al.* High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov* **7**, 586–595 (2017).
72. Bernichon, E. *et al.* Predictive resistance factors in lung cancer patients treated with Nivolumab. Retrospective study. *Bull Cancer* (2020) doi:10.1016/j.bulcan.2020.10.010.
73. Improved efficacy of ramucirumab plus docetaxel after nivolumab failure in previously treated non-small cell lung cancer patients - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809973/>.
74. Harada, D. *et al.* Previous Immune Checkpoint Inhibitor Treatment to Increase the Efficacy of Docetaxel and Ramucirumab Combination Chemotherapy. *Anticancer Res* **39**, 4987–4993 (2019).
75. Zitvogel, L., Galluzzi, L., Smyth, M. J. & Kroemer, G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity* **39**, 74–88 (2013).
76. Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L. & Kroemer, G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell* **28**, 690–714 (2015).
77. Michels, T. *et al.* Paclitaxel promotes differentiation of myeloid-derived suppressor cells into dendritic cells in vitro in a TLR4-independent manner. *J Immunotoxicol* **9**, 292–300 (2012).
78. Rambeau, A. *et al.* Impact of locoregional irradiation in patients with upfront metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* **93**, 46–51 (2019).
79. Stordeur, S. *et al.* Comorbidity in head and neck cancer: Is it associated with therapeutic delay, post-treatment mortality and survival in a population-based study? *Oral Oncol* **102**, 104561 (2020).
80. Guigay, J., Sâada-Bouزيد, E., Peyrade, F. & Michel, C. Approach to the Patient with Recurrent/Metastatic Disease. *Curr Treat Options Oncol* **20**, 65 (2019).
81. Desnoyer, A. *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *Eur J Cancer* **128**, 119–128 (2020).
82. Patient- and tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review - Journal of Geriatric Oncology. [https://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068\(18\)30138-3/fulltext](https://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068(18)30138-3/fulltext).

83. Depenni, R. *et al.* Clinical outcomes and prognostic factors in recurrent and/or metastatic head and neck cancer patients treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy in a real-world setting. *European Journal of Cancer* **115**, 4–12 (2019).
84. Saâda-Bouزيد, E. *et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* **28**, 1605–1611 (2017).
85. Simeoni, R., Breitenstein, K., Eßer, D. & Guntinas-Lichius, O. Cardiac comorbidity in head and neck cancer patients and its influence on cancer treatment selection and mortality: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **273**, 2765–2772 (2016).

Annexes

Annexe 1. Classification TNM AJCC 8^e édition (exemple du carcinome épidermoïdes de la cavité buccale)

Tumeur (T)	
T1	Tumeur ≤2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm d'invasion en profondeur
T2	Tumeur ≤2 cm dans sa plus grande dimension et >5 mm d'invasion en profondeur Ou tumeur 2-4 cm dans sa plus grande dimension et ≤10 mm d'invasion en profondeur
T3	Tumeur >4 cm dans sa plus grande dimension Ou >10 mm d'invasion en profondeur
T4	T4a Tumeur envahissant la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire ou la peau de la face
	T4b Tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne ou engaine l'artère carotide interne
Ganglions (N)	
N0	Pas d'adénopathie palpable
N1	Un seul ganglion homolatéral <3 cm
N2	N2a Un ganglion homolatéral 3-6 cm
	N2b Plusieurs ganglions homolatéraux <6 cm
	N2c Un ou plusieurs ganglions controlatéraux <6 cm
N3	Un ou plusieurs ganglions ≥ 6 cm
Métastases (M)	
M0	Pas de métastases
M1	Métastases à distance

Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	IVa T4a	N0,N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
	IVb Tous T	N3	M0
	T4b	Tous N	M0
	IVc Tous T	Tous N	M1

Annexe 2. Lettre de non opposition à l'étude

Lettre d'information à destination des patients

Etude NIVOTAX

**Impact d'un traitement par nivolumab sur la réponse aux taxanes chez les patients
présentant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives récidivant et/ou
métastatique**

Responsable de traitement : Centre François Baclesse 3 avenue Général Harris 14076 CAEN cedex 5 Tél : 02 31 45 50 50	Responsable scientifique : Dr Rambeau Audrey Centre François Baclesse 3 avenue Général Harris 14076 Caen Cedex 5 Tel. : 02 31 45 50 02
--	---

Madame, Monsieur,

Les établissements de santé, dans un souci de qualité des soins, mènent régulièrement des études à partir des données médicales des patients.

Ces études aident à l'amélioration des connaissances et des pratiques de soins.

Le Centre François Baclesse, le Centre Henri Becquerel et le CHU de Caen mènent actuellement conjointement une étude observationnelle sur les chimiothérapies par taxanes en cas de cancer des voies aérodigestives supérieures.

Le présent projet a pour principal objectif de savoir si le bénéfice d'un traitement par taxanes est plus important en cas de traitement antérieur par nivolumab.

Vous avez été soigné(e) pour votre maladie par taxanes. L'apport du traitement sur votre maladie est encore mal connu en cas de traitement au préalable par nivolumab.

Afin d'évaluer plus précisément ces effets, nous avons besoin d'utiliser les données médicales des patients concernés par cette étude.

Vous faites partie de ces patients et nous souhaitons ainsi utiliser et analyser les données de votre dossier médical.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à l'étude seront transmises au responsable de traitement de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code : elles seront ainsi rendues anonymes et confidentielles sans mention de votre nom et votre prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, ou à des partenaires et/ou prestataires français ou étrangers

éventuellement. Vos données de l'étude seront conservées dans les bases de données et/ou dossiers papiers pendant 15 ans après la fin de la recherche.

Conformément à la loi du 6/01/1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, au règlement UE n°2016/679 relatif à la protection des données (« RGPD »), et à la loi n°2018-493 du 20/06/2018 relative à la protection des données personnelles, vous disposez des droits suivants :

- droit d'accès,
- droit de rectification des données erronées,
- droit à la portabilité des données détenues par l'établissement,
- droit à la limitation des traitements s'ils deviennent illicites,
- droit à l'effacement des données recueillies ou traitées de manière illicite,
- droit d'opposition à l'utilisation ultérieure de vos données.

Si vous souhaitez exercer l'un de ces droits, vous devez vous rapprocher du délégué à la protection des données de votre établissement.

Les données informatisées sont protégées par les dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée le 22/01/2017 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Si malgré l'engagement du Centre François Baclesse, du Centre Henri Becquerel, du CHU de Caen, vous n'êtes pas satisfait sur vos droits et de la protection de vos données, il vous est possible de faire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle qui est la Commission nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

Si vous décidez de ne pas autoriser l'utilisation de vos données médicales, votre médecin continuera de vous soigner et d'assurer votre surveillance sans que vos relations soient modifiées.

Si vous avez des questions concernant cette étude, vous pouvez vous adresser au Dr Rameau qui pourra être contacté au n° de téléphone suivant : 02.31.45.40.30.

En cas d'opposition de votre part à l'utilisation de vos données personnelles, merci de nous en informer par retour de courrier à l'aide du coupon réponse ci-joint afin que vos données médicales ne soient pas utilisées dans le cadre de cette recherche.

A l'inverse, si vous êtes d'accord pour que vos données personnelles soient utilisées pour cette base de données, vous n'avez aucune démarche particulière à effectuer. En l'absence de retour de votre part, vos données seront ainsi utilisées.

Impact of previous nivolumab treatment on the response to taxanes in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

Guiard E.¹, Clatot F.², Even C.³, Perréard M.⁴, Abdeddaim C.⁵, Johnson A.¹, Vauleon E.⁶, Rambeau A.¹

¹ Medical Oncology Department, Centre François Baclesse, Caen, France

² Medical Oncology Department, Centre Henri Becquerel, Rouen, France

³ Head and Neck Medical Oncology Department, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

⁴ Head and Neck Surgery Department, University Hospital, Caen, France

⁵ Medical Oncology Department, Centre Oscar Lambret, Lille, France

⁶ Medical Oncology Department, Centre Eugène Marquis, Rennes, France

Background: Immune checkpoints inhibitors (ICI) are widely used in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). We aimed to describe response rates to taxanes after progression on nivolumab in R/M HNSCC patients.

Methods: In this multicentric retrospective comparative study, we included patients treated with taxane monotherapy from 2014 to 2020. Patients were divided into two groups depending on whether they received nivolumab before taxanes (post-nivolumab group) or not (control group). The primary endpoint was objective response rate (ORR) comparison between the 2 groups. The secondary endpoints included disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), overall survival (OS), and PFS ratio (PFSr=PFS associated with taxanes divided by PFS associated with the previous line of treatment), a survival marker used for comparison of different treatment lines.

Results: Between July 2014 and August 2020, 185 patients were included (114 in the control group and 71 in the post-nivolumab group). ORR was significantly higher in the post-nivolumab group (39.4% versus 26.3%, p=0.03) as was DCR (69% versus 50%, p=0.06). Median OS (7.5 months) and PFS (3.5 months) were not significantly different in the two groups, whereas PFSr was significantly improved in the post-nivolumab group (1.63 versus 1.11, p=0.004).

Conclusion: Response and disease control rates with taxanes are improved after prior exposure to nivolumab. Thus, taxane monotherapy could be a good choice as third line therapy after nivolumab following a platinum based first line. These results currently apply to patients without access to or potential benefit from first line pembrolizumab.

KEYWORDS: head and neck cancer, nivolumab, taxane, immune checkpoint inhibitor

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : GUIARD Emeline

TITRE DE LA THESE : Impact d'un traitement par NIVOLUMAB sur la réponse aux taxanes chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures récidivants et/ou métastatiques.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires sont largement utilisés dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures récidivant et/ou métastatiques (CEVADS R/M). Plusieurs études ont démontré un bénéfice de la chimiothérapie après une ligne d'immunothérapie. Notre objectif était d'évaluer la réponse aux taxanes en monothérapie chez les patients présentant un CEVADS R/M en cas d'exposition antérieure au nivolumab.

Méthodes : Étude multicentrique rétrospective comparative. Était inclus tout patient atteint d'un CEVADS R/M traité par taxanes en monothérapie de juillet 2014 à août 2020. Ils étaient divisés en deux groupes selon leur exposition antérieure au nivolumab (groupe nivolumab) ou non (groupe contrôle). Les taux de réponse objective (TRO), les taux de contrôle de la maladie (TCM), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et le ratio de SSP (SSPr) étaient décrits et comparés.

Résultats : 185 patients ont été inclus dont 114 patients dans le groupe contrôle et 71 patients dans le groupe nivolumab. Le TRO aux taxanes était meilleur après nivolumab (39,4% versus 26,3%, $p=0,03$) de même que le TCM (69% versus 50%, $p=0,006$). Les données de SG et de SSP étaient équivalentes avec des médianes de survie de 7,5 mois et 3,5 mois, respectivement. En revanche, le SSPr montrait un bénéfice des taxanes après nivolumab en comparaison avec le groupe contrôle (1,63 versus 1,11, $p=0,0004$).

Conclusion : L'exposition antérieure au nivolumab améliore les taux de réponses et les taux de contrôle de la maladie sous taxanes. Ainsi, ils apparaissent comme une option thérapeutique intéressante en 3^e ligne après nivolumab.

MOTS CLES : cancer des voies aérodigestives supérieures, nivolumab, taxane, inhibiteur de checkpoint immunitaire.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Impact of previous nivolumab treatment on the response to taxanes in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Background: Immune checkpoints inhibitors (ICI) are widely used in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). We aimed to describe response rates to taxanes after progression on nivolumab in R/M HNSCC patients.

Methods: In this multicentric retrospective comparative study, we included patients treated with taxane monotherapy from 2014 to 2020. Patients were divided into two groups depending on whether they received nivolumab before taxanes (post-nivolumab group) or not (control group). The primary endpoint was objective response rate (ORR) comparison between the 2 groups. The secondary endpoints included disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), overall survival (OS), and PFS ratio (PFSr=PFS associated with taxanes divided by PFS associated with the previous line of treatment), a survival marker used for comparison of different treatment lines.

Results: Between July 2014 and August 2020, 185 patients were included (114 in the control group and 71 in the post-nivolumab group). ORR was significantly higher in the post-nivolumab group (39.4% versus 26.3%, $p=0.03$) as was DCR (69% versus 50%, $p=0.06$). Median OS (7.5 months) and PFS (3.5 months) were not significantly different in the two groups, whereas PFSr was significantly improved in the post-nivolumab group (1.63 versus 1.11, $p=0.004$).

Conclusion: Response and disease control rates with taxanes are improved after prior exposure to nivolumab. Thus, taxane could be a good choice as third line therapy after nivolumab following a platinum based first line. These results currently apply to patients without access to or potential benefit from first line pembrolizumab.

KEYWORDS : head and neck cancer, nivolumab, taxane, immune checkpoint inhibitor