



HAL
open science

Étude PK/PD du pembrolizumab en oncologie thoracique et autres tumeurs : essai ÉPICURE

Camille Fouilhé

► **To cite this version:**

Camille Fouilhé. Étude PK/PD du pembrolizumab en oncologie thoracique et autres tumeurs : essai ÉPICURE. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04142215

HAL Id: dumas-04142215

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04142215v1>

Submitted on 26 Jun 2023

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

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 19 Mai 2023

Par Mme Camille FOUILHÉ

Née le 16 Juillet 1996 à Béziers (34)

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre
2019

----oOo----

TITRE :

**ÉTUDE PK/PD DU PEMBROLIZUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE
ET AUTRES TUMEURS : ESSAI EPICURE.**

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Joseph CICCOLINI (directeur de thèse)

Membres : Professeur Stéphane HONORÉ

Docteur Laurent BOURGUIGNON

Docteur Virginie ROUSSEL

Docteur Nathalie LAYOUN

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. PascalRATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i> David BERGE-	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. PhilippeGARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i> CHARPIOT, M.	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i> BRIAND,	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<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
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
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. Pierre REBOUILLON
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
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

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
M. Romaric LACROIX

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. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

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
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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	Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

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 M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Joseph Ciccolini :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de m'avoir accompagnée pour la réalisation de ce travail. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de votre laboratoire et plongée dans l'univers de la recherche clinique. Ce fut une opportunité des plus enrichissantes mais aussi une ouverture d'esprit durant ma formation d'interne en pharmacie hospitalière. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre remarquable enthousiasme. Merci pour votre soutien et la liberté dans la réalisation de ce projet de recherche. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous et je tiens à vous exprimer ma plus profonde reconnaissance et gratitude.

Monsieur le Professeur Stéphane Honoré :

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et d'évaluer la pertinence et la qualité de ce travail. Je me souviendrai des débats animés durant vos cours de pharmacie clinique (et prise en charge thérapeutique du patient) mais aussi de votre dévouement envers vos étudiants. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur Le Docteur Laurent Bourguignon

Laurent, c'est un honneur que vous fassiez partie de ce jury. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le travail d'analyse statistique de ces recherches et le temps que vous avez consacré à notre collaboration. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse et j'espère que vous apprécierez le résultat de cette étude. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Virginie Roussel

Virginie, c'est à ma plus grande fierté que tu as accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir le domaine de l'oncologie et de m'avoir transmis tes connaissances et ton expertise.

Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi et j'espère devenir un jour une pharmacienne aussi compétente et investie que toi. Trouve ici le témoignage de ma plus sincère reconnaissance et de toute mon amitié.

Madame le Docteur Nathalie Layoun

Nathalie, un grand merci de me faire le privilège de participer à ce jury de thèse. Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris durant mes premiers pas en tant qu'interne, je garderai un très bon souvenir de ma première expérience. Merci, pour ta bonne humeur, ta bienveillance et ton amitié. J'espère un jour avoir la chance de retravailler avec toi. Trouve ici l'expression de ma plus réelle gratitude.

À ma famille et mes amis :

À mes parents, les mots ne sont pas assez forts pour vous exprimer ma gratitude et mon amour. Vous avez su me donner les clés de la réussite, de la liberté et du bonheur. Je suis fier aujourd'hui de vous dédier ce travail.

À ma petite sœur, je te remercie d'avoir résisté aux (premières) années de chamailleries et de bêtises qui ont permis de tisser une merveilleuse complicité. Merci pour ta bonne humeur débordante et communicative !

À mes grands-parents,

Mamie Maleine, mon cœur est encore lourd de ta perte. Cette date, le 19 Mai, est un hommage.

Papi Michel, tu me demandais toujours si mes études me poursuivaient, je suis triste que tu n'en aies pas vu la finalité. Un immense merci pour toutes les valeurs que tu m'as transmises et les souvenirs d'anecdotes, de fous rires et de camping.

Mamie Huguette, merci de m'avoir gâtée de tout ton amour et de tes fabuleux petits plats. Merci pour ces multiples Tupperware pendant mes premières années d'étude et ton soutien. Papi et Mamies je vous exprime au travers ce manuscrit tout mon amour et ma gratitude.

À Guillaume, je te remercie pour tout l'amour et la joie que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien dans les moments difficiles et ton grand cœur. Je me souviendrai d'avoir tapé cette thèse au rythme des sabres lasers, du bruit des roues de skate et des « revelios » de ta console.

À mes oncles, tantes et cousin(e)s,

À Caline, une marraine extra et une grande sœur que je n'ai jamais eu et à sa jolie princesse **Agathe**.

À Marie-Laure, une cousine qui m'a offert la magnifique chance d'être marraine. **À toi Clément** et à ton petit frère **Hugo**.

À Guilhem et Manon.

À mon oncle Philippe et sa compagne **Fabienne** pour leur générosité et leurs soins auprès de Papi et Mamie.

À **Mathis**, un immense merci pour ta relecture hors pair, tes corrections avisées et tes conseils.

À **Romain**, merci pour ton soutien, ton grand cœur et ta bonne humeur.

À **Manon** et nos millions de souvenirs à Porquerolles, à Cadaques et surtout à Merlette.

À **Arthur** et nos supers souvenirs d'enfance.

À **Lucie**, je te souhaite beaucoup de réussite pour la fin de tes études.

À **Florent** merci d'avoir géré toute cette belle équipe de 8 cousins.

À **Léo**, merci pour ta fraîcheur de vivre.

À **Fanch** un parrain à l'énergie débordante et à Tatie **Isa** pour toute leur générosité.

Merci à **Yves** pour ces beaux souvenirs à Annecy et sa compagne **Brigitte** pour son soutien et sa gentillesse envers Mamie.

Merci à **Michel** pour tous les séjours de Noël passés chez toi.

Merci à **Arnaud**, mon beau-frère.

Merci à ma nounou **Annick** pour tout l'amour et le soin que tu m'as apportés.

Merci à ma **belle-famille** pour leur accueil et les moments partagés à Toulouse et Anglet.

À **mes plus anciennes amies d'enfance**,

Romane, plus qu'une amie une cousine. Je te remercie pour tous les moments que nous avons partagés dans notre enfance et que nous partageons encore.

À **Anaïs**, une amie fidèle.

À **mes amies de lycée Florine et Julie**.

À **mes amies de fac**,

À **Lucie**.

À **Laura, LauLau** (vous choisissez) et **Mélanie**. Merci pour votre amitié fidèle, votre soutien et tous les beaux moments que nous avons partagés.

À **Yasmine, Margot et Pierre**

À **mes rencontres pendant l'internat**,

Merci à **François, Mathilde, Alexandre et Charlie** pour ces supers moments partagés à Béziers.

À la super équipe de pharmaciens biterrois : **Nathalie, Olivier** et les autres pour votre accueil à la fois pédagogue et familiale.

À **Kristel** et l'équipe de pharmaciens de Gap : **Virginie, Claire, Thierry** merci.

À la team nord : **Laura, Marine, Nans, Jeremy et Anto** merci pour tous ces fous rires !

À l'équipe SMARTc, un grand merci à **Sarah** pour sa formation et sa sympathie et à **Anne** pour sa gentillesse.

À l'équipe Toulonnaise, un immense merci à cette famille de pharmaciens : **Jean-Laurent, Aimery, Francis** et les autres.

Merci à **Laurie** une assistante en or et à mes cointernes **Juliette, Irina, Nans et Solène** merci pour votre bonne humeur.

À la team Sud, un grand merci à **Julie, Anaëlle et Youssef**. Des personnes au cœur débordant de gentillesse. Merci pour votre soutien durant l'écriture de cette thèse.

Merci à mes trois exceptionnels externes : **Micka, Anaïs et Safia**.

Merci au Mardi des amis,

Plus qu'un petit groupe d'interne une belle famille.

Merci à **Margot, Nico, Leila, Aurore, Alexis, Thibaut, Vincent, Marie, Paul, Camille, Maurine, Aurélie et Morgane**.

Merci à toutes les autres personnes de la promotion que j'ai rencontrées : **Louise, Nathan et Thomas**.

Et enfin merci à toutes les personnes qui lieront ce travail.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	16
TABLE DES TABLEAUX	18
TABLE DES FIGURES.....	18
INTRODUCTION.....	21
I. État des connaissances en oncologie	22
A. Généralités.....	22
1. Définition et étymologie	22
2. Épidémiologie du cancer en France et dans le monde	24
3. Facteurs de risques	27
4. Dépistage.....	29
5. Diagnostic	30
B. Prise en charge du cancer	33
1. Chirurgie.....	33
2. Radiothérapie et Curiethérapie.....	35
3. Chimiothérapie.....	36
4. Hormonothérapie	37
5. Thérapies ciblées et Immunothérapie.....	39
C. Activités et dépenses de santé liées au cancer en France	41
II. L'immunothérapie en oncologie : focus sur le Pembrolizumab	42
A. Histoire de l'immunothérapie.....	42
B. Le pembrolizumab : RCP	44
1. Présentation.....	44
2. Forme pharmaceutique	44
3. Propriétés pharmacologiques pharmacodynamiques.....	44
4. Indications thérapeutiques (AMM)	46
5. Posologie.....	50
6. Effets indésirables	50
7. Interactions médicamenteuses.....	52
8. Données pharmacocinétiques.....	52
9. Coût	52

C. Place du Pembrolizumab, des inhibiteurs de point de contrôle et autres immunothérapies en oncologie thoracique et autres tumeurs solides (mélanome, tête et cou, urothélial, et rénal notamment) : détails de quelques essais cliniques	53
1. <i>L'immunothérapie en oncologie thoracique</i>	53
2. <i>L'immunothérapie en oncodermatologie</i>	58
3. <i>L'immunothérapie dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC). 61</i>	61
4. <i>L'immunothérapie dans le cancer urothélial</i>	62
5. <i>L'immunothérapie dans le carcinome à cellules rénales (CCR)</i>	64
6. <i>L'actualité du pembrolizumab (dernières indications et accès précoces)</i>	65
D. Pharmacocinétique et variabilités des immunothérapies	67
1. <i>Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux.....</i>	67
2. <i>Variabilités PK/PD interindividuelles et intra individuelles des anticorps monoclonaux</i>	71
3. <i>Influence d'autres facteurs sur la réponse aux immunothérapies</i>	74
4. <i>PK du pembrolizumab.....</i>	75
E. Intérêt du STP des immunothérapies	79
1. <i>Généralités et définition</i>	79
2. <i>Critères de réalisation d'un STP.....</i>	80
F. Place du STP en oncologie	83
G. Place du Pembrolizumab dans le STP	84
III. EPICURE : une étude de preuve de concept en vie réelle.....	86
A. Introduction.....	86
B. Matériels et méthodes.....	87
1. <i>Paramètres physico-cliniques</i>	87
2. <i>Paramètres biologiques.....</i>	88
3. <i>Bonnes pratiques de prélèvement et d'acheminement pour le suivi thérapeutique des immune checkpoints inhibiteurs.....</i>	88
4. <i>Données médicamenteuses</i>	89
5. <i>Place des entretiens thérapeutiques en recherche clinique</i>	89
6. <i>Modèles et outils statistiques utilisés pour l'analyse</i>	90

C.	Résultats de l'étude EPICURE	92
1.	<i>Taille de la population, type et nombre de variables recueillies</i>	92
2.	<i>Détails concernant les variables de l'étude</i>	92
3.	<i>Résultats de la distribution des variables catégorielles dans la population EPICURE</i>	94
4.	<i>Résultats de la distribution des variables numériques selon l'objet d'étude et représentation box plot</i>	103
5.	<i>Corrélations entre les différentes variables étudiées</i>	109
6.	<i>Modèle de Cox des variables catégorielles : tableau des hazard ratios (HR) et représentation graphique</i>	113
7.	<i>Modèle de Cox des variables numériques : tableau des hazard ratios (HR) et représentation graphique</i>	116
8.	<i>Détermination des meilleurs seuils pharmacocinétiques (Cmin et Cmax) associés à la réponse</i>	117
9.	<i>Kaplan Meier de la population étudiée</i>	118
D.	Conclusion/Discussion de l'essai EPICURE	124
	CONCLUSION	126
	BIBLIOGRAPHIE	127
	ANNEXES	137
	Annexe 1 : CASE-REPORT : recherche phytothérapie	137
	Annexe 2 : Fiche de recueil de données de l'étude EPICURE	139
	Annexe 3 : Intérêt de l'ajout de la chimiothérapie au KEYTRUDA® (Pembrolizumab) en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec un PDL1 ≥ 50%	143

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène carcinoembryonnaire
Acm : Anticorps monoclonaux
ADA : Anti-drug antibodies
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFP : Alpha-foetoprotéine
AFSOS : Association francophone des soins oncologiques de support
ALK : Anaplastic lymphoma kinase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN : Acide ribonucléique
CB(P)NPC : Cancer bronchique (pulmonaire) non à petites cellules
CE : Carcinomes épidermoïdes
CL : Clairance
C_{max} : Concentration maximale
C_{min} : Concentration résiduelle ou minimale
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4
CxJx : Cure(x)Jour(x)
CYP : Cytochromes P
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (PS : performance status)
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor
EMA : Agence européenne des médicaments
FcRn : Récepteur néonatal de la portion Fc
FDA : Food and drug administration
GHS : Groupe homogène de séjour
Ig-G : Immunoglobuline G
INCa : Institut national du cancer
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LC-MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
LDH : Lactate déshydrogénase
NK : Natural killer

OMS : Organisation mondiale santé
OMS (score) : Indice de performance OMS
ORL : Otorhinolaryngologie
OS : Survie globale
PD : Pharmacodynamie
PD-1/PD-L1 : Programmed cell death-1/ programmed cell death-ligand 1
PFS : Survie sans progression
PG-P : Glycoprotéine-P
PK : Pharmacocinétique
PS : Performance status (score)
PPS : Plan personnalisé de soin
PSA : Prostat specific antigen
QxW : Toutes les x semaines
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCP : Résumé caractéristique produit
RECIST : Response evaluation criteria in solid tumours
SIR : Rapport standardisé incidence
SMR : Rapport standardisé mortalité
SSP : Survie sans progression
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique
TAD : Pression artérielle diastolique
TAS : Pression artérielle systolique
TEP : Tomographie par émission de positrons
TPS : Score de proportion tumorale
TSM : Taux standardisé à la population mondiale
VEGF(R) : Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Molécules inhibitrices des points de contrôle immunitaires et leurs cibles.....	43
Tableau 2 : Sévérité des effets indésirables et conséquences sur l'immunothérapie.....	51
Tableau 3 : Paramètres physico-cliniques de l'essai EPICURE et abréviations associées....	87
Tableau 4 : Paramètres biologiques de l'étude EPICURE et abréviations associées	88
Tableau 5 : Description des variables de l'étude EPICURE.....	92
Tableau 6 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane de l'albumine.....	103
Tableau 7 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane des variables de la bilirubine, créatininémie, DFG CKD-EPI et LDH	104
Tableau 8 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane de l'âge et du poids.....	105
Tableau 9 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane des premières C_{min} et C_{max} .	107
Tableau 10 : HR et p-value des variables catégorielles	113
Tableau 11 : HR et p-value des variables numériques.....	116

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution des taux d'incidence du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France métropolitaine	25
Figure 2 : Tous cancers : rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine	28
Figure 3 : Poumon : rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine.....	29
Figure 4 : Mécanisme simplifié des hormonothérapies.....	38
Figure 5 : Évolution des dépenses des immunothérapie en France (INCa).....	41
Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1	45
Figure 7 : Relation entre la concentration sérique des immunoglobulines G et leur demi-vie.	68
Figure 8 : Catabolisme des anticorps monoclonaux et recyclage.....	70
Figure 9 : Montants des ventes annuelles de médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital	80
Figure 10 : Bonnes pratiques de prélèvement et d'acheminement pour le suivi thérapeutique des immune checkpoints inhibiteurs.....	88
Figure 11 : Fiche de recueil de données de l'essai EPICURE.....	90
Figure 12 : Pourcentage de répartition des variables du sexe, type de cancer, numéro de ligne et score OMS dans la population EPICURE.....	94

Figure 13 :	Pourcentage de répartition de la variable du tabac, du statut métastatique, du schéma thérapeutique (polythérapie vs monothérapie) et de l'arrêt du pembrolizumab dans la population EPICURE.....	95
Figure 14 :	Pourcentage de métastases ganglionnaires, osseuses, hépatiques et pulmonaires dans la population EPICURE.....	97
Figure 15 :	Pourcentage de métastases surrenales, cérébrales, médiastinales et pleurales dans la population EPICURE.....	98
Figure 16 :	Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables durant la période d'analyse	99
Figure 17 :	Pourcentage des effets indésirables cardiaques et hépatiques dans la population EPICURE.....	99
Figure 18 :	Pourcentage des effets indésirables de type cutané, mucite, algique, asthénique, thyroïdien et digestif dans la population EPICURE	100
Figure 19 :	Pourcentage d'apparition de toxicité et leur grade associé dans la population EPICURE.....	101
Figure 20 :	Pourcentage de patient traités par metformine, IPP, corticoïdes ou antibiotiques durant l'étude EPICURE.....	102
Figure 21 :	Représentation graphique boxplot de l'albumine	103
Figure 22 :	Représentation graphique boxplot des variables de la bilirubine, créatininémie, DFG CKD-EPI et LDH.....	104
Figure 23 :	Représentation graphique boxplot de l'âge et du poids	105
Figure 24 :	Représentation graphique boxplot des antécédents médicaux et familiaux.....	106
Figure 25 :	Représentation graphique boxplot des C_{min} et C_{max} en pembrolizumab	107
Figure 26 :	Représentation graphique boxplot de la moyenne de toutes les C_{min} des patients et de la moyenne des premières C_{min} selon l'arrêt ou la poursuite du pembrolizumab.....	108
Figure 27 :	Corrélations entre les variables catégorielles.....	109
Figure 28 :	Survie global en fonction du statut tabagique.....	110
Figure 29 :	Corrélations entre les variables numériques, pharmacocinétiques, durée et arrêt du traitement par pembrolizumab	111
Figure 30 :	Représentation graphique des HR et p-value des variables catégorielles.....	114
Figure 31 :	Représentation graphique des HR et p-value des variables numériques	116
Figure 32 :	Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « sexe » dans la cohorte EPICURE.....	118

Figure 33 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « polythérapie » dans la cohorte EPICURE.....	119
Figure 34 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « statut tabagique » dans la cohorte EPICURE.....	120
Figure 35 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « effets indésirables » dans la cohorte EPICURE.....	121
Figure 36 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée selon le meilleur seuil de C_{\min} (20,9 mg/mL) dans la cohorte EPICURE.....	122
Figure 37 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée selon le meilleur seuil de C_{\max} (81,9 mg/mL) dans la cohorte EPICURE.....	123

INTRODUCTION

À l'heure actuelle, le pronostic de nombreux cancers est encore sombre. Outre la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie adjuvantes, l'immunothérapie a progressivement pris de l'importance dans la prise en charge de ces pathologies. En effet, la spécificité élevée de cette classe médicamenteuse permet d'offrir des avantages considérables en augmentant l'efficacité tout en diminuant les effets indésirables des anciens traitements conventionnels. Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1), est une immunothérapie efficace prouvée dans de nombreux types de cancers. En pratique, le pembrolizumab seul ou associé à une chimiothérapie est devenu un schéma de référence dans l'arsenal thérapeutique oncologique.

Si sa structure moléculaire est à l'origine de son action pharmacodynamique, elle lui confère aussi des propriétés pharmacocinétiques (PK) particulières et difficiles à saisir. En effet, l'élimination des anticorps monoclonaux n'est pas réalisée par les voies classiques (excrétion rénale et/ou métabolisme hépatique), mais par un catabolisme protéolytique non-spécifique et une élimination dépendante de la fixation à l'antigène-cible. Des facteurs de variabilité interindividuelle sont alors aussi mis-en-jeu en raison de l'interaction complexe de plusieurs éléments impactant particulièrement sa clairance d'élimination.

Or, la posologie actuelle recommandée de cette thérapie ciblée dans les cancers thoraciques et autres tumeurs solides est une dose fixe de 200 mg tous les 21 jours. Cependant, compte tenu de sa relation PK/PD, une controverse existe sur sa dose optimale et sa fréquence d'administration.

Par ailleurs, ces observations s'inscrivent dans un contexte d'intérêt grandissant de la communauté médicale pour l'individualisation des posologies et le suivi thérapeutique pharmacologique face à des patients fragiles dont la qualité de vie reste la priorité.

Par conséquent, le dosage pharmacocinétique de cette thérapie ciblée en vue d'une adaptation posologique apparaît comme la solution à une durabilité des avantages cliniques et une potentielle réduction de la toxicité médicamenteuse et économique.

L'objectif de la présente étude EPICURE était d'étudier la relation entre la réponse clinique et thérapeutique du pembrolizumab et son exposition plasmatique dans le traitement du cancer pulmonaire et autres tumeurs dans l'intention de guider la prise en charge thérapeutique.

I. État des connaissances en oncologie

A. Généralités

1. Définition et étymologie

Le cancer est défini comme une maladie provoquée par la transformation de cellules et leur prolifération anormale et incontrôlée, liée à un échappement aux mécanismes de régulation de notre organisme. En se multipliant de façon anarchique, ces cellules cancéreuses vont donner naissance à une ou plusieurs tumeurs et ainsi envahir et détruire les tissus et les organes qui les entourent. Elles ont également la capacité de se disséminer aux organes voisins via la circulation sanguine et lymphatique pour former une autre tumeur nommée alors métastase.

L'origine du mot cancer provient du terme latin homonyme qui signifie « **crabe** »¹.

Souvent considéré comme une maladie « moderne », le cancer n'en est pas moins une pathologie présente depuis la préhistoire. En effet, une trace ancienne de cancer retrouvée en Afrique du Sud remonte au paléolithique, il y a 1,7 millions d'années. Elle a été identifiée en 1948 sur un métatarse transformé en outil dans la grotte de Swartkrans². Entre 460 et 377 avant JC, Hippocrate est le premier à comparer le cancer à un crabe (karkinos en grec) en dressant un parallèle avec la forme arrondie de la tumeur entourée de rayons semblables aux pattes d'un crustacé. Deux siècles plus tard, Galien, considéré comme un des pères de la pharmacie, reprendra, lui aussi, la comparaison d'Hippocrate dans un de ces ouvrages intitulé « De la méthode thérapeutique à Glaucon ». L'invention du microscope et son perfectionnement permettront de comprendre, au milieu du XIX^e siècle, que le cancer est en réalité un amas de cellules.

Pour résumer cette cancérogénèse cellulaire, un ensemble d'altérations génétiques successives conduisent à :

- Une indépendance à la stimulation proliférative.
- Une insensibilité aux signaux inhibiteurs.
- Une abolition de l'apoptose (mort cellulaire).
- Une capacité proliférative illimitée.
- Une capacité de susciter l'angiogénèse.
- Une acquisition d'un pouvoir invasif.

Il existe plusieurs catégories de cancers³. Les cancers dits « solides » et les cancers dits « liquides ».

Les cancers « solides » sont par définition des tumeurs solides pouvant se développer dans n'importe quel tissu de type peau, muqueuses, os, organes, etc. Ce sont les plus fréquents car ils représentent 90% des cancers humains. Parmi ces cancers « solides » on distingue 2 types de tumeurs :

- Les carcinomes sont issus de cellules épithéliales (peau, muqueuses, glandes).
Exemples : cancers du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin, etc.
- Les sarcomes, moins fréquents, sont issus de cellules des tissus conjonctifs.
Exemples : cancers de l'os, du cartilage, etc.

Ils se décrivent selon 3 stades :

- Le stade localisé : la tumeur reste *in situ* dans l'organe originel.
- Le stade localement avancé : la tumeur envahit les organes voisins.
- Le stade de métastases : des tumeurs se développent au sein d'autres organes situés à distance de la tumeur primitive.

Les cancers « liquides » ou sanguins se distinguent également en 2 types :

- Les leucémies sont des cancers du sang et de la moelle osseuse. Les leucémies sont liées à la multiplication anarchique de cellules précurseurs des globules blancs dans la moelle osseuse qui envahissent par la suite le sang.
- Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique : ganglions, rate, foie, etc. Les lymphomes affectent quant à eux les lymphocytes (type de globules blancs). On différencie le lymphome hodgkinien du lymphome non hodgkinien, dont les traitements et le pronostic sont différents.

Ces cancers « liquides » sont traités en oncologie et diffèrent des cancers « solides » dans leur étiologie, classification mais aussi stratégie thérapeutique.

Pour les patients atteints de cancer, il est représenté comme un séisme clinique, psychologique et socio-professionnel. L'impact physique qu'il occasionne au travers de nombreux symptômes et/ou effets indésirables des traitements (asthénie, modification de l'apparence comme la perte des cheveux, cicatrices chirurgicales...) conduit bien souvent à la perte d'activité professionnelle et accentue d'avantage l'atteinte psychologique des patients. Par ailleurs, le parcours de soin est souvent long et la rémission incertaine. Ainsi, la qualité de vie des patients est au centre d'une prise en charge multidisciplinaire.

2. Épidémiologie du cancer en France et dans le monde

a) *Incidence*

(1) En France

En 2018, le nombre total de nouveaux cas de cancer est estimé à 382 000 dont 54 % chez l'homme⁴.

En d'autres termes, le TSM (taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale) est de 330 hommes pour 100 000 et de 274 femmes pour 100 000 soit un ratio homme/femme de 1,2.

Chez l'homme (individus masculins), le cancer de la prostate est le plus fréquent (50 000 nouveaux cas en 2015), suivi des cancers du poumon et colorectal (respectivement 31 000 et 23 000 nouveaux cas en 2018).

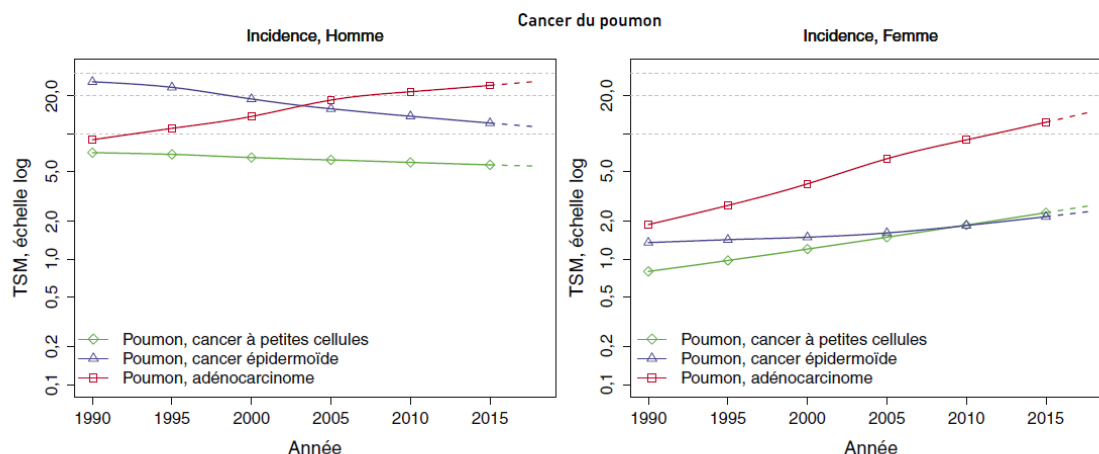
Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent (58 000 nouveaux cas en 2018). Viennent ensuite les cancers colorectaux et du poumon (respectivement 20 000 et 15 000).

L'évolution de l'incidence (taux standardisé) de l'ensemble des cancers entre 1990 et 2018 diffère selon le sexe. Elle augmente peu chez l'Homme alors qu'elle n'a cessé de croître chez la femme (figure 1).

Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6 060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme, mais le taux d'incidence standardisé a baissé chez les hommes (-1,4%) et tend à se stabiliser chez les femmes (+0,7%).

L'âge médian de diagnostic est de 68 ans chez l'homme contre 67 ans chez la femme.

Concernant l'évolution de l'incidence en 2010 et 2018, les dernières estimations décrivent une situation plutôt encourageante chez les hommes, avec une diminution de l'incidence ou une stabilité pour les cancers les plus fréquents (-3,5% pour le cancer de la prostate, -1,4% pour le cancer colorectal et -0,3% pour le cancer du poumon). L'évolution de l'incidence du cancer du poumon chez les femmes est en revanche jugée préoccupante (+5%).



(1) TSM : Taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années.
 Source : Données des registres des cancers du réseau Francim.

Figure 1 : Évolution des taux d'incidence du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France métropolitaine

Pour conclure, il existe en France des disparités non négligeables selon le sexe comme : les types de cancer, leurs fréquences de répartition et l'évolution de leur incidence dans le temps.

(2) Dans le monde

Dans le monde en 2018, on estime à 18,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer. Environ 1 homme sur 5 et 1 femme sur 6 développeront un cancer au cours de leur vie.

b) Mortalité

(1) En France

Les cancers représentent en France la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme.

L'estimation du nombre total de décès par cancer s'élève en 2018, à 157 400 dont 57 % chez l'homme.

Les taux de mortalité (standardisés monde) sont de 123 hommes pour 100 000 (-2% par an) contre 72,2 femmes pour 100 000 (-0,7% par an) avec un ratio hommes/femmes égal à 1,7.

Le cancer responsable du plus grand nombre de décès par cancer chez l'homme est le cancer du poumon (23 000). A celui-ci s'ajoute ensuite les cancers colorectaux et de la prostate (respectivement 9 000 et 8 000). Chez la femme, trois cancers sont responsables du plus grand nombre de décès par cancer : sein (12 000), poumon (10 000) et colorectal (8 000).

L'évolution de la mortalité (taux standardisé) par cancer entre 1990 et 2018 est marquée par une diminution dans les deux sexes, plus prononcée chez les hommes.

Concernant l'âge médian de décès en 2018, il a été évalué à 73 ans chez l'homme contre 77 ans chez la femme.

Pour conclure, tous sexes confondus, le cancer du poumon constitue la première cause de décès par cancer en France.

(2) Dans le monde

Dans le monde, en 2018, on estime à 9,6 millions le nombre de décès par cancer.

Environ 1 homme sur 8 et 1 femme sur 11 meurent de cette maladie.

Entre 1989 et 2015, pour les cancers de mauvais pronostic (tumeurs du système nerveux central, poumon ou pancréas), la survie nette à 5 ans s'est peu améliorée et cela dans un contexte d'augmentation de l'incidence (poumon, pancréas...). Les gains observés sont généralement plus marqués chez les jeunes adultes que chez les plus âgés, excepté pour le cancer de l'ovaire.

Par ailleurs, les cancers du côlon et du rectum, du col de l'utérus, du sein et de la prostate demeurent des cancers de bon voire très bon pronostic, avec une survie nette à 5 ans estimée respectivement à 63% pour les deux premiers, 88% pour le sein et 93% pour la prostate chez les personnes diagnostiquées en 2010-2015⁴.

c) *Prévalence en France*

La prévalence des cancers en France se définit par le nombre de personnes en vie ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie. En 2017, on l'estime à 3,8 millions soit 1 844 277 hommes et 1 991 651 femmes. Ce chiffre est en hausse du fait de l'augmentation du nombre de nouveaux cas et de la survie.

3. Facteurs de risques

Une partie des cancers est dite évitable. En effet, en 2015, en France métropolitaine, on estime à environ 41% le pourcentage de cancers attribuables aux facteurs de risques modifiables suivants : tabac, alcool, alimentation, surpoids et obésité, expositions professionnelles, l'exposition aux ultraviolets naturels et artificiels, certains agents infectieux⁵.

Chez l'homme, 29% des nouveaux cas de cancers seraient causés par le tabac, 8,5% par l'alcool, 5,7% par l'alimentation, 5,7% par certaines expositions professionnelles...

Chez la femme, le tabac, l'alcool, le surpoids et l'obésité causeraient respectivement 9,3%, 7,5% et 6,8% des nouveaux cas de cancers féminins.

Néanmoins, pour un certain nombre de cancers, les facteurs de risque relèvent encore du domaine de la recherche.

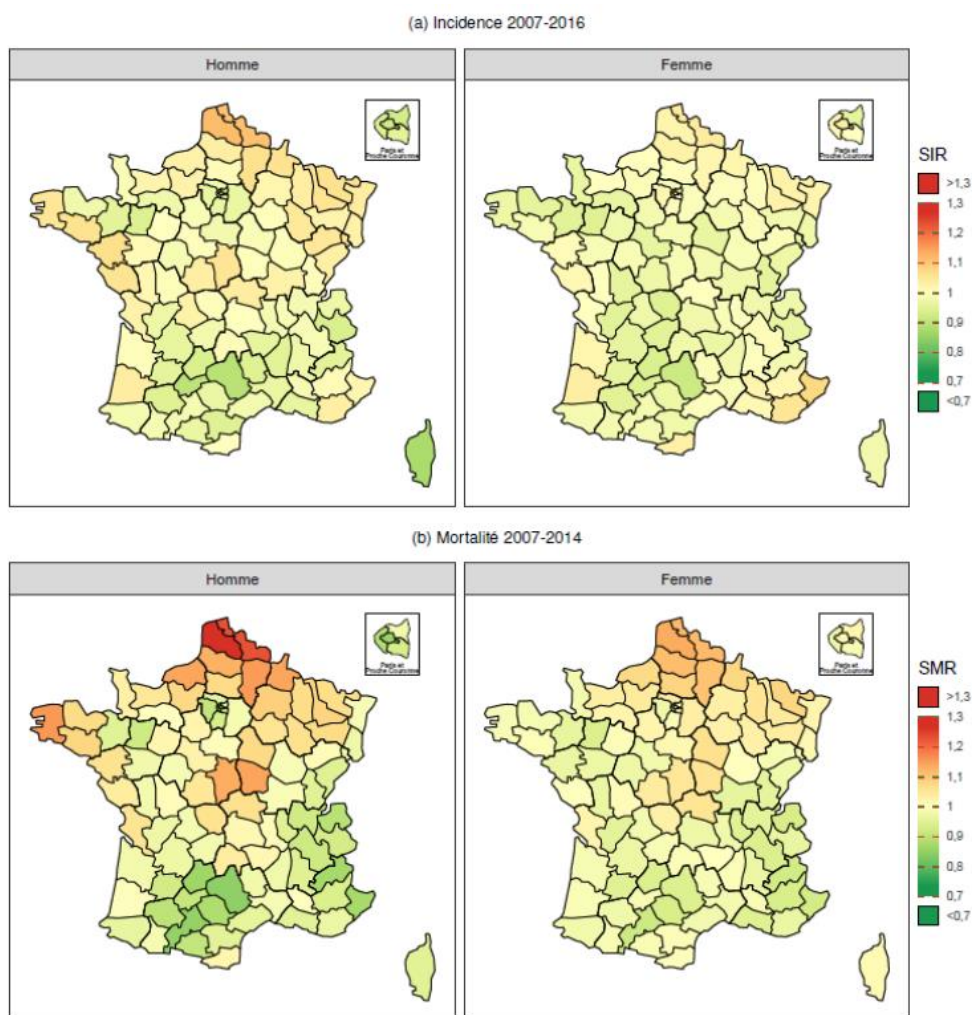
Par ailleurs, en France, il existe de nettes disparités régionales des cancers en termes d'incidence et de mortalité (figure 2).

En effet, les Hauts-de-France sont la région avec un nombre de cas et un taux de mortalité supérieurs à la moyenne nationale "pour les cancers de l'œsophage, de la lèvre-bouche-pharynx, du côlon-rectum chez les deux sexes, ainsi que de la prostate, du poumon, du foie et de la vessie chez l'homme et du sein chez la femme".

La région des Pays-de-la-Loire est la deuxième région métropolitaine la plus affectée par le cancer chez l'homme, suivie par la Bretagne.

D'un autre côté, la situation est plutôt favorable en Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes pour l'ensemble de la population (L'Auvergne-Rhône-Alpes enregistre une sous-mortalité par cancer de 4% par rapport au reste de la France), en Île de France pour les hommes, de même que pour la Corse et la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur.

Les données sont comparables à la moyenne nationale pour les autres régions à l'exception de la Normandie, dont les résultats sont moins bons. Par ailleurs, les territoires d'outre-mer sont largement moins touchés.

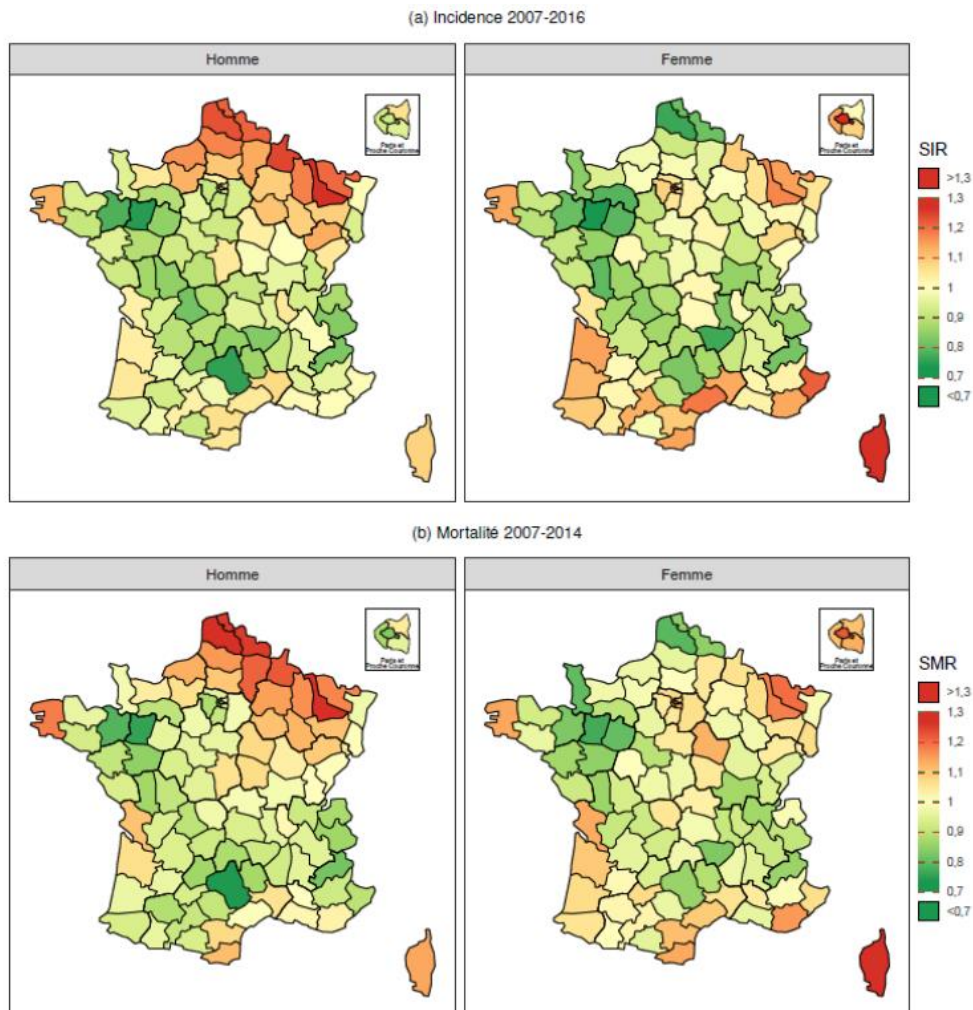


Source : Mathieu P, Lepoutre A, Cariou M, et al. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Île-de-France. Santé Publique France, 2019. Figure 24-1, p. 164
 Note : la référence est la France métropolitaine (SIR et SMR=1)

Figure 2 : Tous cancers : rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine

Il existe plusieurs explications à ces disparités. Premièrement, les comportements à risque comme l'exposition au tabac, à l'alcool, la surcharge pondérale diffèrent entre les régions Françaises. De plus, il existe une différence dans les pratiques diagnostiques d'une région à l'autre, avec des prises en charge parfois plus efficaces dans certaines d'entre elles.

Si on se focalise sur le cancer du poumon en France, on observe également une disparité en fonction des régions mais également des sexes (figure 3). C'est dans la région du nord que le taux d'incidence et de mortalité sont les plus hauts pour les hommes. Quant aux femmes, c'est la région Corse et Ile de France qui se distinguent des autres régions.



Source : Mathieu P, Lepoutre A, Cariou M, et al. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. *Île-de-France. Santé Publique France*, 2019. Figure 8-1, p. 66
 Note : la référence est la France métropolitaine (SIR et SMR=1)

Figure 3 : Poumon : rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine

4. Dépistage

Le dépistage se définit comme la détection d'un stade plus ou moins précoce du développement de la maladie chez des patients qui n'en présentent pas les symptômes⁶.

Cette détection précoce à travers de simples tests (examen radiologique, examen cytologique...) permet d'augmenter les chances de guérison.

Le dépistage peut être organisé : les autorités de santé invitent les personnes en fonction de certains critères (âge, sexe...) à réaliser un examen.

D'une autre manière le dépistage peut aussi être individuel ; il s'agira d'une décision conjointe avec le médecin.

En France, il existe des programmes nationaux de dépistage pour les cancers suivants : sein, colorectal et col de l'utérus.

Malgré les nombreux avantages qu'il présente, le dépistage n'est pas fiable à 100%. Il peut mettre en évidence des « faux positifs » c'est-à-dire des patients dépistés positifs à la maladie mais en réalité non porteur. Cela pourra entraîner alors la réalisation d'examens supplémentaires inutiles et une anxiété accrue chez ces patients.

Il peut aussi conclure à tort à l'absence d'affection : il s'agit des « faux négatifs ». Dans cette population le risque est donc un retard de diagnostic.

Ainsi, plus le test sera spécifique et sensible, plus ces deux types de populations seront évitables.

Par ailleurs, la pratique accrue du dépistage peut alors entraîner un « sur-diagnostic ». Des lésions qui seront classées cancéreuses et traitées comme telles mais qui auraient guéri spontanément en l'absence d'une détection. Cela avec traumatisme physique et psychologique chez les individus concernés.

5. Diagnostic

Le diagnostic de cancer ne pourra s'établir que si l'ensemble des examens cliniques, biologiques et d'imagerie est réalisé⁷.

Le diagnostic fait suite à un résultat positif à un test de dépistage ou bien devant la présence de symptômes évocateurs de la maladie.

L'examen clinique permet de diagnostiquer la présence de la tumeur et des éventuelles métastases mais aussi d'évaluer l'état physique du patient pour pouvoir définir les possibilités thérapeutiques.

Les examens biologiques tels que le bilan sanguin et urinaire permettent de mesurer les paramètres généraux de l'état de santé du patient mais aussi de doser d'éventuels marqueurs tumoraux. Ces marqueurs sont utiles au diagnostic mais aussi au suivi de la maladie.

Ce sont des molécules produites en excès par les cellules tumorales et qui passent dans la circulation sanguine et sont ensuite éliminées dans les urines. Elles peuvent alors être dosées et leur concentration peut souvent être corrélée au nombre de cellules cancéreuses.

Comme par exemple⁸ :

- La PSA dans le suivi du cancer de la prostate.
- L'alpha-foetoprotéine (AFP), la Bêta-HCG et la lactate déshydrogénase (LDH) dans diagnostic et suivi du cancer du testicule.
- L'ACE dans le suivi du cancer du côlon.
- Le CA125 dans le suivi du cancer de l'ovaire.

Malheureusement ces marqueurs pourront aussi être produits en excès lors de certaines maladies non cancéreuses comme le CA125, le PSA... Certains ne sont pas pathognomoniques et retrouvés en excès dans plusieurs types de cancers comme l'ACE.

L'imagerie médicale est un ensemble de techniques qui permet d'obtenir des images internes du corps humain. Elle confirmera la présence de la tumeur et apportera une description détaillée de celle-ci : taille, forme, localisation exacte, activité métabolique. Cette description affinée définira les traitements possibles à mettre en place et évaluera la pertinence d'une chirurgie.

- **La radiographie**, souvent accompagné de l'injection de produit de contraste, permet à l'aide de rayons X d'obtenir des images des organes en noir et blanc.
- **L'échographie** se fonde sur l'utilisation des ultrasons qui se réfléchissent sur les tissus. Un traitement informatique traduit le temps mis par ces ultrasons pour parcourir cette distance émetteur-tissus en images, permettant d'obtenir une représentation indirecte de la région.
- **Le scanner** utilise des rayons X. La source de rayons bouge autour du patient pour conduire à l'obtention d'une série de plusieurs clichés représentant la zone scannée en coupe, sur différentes épaisseurs. Les images obtenues sont plus précises qu'avec une radiographie classique. Le scanner est souvent utilisé secondairement à une technique d'imagerie plus « classique » pour détailler les anomalies initialement détectées.
- **L'IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique), expose les différentes parties du corps à un champ magnétique qui modifie l'état des atomes. Lorsqu'ils reviennent à leur état initial ces atomes restituent de l'énergie. Les niveaux d'énergie entre les organes sont différents et traduits en image par des degrés de noir et de blanc.
- **La scintigraphie** permet de visualiser le fonctionnement d'un organe. Elle se déroule en deux temps : un produit faiblement radioactif, appelé traceur, est injecté au patient. Il est choisi spécifiquement pour sa capacité à se fixer sur l'organe que l'on désire

observer. Ensuite, une caméra couplée à un ordinateur enregistre les rayonnements émis par le traceur. Une cartographie précise de l'organe à explorer est obtenue.

- **Le PET-scan ou TEP** (tomographie par émission de positrons) consiste à injecter du glucose marqué et analyser l'image par un scanner. La plupart des cellules cancéreuses sont identifiables par leur plus forte consommation en glucose que les cellules saines.

D'autre part, la biopsie est un examen incontournable lors d'un diagnostic de cancer. C'est la seule méthode qui permet de confirmer le diagnostic et de préciser la nature de la lésion. Elle consiste en pratique à prélever un échantillon de tissu en vue de l'étudier au microscope. L'analyse anatomo-pathologique est parfois complétée d'une caractérisation moléculaire de la tumeur qui visent à rechercher des marqueurs tumoraux à la surface des cellules et permet d'orienter le pronostic et/ou le traitement.

Ces différents examens de diagnostic seront complétés par un bilan d'extension pour évaluer le stade de la maladie selon la classification TNM et ainsi déterminer la stratégie thérapeutique. Cette classification prend en compte l'évolution locale et la taille (T) de la tumeur, son extension aux ganglions lymphatiques voisins (N = Node, ganglions en anglais ou nodules) et son éventuelle dissémination sous forme de métastases (M). Chacun de ces trois paramètres sera détailler par un chiffre de la façon suivante :

- T1 à T4 selon la sévérité de l'envahissement local.
- N0 à N4 selon le nombre de ganglions lymphatiques régionaux atteints.
- L'absence M0 ou la présence M1 de métastases.

Les tests moléculaires permettent d'identifier les éventuelles anomalies génétiques qui définiront la possibilité d'utiliser une thérapie ciblée. Actuellement, la plupart des thérapies ciblées disposent de biomarqueurs prédictifs conditionnant leur prescription.

B. Prise en charge du cancer

Après l'annonce du diagnostic, la prise en charge du cancer et les différents traitements s'articulent autour du parcours de soins⁹.

L'annonce de la maladie est la première étape de ce parcours. Née avec la mise en place du premier plan cancer et du constat de la méconnaissance des différentes étapes de prise en charge par les patients, elle permet d'encadrer ce moment difficile.

Ainsi, le dispositif d'annonce doit permettre au patient et à son entourage de bénéficier des meilleures conditions d'informations et d'écoute par les différents professionnels de santé. Les types de traitements et options thérapeutiques seront présentés selon leurs possibilités, le stade de la maladie et le pronostic. Ensuite, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) décidera de la p la plus adaptée. Cette stratégie sera proposée au patient sous forme d'un programme personnalisé de soin (PPS). Ce PPS précise les modalités, les objectifs, les bénéfices, les risques et les effets secondaires des traitements envisagés.

L'équipe soignante est composée d'un anatomo-pathologiste, d'un oncologue, d'un chirurgien, d'un radiologue, d'un pharmacien et d'une équipe paramédicale.

S'il le souhaite, le patient pourra faire appel aussi à un psychologue, un nutritionniste, une assistante sociale...

1. Chirurgie

Historiquement, la chirurgie a été la première arme thérapeutique de lutte contre le cancer et elle continue de guérir encore 80% des cancers¹⁰. Toutefois, cette guérison se base maintenant sur l'association de la chirurgie à d'autres formes thérapeutiques. C'est une discipline multidisciplinaire qui n'a alors de place qu'au sein d'une stratégie globale, prédéfinie en RCP.

Il existe différents types de chirurgie :

- La chirurgie de diagnostic
- La chirurgie curative
- La chirurgie des rechutes locorégionales
- La chirurgie de réduction tumorale et des métastases
- La chirurgie palliative
- La chirurgie des complications et des séquelles
- La chirurgie prophylactique
- La chirurgie de reconstruction et plastique

La chirurgie de diagnostic est de plus en plus rare face à son coût élevé. Elle est aussi dépassée par les examens radiologiques et interventionnels de type micro biopsie. Malgré cela, des indications demeurent telles que la carcinose péritonéale et lors de discordance entre la radiologie et anatomopathologie.

La chirurgie curative a pour but de réséquer la tumeur de manière complète sans effraction tumorale. Cette résection sera ensuite classée :

- **R0** : exérèse complète de la tumeur avec une marge supérieure à 1 mm (avis de l'anatomopathologiste).
- **R1** : exérèse apparemment complète mais avec une marge infra-millimétrique (avis de l'anatomopathologiste).
- **R2** : exérèse incomplète avec un résidu tumoral macroscopique laissé en place (honnêteté du chirurgien).

Cette classification déterminera la suite de la prise en charge thérapeutique lors de la RCP.

La chirurgie curative locorégionale consiste en l'exérèse dans un même temps opératoire des ganglions péri-tumoraux aussi appelés sentinelles lors d'un envahissement suspecté ou confirmé (comme par exemple le « curage axillaire »).

La chirurgie de réduction tumorale et des métastases ne s'exerce qu'aux prérequis suivants :

- Être certain de l'affection maligne et de son évolution.
- Une approche multidisciplinaire.
- La possibilité d'exérèse de la tumeur.
- Un état général du patient satisfaisant pour supporter l'opération.

La chirurgie palliative se réalise quant à elle selon deux situations :

- En urgence, devant des complications chez un patient considéré au stade palliatif de sa maladie.
- De manière programmée dans le but d'éviter des complications (métastases osseuses et risque de fracture) ou dans le but d'améliorer la qualité de vie (fistule recto vaginale par exemple).

La chirurgie prophylactique pourra par exemple être proposée chez les patients porteurs de mutations génétiques ou antécédents familiaux à certains types de cancer (sein, colorectal...).

Enfin, la chirurgie de reconstruction est cruciale pour des raisons esthétiques/psychologiques mais aussi locales de protection de structures nobles : os, articulations...

2. Radiothérapie et Curiethérapie

En radiothérapie, 1 patient sur 2 est atteint d'un cancer. Selon l'institut national du cancer¹¹, elle concerne 196 000 patients par an et ce chiffre ne cesse d'augmenter (+12% depuis 2012). 4 150 000 séances par an sont effectuées dans 172 centres avec une hausse de 6% depuis 2012.

Le nombre d'appareil de traitements par radiothérapie continue d'augmenter (+ 250% depuis 2012) ainsi que leur innovation avec des appareils de type Cyberknife[®].

Le système CyberKnife^{®12} est une solution de radiothérapie stéréotaxique appliquée au corps entier (SBRT, pour « Stereotactic Body Radiotherapy ») permettant l'administration de doses élevées de rayons avec une précision infra millimétrique.

La radiothérapie comme traitement curatif du cancer peut être exclusive, adjuvante à d'autres méthodes thérapeutiques ou bien néo-adjuvante (c'est-à-dire en amont d'une autre technique thérapeutique).

Son mécanisme repose sur des effets directs par rupture d'une liaison chimique et indirects par l'action des radicaux libres formés par la radiolyse de l'eau.

La dose de radiation (en gray) se calcule selon l'OER (Oxygen Enhancement Ratio = facteur d'amplification de l'oxygène) qui est le rapport de dose permettant d'obtenir la mort cellulaire en fonction de la concentration en oxygène.

Il existe plusieurs types de radiothérapies externes :

- **La radiothérapie conventionnelle (2D)**
- **La radiothérapie conformationnelle (3D)**
- **La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (3D et modulation adaptant la distribution de dose)**
- **La radiothérapie guidée par l'image (IGRT)**
- **La radiothérapie stéréotaxique** : avec une précision millimétrique, elle converge de multiples « mini-vaisseaux » de photons de hautes énergies (rayons X) et de petites dimensions vers un foyer unique. Elle prend aussi en compte le mouvement des organes.

Certains parleront de l'effet abscopal de cette radiothérapie qui n'est autre que l'effet constaté de la disparition des lésions à distance du site irradié ; cela relié à l'augmentation de l'efficacité des immunothérapies après radiothérapie.

Enfin, la curiethérapie consiste en l'implantation permanente ou transitoire, au contact ou dans la tumeur, de matériel radioactif. L'objectif étant la préservation maximale des organes voisins. En revanche, elle nécessite une hospitalisation en secteur protégé pendant 3 à 5 jours.

3. Chimiothérapie

Arrivée au XX^{ème} siècle, la chimiothérapie consiste à administrer un ou plusieurs médicaments circulants dans le sang dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses¹³.

Certaines sont administrées par voie orale, intramusculaire ou sous-cutanée mais la majorité utilise la voie intraveineuse.

Elle agit en interférant avec les mécanismes de division et de multiplication cellulaire via l'ADN, l'ARN ou des enzymes, pour induire la mort cellulaire ou apoptose.

Il existe 4 grandes classes de molécules chimio thérapeutiques :

- **Les inhibiteurs de topo-isomérase.** Ils perturbent le fonctionnement des enzymes essentielles à la réplication du matériel génétique des cellules avant division. Les principales molécules sont : la doxorubicine, l'étoposide, l'adriablastine...
- **Les poisons du fuseau** qui bloquent la formation de la structure qui permet aux chromosomes de se séparer lors de la division cellulaire. Parmi ces molécules : vinblastine, vincristine, docétaxel, paclitaxel...
- **Les alkylants et sels de platine** qui entravent les processus de réplication et de transcription de l'ADN. La cyclophosphamide, le melphalan, la cisplatine, l'oxaliplatine appartiennent à cette famille.
- **Les anti-métabolites** inhibent la synthèse des acides nucléiques constituant de l'ADN et indispensables dans les premières étapes de la division cellulaire. Le méthotrexate, le 5-fluorouracile en sont des représentants.

Ses mécanismes d'action expliquent la majorité des effets secondaires notamment sur les cellules saines qui se multiplient activement : moelle osseuse, phanères...

Ainsi, les plus courants seront : l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, les troubles digestifs, les nausées, les vomissements, l'alopecie...

Elle est utilisée seule ou en association à d'autres approches thérapeutiques telles que la radiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie...

Les protocoles de chimiothérapie sont déterminés en fonction des caractéristiques du patient et de son cancer. Le traitement se déroule à l'hôpital le plus souvent sous forme de cycle alternant phases d'administration : les cures et phases de pause.

Le choix des molécules dépend donc du type de cancer et du stade d'évolution, de la localisation de la tumeur, de l'âge et de l'état de santé général du patient, de ses antécédents médicaux...

La chimiothérapie peut être¹⁴ :

- **Néoadjuvante** : soit avant la chirurgie. Son but est de diminuer la taille de la tumeur et ainsi le risque de récurrence.
- **Adjuvante** : soit après la chirurgie. Son but est d'éliminer le risque de récurrence.
- **Métastatique** : quand les cellules cancéreuses se sont déjà propagées dans l'organisme.
- **Exclusive** : comme unique traitement.
- **Radiochimiothérapie** : lorsqu'elle est associée à la radiothérapie.

4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à bloquer la production ou l'action des hormones naturelles et ainsi le développement des cellules cancéreuses qui en dépendent¹⁵. En effet, certaines tumeurs sont stimulées par des hormones qui se fixent sur des récepteurs à leurs surfaces. Une fois activés, ces récepteurs déclenchent des réactions en cascade à l'intérieur des cellules (figure 4). Dans ce sens, on peut bloquer soit la production de l'hormone soit la fixation sur son récepteur ou bien les deux. Elle n'a donc pas d'effet apoptotique à proprement parler. Les cancers dont la croissance dépend de ces hormones sont qualifiés d'hormonosensibles.

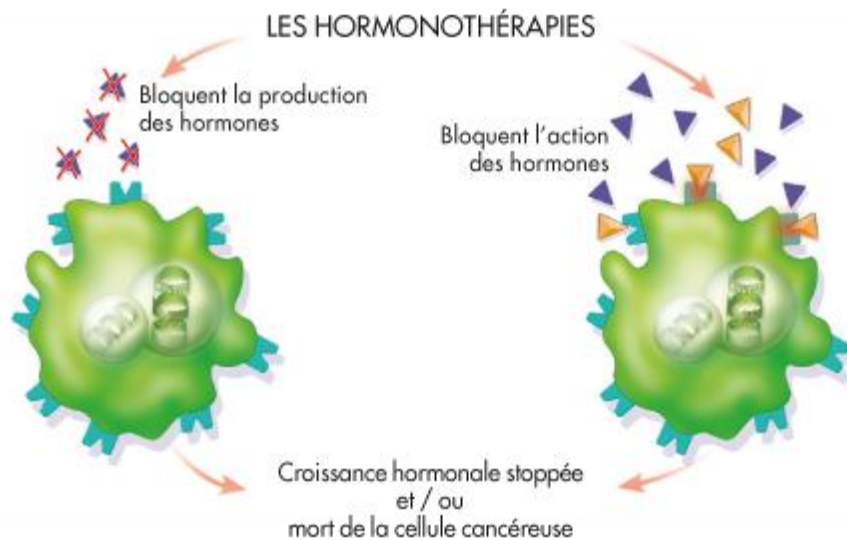


Figure 4 : Mécanisme simplifié des hormonothérapies¹⁶

Elle a une importance particulière dans certains types de cancer comme le sein et la prostate. On distingue les hormonothérapies médicamenteuses des hormonothérapies non médicamenteuses : chirurgicales et radiothérapeutiques.

Les différentes familles thérapeutiques sont :

- **Les anti-estrogènes** : comme par exemple le tamoxifène qui agissent sur les récepteurs.
- **Les anti-aromatases** qui bloquent la production d'œstrogène chez la femme ménopausée.
- **Les analogues de la LH-RH** qui inhibent la production d'hormones par les ovaires des femmes non ménopausées.
- **Les anti-androgènes** qui miment la testostérone et se fixent sur son récepteur.

La durée est souvent longue (environ 5 ans).

Elle permet, après une étape de chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie ; de diminuer le risque de récurrence et la mortalité liée à ce type de cancer. Il s'agira alors d'une hormonothérapie adjuvante. Elle peut aussi être utilisée en néoadjuvant pour les tumeurs d'emblée inopérables ou dans certains stades métastatiques.

Les effets secondaires s'apparentent aux troubles de la ménopause : bouffées de chaleur, douleurs articulaires, sécheresses de la peau et des muqueuses, prise de poids, trouble de l'humeur...

5. Thérapies ciblées et Immunothérapie

Notre système immunitaire a la capacité de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Or, parfois, celles-ci développent des stratégies visant à empêcher les cellules de l'immunité de les identifier et de les combattre¹⁷. On parle alors d'échappement tumoral.

Elles agissent de deux façons distinctes : soit elle se transforment pour « ressembler » aux cellules saines de l'organisme et ainsi elles peuvent continuer à se multiplier sans être détectées ; soit elles bloquent directement l'activité des cellules immunitaires.

L'immunothérapie a pour objectif d'annihiler cet échappement tumoral et de restituer au système immunitaire ses fonctions de destruction des cellules malignes de l'organisme.

Elle se base ainsi sur des médicaments qui vont renforcer ou activer la réponse immunitaire dans l'environnement tumoral. Or, cette réponse doit être équilibrée. En effet, si elle est trop faible, le risque est l'inefficacité de la destruction complète des cellules tumorales. Si elle est trop forte, le risque est la destruction des cellules saines.

Pour protéger l'organisme et palier à ce risque de réponse excessive du système immunitaire, les cellules immunitaires possèdent à leur surface des « points de contrôle » (*checkpoints*) qui agissent alors comme des freins.

Parfois, les cellules cancéreuses utilisent ce mécanisme pour tromper le système immunitaire en se fixant sur ces points de contrôle.

Des médicaments ont donc été développés pour lever ce frein du système immunitaire exercé par les cellules tumorales, ils se nomment : inhibiteurs de points de contrôle ou en termes anglophones *checkpoints inhibitor*. Ils bloquent la liaison entre la cellule cancéreuse et le point de contrôle. Cela permet ainsi de réactiver le fonctionnement ces cellules immunitaires et in fine de détruire les cellules tumorales.

Ces inhibiteurs de *checkpoints* sont le plus souvent administrés par voie intraveineuse avec des posologies fractionnées dans le temps. Les principaux effets indésirables de ces traitements sont essentiellement dus à une réponse excessive immunitaire conduisant à une inflammation de certains organes et tissus majoritairement de la peau et du système gastro-intestinal.

Les inhibiteurs des points de contrôle ne sont pas les seules immunothérapies anticancéreuses. En effet, il existe également des vaccins préventifs car certains virus (HPV par exemple) sont à l'origine de certains types de cancers.

Les vaccins thérapeutiques curatifs eux ne sont qu'à l'étape d'études cliniques.

La thérapie par cellules CAR-T est aussi une thérapie immunologique. Elle consiste à prélever les cellules immunitaires spécifiques du patient atteint (lymphocytes T) et à les modifier génétiquement en ajoutant à leur surface une molécule (récepteur antigénique chimérique, ou CAR, de l'anglais *chimeric antigen receptor*) qui leur permet d'identifier plus facilement les cellules cancéreuses. Ces cellules ainsi modifiées (CAR-T) sont multipliées puis réinjectées au patient. Cette thérapie complexe et coûteuse est réservée à certaines formes spécifiques de lymphome ou leucémie.

Certaines substances de signalisation produites par l'organisme permettent de stimuler ou freiner l'activité du système immunitaire : ce sont les cytokines.

Certaines cytokines, comme les interférons et les interleukines, peuvent également être utilisées dans le traitement du cancer. Leurs actions ne sont pas spécifiques et ne ciblent pas les cellules cancéreuses particulièrement. Elles pourront bloquer la division des cellules cancéreuses ou activer certaines cellules immunitaires. Néanmoins, leur emploi tend à diminuer.

Les thérapies ciblées interviennent de manière spécifique sur certains processus cellulaires tumoraux au sein ou en surface de celles-ci. Ainsi, elles vont bloquer la croissance ou ralentir le métabolisme de la tumeur. Par ailleurs, elles ne sont efficaces que si les cellules tumorales possèdent les marqueurs/cibles qu'elles visent précisément. Ces points d'attaque sont : des récepteurs (molécules de surface), les voies de signalisation interne à la tumeur ou bien les substances messagères de signaux entre cellules.

Ces thérapies peuvent compléter les autres types de traitement tel que la chimiothérapie.

D'autre part, le contrôle de leurs effets indésirables reste un défi important.

C. Activités et dépenses de santé liées au cancer en France

L'oncologie représente 25% de l'activité hospitalière globale¹⁸. 1,2 millions de patients en France ont été hospitalisés en lien avec le diagnostic, le traitement ou le suivi d'un cancer en 2017, soit une augmentation de 10% par rapport à 2012. Il s'agit de 7,3 millions de séances et de séjours par an.

La chimiothérapie représente 2 709 710 séances et 256 980 séjours de chimiothérapies réalisés en une seule année soit 40,8% de l'activité de cancérologie imputée rien qu'à la chimiothérapie. D'un point de vue économique, elle représente 6 milliards d'euros de dépenses hospitalières hors liste en sus et 2 milliards d'euros de dépenses relatives aux molécules anticancéreuses facturées en sus des prestations d'hospitalisation de court séjour. En effet, les anticancéreux représentent 56,4% du coût total des molécules onéreuses remboursées en sus des GHS dans le secteur public et 85,5% dans le secteur privé. Plus précisément, ce sont les thérapies ciblées et les immunothérapies inscrites sur la liste en sus qui représentent 78,1% des dépenses pour les anticancéreux dans le secteur public et 82,6% dans le secteur privé. Rien qu'entre l'année 2016 et 2017 une augmentation de 400 millions d'euros de dépenses n'a été due qu'à la seule inscription des anti-PD1 sur la liste en sus (figure 5).

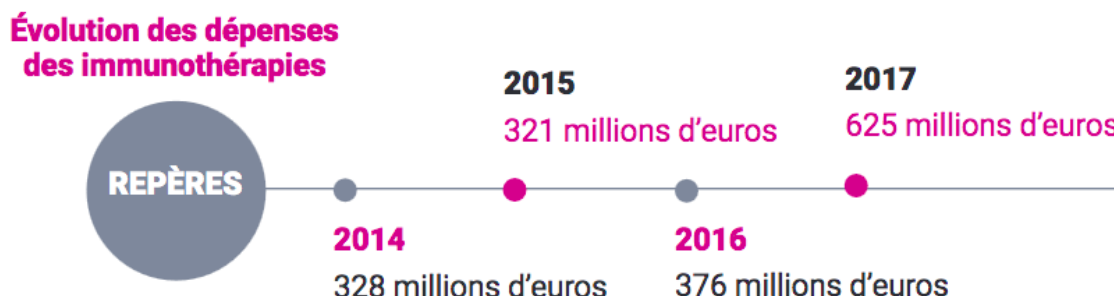


Figure 5 : Évolution des dépenses des immunothérapie en France (INCa)¹⁸

Par ailleurs, les anticancéreux représentent 20% du montant total remboursé en rétrocession. L'assurance maladie a remboursé près de 19 milliards d'euros pour l'ensemble des médicaments délivrés en officine en 2017 dont 1,86 milliards concernaient les médicaments anticancéreux et ces chiffres ne cessent d'augmenter.

Pour conclure, c'est plus de 180 millions d'euros qui ont été alloués à la recherche contre le cancer en 2017.

II. L'immunothérapie en oncologie : focus sur le Pembrolizumab

A. Histoire de l'immunothérapie

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie connaît un essor non contestable dans le domaine de l'oncologie¹⁹. Grâce à ce nouveau type de thérapie, certains cancers ont vu leur pronostic changer radicalement.

C'est à la fin du XIX^{ème} siècle que l'importance d'une immunité dans la réponse anti tumorale a suscité de nombreux espoirs. Les origines de l'immunothérapie remontent à 1893, avec les observations de William B. Coley qui montra alors que l'injection de bactéries dans une tumeur pouvait induire sa régression^{20,21}. Ce mécanisme ne s'expliquera que plusieurs décennies plus tard. En effet, l'injection de toxines bactériennes va induire la production de cytokines par les cellules immunitaires, plus précisément le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) provoquant la nécrose tumorale.

Parallèlement à cette nouvelle découverte, le concept de « surveillance immunitaire » est apparu. Il est traduit par la capacité du système immunitaire à reconnaître les cellules des tumeurs naissantes comme du « non-soi » et à les éliminer avant qu'elles ne se développent. Cette théorie a été renforcée par les expériences de Schreiber *et al.* qui ont démontré d'une part que des souris immuno-déficientes développaient spontanément des cancers et, d'autre part, que les tumeurs développées chez des souris immunocompétentes mettaient en place des mécanismes d'échappement au système immunitaire²². Ces expériences ont amené Schreiber à formuler la théorie des « 3E » sur l'immunité anti-tumorale (Élimination, Équilibre, Échappement)^{23,24}.

Il est alors admis que les cellules tumorales utilisent à leur profit les voies physiologiques d'inhibition du système immunitaire via les points de contrôle immunitaire.

C'est dans les années 1990 avec la découverte par James Allison du rôle inhibiteur de la réponse T anti-tumorale de CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*) (molécule découverte par P. Golstein), puis de la voie PD-1/PD-L1 (*programmed cell death-1* et son ligand, *programmed cell death-ligand 1*) par Tasuku Honjo que le monde de la cancérologie est révolutionné. C'est d'ailleurs la découverte de ces voies de signalisation qui a permis à ces deux scientifiques d'obtenir le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2018.

Par la suite, des anticorps anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-CTLA-4, anti-LAG-3, anti-TIGIT et anti-NKG2A ont été développés et leur mécanisme d'action permet de lever l'inhibition du système immunitaire. Les anti-PD-1, anti-PDL-1 et anti-CTLA-4 sont maintenant largement utilisés et

dans de nombreuses indications (tableau 1). Certains autres anticorps comme les anti-TIGIT et anti-NKG2A sont encore à l'essai mais montrent des résultats encourageants.

Tableau 1 : Molécules inhibitrices des points de contrôle immunitaires et leurs cibles

<u>Molécules :</u>	<u>Cible :</u>
Nivolumab (Opdivo®)	PD-1
Pembrolizumab (Keytruda®)	PD-1
Cémipilimab (Libtayo®)	PD-1
Atézolizumab (Técentriq®)	PD-L1
Durvalumab (Imfinzi®)	PD-L1
Avélumab (Bavencio®)	PD-L1
Ipilimumab (Yervoy®)	CTLA-4
Trémélimumab (Imjudo®)	CTLA-4
Quavonlimab (MK-1308)	CTLA-4
Relatlimab (Opdualag®)	LAG-3
Vibostolimab (MK-7684)	TIGIT
Ociperlimab (BGB-A1217)	TIGIT
Monalizumab (IPH2201)	NKG2A

CTLA-4 : (*cytolytic T-lymphocyte-associated protein 4*)

PD-(L)1 : (*programmed cell death (Ligand) 1*) sont trois récepteurs ayant des implications majeures dans le contrôle de la balance activation/inhibition de la réponse immunitaire, en particulier dans le contrôle de l'activation des lymphocytes T (LT)²⁵.

LAG-3 : *lymphocyte-activation gene-3*

TIGIT : (*cellules T avec immunoglobuline et domaine ITIM*) est un récepteur exprimé par les cellules T régulatrices (Tregs), les lymphocytes T activés mais également les cellules NK.

NKAG2A : récepteur qui reconnaît une protéine surexprimée à la surface de nombreuses tumeurs solides ou hématologiques, HLA-E

B. *Le pembrolizumab : RCP*

1. **Présentation**

Le nom commercial du pembrolizumab est le KEYTRUDA^{®26}.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

2. **Forme pharmaceutique**

Il se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion à la concentration de 25mg/mL. Un flacon de 4mL contient donc 100mg de pembrolizumab.

C'est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH oscillant entre 5,2 et 5,8.

3. **Propriétés pharmacologiques pharmacodynamiques**

Le pembrolizumab appartient à la classe pharmacothérapeutique des agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1).

Code ATC : L01FF02

a) *Mécanisme d'action*

KEYTRUDA[®] est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2 (figure 6).

Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T.

KEYTRUDA[®] potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage de la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

L'exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab)

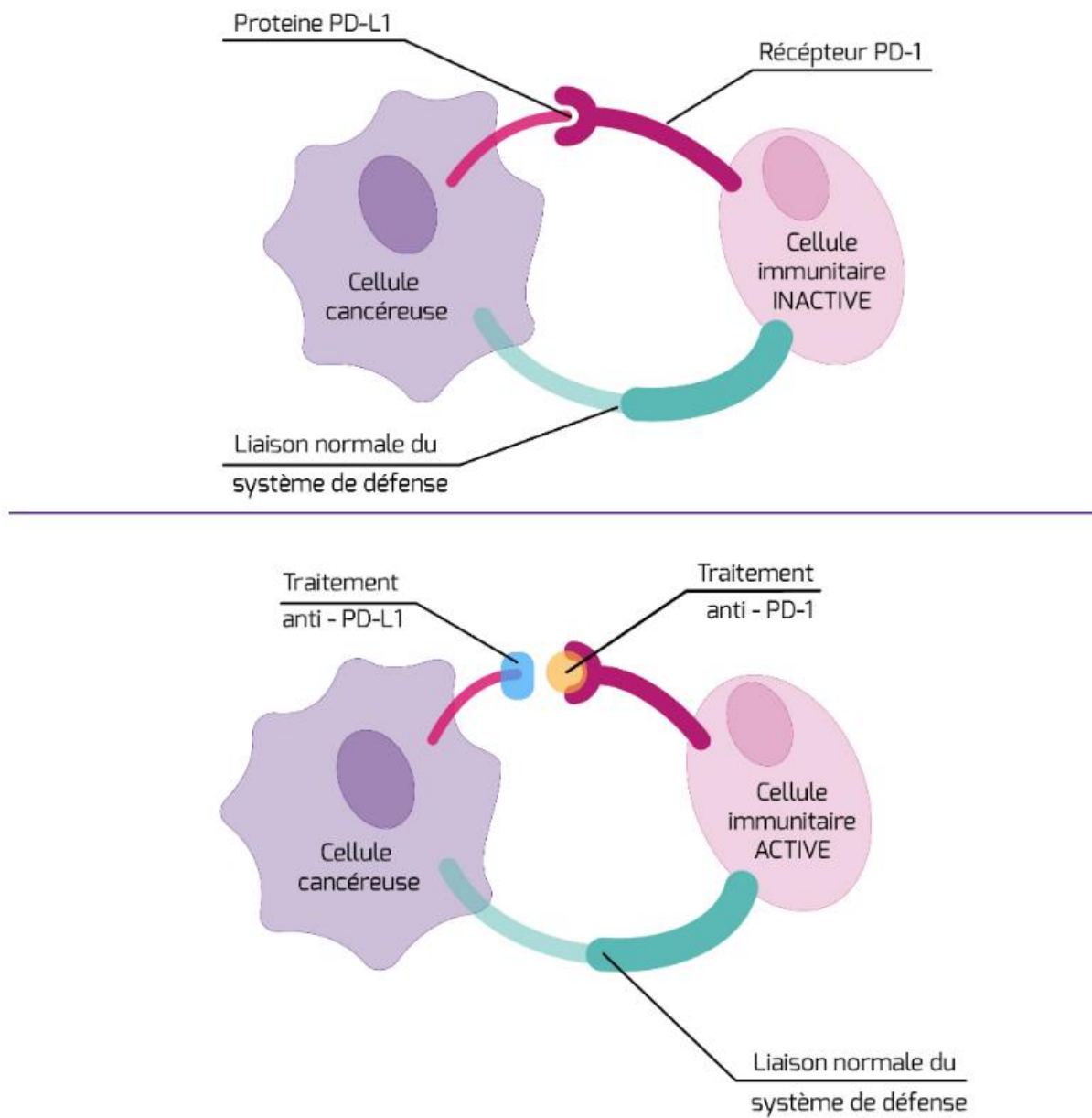


Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1²⁷

4. Indications thérapeutiques (AMM)

Mélanome

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

KEYTRUDA[®], en association à une chimiothérapie pémétréxed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

KEYTRUDA[®], en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

Lymphome de Hodgkin classique

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.

Carcinome urothélial

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 .

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA[®], en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

KEYTRUDA[®], en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariement de l'ADN (dMMR)

Cancer colorectal

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :

- Traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;
- Traitement d'un cancer colorectal non résecable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.

Cancers non-colorectaux

KEYTRUDA[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

- Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.
- Cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résecable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

Cancer de l'œsophage

KEYTRUDA[®], en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.

Cancer du sein triple négatif

KEYTRUDA[®], en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

KEYTRUDA[®], en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

Cancer de l'endomètre

KEYTRUDA[®], en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Cancer du col de l'utérus

KEYTRUDA[®], en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

5. Posologie

La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

La dose recommandée de KEYTRUDA® en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc (Lymphome Hodgkinien classique) ou chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

6. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sous pembrolizumab sont : la fatigue (33%), le prurit (25%), le rash (25%), la diarrhée (15%), l'arthralgie (13%) et la nausée (12%).

Les autres effets indésirables rapportés sous pembrolizumab sont majoritairement d'origine immunologique comme :

- La pneumopathie inflammatoire
- Colite
- Hépatite
- Néphrite
- Endocrinopathies : insuffisance surrénalienne, hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie ont pu être observés.
- Cutanés tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET).

D'autres effets indésirables tels que l'uvéite, l'arthrite, la myosite, la myocardite, la pancréatite, le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome myasthénique, l'anémie hémolytique, la sarcoïdose, l'encéphalite, la myélite, la vascularite, la cholangite sclérosante, la gastrite, la cystite non infectieuse et l'hypoparathyroïdie ont aussi été décrits.

La prise en charge de ces effets indésirables peut se diviser en trois étapes : la détection des symptômes, la gradation des symptômes et le traitement selon les algorithmes à disposition.

Afin de décrire précisément les symptômes et leur sévérité, l'utilisation du système de gradation CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) est fréquente en oncologie. Cet outil évalue la sévérité sur une échelle de 1 à 5.

Ainsi, la plupart sont de grade 1 et 2 mais aussi réversibles.

Ils sont pris en charge soit par interruption du traitement, soit par l'administration de corticoïdes et/ou des soins de support. Cette décision sera basée sur le grade de l'effet indésirable selon le tableau suivant :

Tableau 2 : Sévérité des effets indésirables et conséquences sur l'immunothérapie

Grade	Sévérité	Prise en charge de l'effet secondaire	Conséquence sur l'immunothérapie
1	Asymptomatique ou symptômes légers	Traitement symptomatique et/ou surveillance	Poursuite de l'immunothérapie
2	Modéré, interférant avec les AVQ	Traitement minimal, local ou non invasif	Mise en suspens de l'immunothérapie, jusqu'au retour grade 1
3	Sévère ou médicalement significatif, sans mise en danger du pronostic vital, interfère avec les AVQ	Hospitalisation pour traitement intraveineux	Arrêt de l'immunothérapie, reprise possible dans des situations particulières
4	Pronostic vital engagé	Prise en charge immédiate intrahospitalière pour traitement intraveineux	Arrêt définitif du traitement
5	Décès		

* *Grade des effets indésirables évalués selon le système CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event). A(I)VQ : activités (instrumentales) de la vie quotidienne.*

Ainsi, selon la sévérité et le type des effets indésirables, le traitement par pembrolizumab doit être suspendu en cas d'événements de Grade 2 ou de Grade 3 et des corticoïdes administrés.

De manière générale, pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA® si l'effet indésirable est amélioré jusqu'au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

En cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable d'origine immunologique de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement.

Par ailleurs, le traitement par pembrolizumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par pembrolizumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

D'autres effets indésirables non immunologiques, telle que la réaction à la perfusion, existent.

Les effets indésirables du pembrolizumab doivent être également évalués selon s'il est utilisé en monothérapie ou en association à d'autres molécules thérapeutiques telles que les chimiothérapies ou les inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans ce cas il faudra se rapporter aux RCP de ces autres molécules.

7. Interactions médicamenteuses

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le pembrolizumab. Le pembrolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par pembrolizumab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du pembrolizumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du pembrolizumab pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique. Les corticostéroïdes peuvent aussi être utilisés en prémédication quand le pembrolizumab est utilisé en association à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique et/ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

8. Données pharmacocinétiques

a) *Absorption*

Administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est immédiate et complète.

b) *Distribution*

La distribution extravasculaire est limitée, dans ce sens, le volume de distribution à l'état d'équilibre du pembrolizumab est faible (6,0 L avec un coefficient de variation de 20%). Le pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière spécifique. Ce qui est le cas pour la majorité des anticorps.

c) *Biotransformation*

Le pembrolizumab est catabolisé par des voies non spécifiques, son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

d) *Élimination*

Après atteinte de l'état d'équilibre, la clairance du pembrolizumab diminue. Cette baisse avec le temps n'est pas cliniquement significative. La demi-vie terminale moyenne est de 22 jours à l'état d'équilibre.

9. Coût

Le coût d'un flacon est de 2 592,60€. Il est commercialisé par le laboratoire MSD.

C. Place du Pembrolizumab, des inhibiteurs de point de contrôle et autres immunothérapies en oncologie thoracique et autres tumeurs solides (mélanome, tête et cou, urothélial, et rénal notamment) : détails de quelques essais cliniques

1. L'immunothérapie en oncologie thoracique

Généralités

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent en France mais surtout le plus meurtrier¹⁹. Ce mauvais pronostic est majoritairement lié à un diagnostic tardif (stade localement avancé ou métastatique) ne permettant pas un traitement curatif. Le cancer bronchique, représentant 95% des cancers pulmonaires, regroupe un ensemble de pathologies variées dont la prise en charge et le pronostic sont différents. Le plus répandu est le carcinome pulmonaire (ou bronchique) non à petites cellules (CBNPC) (78%) où l'on distingue trois sous types histologiques différents : les CBNPC épidermoïdes, les adénocarcinomes (majoritaires) et les carcinomes à grande cellules. Les carcinomes pulmonaires à petites cellules (CPC) sont plus rares et souvent de mauvais pronostic.

Le standard thérapeutique d'un patient porteur d'un CBNPC localement avancé ou métastatique était encore jusqu'à très récemment basé sur une chimiothérapie combinant sel de platine et un agent cytotoxique de troisième génération (pémétréxed, docétaxel...). Dans certains cas, pour les carcinomes non épidermoïdes, elle sera complétée par des anticorps anti-VEGF (tel que par exemple le bévacizumab). Malgré ces associations, l'efficacité reste modeste.

C'est dans les années 2000 que la découverte des altérations génétiques au sein des cellules tumorales a permis le développement d'une nouvelle classe thérapeutiques : les thérapies ciblées. Ces thérapies spécifiques ne ciblent qu'un faible nombre d'altérations moléculaires et ne concernent malheureusement qu'un nombre restreint de patient.

En revanche, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont permis d'élargir les options thérapeutiques et pourront être utilisés pour la majorité des CPNPC²⁸.

CPNPC métastatiques : l'immunothérapie en monothérapie

Depuis 2015, le nivolumab (anticorps anti-PD-1) est autorisé en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC métastatique épidermoïde ou non, quel que soit le taux d'expression tumorale de PD-L1 après échec d'un traitement de première ligne^{29,30}. Ces articles montrent en effet que face à la chimiothérapie standard par docétaxel, le taux de réponse au traitement est plus élevé avec le nivolumab dans ces deux indications. Par ailleurs, la survie globale médiane a été allongée de 3 mois pour la population nivolumab versus chimiothérapie. Ce bénéfice est d'autant plus marqué dans la population CPNPC non épidermoïde avec un haut niveau d'expression tumorale PD-L1 (+ 19,9 mois) ainsi qu'une diminution du risque de décès de 60%. À long terme 15% des patients traités par nivolumab sont toujours en vie à 4 ans de traitement contre 5% des patients traités par docétaxel²⁹.

Une autre immunothérapie, l'atézolizumab (anticorps anti PD-L1), est autorisée en France en deuxième ligne également ou plus de traitement chez les patients qui sont porteurs d'un CPNPC épidermoïde ou non, quel que soit le niveau d'expression du marqueur PD-L1.

Selon les données de l'étude OAK³¹, la survie globale médiane est plus élevée chez les patients traités par atézolizumab (15,7 mois) que ceux traités par chimiothérapie standard (10,3 mois). Même si le taux de réponse est similaire dans les deux groupes (15%), la durée médiane de réponse sous atézolizumab est plus longue (16,3 mois) que sous chimiothérapie standard (6,2 mois).

Une troisième immunothérapie, le pembrolizumab (anticorps anti PD-1), peut être aussi utilisée en monothérapie :

- Soit après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie à base de sel de platine, chez les patients porteurs d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, si le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est supérieur ou égal à 1 %. C'est l'étude Keynote-010³² qui la première compara l'utilisation du pembrolizumab versus docétaxel et qui montra un bénéfice significatif sur la survie globale de l'immunothérapie d'environ 2 mois. De plus, ce bénéfice est majoré si les cellules tumorales expriment fortement PD-L1 (si > 50% la survie globale passe de 8,2 mois pour la population traitée par docétaxel contre 14,9 mois sous pembrolizumab).

- Soit en première ligne²⁶ chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique, quel que soit le type histologique, non éligibles à un traitement par thérapie ciblée, à la condition que 50 % ou plus des cellules tumorales expriment le marqueur PD-L1, ce qui représente environ 25 à 30 % des patients. Dans l'essai Keynote-024, le pembrolizumab a montré une supériorité en terme de survie globale (30 mois contre 14 mois dans le bras contrôle « chimiothérapie à base de sel e platine », avec une réponse prolongée chez environ 30% des patients sous pembrolizumab et également plus élevée par rapport au bras chimiothérapie (45% vs 28%)³³.

D'autre part, l'essai keynote-042 a comparé le pembrolizumab à la chimiothérapie classique chez les patients dont le taux d'expression tumorale de PD-L1 était plus faible (supérieur ou égal à 1%). Les résultats de l'étude Keynote-024 ont pu être retrouvés dans la population exprimant à plus de 50% PD-L1 avec un bénéfice de l'immunothérapie. En revanche, chez les patients qui présentent un taux d'expression tumorale de PD-L1 compris entre 1% et 50%, aucun bénéfice de l'immunothérapie n'a pu être observé en termes de survie globale (13,4 mois vs 12,1 mois) ou même de survie sans progression.

Ainsi, si l'intérêt de l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie a pu être statistiquement démontré chez les patients porteurs d'un CPNPC métastatique avec un marqueurs PD-L1 supérieur ou égal à 50%, cette utilisation reste discutable pour les patients présentant une expression plus faible du taux de PD-L1. D'ailleurs, en pratique, pour ces derniers, l'association immunothérapie/chimiothérapie reste majoritairement utilisée.

CPNPC métastatiques : l'immunothérapie en association à la chimiothérapie

L'intérêt d'associer les immunothérapies de type inhibiteurs de point de contrôle immunitaire à une chimiothérapie réside dans la capacité de certains agents cytotoxiques à créer et améliorer une réponse immunitaire de part une mort cellulaire « immunogène ». Cette association permettrait à la fois d'augmenter le taux de réponse et de limiter les échecs thérapeutiques et le phénomène d'hyper progression des immunothérapies utilisées seules.

Quel que soit le taux d'expression tumoral de PD-L1, la combinaison pembrolizumab-chimiothérapie standard peut être utilisée en première ligne dans le traitement de CPNPC métastatique épidermoïde (essai Keynote-407³⁴) et non-épidermoïde (essai Keynote-189³⁵).

Ces deux études ont mis en évidence un taux significativement plus élevé de réponse au traitement dans les groupes traités par pembrolizumab-chimiothérapie standard par rapport aux groupes traités par chimiothérapie seule. Par ailleurs, concernant les données de survie, elles sont elles aussi en faveur de l'association pembrolizumab-chimiothérapie. La survie globale est largement allongée et le taux de décès réduit de 35 à 50% selon le sous type de cancer.

Ainsi, chez les patients porteurs d'un CPNPC métastatique avec un faible taux d'expression tumoral du PD-L1, nul ou inconnu, l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie s'impose comme le traitement standard de première ligne.

Par ailleurs, l'atézolizumab est à l'essai en première ligne en association à une chimiothérapie standard adaptée au type histologique concerné : l'essai IMpoxer131 pour les CPNPC épidermoïdes et l'essai IMpoxer132 pour les CPNPC non épidermoïdes.

Depuis février 2019, l'association atézolizumab-bévacizumab-chimiothérapie est indiquée en première ligne pour le traitement des patients atteints de CPNPC non épidermoïdes et pour les patients porteurs d'une addiction oncogénique après échec des thérapies ciblées (essai IPpoxer150).

CPNPC métastatiques : association d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Il est tout à fait pertinent d'associer un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 à un anticorps anti-CTLA-4 dans le but d'inhiber les deux principaux points de contrôle immunitaire.

L'essai CheckMate 227 a évalué l'intérêt de l'association ipilimumab-nivolumab versus nivolumab+/-chimiothérapie standard, en première ligne, chez les patients atteints de CPNPC selon le sous type histologique, le taux d'expression de PD-L1 et la charge mutationnel³⁶.

Les résultats montrent dans un premier temps une médiane de survie sans progression plus longue dans le bras ipilimumab-nivolumab versus chimiothérapie standard et dans un deuxième temps un taux de réponse supérieur, 45% chez les patients avec une charge mutationnelle tumorale élevée, contre 27%.

D'autre part, le quavonlimab, un nouvel anticorps anti-CTLA-4, en association avec le pembrolizumab, a été étudié dans une étude de phase I menée sur 39 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé³⁷. Cet essai de phase I évalue la dose maximale tolérée du quavonlimab et l'efficacité, du point de vue du taux de réponse objective en première ligne. Cette association a ainsi démontré une efficacité similaire et un meilleur profil d'innocuité parmi toutes les doses/calendriers de quavonlimab évalués.

Par ailleurs, de nouveaux immunomodulateurs sont à l'essai.

Un autre point de contrôle que l'on cherche actuellement à exploiter est TIGIT (pour « cellules T avec immunoglobuline et domaine ITIM »). Il s'agit d'un récepteur exprimé par les cellules T régulatrices (Tregs), les lymphocytes T activés mais également les cellules NK. Si celui-ci est activé, il bloque la capacité de ces cellules à reconnaître les cellules tumorales. L'intérêt d'un anticorps anti-TIGIT est évalué, seul ou en association avec un anti PD-1 (pembrolizumab), dans le traitement de tumeurs solides, comme des cancers du poumon non à petites cellules. En effet, une première étude de phase 1 chez l'homme a étudié l'innocuité et l'efficacité de l'anticorps anti-TIGIT vibostolimab en monothérapie ou en association avec le pembrolizumab³⁸. Elle admet notamment que l'association montre à la fois une tolérance et une activité anti tumorale chez les patients atteints traités.

De plus, il existe actuellement une étude de phase 3 randomisée en double aveugle de l'ociperlimab (AdvanTIG-302), un anticorps anti-TIGIT, en association au tislelizumab comparé au pembrolizumab chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé, non résécable et métastatique non traité, sélectionné pour PD-L1³⁹.

Enfin, un anticorps anti-NKG2A, le monalizumab, est en cours de développement dans les tumeurs solides. NKG2A est un récepteur qui reconnaît une protéine surexprimée à la surface de nombreuses tumeurs solides ou hématologiques, HLA-E. Cette interaction les protège de la destruction par les cellules immunitaires. Des résultats précliniques ont montré que le monalizumab pouvait rétablir la réponse anti-tumorale des cellules NK et des lymphocytes T. Il est évalué en association avec le durvalumab (anti-PD-L1) chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé. Cette combinaison a augmenté le grade de régression tumorale et prolongé la SSP par rapport au durvalumab seul⁴⁰.

CPNPC localement avancés : traitement adjuvant

C'est le durvalumab qui, depuis juillet 2018, a obtenu une AMM pour le traitement de consolidation des CPNPC localement avancés inopérables, pour une durée d'un an, après chimio-radiothérapie concomitante⁴¹.

De nombreux autres essais évaluant l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle en situation adjuvante sont en cours.

Place des immunothérapies dans les autres types de cancers thoraciques

Dans le cancer pulmonaire à petites cellules (CPC)⁴², l'étude IMpower133 de phase III⁴³, montre une supériorité de l'association atézolizumab-chimiothérapie (carboplatine et étoposide) versus la chimiothérapie seule. En effet, dès la première ligne du traitement, on observe un gain de survie globale d'environ 2 mois. Par contre, aucun gain n'est observé en termes de taux de réponse et de durée médiane de réponse dans le bras immunothérapie-chimiothérapie...

Dans le mésothéliome pleural malin⁴⁴, il est possible d'utiliser les anticorps anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) en monothérapie ou en association avec des anticorps anti CTLA-4 (nivolumab-ipilimumab par exemple)^{45,46}.

Ainsi, pour les autres types de cancers thoraciques, les inhibiteurs de point de contrôle semblent améliorer le pronostic souvent grave des malades.

2. L'immunothérapie en oncodermatologie

Le mélanome métastatique est caractérisé par son agressivité et sa chimiorésistance primaire. Par ailleurs, il existait peu de ressources thérapeutiques jusqu'en 2010. Les traitements reposaient sur la chimiothérapie (dacarbazine, fotémustine) avec des résultats médiocres en termes de survie et de tolérance. De nombreux essais ont été réalisés (42 essais entre 1977 et 2005), sans qu'aucun d'entre eux ne montre de réel bénéfice en termes de survie.

L'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AAM) en France en 2011, en deuxième ligne dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) puis en première ligne en 2014¹⁹. Cette première autorisation est née de la première étude des immunothérapies dans le mélanome qui visait à comparer l'ipilimumab en association à la dacarbazine versus la dacarbazine seule (chimiothérapie de référence en 2011)⁴⁷. Le résultat fut une augmentation de la médiane de survie de 9 mois à 11 mois et une survie à 3ans de 20% contre 12% sous dacarbazine seule.

Cependant, par la suite, les anticorps anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) ont détrôné l'ipilimumab qui n'est actuellement plus remboursé en monothérapie depuis 2017.

Deux études de phase III ont montré une efficacité anti-tumorale nettement augmentée avec les anticorps anti PD-1 :

- L'étude CheckMate-066⁴⁸ qui a comparé le nivolumab en première ligne de traitement dans le mélanome métastatique sans mutation du gène BRAF à la dacarbazine. Elle a mis en évidence une augmentation de la survie à 1 an des patients traités par l'immunothérapie (72,9% contre 42,1% de survie à 1 an sous dacarbazine) ; une augmentation de la médiane de survie sans progression (5,5 mois versus 2,2 mois) et une augmentation du taux de réponse objective (40% versus 13,9%).
- L'essai Keynote-006 a comparé l'efficacité du pembrolizumab en comparaison à l'ipilimumab. Il mis en évidence à la fois un taux de réponse objective nettement augmenté de 11% sous ipilimumab versus 32% sous pembrolizumab, un gain de survie à 1 an passant de 58% à 68% et une survie à 3 ans passant de 39% à 50%^{49,50}.

La combinaison de deux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : un anti-CTLA-4 et un anti-PD-1 a été analysée dans l'essai CheckMate-067⁵¹. Si l'on compare la médiane de survie : elle est de 4 ans avec l'association versus 36 mois sous nivolumab et 19 mois sous ipilimumab. On a également pu observer une réduction du risque de récurrence de 58% avec la combinaison en comparaison à l'ipilimumab seul et du risque de décès de 46%. Il n'y a malheureusement pas d'analyse statistique dans cette étude comparant la combinaison d'immunothérapie au nivolumab seul... Malgré l'efficacité de cette association, on note une nette augmentation des effets indésirables : 59% d'effets indésirables de grade 3-4 (diarrhées, colites, cytolyse hépatique) contre 22% sous nivolumab et 28% sous ipilimumab seuls.

Suite à l'efficacité largement prouvée des immunothérapies au stade métastatique du mélanome, on peut alors s'imaginer qu'elles le seraient également en stratégie adjuvante...

L'essai Keynote-054⁵² a donc évalué l'utilisation du pembrolizumab en traitement adjuvant dans les mélanomes de stade III totalement résecués. Il a pu mettre en évidence un gain de survie à 1 an passant de 61 à 75% (versus placebo), une diminution du risque de récurrence de 46% avec peu d'effets indésirables.

L'étude CheckMate-238⁵³ a montré une supériorité du nivolumab versus ipilimumab en stratégie adjuvante avec une survie sans progression augmentant de 60 à 70% à 1 an, une réduction du risque de récurrence de 35% et une meilleure tolérance de l'anti-PD-1.

De plus, l'utilisation des points de contrôle immunitaire en situation néoadjuvante (dans le but de diminuer le volume tumoral avant exérèse chirurgicale) est à l'étude chez des patients atteints de mélanome de stade III avec des résultats prometteurs et dans le même sens qu'en situation adjuvante (meilleure efficacité mais au prix de toxicité importante...)⁵⁴.

Si l'on suit les dernières actualités, en Mars 2022, l'association Nivolumab + Relatlimab a obtenu une AMM de la FDA⁵⁵ dans le traitement de 1^{ère} ligne du mélanome non résecable ou métastatique chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés d'au moins douze ans et pesant au moins 40 kg. Il s'agit de la première combinaison d'anticorps bloquant LAG-3 homologuée dans le mélanome avancé dans l'Union européenne.

Les récepteurs LAG-3 (gène d'activation des lymphocytes 3) et PD-1 (protéine de mort programmée 1) sont des points de contrôle immunitaire inhibiteurs dont le mécanisme d'action diffère et qui contribuent tous deux à l'épuisement des lymphocytes T. Ainsi, l'antagonisme de ces deux voies favorise la prolifération des lymphocytes T, la libération de cytokines et potentialise l'activité respective des deux anticorps utilisés en synergie.

Dans l'essai de phase 2-3, multicentrique RELATIVITY-047⁵⁶, randomisé en double aveugle, l'association relatlimab-nivolumab commercialisée sous le nom de Opdualag[®] (nivolumab 480 mg et relatlimab 160 mg en dose fixe) a été évaluée par rapport au nivolumab seul à 480 mg, administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines à des patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable, naïfs de traitement, quel que soit le statut mutationnel BRAF. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. Celle-ci était de 10,1 mois (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %], 6,4 à 15,7) avec le relatlimab-nivolumab par rapport à 4,6 mois (IC 95 %, 3,4 à 5,6) avec le nivolumab (hazard ratio pour la progression ou le décès, 0,75 [IC 95 %, 0,62 à 0,92] ; p = 0,006 par le test log-rank). La survie sans progression à douze mois était de 47,7 % (IC 95 %, 41,8 à 53,2) avec le relatlimab-nivolumab, contre 36 % (IC 95 %, 30,5 à 41,6) avec le nivolumab. La survie sans progression dans les principaux sous-groupes favorisait le relatlimab-nivolumab par rapport au nivolumab, principalement chez les patients PD-L1 < 1 % (HR : 0,66 [0,51–0,84]) ou LAG3 ≥ 1 % (HR : 0,75 [0,59–0,95]). Les effets indésirables immuno-médiés les plus fréquents étaient communs dans les deux groupes de traitement. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement sont survenus chez 18,9 % des patients du groupe relatlimab-nivolumab et chez 9,7 % des patients du groupe nivolumab. Il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité.

Devant un gain de 3,7 mois de survie sans progression par rapport au nivolumab en monothérapie dans le groupe PD-L1 < 1 %, l'EMA a donné le 21 juillet 2022 une indication en

première ligne du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de douze ans et plus avec une expression PD-L1 des cellules tumorales < 1 %. Cette association relatlimab-nivolumab risque probablement de remplacer dans les années à venir les anti PD-1 en monothérapie chez les patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable en première ligne. Pour l'instant, en Europe, celle-ci est restreinte aux patients avec une expression tumorale de PD-L1 < 1 %, ce qui pose question pour les patients ayant un faible taux d'expression mais supérieur à 1%.

3. L'immunothérapie dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

Les cancers de la sphère ORL sont dans 90 % des cas des carcinomes épidermoïdes (CE) développés aux dépens de la cavité buccale, du pharynx ou du larynx. Les facteurs de risque principaux sont l'éthylotabagisme chronique et l'infection à Human Papilloma Virus (HPV), en particulier le génotype 16. Les CE HPV positifs sont précisément localisés au niveau de l'oropharynx chez des sujets jeunes et sans éthylotabagisme associé, avec une biologie différente et un meilleur pronostic. D'autres types de cancers ORL, notamment le carcinome du nasopharynx et les cancers des glandes salivaires, sont plus rares et possèdent des facteurs de risque et une carcinogenèse différente.

En 2016, le pembrolizumab et le nivolumab ont été approuvés par la FDA chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en récurrence locorégionale ou métastatique et dont la maladie progressait sous sels de platine.

Dans l'essai de phase 3 CheckMate-141, le nivolumab a démontré un bénéfice de survie globale de presque 2,5 mois (7,5 mois versus 5,1 mois) en comparaison à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (docétaxel, méthotrexate ou cétuximab) chez les patients présentant un carcinome épidermoïde ORL récidivants et/ou métastatiques résistants aux sels de platine⁵⁷.

Par ailleurs, l'étude de phase 1b Keynote-012 a démontré une bonne tolérance et des signes d'activité du pembrolizumab chez 132 patients avec un carcinome épidermoïde ORL récidivant et/ou métastatique en première ligne ou plus⁵⁸.

Dans l'étude de phase 2 Keynote-055, le pembrolizumab a présenté une activité anti tumorale cliniquement significative et un profil d'innocuité acceptable dans le carcinome épidermoïde

de la tête et du cou récurrent/métastatique précédemment traité avec du platine et du cétuximab⁵⁹.

L'étude de phase 3 Keynote-040, compare le pembrolizumab à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (docétaxel, méthotrexate ou cituximab). Elle montre une prolongation cliniquement significative de la survie globale dans le bras pembrolizumab (8,4 mois versus 6,9 mois) et moins d'évènements indésirables de grade 3 ou plus avec l'immunothérapie, chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou⁶⁰.

En première ligne de traitement, le pembrolizumab (en monothérapie ou en association à une chimiothérapie de platine-5FU) est évalué dans l'étude de phase 3 Keynote-048 en comparaison au traitement standard selon l'étude EXTREME⁶¹. A la fois dans la population pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab en association à la chimiothérapie, on observe une amélioration de la survie globale par rapport à la population traité par cetuximab-chimiothérapie.

Des combinaisons d'immunothérapie ont aussi été testées dans différents essais :

- L'étude de phase 3 CheckMate-651 compare l'association nivolumab-ipilimumab au traitement standard selon l'étude EXTREME. Elle conclue à un profil de sécurité favorable de la combinaison d'immunothérapie versus EXTREME mais à aucune différence statistiquement significative de la survie globale dans les deux bras⁶².
- Chez les patients résistant aux platines, l'étude de phase 3 EAGLE compare le durvalumab en monothérapie ou en association au tremelimumab à la chimiothérapie, mais aucune différence significative en terme de survie globale n'a pu être mise en évidence⁶³.

4. L'immunothérapie dans le cancer urothélial

Le cancer de la vessie est le plus souvent diagnostiqué au stade localisé. Il est alors traité par chirurgie ou par chimiothérapie intra vésicale. Malgré son diagnostic plutôt précoce, il arrive que celui-ci récidive ou métastase. Le cancer urothélial représente 90% des cancers de la vessie. La place de l'immunothérapie (en monothérapie ou en association) en néo-adjuvant est étudiée dans deux essais de phase II : PURE-01⁶⁴ et ABASCUS⁶⁵. Ils évaluent respectivement l'efficacité du pembrolizumab et de l'atézolizumab avant la réalisation d'une cystectomie chez

les patients atteints d'un cancer urothélial (CU) de vessie musculo-invasif non métastatique. Les résultats montrent un taux de réponse complète comparable à la chimiothérapie standard même si une forte expression de PD-L1 est associée à une meilleure réponse dans l'étude PURE-01.

La place des inhibiteurs de point de contrôle en adjuvant est également évaluée dans plusieurs études. L'étude de phase III IMvigor-010 a étudié l'atézolizumab pendant 1 an chez 800 patients atteints d'un CU du tractus supérieur ou de la vessie à haut risque de récurrence après geste radical. L'atézolizumab n'a montré aucune amélioration de la survie sans récurrence par rapport au bras contrôle observation simple. Le taux de survie sans maladie à 18 mois était de 51 % avec l'atézolizumab versus 49 % avec l'observation; de plus, la survie sans maladie était similaire quel que soit l'expression du PD-L1⁶⁶.

Dans l'essai de phase III Checkmate-274, impliquant des patients atteints d'un carcinome urothélial invasif musculaire à haut risque et ayant subi une chirurgie radicale, la survie sans maladie était plus longue avec le nivolumab adjuvant qu'avec le placebo dans la population en intention de traiter et chez les patients avec un niveau d'expression de PD-L1 de 1 % ou plus⁶⁷.

Depuis 2017, cinq immunothérapies ont été évaluées en seconde ligne, après échec d'un traitement de chimiothérapie à base de platine. Ces agents ont été approuvés sur base d'études de phase II (nivolumab, atézolizumab, avélumab et durvalumab). Seul le pembrolizumab a démontré un bénéfice de survie dans le CU avancé dans une étude de phase III randomisée (KEYNOTE-045). Elle compare le pembrolizumab à la chimiothérapie (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine). Le pembrolizumab a montré un gain en termes de survie des patients par rapport à la chimiothérapie (10,3 versus 7,4 mois) ainsi qu'en terme de réponse thérapeutique (21,1 % vs 11,4 %, respectivement). Elle a aussi mise en avant une durabilité de la réponse avec une durée de réponse de 29,7 mois dans le bras pembrolizumab par rapport à 4,4 mois dans le bras chimiothérapie. La survie à 4 ans est de 16% dans le bras pembrolizumab contre 10% dans le bras chimiothérapie. Le pembrolizumab était également associé à moins d'effets secondaires de tout grade comparé à la chimiothérapie (60,9 % vs 90,2 %, respectivement), y compris moins d'effets secondaires de grade 3-5 (15 % vs 49,4 %)⁶⁸.

Deux études de phase III, randomisées, ont évalué le bénéfice de la combinaison inhibiteur de check point associé à la chimiothérapie dans le CU avancé (IMvigor 130 évaluant l'atézolizumab et KEYNOTE-361 évaluant le pembrolizumab). Ces deux études suggèrent que

l'association n'est pas supérieure à la chimiothérapie standard et n'augmente ni la survie ni le taux de réponse^{69,70}.

Une proportion significative de patients atteints de CU, localisé ou métastatique, ne sont pas éligibles à un traitement de chimiothérapie à base de cisplatine. Deux études cliniques non randomisées de phase II ont évalué l'atézolizumab (IMVigor 210) et le pembrolizumab (KEYNOTE-052) en monothérapie chez des patients non éligibles à la cisplatine pour les raisons suivantes : taux de filtration glomérulaire > 30 et < 60 mL/min, perte auditive \geq G2, neuropathie périphérique ou état de performance ECOG 2^{71,72}.

Dans ces études, les deux immunothérapies semblent montrer un bénéfice en termes de réponse et de survie globale. Elles ont pu alors bénéficier en 2017 d'une indication en monothérapie dans le CU métastatique non éligible au cisplatine uniquement en cas d'expression PD-L1.

5. L'immunothérapie dans le carcinome à cellules rénales (CCR)

Le cancer du rein à cellules claires (CRCC) est une tumeur immunogène. Ainsi, pendant un certain nombre d'années, le standard thérapeutique du CRCC métastatique reposait sur l'immunothérapie par cytokines, interféron alpha et l'interleukine 2.

Malheureusement, leur utilisation a été réduite face au constat de nombreuses toxicités telles que : hépatotoxicité, syndrome de fuite capillaire^{73,74}...

Peu à peu, ces premières immunothérapies ont été remplacées par d'autres molécules telles que les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou les inhibiteurs de mTor.

Puis, c'est en 2015 que le nivolumab fût approuvé par la FDA et en 2016 par l'EMA dans le traitement des CRCC métastatiques devant l'amélioration de la survie globale par rapport à l'évérolimus. En effet, dans l'étude CheckMate-25 de phase III, on observe une amélioration significative de la médiane de survie passant de 19.6 mois sous évérolimus à 25 mois sous nivolumab. Le taux de réponse objective était également significativement supérieur (25% versus 5%)⁷⁵.

D'autres immunothérapies aux mécanismes d'action différents ont montré un bénéfice en termes de survie globale par rapport à l'évérolimus ou en association à celui-ci.

Ensuite vient la combinaison d'immunothérapie comme par exemple l'association nivolumab-ipilimumab. Dans l'essai CheckMate-214⁷⁵, la combinaison est comparée au traitement par sunitinib en première ligne. Cette association a permis d'obtenir un taux de réponse objective de 41.6% versus 26,5% pour le sunitinib statistiquement significatif dans le groupe de patient de mauvais pronostic. Une différence significative en faveur de l'association a pu aussi être mise en évidence en termes de médiane de durée de réponse, de survie sans progression, de survie globale et d'effets indésirable dans le groupe de patients de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire. Inversement, dans le groupe de bon pronostic. Ainsi l'association devient le nouveau standard thérapeutique pour les patients de mauvais pronostic ou intermédiaire. Cette étude conduira à une AMM en 2017, en première ligne de l'association nivolumab-ipilimumab dans le cancer du rein métastatique et va révolutionner la prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, il existe un fort rationnel pour combiner les immunothérapies aux thérapies ciblées dans le CRCC. De nombreuses études mettent en évidence le fait que bien que la combinaison de nivolumab ou de pembrolizumab avec un inhibiteur de VEGFR puisse conduire à une activité anti tumorale encourageante et à des réponses durables, elle peut également exacerber la toxicité liée au TKI comme on le voit avec une hépatotoxicité liée au pazopanib^{76,77}.

Un meilleur profil de tolérance a été décrit dans des études combinant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire avec le bévacizumab^{78,79} ou l'axitinib⁸⁰.

6. L'actualité du pembrolizumab (dernières indications et accès précoces)

Le pembrolizumab se fait une place dans la prise en charge des cancers gynécologiques⁸¹.

Suite à un nombre important d'accès précoces, le pembrolizumab va connaître de nombreux un avis favorable au remboursement dans les indications et extension d'indications suivantes :

- « en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du **sein triple négatif** localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique » en avril 2022.
- « en association au lenvatinib, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'**endomètre** avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont

pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie » à la fin du mois de mars 2022 !

- « en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du **sein triple négatif** localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence » en décembre 2022.
- « en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du **col de l'utérus** persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 » en septembre 2022.

Dans le mélanome, il obtient une extension d'indication et un avis favorable au remboursement en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 en décembre 2022.

Par ailleurs, le pembrolizumab acquiert une autorisation d'accès précoce le 30 mars 2022 dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'**œsophage** ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ». Pour l'instant, cet accès précoce n'a pas conduit à une nouvelle indication et remboursement.

D. Pharmacocinétique et variabilités des immunothérapies

Les thérapies ciblées sont majoritairement caractérisées par une relation dose-exposition-toxicité. Par ailleurs, pour environ 40% d'entre elles, une importante variabilité interindividuelle est constatée et leurs index thérapeutiques sont bien souvent étroits.

De plus, celles-ci sont développées en dose unique ou *flat-dose* lors des essais cliniques de phase 1⁸². Cette dose unique est déterminée suite à une escalade de doses sur une petite population généralement non représentative de la population générale car homogène, avec peu de comorbidités, un contrôle strict des interactions médicamenteuses⁸³... En effet, en situation de vie réelle, les patients présentent de nombreuses variabilités en termes d'âge, de taille, de poids, de sexe, de comorbidités, de co-médications, de polymorphismes génétiques...

Ainsi, presque la moitié des patients traités par immunothérapie orale seraient correctement exposés avec un pourcentage non négligeable de surexposition (17%) et de sous exposition (38%)⁸⁴.

Il apparaît donc peu probable qu'une dose unique issue d'essais de phase 1 soit adaptée à l'ensemble des patients traités en vie réelle.

1. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

L'évolution des anticorps monoclonaux (Acm) dans l'organisme et la relation entre la concentration et l'effet *in vivo* sont encore mal connues. Les données de leur pharmacocinétique (PK) sont de ce fait insuffisamment exploitées en pratique et le choix de la dose thérapeutique à administrer difficile à déterminer. Le devenir de ces anticorps dans l'organisme dépend notamment de sa distribution et de son élimination. Ces paramètres PK sont influencés entre autres par la structure de l'Acm (Fab ou présence d'une portion Fc humaine), l'expression du récepteur néonatal de la portion Fc (FcRn qui permet la protection des Acm contre la dégradation mais joue également un rôle important dans l'ensemble de leur PK) la fixation des Acm sur leur antigène cible (rôle de la masse antigénique, responsable d'une PK dose-dépendante), l'immunisation des patients traités. Tous ces paramètres, sources de variabilité pharmacocinétique interindividuelle, s'orientent donc vers l'adaptation posologique individuelle⁸⁵. Ainsi, une meilleure connaissance de la PK est donc une étape indispensable de l'optimisation de l'utilisation thérapeutique des Acm.

Malheureusement, ces connaissances sont bien souvent incomplètes du fait de l'accélération de la mise sur le marché de ces molécules devant la gravité des pathologies à traiter.

Le récepteur FcRn

La demi-vie ($t_{1/2}$) des IgG1, IgG2 et IgG4 chez l'homme est plus courte, environ 21 jours, que celle des autres immunoglobulines (comprise entre 2,5 à 7 jours). Aux doses élevées utilisées en thérapeutique, l'élimination des IgG est dose-dépendante : leur $t_{1/2}$ raccourcit lorsque leur concentration augmente (figure 8).

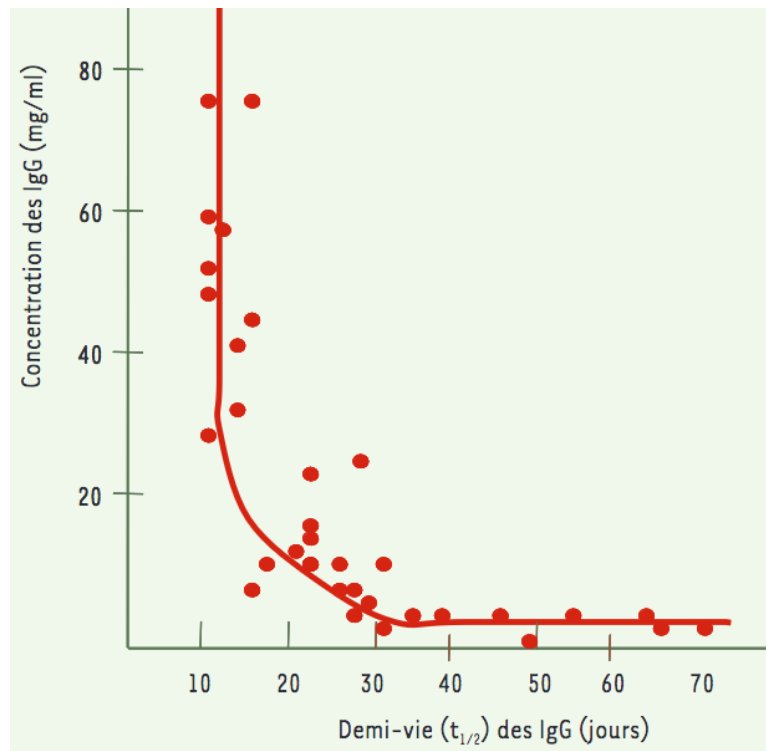


Figure 7 : Relation entre la concentration sérique des immunoglobulines G et leur demi-vie⁸⁵

Cette évolution s'explique par l'existence d'un récepteur spécifique saturable qui diminue leur dégradation par catabolisme : le FcRn (n pour néonatal car il a initialement été mis en évidence dans l'intestin de rats nouveau-nés).

Étapes pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des protéines de hauts poids moléculaire et hydrophiles.

Leur absorption est directement reliée à leur voie d'administration qui est majoritairement intraveineuse permettant une exposition systémique rapide et complète.

L'étude de la distribution de ces molécules permet à la fois de préciser leur ciblage tissulaire et de déterminer les organes participant à leur élimination.

Du fait de leurs propriétés physicochimiques, les anticorps monoclonaux ont une faible pénétration tissulaire et sont majoritairement retrouvés dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires.

Or, dans le traitement du cancer, le ciblage thérapeutique est particulièrement important. On étudie d'ailleurs ce phénomène de distribution dans les tumeurs et dans les tissus sains en utilisant des anticorps marqués par un radio-isotope. On analyse notamment la réactivité tissulaire croisée traduite par la fixation de l'anticorps monoclonal sur différents tissus humains et animaux⁸⁶.

Le lien entre l'affinité d'un anticorps monoclonal pour son antigène et sa concentration dans la tumeur est complexe : en effet, l'intensité de la captation tumorale peut être inversement proportionnelle à l'affinité de l'anticorps envers sa cible⁸⁷. Cette tendance peut s'expliquer par une rétention de la protéine par les antigènes cibles présents en périphérie ayant pour conséquence une mauvaise pénétration dans le tissu. Cependant, ce phénomène pourrait être surmonté par une augmentation de la dose thérapeutique.

Après administration IV, les concentrations sériques des anticorps décroissent généralement de façon bi-exponentielle : une phase de décroissance rapide (correspondant à la distribution) suivie d'une phase de décroissance plus lente (correspondant à l'élimination). De ce fait, les concentrations peuvent être décrites à l'aide d'un modèle PK à deux « compartiments » : un compartiment central, correspondant habituellement au sang circulant et un compartiment périphérique⁸⁸.

Compte tenu de leur taille importante (> 150 kDa), les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par le rein.

L'élimination des IgG se fait essentiellement par catabolisme intracellulaire (Figure 9). Les immunoglobulines sont captées dans la cellule par pinocytose ou endocytose secondaire à leur fixation sur leur cible ou sur un récepteur.

Comme les autres protéines circulantes ou présentes dans le liquide interstitiel, les IgG sont captées par pinocytose mais le FcRn les protège contre la dégradation. Lorsque les concentrations d'IgG sont élevées, le FcRn peut être saturé et la $t_{1/2}$ réduite.

Dans ce sens, la portion Fc des IgG est directement reliée à leur fixation au FcRn et donc à leur $t_{1/2}$ prolongée. Les fragments d'anticorps tels que les Fab ou les F(ab)₂ ont une $t_{1/2}$ plus courte et donc une clairance plus élevée que les anticorps complets correspondants.

D'un autre côté, une étape d'endocytose peut suivre directement l'étape de fixation de l'anticorps monoclonal sur son antigène cible à la surface des cellules via ses domaines Fab. Lorsque ce phénomène est majoritaire, on parle d'élimination cible dépendante (target-mediated drug disposition ou TMDD). Ce phénomène d'élimination est saturable, la PK est donc dose-dépendante, ce qui se traduit par une élimination plus rapide pour les faibles doses (clairance plus élevée et $t_{1/2}$ plus courte). Ce phénomène n'est malheureusement pas toujours adaptable aux doses thérapeutiques utilisées et a été décrit par modélisation compartimentale en ajoutant un phénomène d'élimination saturable (équation de Michaelis-Menten) au modèle bi-compartimental classique.

Les anticorps pourraient également être internalisés après fixation de leur portion Fc sur un récepteur Fc γ présent à la surface de la cellule. Cependant, ce mécanisme concernerait principalement les complexes immuns⁸⁸.

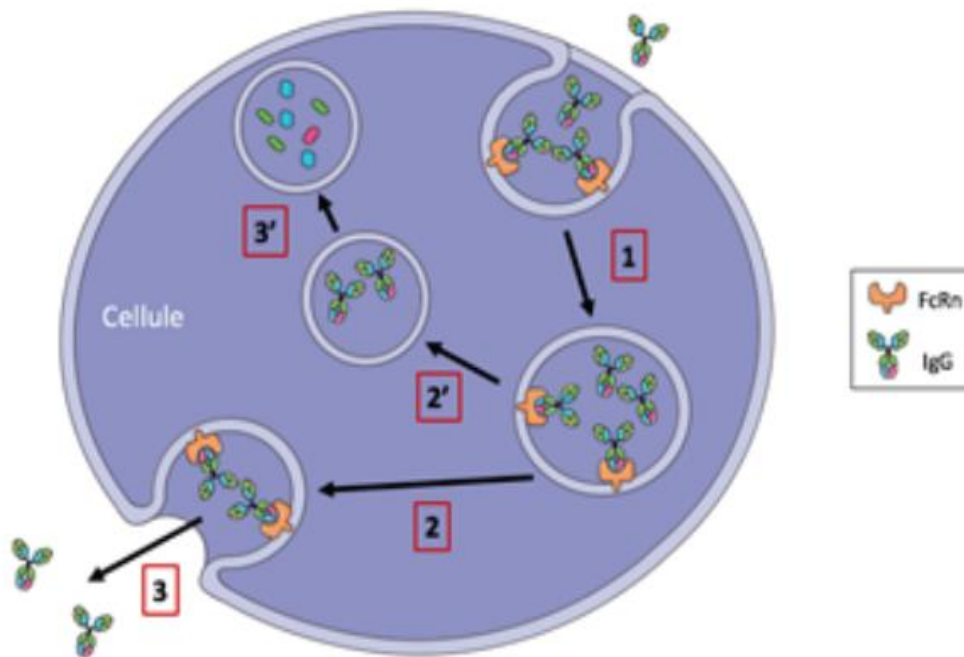


Figure 8 : Catabolisme des anticorps monoclonaux et recyclage⁸⁹

(1) Endocytose ou pinocytose des Acm, (2) Recyclage des Acm liés au FcRn, (3) Exocytose, (2') Acm non liés dirigés vers la voie lysosomale, (3') Dégradation

Ainsi, si les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par le rein, il ne semble donc pas y avoir d'adaptation posologique nécessaire. Or, il existe de nombreuses variabilités PK interindividuelles et intra individuelles des anticorps monoclonaux.

2. Variabilités PK/PD interindividuelles et intra individuelles des anticorps monoclonaux

Une partie de la variabilité interindividuelle de réponse thérapeutique aux anticorps monoclonaux s'explique par la variabilité de l'exposition individuelle⁹⁰. Cette variabilité PK, observée pour l'ensemble des anticorps monoclonaux, est pertinente en clinique puisque les concentrations sériques d'anticorps influencent la réponse thérapeutique. Cette influence a été décrites pour de nombreuses molécules telles que : l'adalimumab⁹¹, l'alemtuzumab⁹², le cétuximab⁹³, l'infliximab⁹⁴, le rituximab⁹⁵, etc et cela depuis quelques années et pour de nombreuses indications oncologiques.

Influence des facteurs démographiques

Premièrement, l'influence du poids du patient sur la PK des anticorps monoclonaux a été décrite pour de nombreuses molécules⁹⁶ ainsi que la variabilité de la masse musculaire.

En effet, les patients sarcopéniques seraient plus susceptibles de développer des toxicités liées aux anticorps en raison d'une masse musculaire plus faible, d'une diminution du volume de distribution et de la fixation des protéines. A l'inverse, les patients obèses présenteraient moins d'effets indésirables⁹⁷.

La composition corporelle ou l'indice de masse corporelle ne semblent pas être les seuls facteurs démographiques sur lesquels il faut se pencher.

En effet, il a été montré que la surface corporelle influence également la PK du rituximab par exemple⁹⁸.

Par ailleurs, c'est le sexe qui aurait un impact non négligeable sur la PK de l'infliximab⁹⁶ ou encore du rituximab⁹⁸.

De plus, chez les patients dont l'albuminémie est basse et les phosphatases alcalines élevées (deux indicateurs respectifs de sévérité de la maladie dans le cancer colorectal métastatique par exemple), la clairance du bévacizumab est augmentée par rapport aux patients ayant des valeurs biologiques médianes⁹⁹.

Enfin, l'âge ne semble pas impacter la PK dans anticorps monoclonaux.

Influence de la masse antigénique

Comme décrit précédemment, l'élimination des anticorps monoclonaux est en partie liée à leur fixation sur un antigène cible. De plus, la forte affinité de cette liaison explique la faible probabilité de dissociation du complexe anticorps-cible. De ce fait, c'est l'élimination du

complexe qui semble plus rapide que l'anticorps libre. Cela explique aussi qu'une quantité élevée de cible est associée à une faible concentration circulante des anticorps ; le plus souvent due à une clairance spécifique (reposant sur la cible) d'autant plus élevée que la masse antigénique est forte¹⁰⁰. Par ailleurs, constituant une variation interindividuelle, il n'est pas impossible que la masse antigénique diffère au cours du temps (variation intra individuelle) entraînant dans certains cas la variation des paramètres PK des anticorps et notamment la clairance.

Une PK non-linéaire sera observée notamment lorsque l'anticorps est en défaut stœchiométrique par rapport à la masse antigénique.

Les modèles TMDD permettent donc de décrire les cinétiques conjointes de l'anticorps et de la cible et donc d'évaluer la clairance dépendante de la cible. Mais, ces modèles nécessitent de mesurer la concentration d'anticorps ainsi que les quantités de cibles libres et des complexes ce qui est souvent complexe voire impossible actuellement.

Ainsi, en routine, on utilise des modèles simplifiés de modélisation de PK non linéaire basés : sur un état d'équilibre de fixation anticorps-cible (hypothèse de *quasi-steady-state*), sur une masse antigénique constante (modèles à élimination de Michaelis-Menten) ou sur une négligence de la dissociation des complexes (*irreversible binding*)^{101,102}.

A l'inverse, une PK apparemment linéaire indiquera un excès stœchiométrique de l'anticorps et donc une saturation de l'élimination spécifique.

Pour conclure au sujet de la masse tumorale, dans la majorité des cas, une corrélation positive entre masse antigénique et la clairance de l'anticorps a été observée. Dans des cas plus rares, une masse antigénique élevée peut être reliée à une augmentation de la demi-vie terminale, comme pour le rituximab dans les lymphomes de haut grade¹⁰³. L'anticorps étant alors d'autant plus « séquestré » que la masse antigénique est importante.

Influence de l'immunisation ou des anticorps induits

Les anticorps monoclonaux, utilisés majoritairement par voie injectable, peuvent induire la formation d'anticorps anti-anticorps monoclonaux (ADA pour anti-drug antibodies), dont l'existence est associée à des concentrations d'anticorps thérapeutiques diminuées en raison principalement d'une clairance augmentée. La présence d'ADA serait ainsi la principale cause de perte de réponse aux traitements par les anticorps anti-TNF- α par exemple¹⁰⁴. Il est tout de même important de souligner que l'utilisation de traitement immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, a permis de diminuer le risque de développer ces ADA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par des Acm anti-TNF- α ¹⁰⁵.

Influence de la concentration en albumine sérique

La mesure de la concentration pré-thérapeutique d'albumine dans le sérum des patients aurait également montré un lien avec la PK des anticorps monoclonaux. Elle serait en effet le plus souvent retrouvée inversement corrélée à la clairance des anticorps. L'explication donnée à ce phénomène par les auteurs des différentes études serait le recyclage commun par le FcRn de l'albumine et des IgG et cela de façon non compétitive¹⁰⁶. Ainsi, le lien entre forte concentration d'albumine et faible clairance des anticorps pourrait être dû à une activité du FcRn élevée. D'autres auteurs évoquent également l'existence de liens étroits entre inflammation, concentration d'albumine, expression du FcRn, et même masse antigénique⁹⁹. Même si aucun lien causal direct entre concentration d'albumine et PK des anticorps n'a pu être démontré, elle est néanmoins considérée comme un « marqueur » de l'élimination endogène des anticorps monoclonaux.

Influence des médicaments pris en association

Puisque ni l'absorption ni l'élimination des anticorps ne font intervenir de transporteurs ni de (co)enzymes de métabolisme, il serait logique de penser que les anticorps monoclonaux ne font donc pas l'objet d'interactions médicamenteuses¹⁰⁷. Or, comme énoncé ci-dessus, la co-administration de méthotrexate serait associée à une diminution de la clairance de l'infliximab et de l'adalimumab (deux anticorps anti-TNF- α). Le méthotrexate participerait à la réduction des concentrations sériques de TNF- α et dans ce sens diminuerait l'élimination et la clairance totale des anticorps anti-TNF- α . D'un autre côté, l'étude de la pharmacocinétique des anti-PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) a montré une influence des statines sur leur élimination. En effet, l'utilisation des statines semble augmenter la sécrétion de la PCSK9, ce qui provoque l'augmentation de la formation de complexes anticorps monoclonaux-PCSK9 et donc l'élimination accrue de l'anticorps¹⁰⁸.

Or, ces anticorps sont souvent utilisés dans des populations âgées et donc polymédiquées. Cette polymédication peut donc contribuer à des risques d'interactions médicamenteuses et de variations pharmacocinétiques. Cette problématique est souvent difficile à prendre en compte en oncologie, d'où l'importance de l'entretien pharmaceutique oncologique et de la conciliation.

De plus, selon les schémas thérapeutiques, il arrive que les anticorps monoclonaux soient prescrits en association à d'autres molécules injectables ou bien des thérapies orales telles que l'axitinib par exemple. Ces thérapies anti-cancéreuses peuvent interagir avec d'autres traitements chroniques ou phytothérapies en entrant notamment en compétition aux niveaux des transporteurs (de la famille ABC de type P-gp par exemple) ou des mécanismes de métabolisation via les cytochromes (CYP450, CYP3A4...) ^{109,110}.

De nombreux articles prouvent également qu'un lien existe entre la prise d'IPP et la modification du PH gastrique impactant la pharmacocinétique des thérapies orales ^{110,111}.

Par ailleurs, les IPP et les antibiotiques modifieraient également la composition du microbiote intestinal et cette modification serait à l'origine d'un impact pharmacodynamique notable en termes d'efficacité et de tolérance des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire par exemple ¹¹².

3. Influence d'autres facteurs sur la réponse aux immunothérapies

Influence de l'environnement : exemple du tabac et de l'alimentation

L'exposition environnemental au tabac (inducteur cytochrome P450 1A2) ou encore l'alimentation auraient une influence sur la tolérance et l'efficacité de certaines thérapies.

Un article montre même que l'exposition au tabac, un facteur de risque de cancer, serait également associée à une réponse plus importante au traitement par immunothérapie ¹¹³.

Influence de l'heure d'administration ou chrono-immunothérapie

Il est étonnant de constater que les études pharmacocinétiques de l'immunothérapie ne tiennent pas compte de la pertinence possible du calendrier d'administration des médicaments sur l'échelle de temps de 24 heures, malgré des rythmes circadiens de grande amplitude dans le système immunitaire, tels que le quasi-doublement des cellules T CD4 et CD8 circulantes entre tôt le matin et tôt le soir ^{114,115}. En effet, ces rythmes sont à l'origine de différences frappantes dans les effets immunogènes des vaccins, l'administration du matin pouvant déclencher une immunité plus forte par rapport aux autres moments de la journée ^{116,117}.

Qian et al ¹¹⁸ se sont intéressés au domaine de la chrono-immunothérapie clinique du cancer. Chez 299 patients atteints d'un mélanome malin de stade IV, une administration plus fréquente d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire le matin ou en début d'après-midi a presque doublé la survie globale par rapport à une administration plus fréquente en fin d'après-midi ou en soirée. En outre, les risques de progression précoce de la maladie ou de décès étaient près de

deux fois plus faibles chez les patients recevant moins de 20 % de perfusions de nivolumab, de pembrolizumab et/ou d'ipilimumab après 16h30, par rapport à ceux recevant 20 % ou plus de perfusions après 16h30 (et cela même en analyse multivariée), soulignant ainsi l'efficacité réduite des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire administrés en soirée.

Une autre étude portant sur l'efficacité en fonction du temps de l'inhibiteur de point de contrôle nivolumab chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique a montré que la molécule était presque quatre fois plus efficace après l'administration « le matin » par rapport à l'administration « l'après-midi »¹¹⁹. En effet, La SSP médiane était de 11,3 mois (5,5-17,1) pour le groupe « matin » et de 3,1 mois (1,5-4,6) pour celui « de l'après-midi » ($p < 0,001$). La SG médiane était de 34,2 mois (15,1-53,3) et de 9,6 mois (4,9-14,4) pour le groupe « matin » et celui « après-midi », respectivement ($p < 0,001$). Des analyses multivariées ont identifié le moment "du matin" comme un prédicteur significatif d'une SSP et d'une SG plus longues.

Ainsi, il serait intéressant d'optimiser ces connaissances sur les horloges biologiques pour faire progresser la médecine de précision contre le cancer.

4. PK du pembrolizumab

Si on étudie le pembrolizumab d'un point de vue pharmacologique, son index thérapeutique est large.

De plus, comme décrit précédemment, la PK des anticorps monoclonaux est influencée par des paramètres démographiques comme le poids du patient.

Ainsi, à partir des données obtenues dans l'essai KEYNOTE-001, le pembrolizumab présente une PK linéaire pour des doses comprises entre 0,3 et 10 mg/kg administrées toutes les 2 ou 3 semaines, mais non linéaire pour des doses inférieures à 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines¹²⁰. Dans cette même étude, il a été démontré que des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg toutes les 3 semaines sont nécessaires pour saturer au moins 95 % des cibles, avec une relation directe entre les concentrations sériques en pembrolizumab et la saturation des cibles.

D'autres études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants était saturée à des doses supérieures à 1 mg/kg toutes les 3 semaines¹²¹.

Ainsi, est attendue une réponse robuste à des doses égales ou supérieures à 2 mg/kg mais également peu ou pas d'activité à des doses inférieures à 1 mg/kg avec un intervalle de 3 semaines entre chaque administration.

Enfin, il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg en termes d'efficacité et d'innocuité (profil de tolérance similaire) pour le traitement du CPNPC métastatique et du mélanome¹²².

Dans ce sens, la dose maximale tolérée de pembrolizumab n'a pas été déterminée par les essais cliniques.

Plus tard, des études de pharmacocinétique ont comparé différentes stratégies posologiques et estimé l'effet des différentes doses sur l'exposition ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité attendues du pembrolizumab¹²³. A partir des différents essais cliniques du pembrolizumab, un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK) a été développé et une comparaison entre une dose selon le poids et une dose fixe a pu être réalisée. La conclusion des auteurs de cette étude évoquait que les doses de 200 mg et de 2 mg/kg permettaient d'obtenir une exposition similaire au pembrolizumab et que la dose fixe de 200 mg pouvait représenter une alternative appropriée à la dose de 2 mg/kg. La FDA a ensuite modifié la monographie de la molécule et les doses en mg/kg ont été remplacées par des doses fixes car « sur la base des relations dose/exposition, efficacité et sécurité, il n'y a pas de différence cliniquement significative entre des doses de pembrolizumab de 200 mg ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients mélanome ou CPNPC ».

Par ailleurs, il a été comparé le schéma d'administration de 200 mg toutes les 3 semaines (Q3W) au schéma de 400 mg toutes les 6 semaines (Q6W). Les résultats obtenus décrivaient une exposition similaire du schéma de 400 mg Q6W aux schémas posologiques de 200 mg et 2 mg/kg Q3W ainsi qu'une efficacité et innocuité clinique similaires quel que soit le type de tumeurs. En France, selon les indications on utilise la dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines (ou 400 mg toutes les 6 semaines) ou la dose de 2 mg/kg¹²⁴. Or, une étude pharmaco économique publiée en décembre 2017 a estimé que l'utilisation de la dose fixe coûterait environ 24 % plus cher que la dose en fonction du poids¹²⁵.

En lien également avec la variabilité PK du poids, de nombreux scientifiques s'intéressent au paramètre de la cachexie et montre que celle-ci serait un facteur de mauvais pronostic chez les

patients CBNPC traités par pembrolizumab¹²⁶. La cachexie se définit comme la combinaison d'une perte de poids corporel, d'altérations cataboliques et d'inflammation systémique. Au niveau biologique elle est associée à une augmentation de la CRP, une anémie et une hypoalbuminémie. La cachexie peut donc affecter la clairance du pembrolizumab même si ce phénomène n'est pas suffisamment exploré. En effet, selon Turner et al. la clairance élevée au premier cycle de traitement (associée à la cachexie) serait corrélée à une diminution de la survie globale (SG)¹²⁷.

Une variation de la clairance du pembrolizumab au cours du temps a par ailleurs été introduite dans le RCP aux États-Unis. Selon Li et al.¹²⁸, la clairance médiane de la population étudiée à l'état d'équilibre était inférieure d'environ 20 % par rapport à la clairance de la première dose à l'état d'équilibre, sans impact clinique. Cependant, il a également été rapporté une association entre l'ampleur de la variation de la clairance au cours du temps et la taille initiale de la tumeur, une meilleure réponse globale ou encore un taux d'albumine élevé à l'inclusion. On pourrait donc s'intéresser au changement de clairance comme éventuel marqueur précoce pour la prédiction de la SG, comme cela a récemment été fait pour le nivolumab.

Cette hypothèse a été reprise dans un article récent qui n'a trouvé aucune corrélation entre CL1 et le taux de réponse, la survie sans progression (SSP) ou la survie globale (SG)¹²⁹. Mais, cet article apporte une nouvelle théorie selon laquelle les changements de la clairance dans la phase précoce du traitement pourraient être indicatifs de la réponse au traitement et de la survie.

Pour apporter quelques détails au sujet de cet article, les auteurs se sont tout d'abord aperçus que la clairance (CL) globale diminuait avec le temps et plus précisément qu'il y avait des groupes dans lesquels la CL diminuait, se stabilisait et augmentait après le début du traitement. Par conséquent, ils ont défini rCL comme le rapport de CL1 à CL2 et l'ont stratifié par quartile pour examiner le plus petit quartile dans lequel la CL a diminué avec le temps (rCL Q1) et le plus grand quartile dans lequel la CL a augmenté avec le temps (rCL Q4). En examinant la corrélation entre le rCL et la réponse au traitement, ils ont constaté que le rCL dans le groupe de réponse complète (RC) / réponse partielle (PR) était significativement plus faible que dans les groupes de maladie stable (SD) et de maladie évolutive (MP). De plus, lorsqu'il est stratifié par quartile de rCL, rCL Q1 a significativement prolongé la SSP et la SG par rapport à rCL Q4.

Dans le but de déterminer la cause de la réponse au traitement et de la survie prolongée au Q1, les caractéristiques des patients des différents quartiles de rCL ont été ensuite analysées.

Dans le Q1, l'expression de PD-L1 était plus importante pouvant prédire une meilleure réponse au traitement mais, paradoxalement, le taux d'albumine était plus faible et de CRP plus élevé dans ce groupe considéré généralement comme des facteurs de mauvais pronostic. Pour aller plus loin, ces facteurs sont utilisés pour décrire la cachexie. Ainsi, la population Q1 comportait plus de patient cachexique mais cette cachexie s'est améliorée avec le temps contrairement aux autres quartiles. De plus, les concentrations sériques de pembrolizumab étaient similaires entre Q1 et Q4, et aucune association claire n'a été observée entre la concentration sanguine, l'efficacité du médicament et la survie.

Pour conclure, lorsque que la clairance diminue au cours du temps l'efficacité thérapeutique et la survie semblent supérieures. Une explication à ce phénomène serait que l'effet thérapeutique du pembrolizumab entraînerait une inhibition du catabolisme des protéines et une amélioration de la cachexie, entraînant une diminution de la CL du pembrolizumab. C'est pourquoi le rCL pourrait prédire les résultats du traitement par pembrolizumab.

E. Intérêt du STP des immunothérapies

1. Généralités et définition

L'arrivée d'une médecine de précision en oncologie repose avant tout sur l'analyse précise de la biologie du cancer. En effet, chaque tumeur dispose de particularités moléculaires et génétiques qui permettent aux oncologues d'orienter la stratégie thérapeutique pour un patient précis.

Par ailleurs, la médecine personnalisée en oncologie s'axe également vers une stratégie d'individualisation des schémas posologiques, associant les différentes variabilités interindividuelles reliées aux paramètres pharmacocinétiques de chaque patient.

En effet, de nombreux facteurs tels que : l'inobservance, les interactions médicamenteuses, les comorbidités ou encore les polymorphismes génétiques peuvent modifier le lien dose-exposition voire même la réponse pharmacodynamique : efficacité, toxicité...

Or, la majorité des prises en charge consiste à traiter les patients de manière uniforme, indépendamment des leurs caractéristiques individuelles.

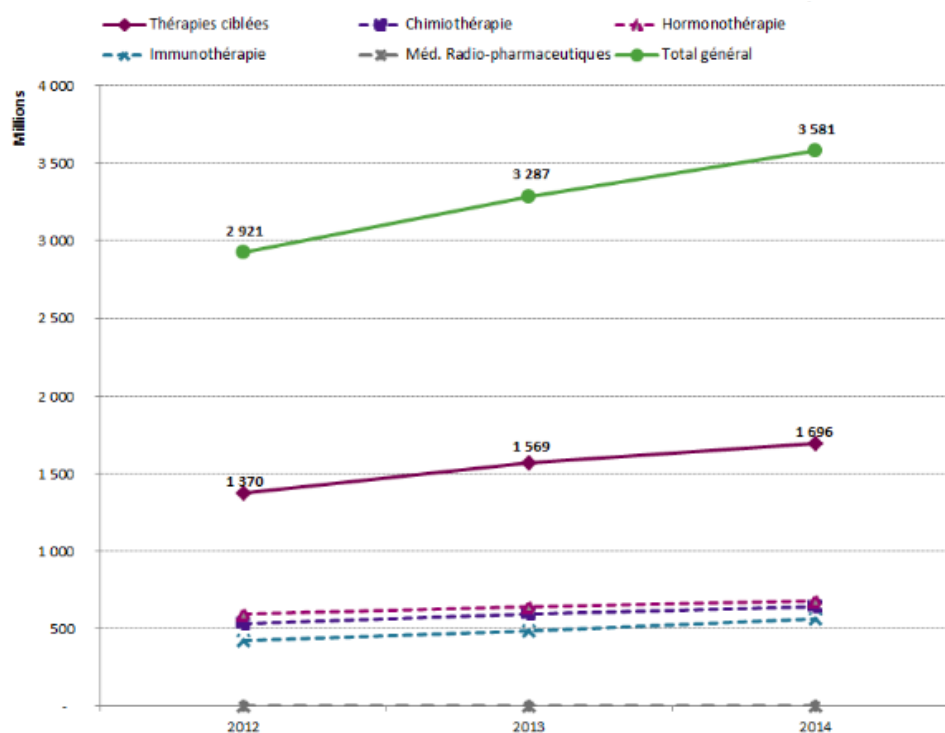
Ainsi, le suivi thérapeutique devrait permettre pour la majorité des molécules, une personnalisation des schémas posologiques.

De plus, du fait de cette relation directe entre la dose administrée, l'exposition plasmatique et la pharmacodynamie (toxicité, efficacité), l'augmentation de l'exposition est aussi liée à un plus grand risque de développer des effets indésirables potentiellement sévères.

Des études complémentaires en situation de « vie réelle » ont permis de confirmer les relations PK/PD d'un grand nombre d'autres thérapies ciblées orales. Au-delà de ces relations, il a été souvent possible de préciser la fenêtre thérapeutique des diverses thérapies ciblées orales aujourd'hui présentes sur le marché¹³⁰ ; c'est-à-dire d'identifier le niveau d'exposition, le plus souvent représenté par un taux résiduel associé à un bénéfice clinique sans entraîner de toxicités préjudiciables pour le patient.

Cette stratégie de médecine de précision des thérapies ciblées est également corrélée à leur coût relativement élevé ; elles sont d'ailleurs qualifiées de médicament onéreux. Par exemple, il faut compter 5 200€ pour une seule injection de pembrolizumab.

Par ailleurs, elles représentent 1,7 milliards d'euros des ventes annuelles soit 47,3% des ventes de tous les anticancéreux (figure 7).



Source ANSM. Traitement INCa 2015

Figure 9 : Montants des ventes annuelles de médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital

Le remboursement de ces molécules est aussi non négligeable. En 2014, d'après les chiffres de l'INCa, pour les thérapies ciblées, celui-ci s'élevait à :

- 828 millions d'euros sur la liste en sus
- 753 millions d'euros en officine
- 12.5 millions d'euros en rétrocession.

Dans ce contexte économique, de nouvelles stratégies se développent pour améliorer le bilan clinique tout en réduisant l'apparition d'évènements indésirables ; tout cela en optimisant donc les schémas posologiques.

2. Critères de réalisation d'un STP

Toutes les molécules ne sont pas éligibles au STP. Elles doivent répondre aux sept critères suivants :

- Absence de biomarqueur évaluant l'efficacité et la toxicité du traitement et facilement mesurable en routine :

En effet, l'existence d'un ou plusieurs biomarqueurs spécifiques rendrait le suivi thérapeutique pharmacologique inutile. Contrairement aux chimiothérapies cytotoxiques, aucun biomarqueur prédictif et robuste n'a vu le jour pour les thérapies ciblées.

- Un traitement au long cours :

Les thérapies ciblées sont généralement des thérapies suivies durant des mois voire des années. De plus, pour optimiser la réalisation du STP, il est nécessaire que la molécule ait atteint son état d'équilibre dans l'organisme. Cet état d'équilibre dépend notamment de la demi-vie de la molécule et est obtenu en général au bout de 5 à 7 demi-vies.

Concernant le pembrolizumab, sa demi-vie la terminale moyenne est de 22 jours à l'état d'équilibre.

- L'existence de relations exposition-réponse objectives et démontrées.
- Une variabilité pharmacocinétique de l'exposition non prédictible.
- Un index thérapeutique étroit :

Le STP permet alors d'appréhender le risque de toxicité ou de sous exposition.

- L'adaptation de posologie possible :

La stratégie d'adaptation de dose ou de fréquence d'administration doit être réalisable pour agir sur l'exposition et influencer sur l'efficacité et la toxicité des molécules et ainsi d'adapter aux particularités pharmacocinétiques de chaque patient.

- L'existence d'une méthode de dosage validée :

La méthode de dosage doit être validée, performante et robuste. La plus couramment utilisée est la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)¹³¹. Cette méthode a pour avantage sa rapidité et son faible coût.

Pendant une longue période, les méthodes ELISA (dosage immuno-enzymatique) ont été les méthodes de référence pour le dosage des protéines. Cependant, ces dernières années, la LC-MS est devenue un outil privilégié dans la quantification précise et reproductible des protéines. La quantification de composé en LC-SM/SM repose sur une séparation chromatographique des composés présents dans l'échantillon, suivi d'une détection par spectrométrie de masse. En pharmacologie, la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) est le plus souvent utilisée et la

quantification des anticorps monoclonaux reposera sur le suivi d'une ou plusieurs transitions MRM (*Multiple reaction monitoring*) de peptides dits « protéotypiques » préalablement sélectionnés. Le principe de sélection du peptide d'intérêt, les différentes méthodes de purification de l'échantillon disponibles ainsi que la digestion peptidique sont les étapes essentielles à la quantification des anticorps monoclonaux par LC-SM/SM. De plus, l'ajout d'un étalon interne à l'échantillon permettra de corriger les variations imputées à la fois à la préparation et l'analyse de l'échantillon.

F. *Place du STP en oncologie*

D'après l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT)¹³², "Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est une spécialité clinique multidisciplinaire dont l'objectif est d'améliorer les soins aux patients en ajustant de manière individuelle la dose des médicaments pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré que cette pratique améliorerait leur devenir, soit chez tous les patients, soit dans des populations particulières. Le STP peut être fondé sur des informations pharmacogénétiques, biométriques ou cliniques à priori et/ou sur la mesure à posteriori des concentrations sanguines des médicaments (suivi pharmacocinétique) ou de marqueurs biologiques d'effets, intermédiaires ou cliniques (suivi pharmacodynamique)".

Ainsi, le STP s'intègre complètement dans le développement de la médecine personnalisée qui recherche une efficacité clinique et thérapeutique dépourvue du risque de toxicité.

D'ailleurs, celui-ci est déjà utilisé en routine en clinique pour les molécules antibiotiques tels que les aminosides, la vancomycine ; les immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, évérolimus...) ou bien les anticonvulsivants (phénytoïne, acide valproïque).

Le STP a également montré un intérêt pour les thérapies ciblées orales anticancéreuses. En effet, il permet d'amener des informations au sujet de l'observance et donc de l'efficacité. Par ailleurs, il pourrait également prédire l'apparition d'effets indésirables et de toxicité, bien souvent connus trop tardivement lors du suivi clinique. En effet, concernant l'erlotinib par exemple, la mesure du ratio plasmatique erlotinib/O-desméthyl-erlotinib chez les patients atteints d'un cancer du poumon permet de prédire l'apparition d'un rash cutané, associée à une efficacité clinique¹³³.

Par ailleurs, le STP pourrait apporter un avantage financier certain. En effet, à la vue du coût des thérapies utilisées en oncologie, de nombreuses études pharmaco-économiques se sont penchées sur le sujet. Elles concluent que la stratégie d'adaptation de dose orientée par la pharmacocinétique aurait un impact financier positif.

Cependant, malgré l'ensemble de ces arguments, le STP serait nocif pour le marketing d'une molécule¹³⁴.

G. *Place du Pembrolizumab dans le STP*

Même si les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par le rein et qu'il ne semble donc pas y avoir d'adaptation posologique nécessaire, plusieurs sources scientifiques ont montré qu'il existe de nombreuses variabilités PK interindividuelles et intra individuelles des anticorps monoclonaux et plus précisément du pembrolizumab.

Ainsi, le STP guidé par la PK apparaît alors comme une alternative aux variations interindividuelles et permettrait d'optimiser l'efficacité du traitement tout en diminuant les effets indésirables et le coût. Cela étant possible via l'adaptation des posologies basée majoritairement sur une adaptation de fréquence.

En effet, la fréquence d'administration optimale du pembrolizumab mérite également d'être réévaluée. Le pembrolizumab est éliminé lentement (phase en plateau à des concentrations saturantes) ce qui oriente vers l'allongement de l'intervalle de traitement¹³⁵.

Une étude rétrospective multicentrique a montré que, chez les patients atteints de CBNPC avancé recevant le pembrolizumab, le bénéfice clinique du groupe à intervalle prolongé (≥ 2 cycles à des intervalles supérieurs à 3 semaines + 3 jours) était similaire à celui du groupe standard (tous les cycles toutes les 3 semaines ou 1 cycle à intervalles supérieurs à 3 semaines + 3 jours)¹³⁶. De plus, la durabilité des avantages observés dans le groupe à intervalle rallongé et le potentiel de réduction des coûts et de diminution de la fréquence des perfusions chez ces patients constituent une piste à approfondir.

D'autre part, les dernières recherches ont montré qu'une stimulation excessive de l'interleukine-2 (immunothérapie) peut entraîner la déplétion des lymphocytes T CD8(+) et provoquer une immunosuppression¹³⁷. Ce résultat pourrait donc également se retrouver avec l'utilisation accrue (intervalles rapprochés) et donc non optimisée des inhibiteurs de point de contrôle.

De plus, une étude pharmacocinétique multicentrique du pembrolizumab dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les personnes âgées de plus de 75 ans a été présentée au dernier congrès de l'AACR (American Association for Cancer Research) en avril 2023.

Elle montre notamment que l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab étaient comparables aux précédentes données en vie réelle provenant de patients japonais âgés de 75 ans et plus mais que la population de patients de cette étude avait un profil pharmacocinétique inférieur à celui rapporté précédemment chez les patients de moins de 75 ans.

L'analyse par quartiles des premières concentrations résiduelles a montré que les concentrations résiduelles les plus basses étaient corrélées à une survie sans progression et une survie globale plus courtes. Le quartile des premières concentrations résiduelles est donc apparu comme le facteur le plus prédictif de la survie sans progression et de la survie globale en analyse multivariée.

La régression logistique démontre une corrélation significative (p -value < 0.05) entre les premières concentrations résiduelles en pembrolizumab et le score PS, l'albumine et la taille. Les patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un CPNPC avec un taux d'albumine faible, un score PS élevé et une grande taille peuvent présenter une première concentration résiduelle en pembrolizumab abaissée et donc une diminution de la survie sans progression et globale.

Enfin, une étude publiée en Avril a exploré l'efficacité clinique et l'innocuité de l'administration du pembrolizumab guidée par la pharmacocinétique (PK) dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé¹³⁸.

Dans cette étude, les auteurs ont fixé la concentration plasmatique efficace du pembrolizumab à 15 µg/ml car, pour cet anti-PD-1, 10 µg/ml étaient suffisants pour obtenir une inhibition de 95 % de PD-1¹³⁹ d'après des tests de liaison basés sur la cytométrie en flux.

Au total, 33 patients ont reçu du pembrolizumab dans de nouveaux intervalles de dose ajustés. La CSS (concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre) du pembrolizumab variait de 11,01 à 61,21 µg/ml, 30 patients ont eu alors besoin d'intervalles prolongés (22-80 jours) et 3 d'intervalles raccourcis (15-20 jours). Dans la cohorte guidée par la PK, la survie sans progression (SSP) médiane était de 15,1 mois avec un taux de réponse objective (ORR) de 57,6 %, alors que dans la cohorte historique (recevant 200 mg Q3W pendant au moins 5 cycles), elle était de 7,7 mois et l'ORR de 48,2 %, soit un doublement de la SSP par rapport à la cohorte historique. De plus, les événements indésirables d'origine immunitaire étaient de 15,2 % et 17,9 % entre deux cohortes.

En conclusion de cette article, l'administration du pembrolizumab guidée par PK a montré une efficacité clinique prometteuse et une toxicité contrôlable avec une majorité d'intervalles d'administration rallongés dans la population.

De surcroît, une administration moins fréquente de cette molécule pourrait potentiellement réduire le coût financier associé.

Ces observations pourraient donc conduire à une stratégie thérapeutique alternative du pembrolizumab en pratique de vie-réelle.

III. EPICURE : une étude de preuve de concept en vie réelle

A. Introduction

Le pembrolizumab est une immunothérapie qui a prouvé son efficacité dans le traitement de nombreux types de cancers. En pratique, le pembrolizumab seul ou associé à une chimiothérapie est devenu un schéma de référence dans l'arsenal thérapeutique oncologique.

Or, il existe de nombreuses variabilités interindividuelles pouvant être reliées à sa relation PK/PD et des différences de réponse clinique observées dans la population générale en cours de traitement.

Ainsi, une dose fixe de 200 mg et une fréquence d'administration fixée à 3 semaines sont controversées par l'individualisation des posologies grâce au suivi thérapeutique pharmacologique.

Or, les paramètres de ce suivi thérapeutique pharmacologique sont encore méconnus tout comme leur relation avec les variabilités interindividuelles.

L'objectif de la présente étude EPICURE est donc d'étudier la relation entre la réponse clinique et thérapeutique du pembrolizumab et son exposition plasmatique dans le traitement du cancer pulmonaire et autres tumeurs.

L'essai EPICURE est une étude observationnelle en vie réelle de patients oncologiques traités par pembrolizumab entre décembre 2019 et février 2022.

Il s'agit d'une étude exploratoire prospective monocentrique où les données ont été recueillies entre Novembre 2021 et Avril 2022.

Les données d'exposition du pembrolizumab seront représentées par un dosage pharmacologique de la molécule réalisé avant la perfusion (C_{min}) et après la perfusion (C_{max}) de pembrolizumab, à plusieurs reprises durant le traitement.

Le critère de jugement principal de cette étude est l'arrêt du traitement lié au décès ou à la progression tumorale.

Dans le but de modéliser la survenue de l'arrêt du traitement, un ensemble de variables catégorielles et continues ont été relevées et analysées.

B. Matériels et méthodes

Les différentes sources de données ont été : le dossier patient informatisé Axigate[®], le logiciel Cyberlab[®] pour le bilan biologique, l'équipe soignante (médecins, infirmière...) et parfois les patients eux-mêmes lors d'entretiens thérapeutiques.

Les différentes données ont été déterminées après une revue bibliographique.

1. Paramètres physico-cliniques

Les variables catégorielles et numériques des données cliniques sont détaillées dans le tableau ci-dessous (tableau 3).

Tableau 3 : Paramètres physico-cliniques de l'essai EPICURE et abréviations associées

Variables	Détails	Abréviations utilisées
Sexe	Masculin/Féminin	SEXE
Age	Date de naissance	AGE
Localisation du Cancer	Poumon, Rein, ORL, Vessie, Tissus mous, cutané, inconnu, autres (4 patients : utérus, foie, os, œsophage)	CANCER
Métastatique	OUI/NON	METASTATIQUE
Localisations des métastases	Ganglionnaires, Osseuses, Surrénales, Hépatiques, Pulmonaires, Cérébrales, Médiastinales et Pleurales	META_X avec X la localisation de la métastase
Schéma thérapeutique	Monothérapie/Polythérapie	POLYTHERAPIE
Date d'initiation thérapeutique	Date de la première cure pembrolizumab (C1J1)	
Numéro de ligne thérapeutique	1 à N	N_LIGNE
Arrêt thérapeutique et raison de l'arrêt	Date OUI/NON Cause arrêt : Toxicité	ARRET DURATION (durée du traitement calculée entre date de début du traitement et date arrêt si arrêt) TOXICITE
Effets indésirables et leurs grades	Asthénie, Thyroïde, cardiologique, hépatique, algie, cutané, mucite, digestif	EI EI_X avec X l'effet indésirable GRADE GRADE_MAX_EI
Statut Tabagique	OUI/NON	TABAC
Poids	Donnée en kg	POIDS_KG
Antécédents médicaux et familiaux	Addiction du nombre d'antécédents 0 à N	ATCD_M ATCD_F
Allergies	Nombre d'allergies 0 à N	ALLERGIES
Score OMS	0 à N	SCORE_OMS
Tension artérielle	Données en millimètres de mercure	TAS/TAD

2. Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques relevés durant la période de l'étude sont les suivants :

Tableau 4 : Paramètres biologiques de l'étude EPICURE et abréviations associées

Variables	Détails	Abréviations utilisées
Dosages pharmacologiques du pembrolizumab	Couple C_{\min}/C_{\max} ainsi que la date de chaque prélèvement (exception pour la C1J1 : C_{\max} seulement voir partie III.B.4)	CMIN FIRST_CMIN CMAX FIRST_CMAX MEAN_CMIN MEAN_FIRST_CMIN
Fonction rénale	DFG CKD-EPI Créatinémie	DFG_CKD_EPI CREATININEMIE
Fonction hépatique	Bilirubine totale	BILIRUBINE_TOTALE
LDH	Marqueur de lésions tissulaires	LDH
Albuminémie	Marqueur de dénutrition et d'inflammation, principale protéine de transport dans le sang	ALBUMINE

3. Bonnes pratiques de prélèvement et d'acheminement pour le suivi thérapeutique des *immune checkpoints inhibitors*

Le STP a pu être réalisé au laboratoire de pharmacologie et toxicologie de l'hôpital de la Timone. Ci-dessous, la figure 10 détaille les bonnes pratiques de prélèvement des échantillons sanguins des patients, de transport, de conditions de conservation jusqu'au laboratoire d'analyse ainsi que la fréquence de prélèvement.

Information(s) :

- Prélèvement périphérique (**3 ml sang total**) sur tube NON gélosé, de préférence **héparinate de lithium**, à placer à 4°C (réfrigérateur ou lit de glace) après prélèvement.

- A acheminer au **Laboratoire de Pharmacocinétique Clinique & Toxicologie (CHU Timone Bâtiment 3, 235 rue St Pierre 13385 Marseille 05)** entre 8h et 16h00 du Lundi au Vendredi avec un **bon standard de pharmacologie de demande d'analyse précisant la ou les molécules, la posologie, la date et l'heure du prélèvement, la date et l'heure de la dernière administration.**

- **Molécule concernée :**

- Pembrolizumab

- **Prélèvement à :**

Initiation du traitement :

C1 : 1 seul prélèvement à la fin de perfusion (C_{\max})

C2 puis toutes les cures suivantes jusqu'à la première évaluation radiologique : 2 prélèvements par cure : le 1^{er} immédiatement avant de débiter la perfusion (C_{\min}) et le 2^{ème} à la fin de la perfusion (C_{\max})

Par la suite : 2 prélèvements à C_{\min} et C_{\max} avant chaque évaluation radiologique.

Remarque : Dans le cas où l'acheminement au laboratoire ne peut s'effectuer à ces horaires, veuillez conserver les prélèvements à 4°C en attendant les horaires d'ouvertures.

Contact : Pr J.Ciccolini 06 ** ** ** **

Figure 10 : Bonnes pratiques de prélèvement et d'acheminement pour le suivi thérapeutique des immune checkpoints inhibitors

4. Données médicamenteuses

Pour chaque patient et durant toute la durée de leur traitement par pembrolizumab, une recherche de prise concomitante de corticoïdes, metformine, antibiotiques (ATB), IPP et phytothérapie (annexe 1) a été réalisée.

5. Place des entretiens thérapeutiques en recherche clinique

Durant les 6 mois de recueil de données, des entretiens thérapeutiques avec le patient ont été réalisés.

Ils avaient pour but de rechercher les données manquantes de l'étude comme par exemple :

- L'exposition à un facteur de risque professionnel
- Les antécédents familiaux
- Les comédications (case report de l'annexe 1)
- L'apparition d'effets indésirables ...

Ces entretiens ont été réalisés en HDJ (hôpital de jour) dans le service d'oncologie médicale du Professeur Duffaud avec accord du patient. Au total 36 entretiens ont pu être réalisés au lit du patient soit pour 58% des patients de l'étude.

a) *Aperçu de la fiche de recueil des données*

La figure 11 représente l'aperçu de la fiche de recueil de données lors des entretiens thérapeutiques avec le patient (annexe 2).

Recueil de données cliniques en oncologie		
DATE : LIEU :		
1. Identité		
Nom :	Prénom : IEP :	
Date de naissance :	Sexe : F H	
Pathologie étudiée :		
2. Données physiques / biologiques / psychologiques		
Poids :	Taille : IMC :	
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) :	DFG (mL/min) :	
Vue :	Audition :	
Aspect de la peau/ cheveux :		
Handicap :		
Communication :		
Comportement :		
Vaccins :		
3. Mode de vie		
Profession :		
Situation familiale/environnement :		
Autonomie (score GIR) :		
Rituel (lever/coucher, heure des repas...) :		
Habitudes alimentaires :		
Loisirs/occupations :		
4. Antécédents		
Médicaux :		
Chirurgicaux :		
Familiaux :		
5. Allergies		
6. Résumé du motif d'hospitalisation, des différents séjours		
7. État général du patient		
8. Paramètres vitaux		
Conscience :	Douleur :	
TA :	FR :	Saturation :
Diurèse :	Selles :	
Appétit :	Humeur :	

Pour les variables numériques, les distributions ont été analysées via le calcul de la moyenne, médiane, écart-type, intervalle interquartile, minimum et maximum, ainsi que par l'intermédiaire des QQ plots et graphiques de densité. Pour les variables catégorielles, des diagrammes en bâtons ont été utilisés pour visualiser les distributions. Enfin, une matrice de corrélation (heatmap) a été réalisée pour les variables continues et pour les variables catégorielles.

Dans une seconde étape, les données recueillies à baseline ont été utilisées pour prédire la variable cible. Cette variable cible a été définie comme l'observation d'un des deux évènements suivants : progression de la maladie, ou décès relié à l'arrêt du traitement. Le temps avant l'observation de l'un ou l'autre de ces évènements a été enregistré. Des modèles de Cox ont été construits pour relier le délai avec survenue de cet évènement, et les potentielles variables explicatives. Pour permettre cette analyse, une imputation des données manquantes a été faite avec l'algorithme MiceRanger (Multiple Imputation by Chained Equations with Random Forests).

Dans un premier temps, un modèle de Cox utilisant toutes les variables catégorielles a été construit, permettant de déterminer les Hazard Ratios et significativité de chaque variable dans ce modèle. Ce modèle "full" a ensuite été simplifié via une approche de "backward deletion", où seules les variables dont le retrait dégrade les performances du modèle sont conservées.

La même opération a été effectuée pour les variables continues. En complément, pour ces variables continues, une détermination de la meilleure valeur seuil a été réalisée.

Enfin, des représentations de Kaplan Meier ont été faites pour visualiser la durée avant observation de l'évènement combiné (décès ou progression) selon les principales variables retrouvées dans les analyses précédentes.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 4.2.3

C. Résultats de l'étude EPICURE

1. Taille de la population, type et nombre de variables recueillies

La cohorte étudiée contient 62 patients. Un nombre total de 50 variables ont été recueillies, dont 19 variables numériques et 31 variables catégorielles, qui seront décrites ci-dessous.

2. Détails concernant les variables de l'étude

Concernant les variables pharmacocinétiques, les C_{min} et les C_{max} ont pu être relevées pour la majorité des patients mais certaines valeurs sont manquantes. Pour 12 patients, les premières C_{min} n'ont pas pu être renseignées (date de début du traitement précédant le début des dosages, oubli de prélèvement ou défaut analytique). Concernant les premières C_{max} , 2 valeurs sont manquantes. La moyenne des C_{min} et C_{max} a été calculée pour chaque patient.

Concernant les variables catégorielles (factor) et numériques/continues (numeric), elles sont décrites dans le tableau ci-dessous selon si elles sont numériques ou catégorielles, le nombre de patients pour lesquelles elles ont pu être recueillies (N_x), le nombre de patients pour lesquelles les variables sont manquantes (N_m).

Tableau 5 : Description des variables de l'étude EPICURE

<i>Variable</i>	<i>Type</i>	<i>N_x</i>	<i>N_m</i>
SEXE	factor	62	0
METASTATIQUE	factor	58	4
N_LIGNE	factor	59	3
TABAC	factor	59	3
ATCD_M	numeric	58	4
ATCD_F	numeric	33	29
ALLERGIES	numeric	49	13
SCORE_OMS	factor	59	3
TAS	numeric	59	3
TAD	numeric	59	3
CANCER	factor	59	3
META_GANGLIONS	factor	62	0
META_HEPATIQUE	factor	62	0
META_OS	factor	62	0
META_PULMONAIRE	factor	62	0
META_SURRENALES	factor	62	0

<i>Variable</i>	<i>Type</i>	<i>N_x</i>	<i>N_m</i>
META_CEREBRALE	factor	62	0
META_MEDIASTIN	factor	62	0
META_PLEURAL	factor	62	0
POLYTHERAPIE	factor	62	0
GRADE_MAX_EI	numeric	26	36
EI	factor	62	0
AGE	numeric	62	0
EI_ASTHENIE	factor	62	0
EI_THYROIDE	factor	62	0
EI_CARDIO	factor	62	0
EI_CUTANE	factor	62	0
EI_HEPATIQUE	factor	62	0
EI_MUCITE	factor	62	0
EI_ALGIES	factor	62	0
EI_DIGESTIF	factor	62	0
TOXICITE	factor	62	0
POIDS_KG	numeric	59	3
GRADE	factor	37	25
DFG_CKD_EPI	numeric	57	5
CREATININEMIE	numeric	59	3
BILIRUBINE_TOTALE	numeric	58	4
LDH	numeric	54	8
ALBUMINE	numeric	59	3
CORTICOIDES	factor	62	0
METFORMINE	factor	62	0
ATB	factor	62	0
IPP	factor	62	0
ARRET	factor	62	0
DURATION	numeric	59	3
target	numeric	62	0

3. Résultats de la distribution des variables catégorielles dans la population EPICURE

Les figures 12 et 13 décrivent le pourcentage de répartition des variables du sexe, type de cancer, numéro de ligne et score OMS dans la population EPICURE.

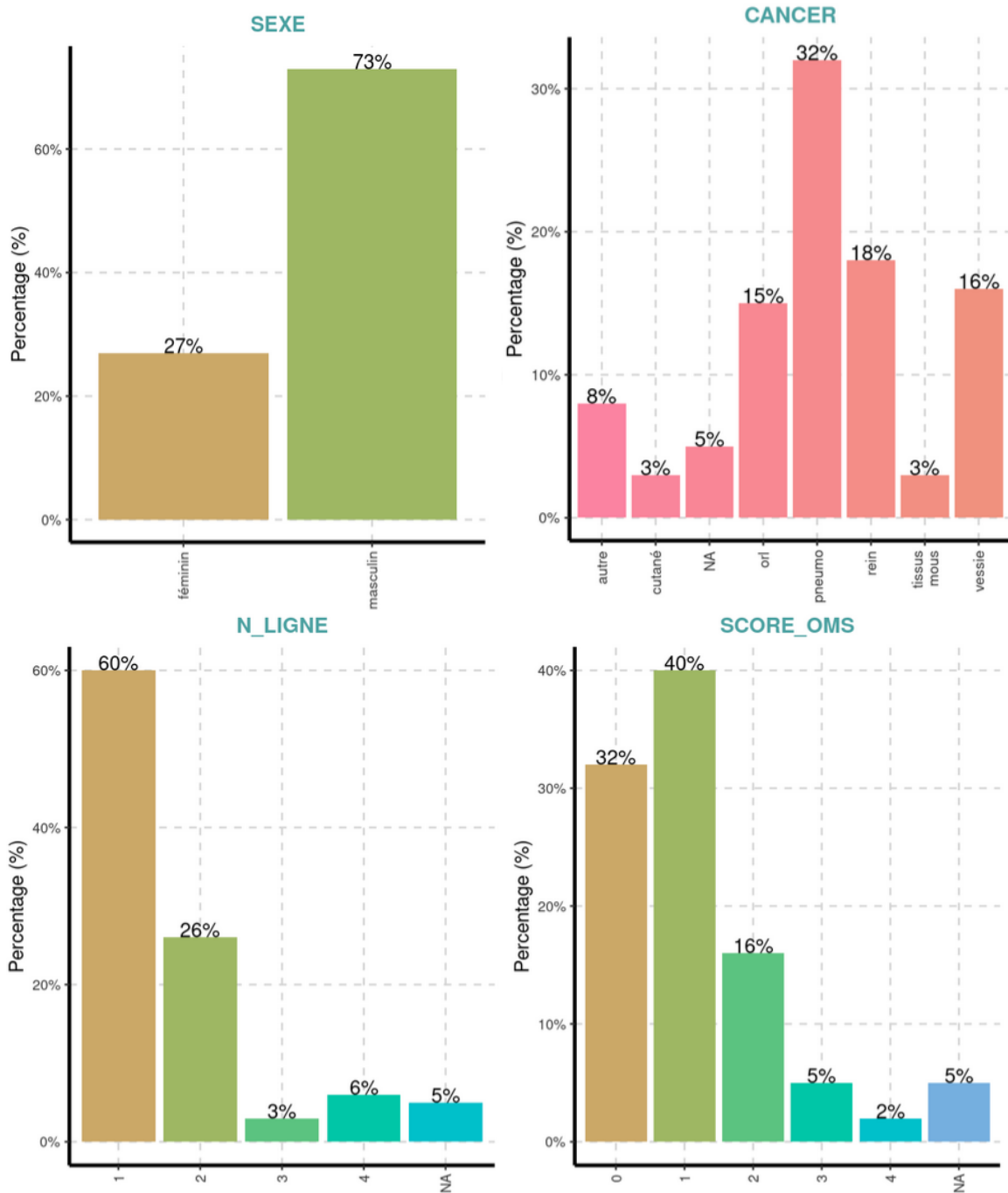


Figure 12 : Pourcentage de répartition des variables du sexe, type de cancer, numéro de ligne et score OMS dans la population EPICURE

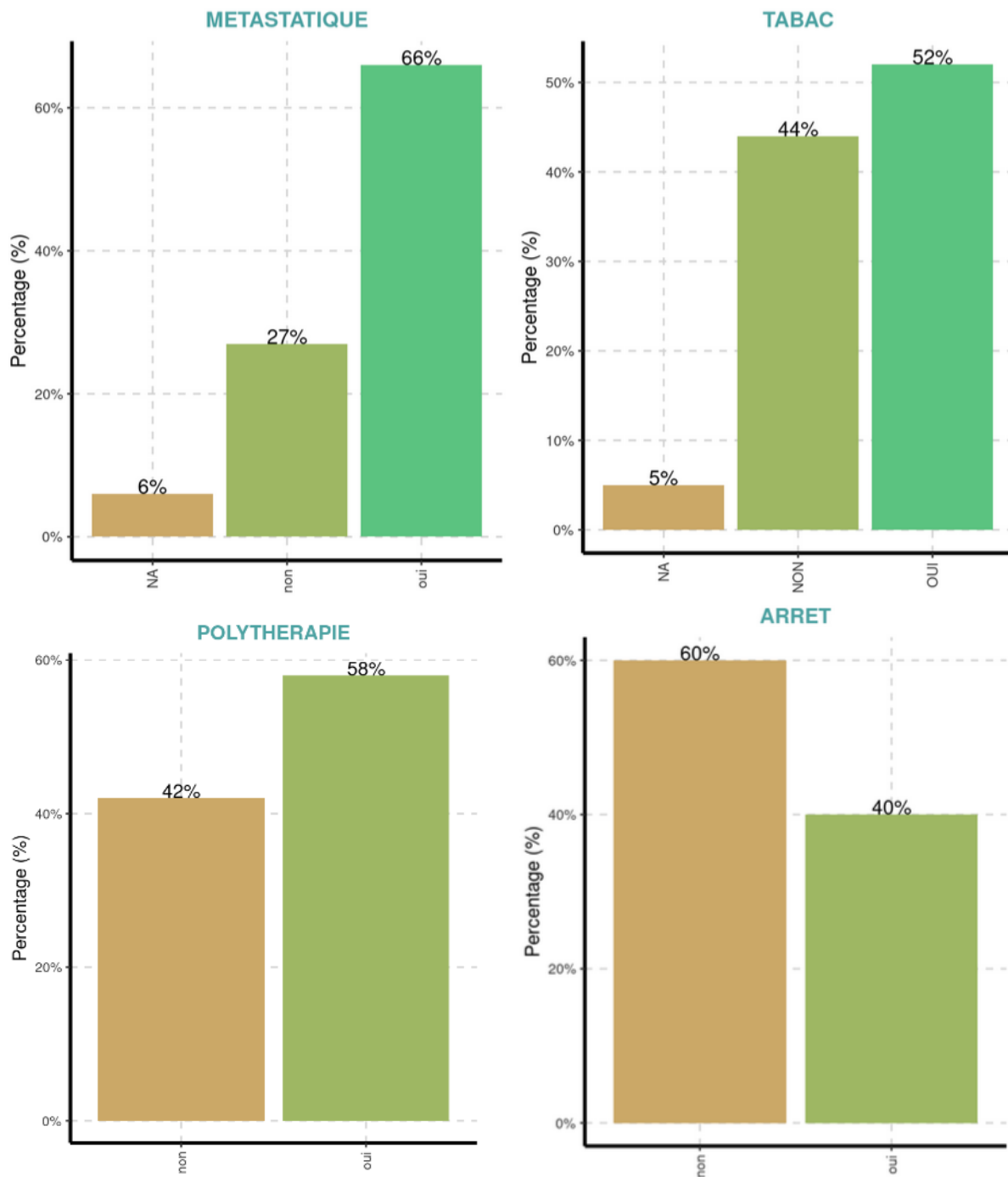


Figure 13 : Pourcentage de répartition de la variable du tabac, du statut métastatique, du schéma thérapeutique (polythérapie vs monothérapie) et de l'arrêt du pembrolizumab dans la population EPICURE

Ainsi d'après les figures 12 et 13 :

- 73%, soit presque $\frac{3}{4}$ des patients de la cohorte sont des hommes.
- Le pembrolizumab correspond, pour 60% des patients, à la première ligne de traitement.
- 72% des patients ont un score OMS ≤ 1 .

- 1/3 des patients sont traités pour un cancer pulmonaire, 18% pour un cancer du rein, 16% pour un cancer de la vessie et 15% pour un cancer ORL.
- 66% sont au stade métastatique de leur cancer.
- 52% des patients sont exposés au tabac, soit quasi la moitié de la cohorte étudiée.
- 40% des patients ont arrêté le traitement par pembrolizumab durant l'étude.
- 42% des patients sont traités par pembrolizumab en monothérapie versus 58% en association : axitinib, 5FU, pémétréxed, taxanes et/ou sels de platine selon les indications et type de tumeur.

Ainsi, de nombreux biais peuvent être mis en évidence face à ces premières analyses.

Premièrement, la cohorte contient significativement moins de femmes que d'hommes ce qui pourrait orienter les résultats de l'étude en faveur des hommes.

Le score OMS, traduisant l'état de performance fonctionnelle général du patient au moment du diagnostic, pourrait également biaiser les analyses au profit des patients en bon état général.

Par ailleurs, il se pourrait que les conclusions de l'étude s'appliquent peu aux types de cancers les moins représentés de la population tels que : le cancer cutané ou des tissus mous.

Enfin, le caractère métastatique, plus largement représenté, pourrait influencer les conclusions futures.

C'est la raison pour laquelle les différents sites de métastases retrouvés dans la population EPICURE ont été relevés et analysés dans les figures 14 et 15 suivantes.

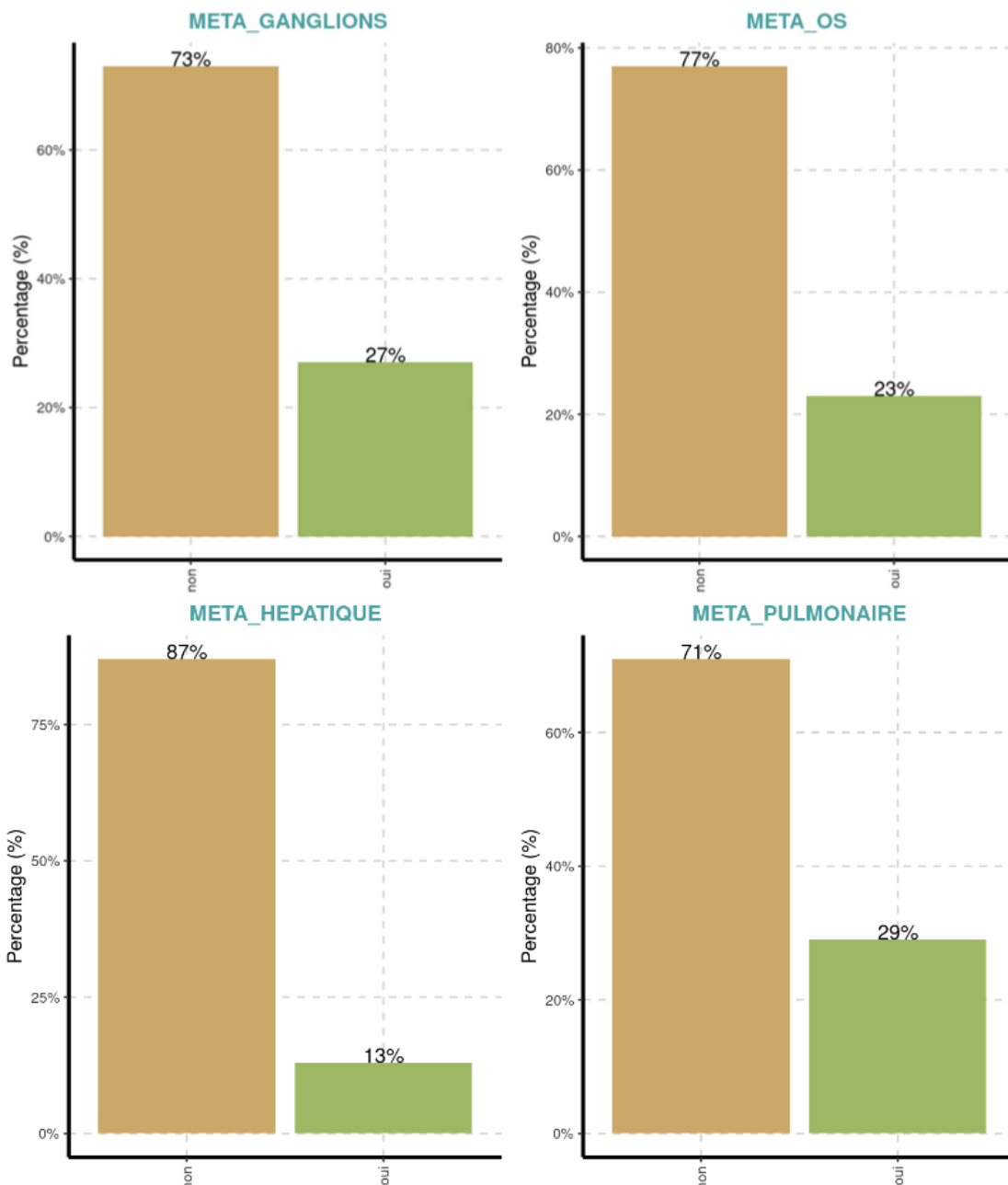


Figure 14 : Pourcentage de métastases ganglionnaires, osseuses, hépatiques et pulmonaires dans la population EPICURE

Comme décrit précédemment dans la figure 13, 66% des patients sont au stade métastatique de leur cancer. Les graphiques 14 et 15 précisent le pourcentage de chaque localisation métastatique dans la population étudiée. Les métastases pulmonaires (29%), ganglionnaires (27%) et osseuses (23%) sont les plus répandues.

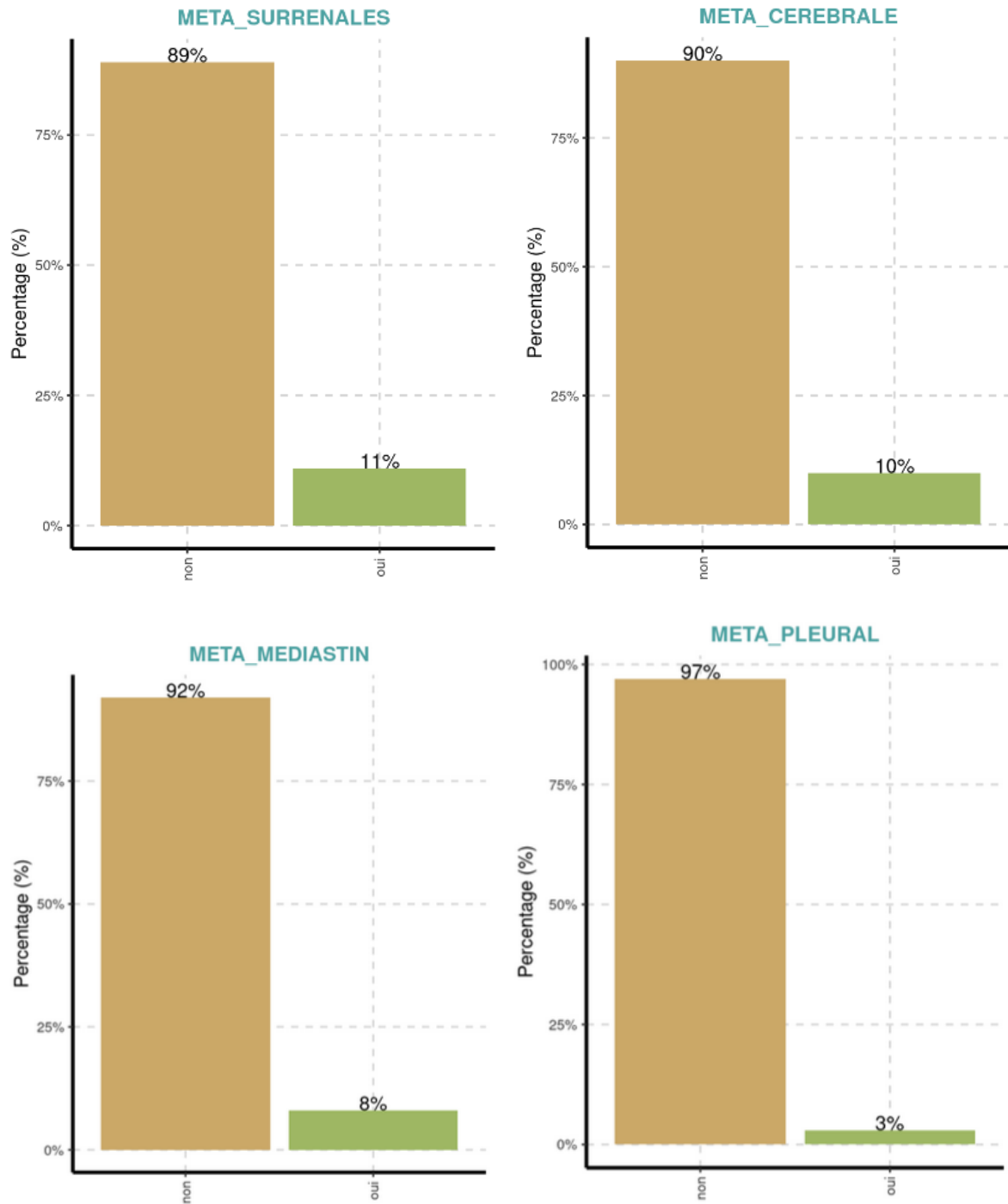


Figure 15 : Pourcentage de métastases surrenales, cérébrales, médiastinales et pleurales dans la population EPICURE

Ainsi, si le caractère métastatique impacte les résultats de l'étude, il se pourrait également que les conclusions soient influencées par le site de ces métastases réparti de façon très hétérogène dans la population.

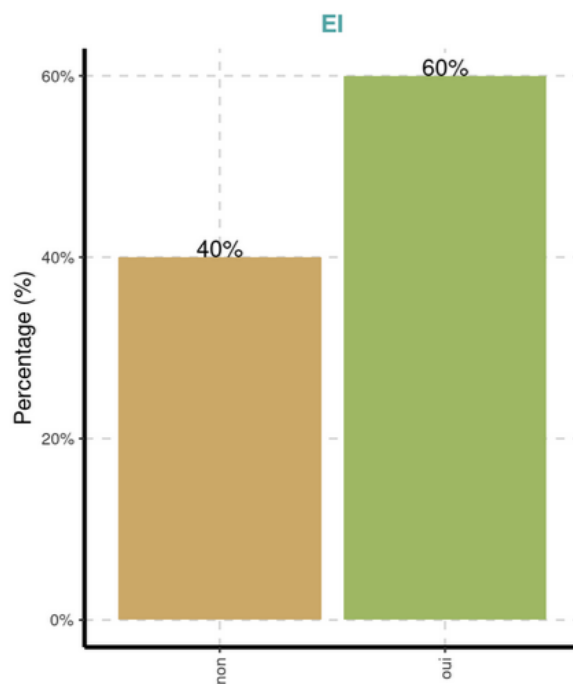


Figure 16 : Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables durant la période d'analyse

Les figures 16, 17 et 18 traduisent également le pourcentage et la répartition des différents effets indésirables décrits dans la population durant la période de traitement par pembrolizumab. 60% des patients ont présenté des effets indésirables. Les principaux effets indésirables du traitement sont : l'asthénie (16%), les effets indésirables cutanés (16%), thyroïdiens (11%), ou encore hépatiques (10%).

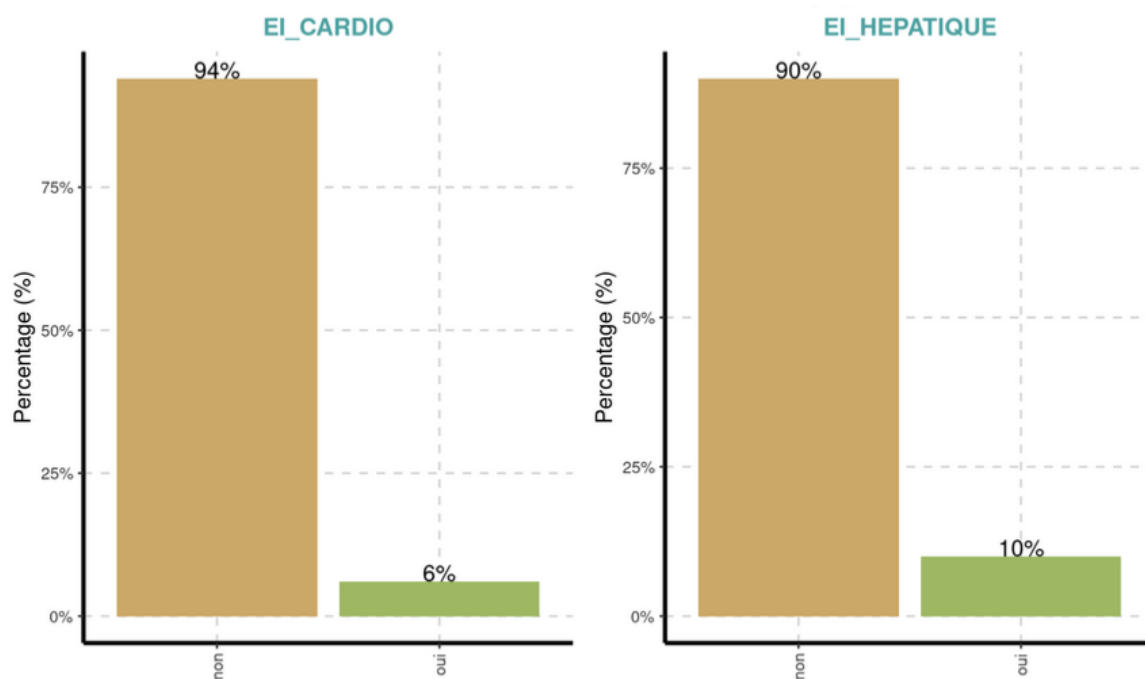


Figure 17 : Pourcentage des effets indésirables cardiaques et hépatiques dans la population EPICURE

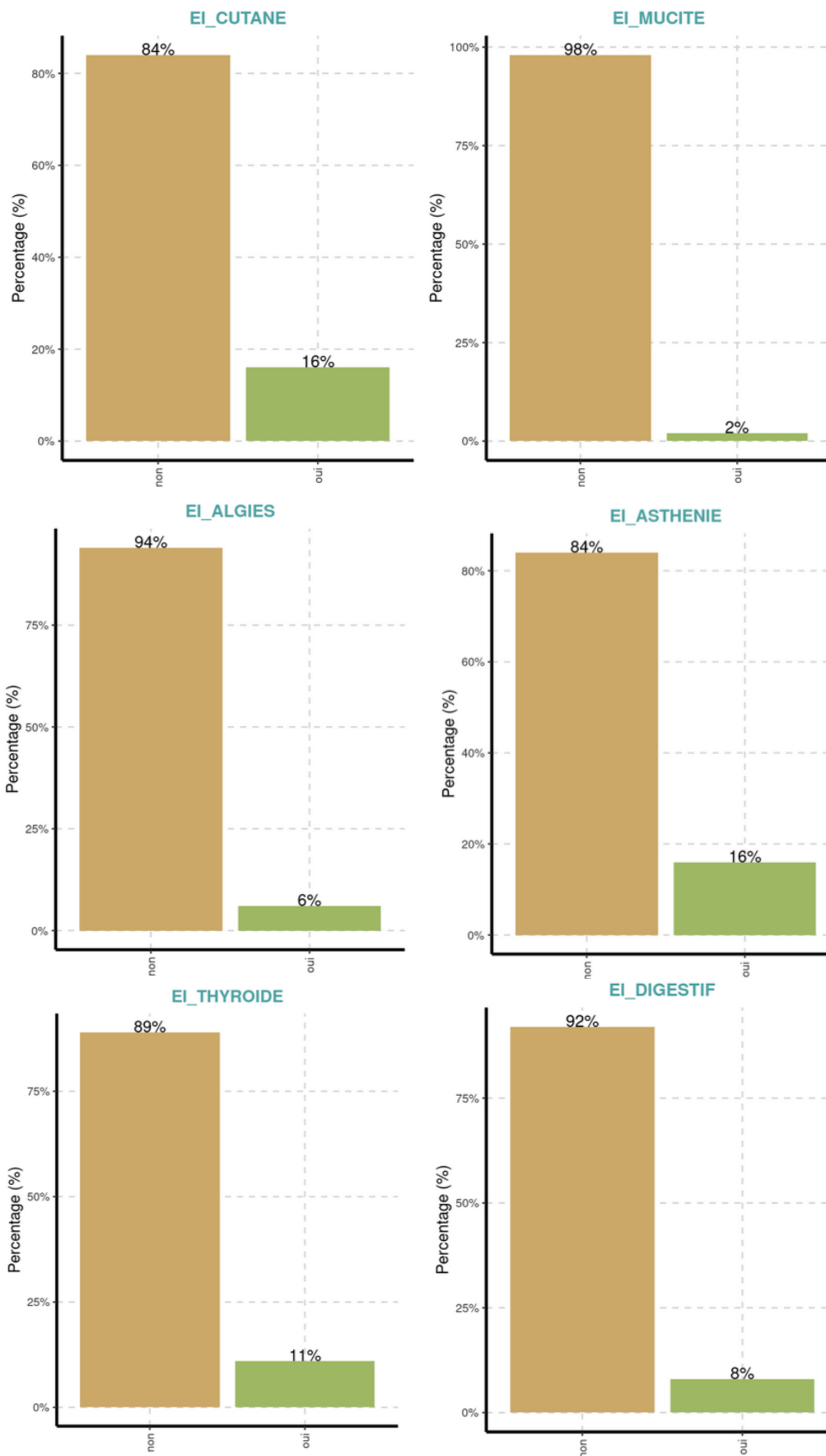


Figure 18 : Pourcentage des effets indésirables de type cutané, mucite, algique, asthénique, thyroïdien et digestif dans la population EPICURE

Face au constat de la grande diversité des effets indésirables et du pourcentage de leur répartition, il est possible que le type d'effet indésirable influence les résultats de l'enquête.

Pour faire suite, durant la période d'observation et d'après la figure 19, 29% des patients soit 18 patients (sur 62 patients suivis) ont présenté une toxicité suite à l'administration de leur traitement anti-cancéreux. La majorité d'entre elles sont des toxicités de type immunologique et inflammatoire et décrites dans la RCP de la molécule⁸¹.

Leur évaluation par grade est subjective et dépend de l'appréciation du médecin. Malheureusement, pour 40% d'entre elles, celui-ci n'est pas renseigné. La prise en charge de ces toxicités dépendra donc du grade et de l'appréciation médicale, elle se traduira par une suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1 ou par un arrêt définitif du traitement.

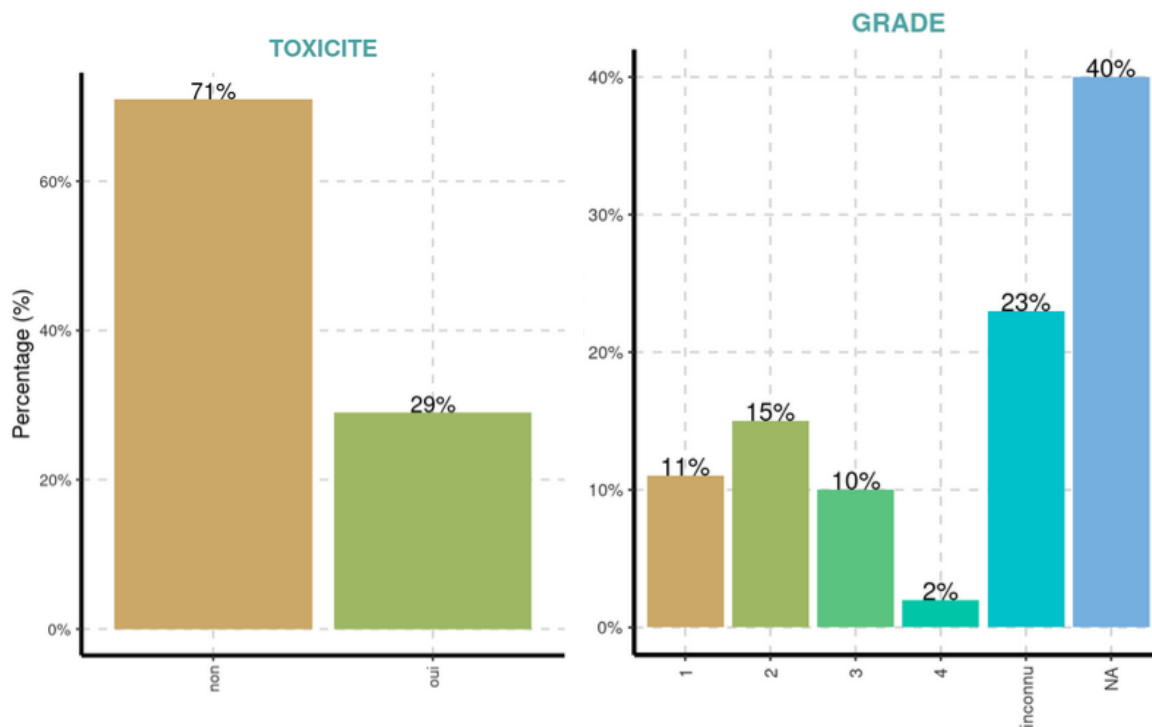


Figure 19 : Pourcentage d'apparition de toxicité et leur grade associé dans la population EPICURE

D'un autre côté, le prise de comédication a montré son influence pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique sur les anticorps monoclonaux et sera donc étudiée ici.

On observe sur la figure 20 que 32% des patients de la cohorte sont traités de manière chronique par des IPP et 18% par des corticoïdes. Il est donc possible que nos futures conclusions s'appliquent davantage à la classe thérapeutique des IPP et corticoïdes car plus de patients traités par ces molécules ont été inclus.

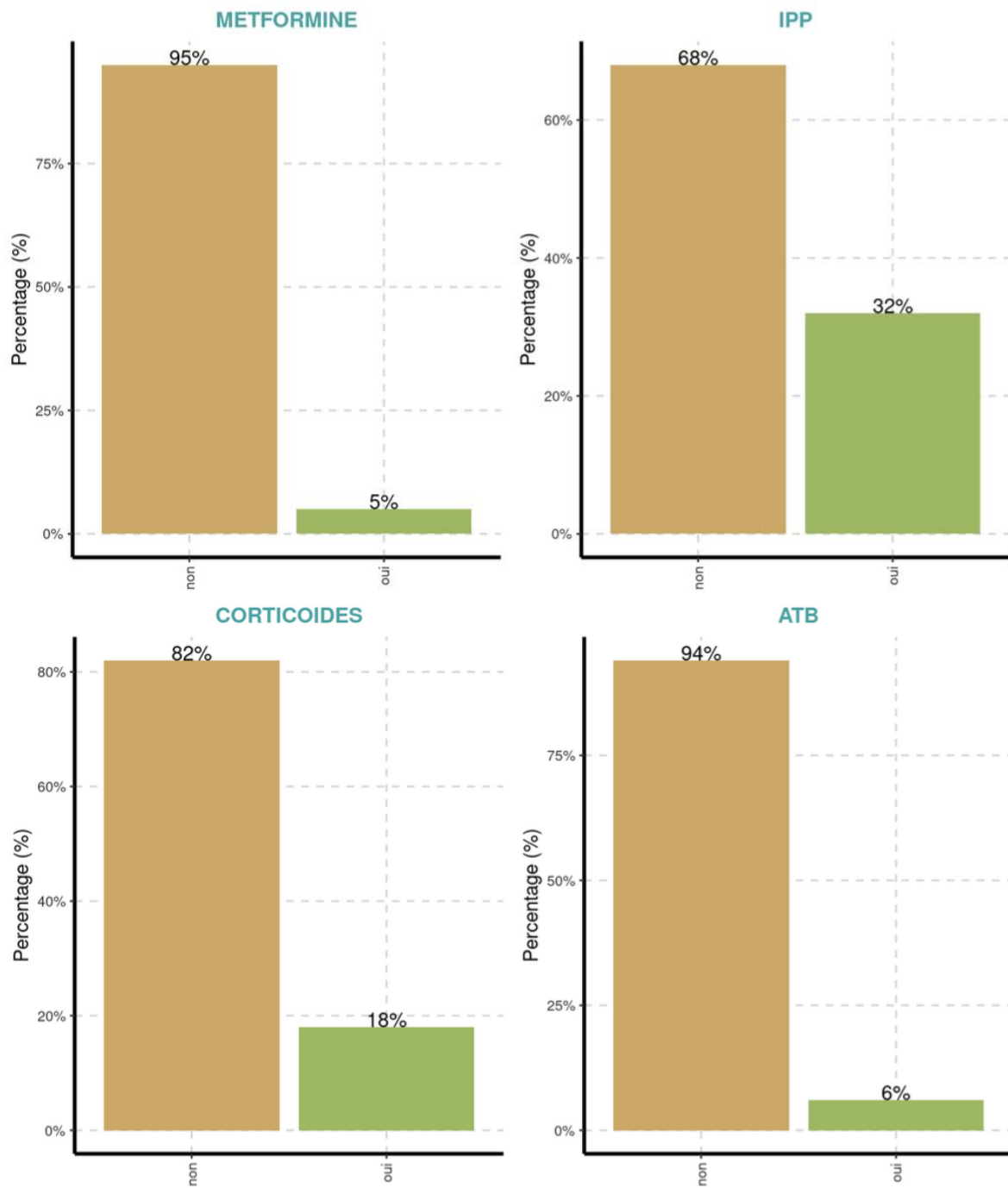


Figure 20 : Pourcentage de patient traités par metformine, IPP, corticoïdes ou antibiotiques durant l'étude EPICURE

4. Résultats de la distribution des variables numériques selon l'objet d'étude et représentation box plot

Dans cette partie seront simplement décrites les valeurs minimales (*Min*), maximales (*Max*), moyenne et médiane de certaines variables étudiées dans l'ensemble de la population EPICURE (*target:All*) puis dans les deux sous populations : décès/ progression tumorale traduisant l'arrêt (*target:1, en rouge*) et poursuite (*target:0, en bleu*) du traitement par pembrolizumab. Les tableaux sont accompagnés de leur représentation *boxplot*. N_x représente le nombre de patients dans chaque (sous) population étudiée et N_m le nombre de patients pour lesquels les valeurs de la variable sont manquantes. Leur analyse statistique et leur significativité seront présentées dans une partie suivante.

Tableau 6 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane de l'albumine

<i>Variable</i>	<i>target</i>	N_x	N_m	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane</i>
ALBUMINE	target:All	62	3	16.00	48.0	38.21	39.60
ALBUMINE	target:1	25	0	16.00	47.5	36.80	39.70
ALBUMINE	target:0	37	3	24.00	48.0	39.24	39.50

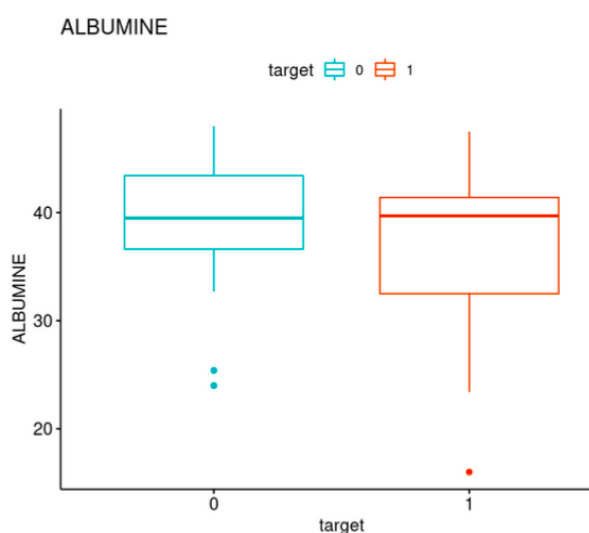


Figure 21 : Représentation graphique boxplot de l'albumine

Concernant la valeur biologique de l'albumine, une proportion plus importante de faibles valeurs de l'albumine est observée dans le groupe « arrêt ». La valeur minimale de l'albumine est inférieure dans le groupe « arrêt » par rapport au groupe « poursuite » malgré une médiane identique.

Tableau 7 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane des variables de la bilirubine, créatininémie, DFG CKD-EPI et LDH

<i>Variable</i>	<i>target</i>	<i>N_x</i>	<i>N_m</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane</i>
BILIRUBINE_TOTALE	target:All	62	4	2.00	135.0	9.06	6.75
BILIRUBINE_TOTALE	target:1	25	0	3.00	135.0	13.18	7.00
BILIRUBINE_TOTALE	target:0	37	4	2.00	15.0	5.94	6.00
CREATININEMIE	target:All	62	3	45.00	339.0	95.73	89.00
CREATININEMIE	target:1	25	0	50.00	339.0	109.60	89.00
CREATININEMIE	target:0	37	3	45.00	145.0	85.53	88.00
DFG_CKD_EPI	target:All	62	5	17.00	122.0	73.75	76.70
DFG_CKD_EPI	target:1	25	1	17.00	122.0	66.29	74.00
DFG_CKD_EPI	target:0	37	4	41.00	113.0	79.17	78.00
LDH	target:All	62	8	94.00	2,500.0	288.35	227.00
LDH	target:1	25	0	94.00	2,500.0	353.48	235.00
LDH	target:0	37	8	119.00	390.0	232.21	220.00

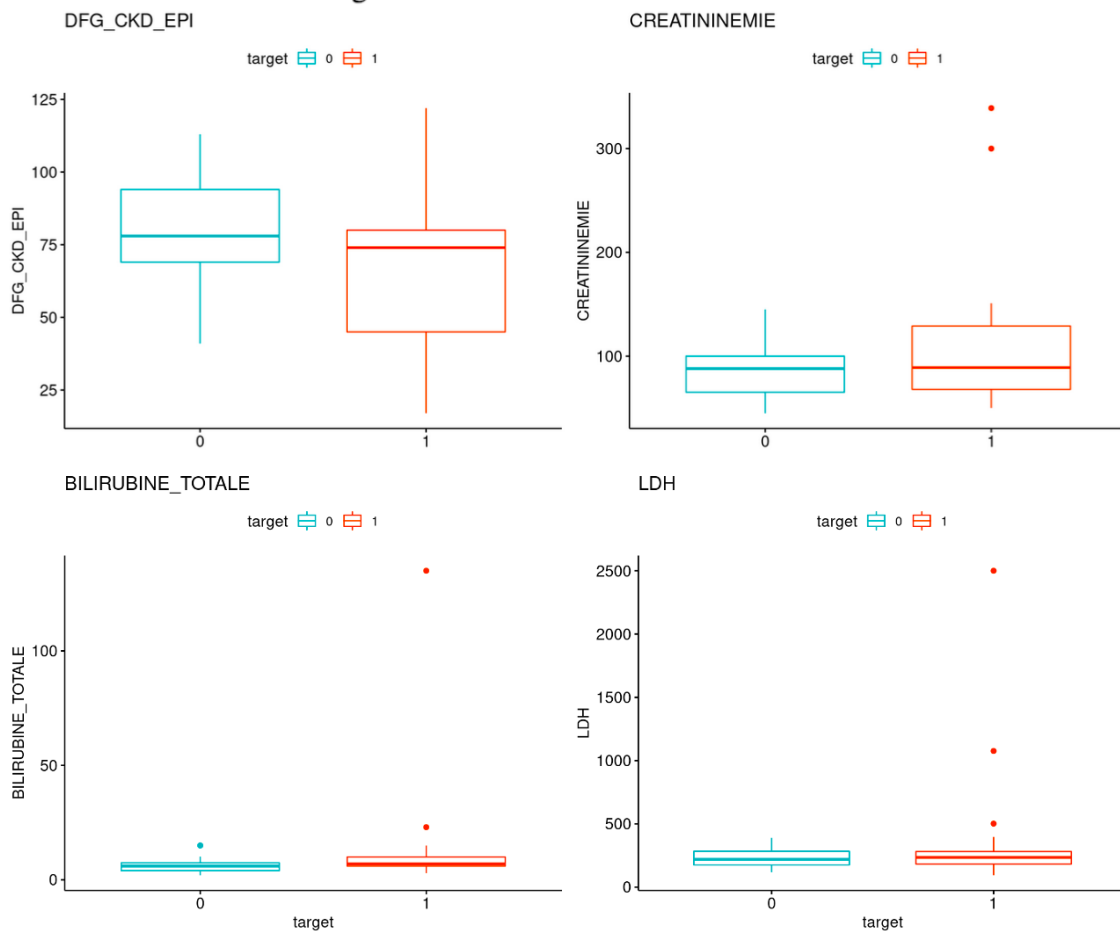


Figure 22 : Représentation graphique boxplot des variables de la bilirubine, créatininémie, DFG CKD-EPI et LDH

D'après le tableau 7 et la figure 22 et concernant les valeurs biologiques de la créatininémie (corrélée négativement au DFG), une proportion plus importante de faibles valeurs du DFG est observée dans le groupe « arrêt ».

Les résultats des variables de la bilirubine et du LDH sont difficilement analysables. Un nombre plus important de valeurs extrêmement hautes sont observables dans le groupe « arrêt ». Un nombre important d'absence de valeurs dans la sous population « poursuite » est à noter.

Tableau 8 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane de l'âge et du poids

<i>Variable</i>	<i>target</i>	<i>N_x</i>	<i>N_m</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane</i>
AGE	target:All	62	0	23.00	85.0	63.50	64.50
AGE	target:1	25	0	23.00	80.0	65.32	70.00
AGE	target:0	37	0	44.00	85.0	62.27	63.00
POIDS_KG	target:All	62	3	39.00	110.0	67.86	67.00
POIDS_KG	target:1	25	0	46.00	103.0	68.94	69.00
POIDS_KG	target:0	37	3	39.00	110.0	67.07	66.50

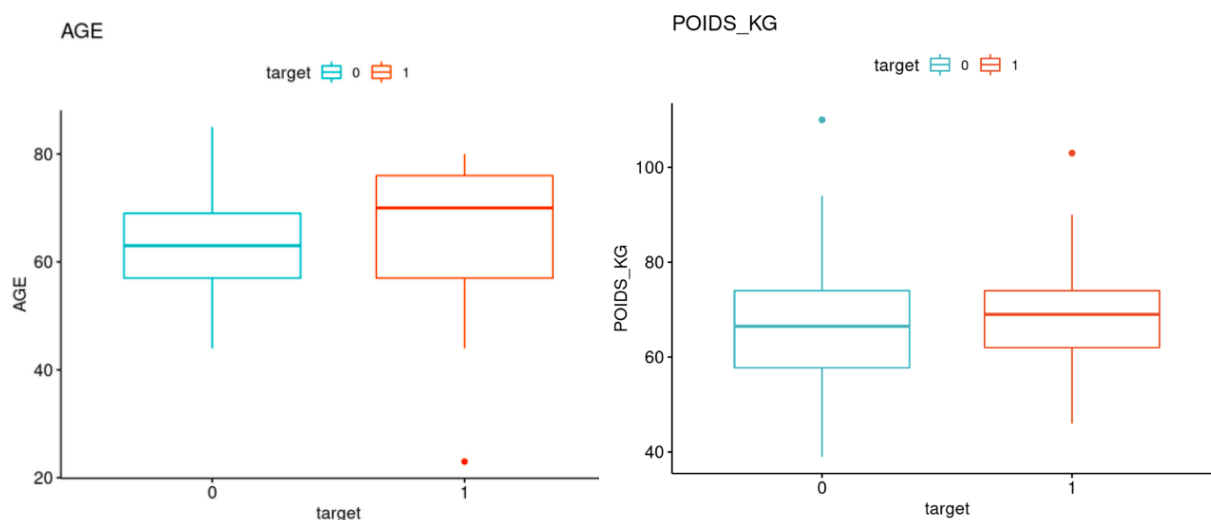


Figure 23 : Représentation graphique boxplot de l'âge et du poids

Si on analyse le poids, facteur de variabilité interindividuelle, on observe que les patients poursuivant le traitement sont aussi les patients présentant les valeurs extrêmes minimales et maximales (tableau 8 et figure 23) mais qu'il ne semble pas y avoir de différence significative entre les deux groupes.

Si on se focalise sur l'âge (figure 23), la médiane de cette variable est supérieure dans le groupe « arrêt » avec une dispersion des valeurs plus importante. On observe que la valeur minimale de 23 ans appartient au groupe « arrêt » (tableau 8) mais qu'il ne semble pas non plus y avoir de différence significative entre les deux groupes.

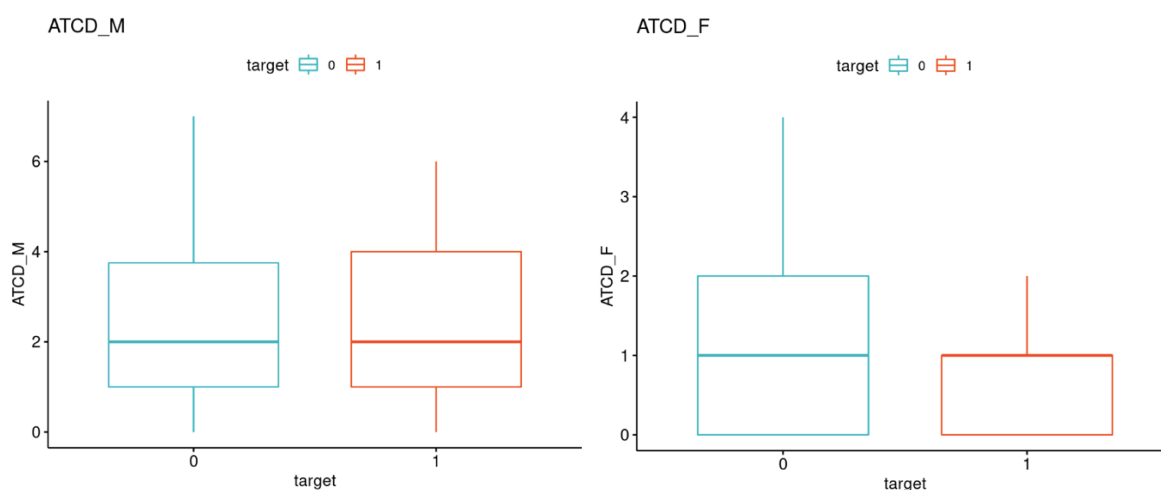


Figure 24 : Représentation graphique boxplot des antécédents médicaux et familiaux

Concernant les antécédents médicaux et familiaux récoltés lors des entretiens pharmaceutiques, on observe sur la figure ci-dessous que les médianes sont identiques. Par ailleurs, la population « poursuite » du pembrolizumab est aussi celle qui possède des individus avec le plus d'antécédents familiaux (figure 24) mais, il est important de rappeler que l'ensemble des patients n'ont pas été vus en entretien (pouvant constituer un biais de résultat).

Par la suite, on s'intéresse aux variables reflétant la pharmacocinétique du pembrolizumab avec les concentrations sériques mesurées dans la circulation sanguine suivantes :

- C_{min} : la concentration résiduelle en pembrolizumab résultant de la dernière administration (la première C_{min} mesurée correspondant donc à la deuxième administration du traitement).
- C_{max} : la concentration maximale en pembrolizumab résultant de la perfusion à l'instant t. (la première C_{max} mesurée correspondant donc à la première administration du traitement).

Tableau 9 : Valeurs minimales, maximales, moyenne et médiane des premières C_{min} et C_{max}

<i>Variable</i>	<i>target</i>	N_x	N_m	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane</i>
FIRST_CMAX	target:All	62	2	1.00	127.3	66.63	63.25
FIRST_CMAX	target:1	25	1	23.90	115.7	65.52	62.35
FIRST_CMAX	target:0	37	1	1.00	127.3	67.37	64.60
FIRST_CMIN	target:All	62	12	5.40	59.0	23.64	18.15
FIRST_CMIN	target:1	25	5	6.80	59.0	22.67	15.10
FIRST_CMIN	target:0	37	7	5.40	58.9	24.29	21.85

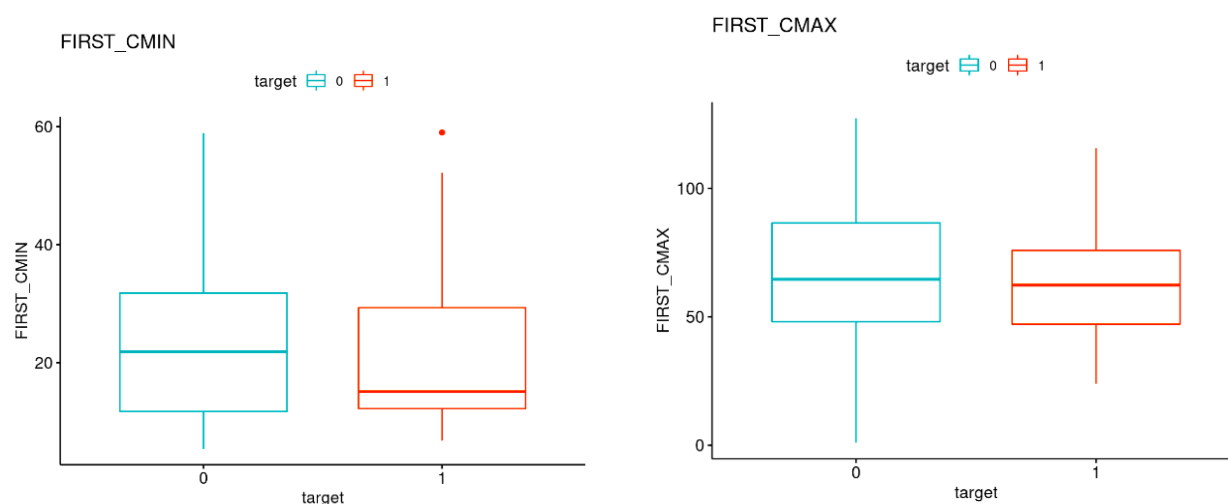


Figure 25 : Représentation graphique boxplot des C_{min} et C_{max} en pembrolizumab

Ainsi, concernant les valeurs des premières concentrations minimales et maximales en pembrolizumab relevées, on observe que la médiane des C_{min} dans le groupe « arrêt » est inférieure à celle du groupe « poursuite ». D'un autre côté, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les médianes des C_{max} (figure 25).

Or, les doses reçues étaient bien identiques soit 200 mg toutes les 3 semaines. Une différence notable au niveau des C_{min} mais absente au niveau des C_{max} présage donc qu'il existerait une différence de métabolisation et/ou d'élimination entre les patients. Avec un intervalle identique de 3 semaines, le pembrolizumab possède une concentration résiduelle inférieure dans le groupe « arrêt » (C_{min} plus faible).

Par ailleurs, il faut noter un nombre plus important de valeurs manquantes des premières C_{min} dans l'ensemble de la population.

Si on se concentre donc maintenant sur la concentration résiduelle (C_{min}) en pembrolizumab avec la moyenne de tous les C_{min} relevées et la moyenne des premières C_{min} dans chaque sous population en fonction de l'arrêt ou de la poursuite du traitement on observe également que les médianes de la distribution des valeurs sont inférieures dans le groupe « arrêt » (figure 26) par rapport au groupe qui poursuit le traitement.

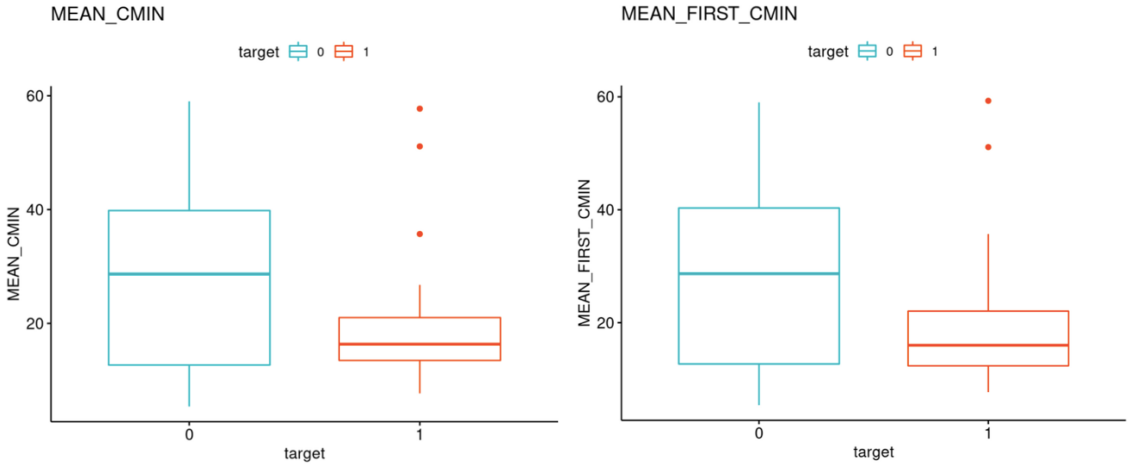


Figure 26 : Représentation graphique boxplot de la moyenne de toutes les C_{min} des patients et de la moyenne des premières C_{min} selon l'arrêt ou la poursuite du pembrolizumab.

5. Corrélations entre les différentes variables étudiées

Variables catégorielles

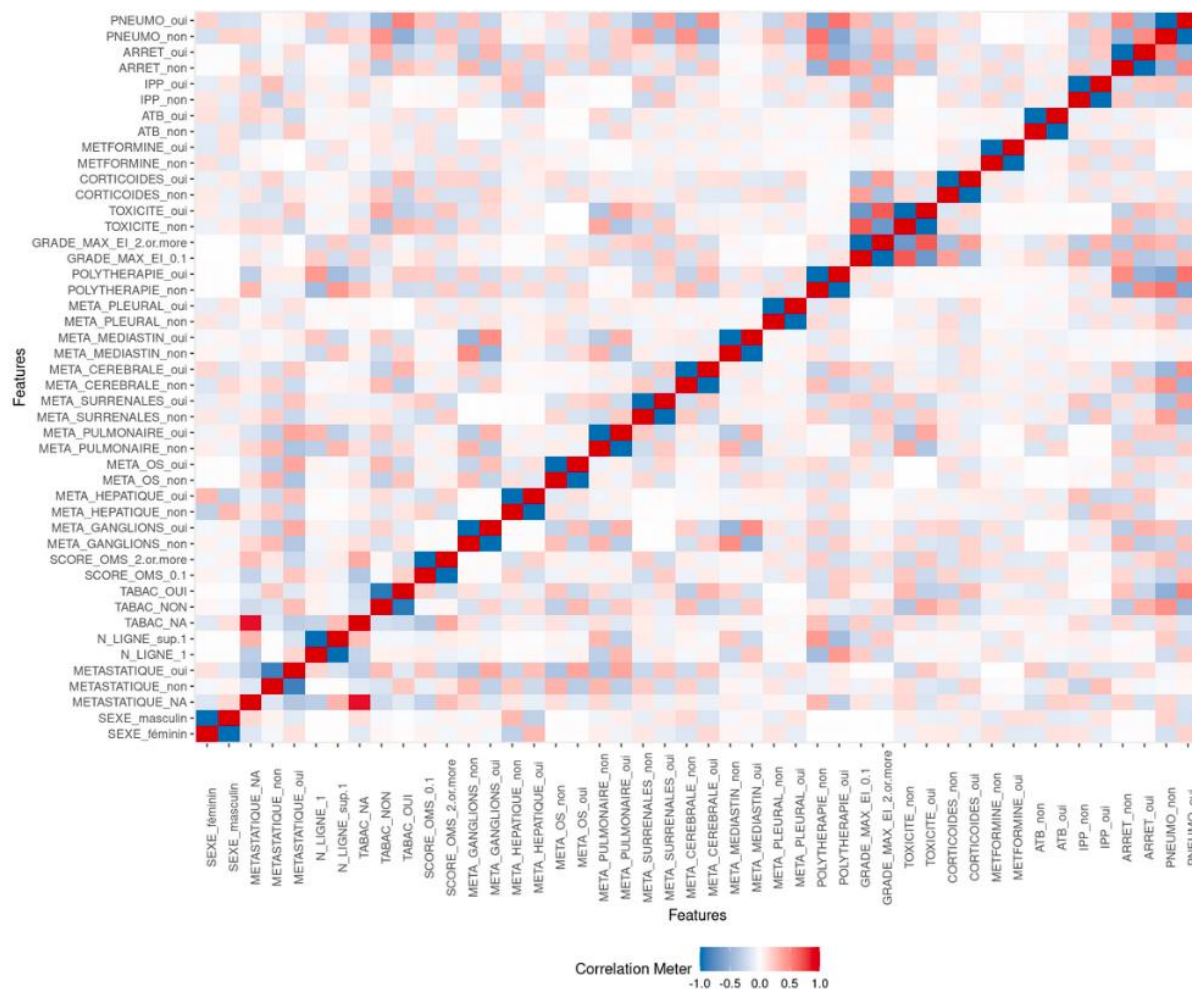


Figure 27 : Corrélations entre les variables catégorielles

Une étude approfondie de la corrélation entre chaque variable catégorielle peut être réalisée grâce à la figure 27.

En effet, dans la cohorte EPICURE, la toxicité est corrélée positivement à l'arrêt du traitement suite au décès ou à la progression tumorale.

Par ailleurs, le tabac est corrélé négativement à l'évènement. Ainsi si le patient est fumeur, la probabilité d'arrêt du traitement diminue. De ce fait, le tabac est un facteur de risque de cancer mais serait également lié à l'efficacité du traitement comme observé précédemment. Un article scientifique¹¹³ montre en effet que le tabagisme reste un facteur important associé à la réponse à la monothérapie anti-PD-1 (figure 28). Les patients CBNPC avancés avec une expression

positive de PD-L1 seraient plus susceptibles de répondre à la monothérapie anti-PD-1 s'ils sont des fumeurs actuels que s'ils n'ont jamais fumé comme en témoigne la figure ci-dessous.

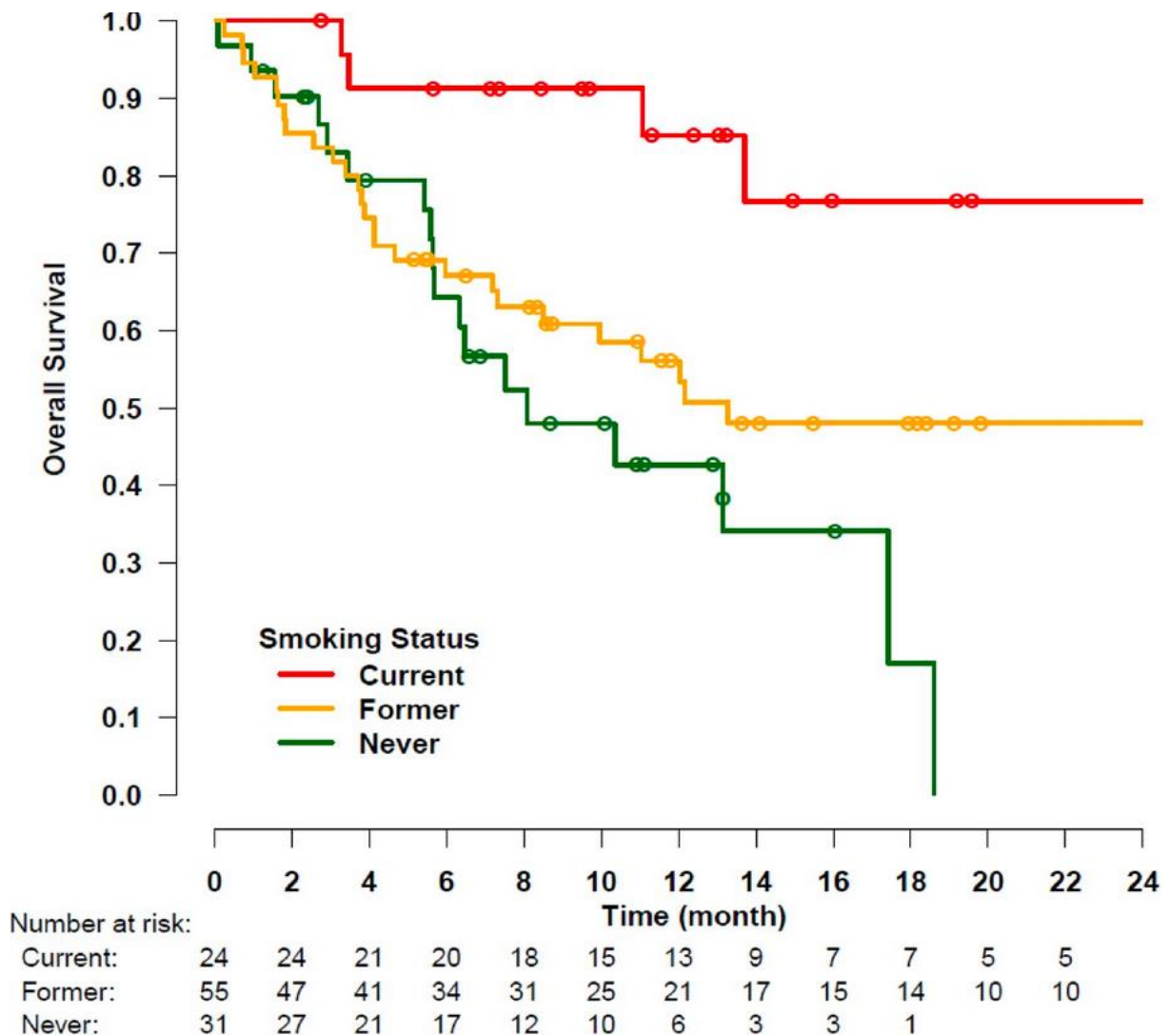


Figure 28 : Survie globale en fonction du statut tabagique 115

Par ailleurs, si on s'intéresse à la polythérapie et à l'apparition de toxicité et leurs grades on observe qu'il n'y a pas de corrélation directe entre ces deux variables dans la population EPICURE. Ainsi, il n'y aurait pas de sur toxicité liée aux molécules associées dans la sous population polythérapie de la cohorte EPICURE.

Mais, à l'inverse, il y aurait une corrélation entre l'indication en première ligne et la polythérapie... Une hypothèse de l'arrivée plus tardive de l'indication AMM en monothérapie pourrait expliquer ce phénomène.

De plus, les patients recevant le pembrolizumab en monothérapie (polythérapie_non) ont un risque accru de décès ou de progression tumorale dans la cohorte étudiée.

Cette observation fut commune avec un travail réalisé en avril 2021 avec le Docteur Roussel à Gap sur une cohorte distincte (annexe 3).

Enfin, le sexe n'est pas corrélé aux autres variables catégorielles (à l'exception des métastases hépatiques), ce qui est important face à la différence significative du nombre d'hommes et de femmes dans la population la population étudiée.

Variables numériques

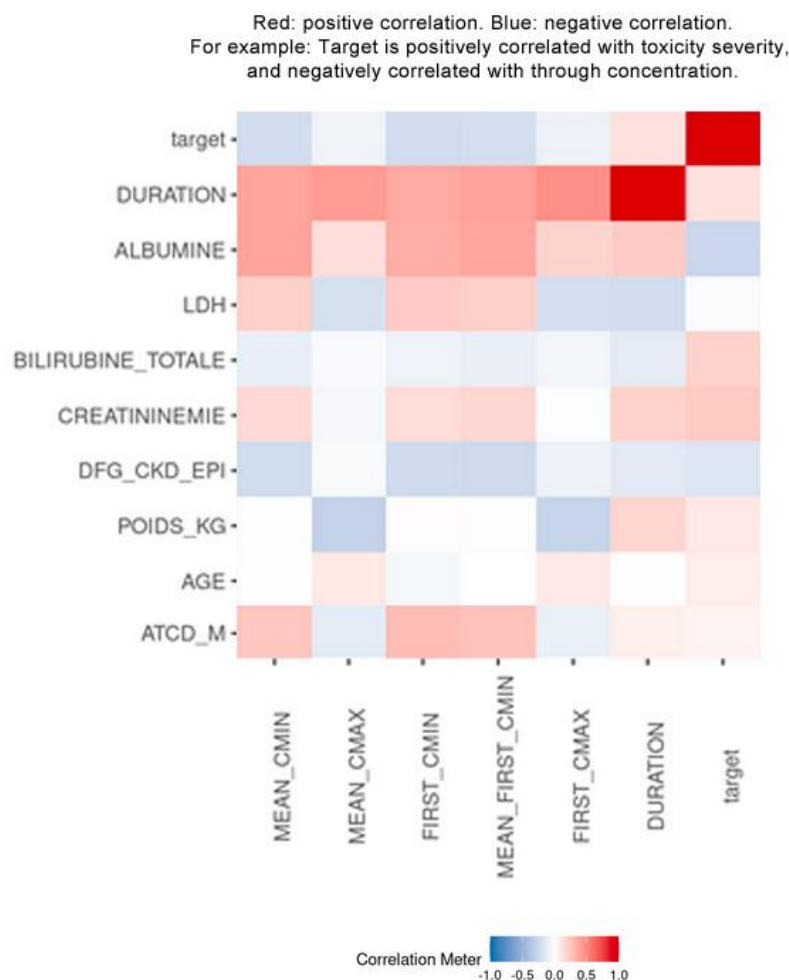


Figure 29 : Corrélations entre les variables numériques, pharmacocinétiques, durée et arrêt du traitement par pembrolizumab

La figure 29 décrit le sens et la force de la corrélation entre la pharmacocinétique, les variables numériques, la durée du traitement et l'évènement de décès ou progression tumorale (*target*).

La force :

Le coefficient de corrélation peut avoir une valeur comprise entre -1(bleu) et +1(rouge). Plus la valeur absolue du coefficient est importante (très proche de -1 → bleu foncé ; très proche de 1 → rouge foncé), plus la relation linéaire entre les variables est forte.

Le sens :

Le signe du coefficient indique la direction de la relation. Si les deux variables ont tendance à augmenter ou à diminuer ensemble, le coefficient est positif. Si une variable tend à augmenter tandis que l'autre diminue, la corrélation est négative.

Par exemple : Plus les variables des valeurs pharmacocinétiques augmentent (C_{\min} et C_{\max}), plus la durée de traitement augmente et moins le risque de décès ou de progression tumorale est attendu.

D'un autre côté, les valeurs pharmacocinétiques sont corrélées positivement à l'albumine et négativement au DFG ou la bilirubine totale mais ces corrélations sont faibles.

Par ailleurs, le poids et l'âge ne sont pas corrélés aux concentrations résiduelles.

L'albumine est corrélée négativement à l'arrêt du traitement, si celle-ci diminue la probabilité d'arrêt augmente. La créatininémie est corrélée positivement à l'arrêt du traitement si elle augmente la probabilité d'arrêt augmente. Or, ces corrélations sont faibles car le coefficient est proche de 0.

Enfin, il est important de souligner que ce tableau montre que FIRST_CMIN et FIRST_CMAX ont les mêmes corrélations que MEAN_CMIN et MEAN_CMAX. On pourrait donc connaître l'évolution clinique et thérapeutique du patient dès la première injection de pembrolizumab.

6. Modèle de Cox des variables catégorielles : tableau des hazard ratios (HR) et représentation graphique

Après s'être intéressé à la corrélation existante entre chaque variable, on peut étudier le délai de survenue de l'évènement de décès ou de progression tumorale en fonction de ces mêmes variables. Le modèle de Cox, utilisé à visée simplement exploratoire, permettra d'apporter une explication partielle des phénomènes observés dans la population EPICURE.

Ainsi le modèle suivant représente l'évaluation de la relation entre les variables catégorielles et l'apparition du décès ou progression tumorale liée à l'arrêt du traitement par pembrolizumab avec :

HR < 1 : le facteur est protecteur vis-à-vis du décès ou de la progression tumorale (arrêt) soit il augmente le délai avant la survenue de l'évènement.

HR > 1 : Le facteur est un facteur de risque d'arrêt soit il diminue le délai avant l'arrêt.

Tableau 10 : HR et p-value des variables catégorielles

<i>Variable</i>	<i>HR</i>	<i>p-value</i>
SEXEmasculin	0.08227476	0.001046045
METASTATIQUEoui	2.24213841	0.351479515
EIoui	9.80675133	0.041953836
TABACOUI	0.14921486	0.013360362
ATBoui	6.83459417	0.073480368
IPPoui	1.77955143	0.383997350
CORTICOIDESoui	3.00978225	0.236429932
N_LIGNEsup 1	0.41627769	0.223559141
SCORE_OMS2 or more	1.18554911	0.784338419
POLYTHERAPIEoui	0.07859450	0.001518074
GRADE_MAX_EI2 or more	1.57968468	0.566898033

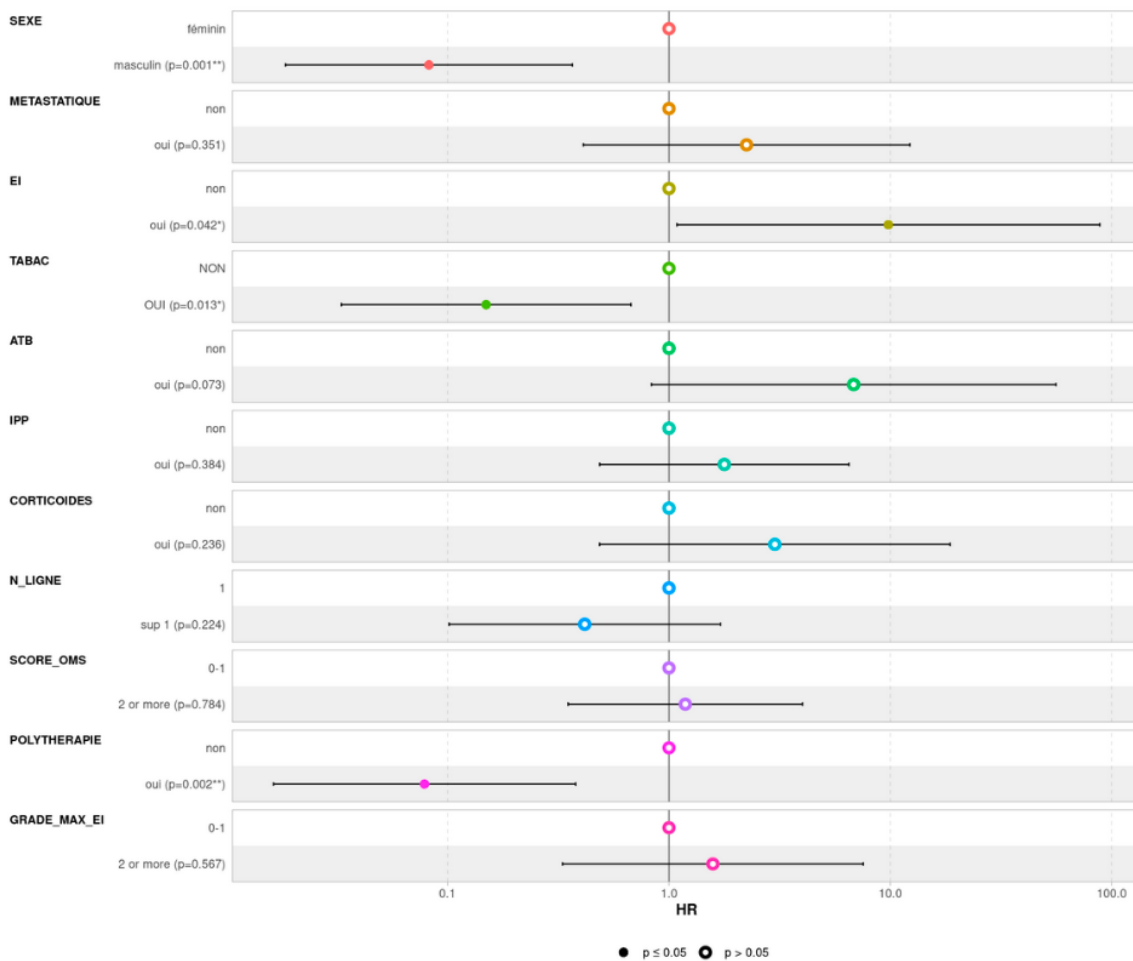


Figure 30 : Représentation graphique des HR et p-value des variables catégorielles

Le tableau 10 et la figure 30 montrent que, dans la cohorte EPICURE, le tabagisme actif diminue le temps avant l'arrêt du traitement, et ce significativement avec une p-value < 0,05 ce qui signifie que le pourcentage de risque de conclure à tort à cette affirmation est inférieur à 5%.

Le tabac serait donc un facteur protecteur de réponse au pembrolizumab. En d'autres termes, plus longtemps le patient est exposé au tabac plus la probabilité d'arrêt sera tardive.

De même pour l'utilisation du pembrolizumab en association (polythérapie), elle serait significativement liée à la diminution de la survenue de l'arrêt suite au décès ou la progression de la maladie.

À l'inverse, l'apparition d'effets indésirables serait un facteur de risque d'arrêt car celui-ci diminue le délai avant l'arrêt du traitement.

Les variables médicamenteuses : traitement chronique par IPP, corticoïdes et antibiotiques tendent également à diminuer le délai avant l'arrêt avec un HR > 1 mais de manière non significative (p-value > 0,05) dans la cohorte.

Par ailleurs, le sexe masculin apparaît comme un facteur protecteur de l'arrêt du traitement. En effet, l'arrivée de l'arrêt du traitement est significativement plus tardive chez les hommes que chez les femmes. L'influence du sexe sur l'efficacité des immunothérapies se retrouve également dans la littérature avec une différence en faveur des hommes¹⁴⁰. Dans l'essai EPICURE, ce facteur pourrait être un biais de résultat car $\frac{3}{4}$ de la cohorte était composée d'hommes mais il a été montré précédemment que l'arrêt n'était pas corrélé au sexe, il en influence seulement le délai d'apparition dans la cohorte suivie ici.

Il est important de souligner que la petite taille de la cohorte étudiée face à la population générale rend le modèle de Cox moins puissant et donc plus sensible aux variables colinéaires, c'est-à-dire que certaines variables du modèle mesurent en fait le même phénomène.

De ce fait, les p-value peuvent sembler non significatives même si une relation significative existe entre la variable sélectionnée et la survenue de l'évènement étudié dans une autre population.

De plus, les facteurs prédictifs varieront considérablement entre deux échantillons de patients et lorsque des variables d'un modèle sont fortement corrélées, la suppression de l'une peut influencer les coefficients de corrélation de l'autre.

7. Modèle de Cox des variables numériques : tableau des hazard ratios (HR) et représentation graphique

Le modèle de Cox suivant représente l'évaluation de la relation entre les variables numériques et le délai avant l'arrêt du traitement par pembrolizumab.

Tableau 11 : HR et p-value des variables numériques

<i>Variable</i>	<i>HR</i>	<i>p-value</i>
AGE	1.0208920	0.495292627
POIDS_KG	0.9521497	0.103059008
DFG_CKD_EPI	0.9941070	0.634902080
BILIRUBINE_TOTALE	1.0386468	0.008577576
LDH	1.0021864	0.074789272
ALBUMINE	1.0022402	0.959538994
ATCD_M	0.8634201	0.441388669
MEAN_CMIN	0.9632559	0.210180036
MEAN_CMAX	0.9641509	0.026912484

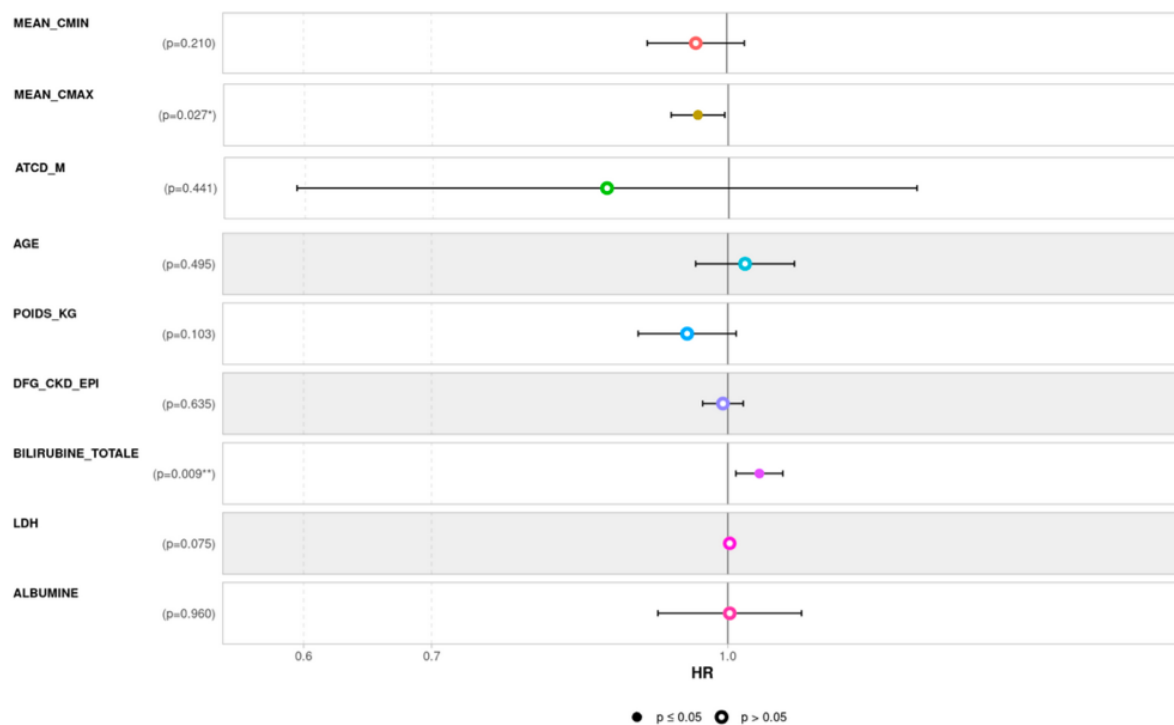


Figure 31 : Représentation graphique des HR et p-value des variables numériques

L'interprétation du tableau 11 et de la figure 31 ci-dessus est plus difficile mais très peu de variables numériques augmentent ou diminuent le délai de survenue de l'arrêt du traitement dans la cohorte.

En effet, le modèle manque de puissance pour démontrer un possible lien en albuminémie et délai de survenue de l'arrêt du traitement. Pourtant, les inhibiteurs de *checkpoint*, qui sont des anticorps IgG, partagent la même voie homéostatique avec l'albumine sérique. Par conséquent, le taux d'albumine sérique pourrait refléter le taux de catabolisme des IgG qui a un impact direct sur la clairance des anticorps IgG thérapeutiques. C'est ce que montre une étude qui a révélé que des taux d'albumine de base plus élevés étaient significativement associés à des améliorations progressives de la survie globale (OS), de la survie sans progression (PFS) et de la réponse objective aux inhibiteurs de *checkpoint*¹⁴¹.

Par ailleurs, le poids et l'âge n'influencent pas significativement le délai de survenue de l'évènement du décès ou de la progression du cancer dans la cohorte EPICURE contrairement à ce qu'a pu montrer d'autres études cliniques.

Concernant les variables C_{min} et C_{max} , le graphique est encourageant dans la recherche des meilleurs seuils associés à la réponse.

8. Détermination des meilleurs seuils pharmacocinétiques (C_{min} et C_{max}) associés à la réponse

Des études pharmacocinétiques antérieures ont rapporté un pic de C_{max} et de C_{min} à l'état d'équilibre autour de 90 et 30 $\mu\text{g/mL}$, respectivement, à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines¹²³.

Les meilleurs seuils associés à la réponse dans la cohorte EPICURE sont les suivants :

- C_{max} à 81,93333 mg/L
- C_{min} à 20,86777 mg/L

Ces seuils, voisins des autres études PK mais aussi prédictifs de la réponse au traitement, permettraient alors d'adapter les modalités d'administration, en jouant sur la fréquence des administrations, de l'ensemble des patients pour lesquels les C_{min} et C_{max} s'éloignent de ces seuils.

En effet, si un patient obtient un premier C_{min} inférieur à 20,86777 mg/L, il faudrait diminuer le temps d'inter cure de 3 semaines dans le but d'optimiser l'exposition plasmatique du pembrolizumab et donc la réponse clinique.

9. Kaplan Meier de la population étudiée

La méthode de Kaplan Meier permet d'obtenir rapidement une courbe de survie, ainsi que des statistiques essentielles. La méthode de Kaplan Meier permet d'estimer les fonctions de survie, sans nécessiter que les intervalles de temps soient réguliers. Les courbes de survie permettent d'analyser l'évolution de l'effectif d'une population donnée avec le temps.

Ci-dessous ont été sélectionnées des variables influençant significativement la réponse thérapeutique, soit avec une p-value inférieure à 0,05. La courbe de survie sera tracée selon un seuil déterminé pour les variables numériques et un critère oui/non pour les variables catégorielles. L'échelle du temps est en jours et associée à un effectif de patients en vie.

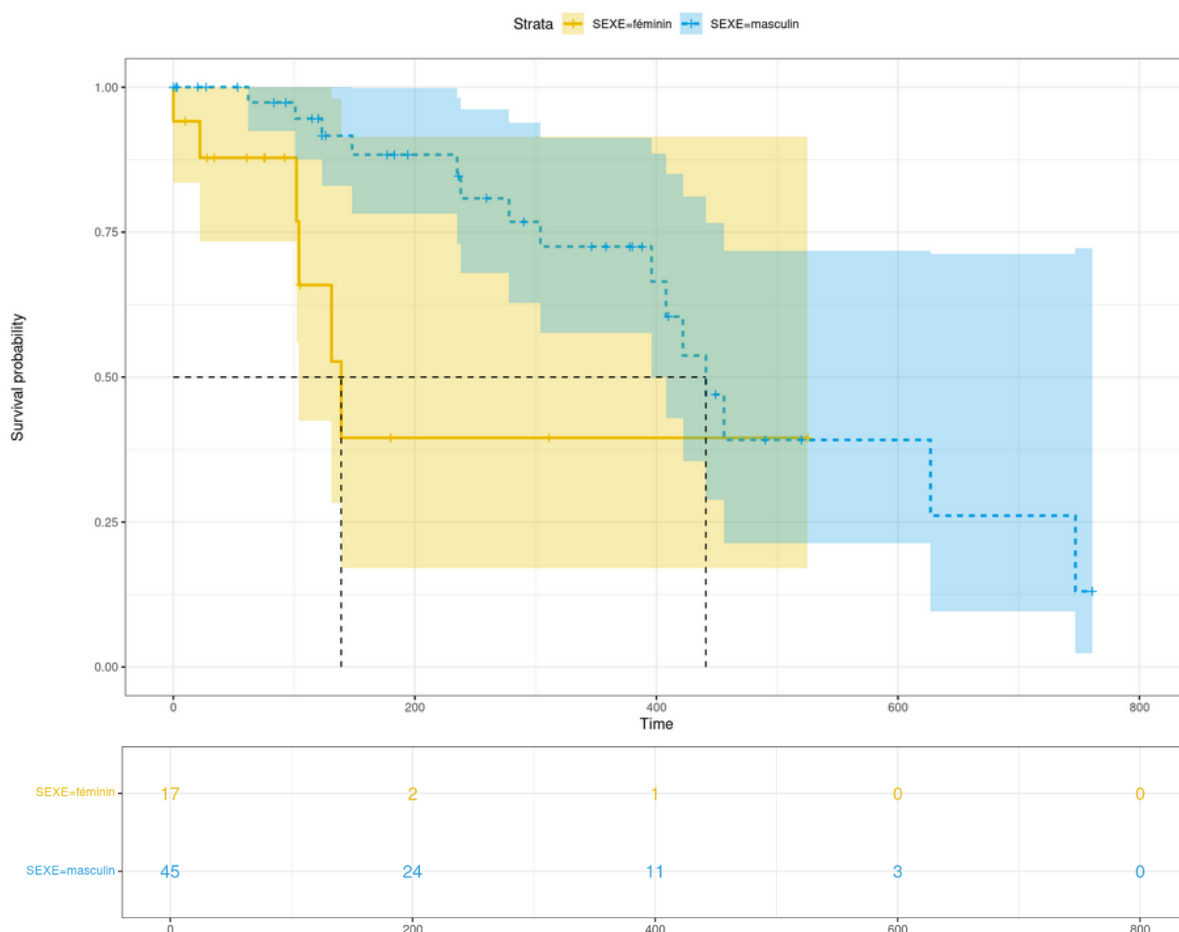


Figure 32 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « sexe » dans la cohorte EPICURE

Concernant la variable du sexe, en jaune sont représentées les femmes et en bleu les hommes. Le sexe masculin est un facteur protecteur de réponse au traitement selon le modèle de Cox et le calcul de l'hazard ratio avec une p-value = 0,027 dans la cohorte suivie. Sur la représentation de Kaplan Meier, le sexe influence la courbe de survie en début de traitement. En effet, à 130

jours de traitement on observe que l'effectif des femmes est de 50% alors que celui des hommes est encore de plus de 90%. À 200 jours de traitement, 24 hommes sur 45 sont encore en vie contre 2 femmes sur 17 (soit 53% vs 12%).

Mais, avec le temps, les courbes se rejoignent. Par ailleurs, la dispersion n'est pas franche entre les deux couleurs qui se superposent même dès le début du traitement.

Cela pourrait être le résultat d'un biais lié à un déséquilibre initial de l'effectif des hommes et des femmes dans la cohorte.

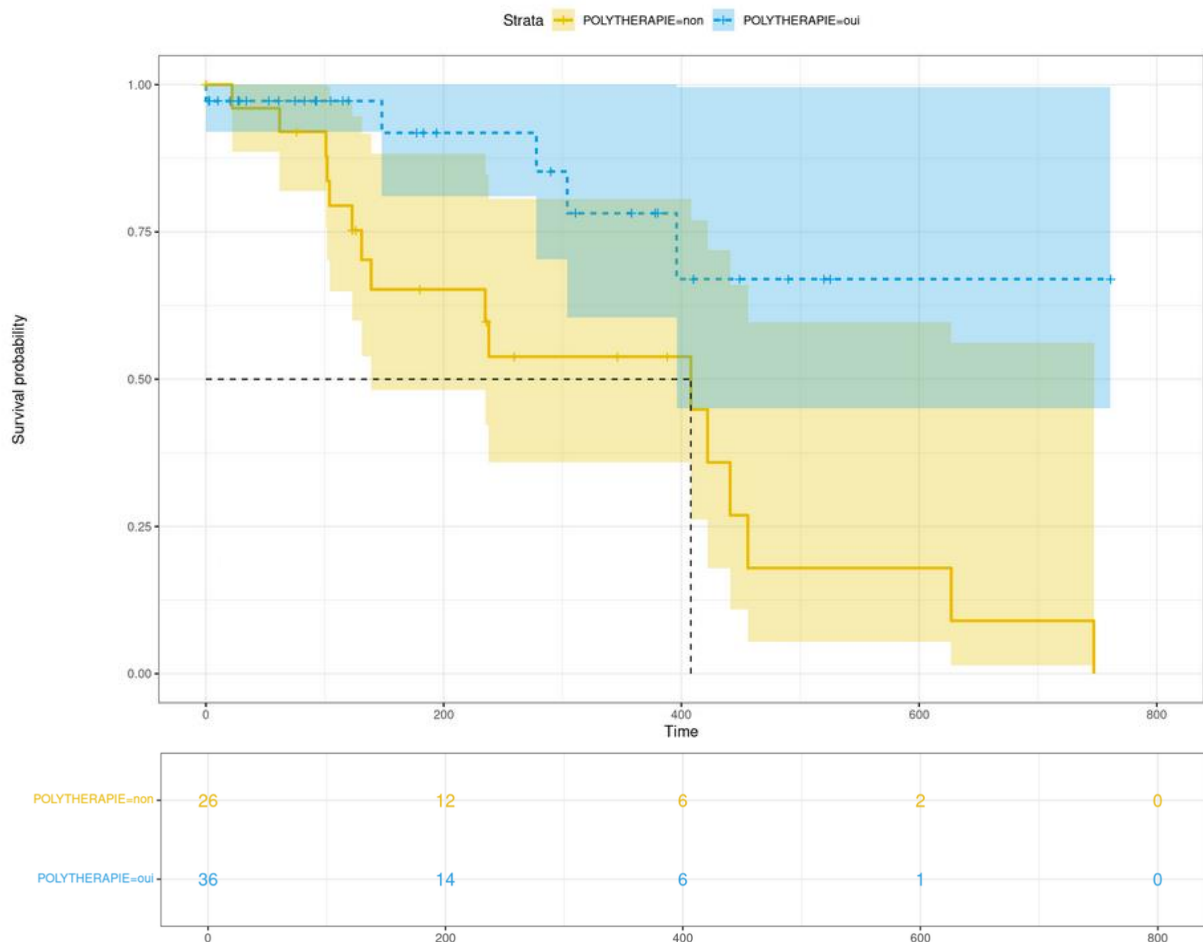


Figure 33 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « polythérapie » dans la cohorte EPICURE

Concernant la variable polythérapie, en jaune est représentée l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie et en bleu l'association à d'autres molécules anticancéreuses. L'association du pembrolizumab à d'autres molécules anticancéreuses est un facteur prédictif de réponse au traitement selon le modèle de Cox et le calcul de l'hazard ratio avec une p-value = 0,0066 dans la population EPICURE. Sur la représentation de Kaplan Meier, on observe que les deux courbes de survie se distinguent. En effet, dès les premiers jours de traitement, la survie est stable dans la population « polythérapie » alors qu'elle dégringole dans la population

monothérapie. L'effectif passe de 26 à 12 dans la sous-population « polythérapie » et de 36 à 14 dans la sous-population « monothérapie » ce qui traduit une perte plus grande de patients. La dispersion est nette entre les deux couleurs au fil du temps.

Par ailleurs, dans la cohorte EPICURE, il y aurait une corrélation entre l'indication en première ligne et la polythérapie. La courbe de survie en fonction du schéma thérapeutique pourrait alors être influencée par le numéro de ligne thérapeutique. Les patients recevant le pembrolizumab en monothérapie, et donc d'avantage en Nième ligne, pourraient être de plus mauvais pronostic et donc biaiser l'évolution de la courbe de survie.

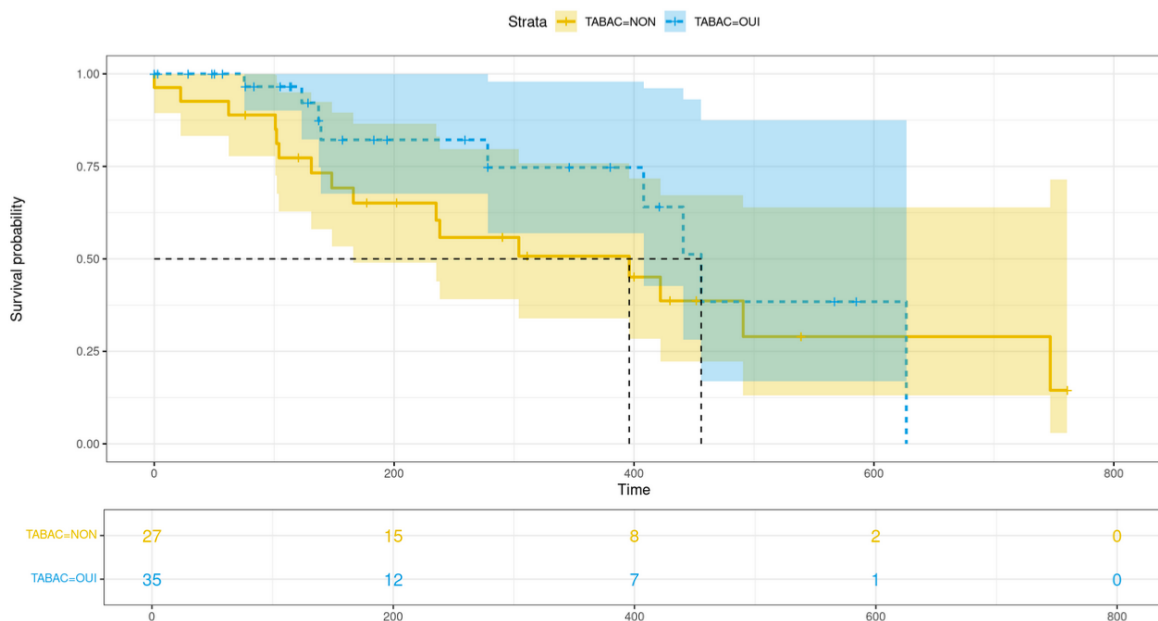


Figure 34 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « statut tabagique » dans la cohorte EPICURE

Concernant le tabac (facteur de risque de développer un cancer mais également facteur protecteur de l'évènement de l'arrêt du traitement dans le modèle de Cox), il n'influence pas la survie des patients dans la cohorte EPICURE. En effet, l'évolution des deux courbes de survie en fonction du statut tabagique et les effectifs associés se superposent.

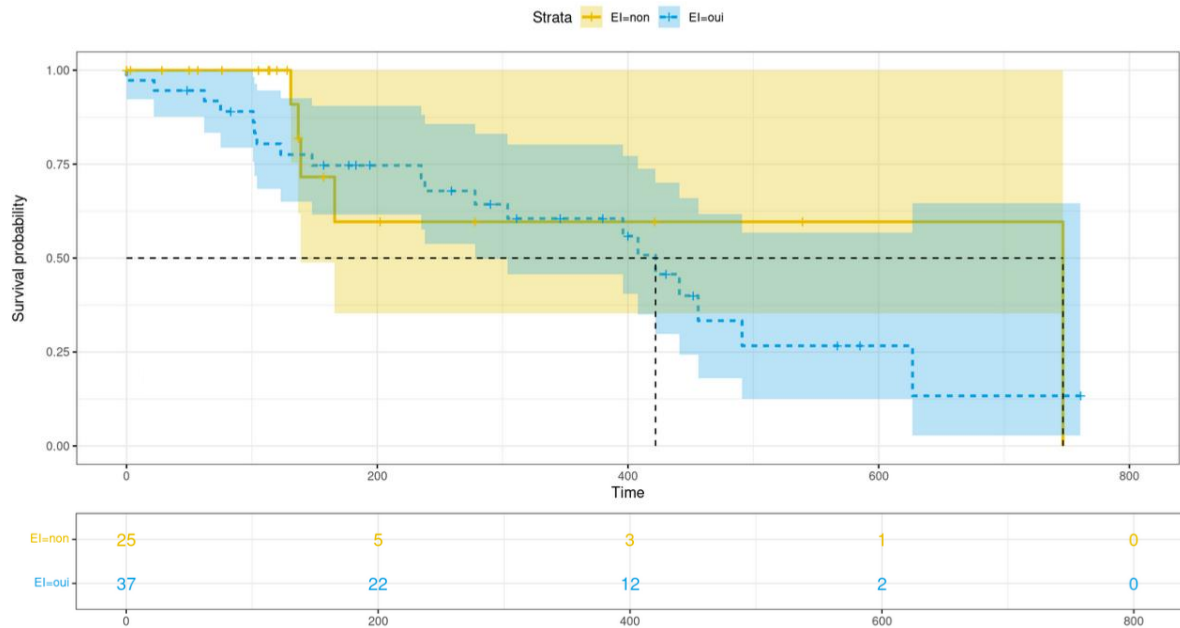


Figure 35 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée par la variable « effets indésirables » dans la cohorte EPICURE

L'apparition d'effets indésirables est un facteur de risque significatif d'arrêt du traitement dans la cohorte EPICURE. En effet, celui-ci diminue le délai d'apparition du décès ou de la progression tumorale. Or, les courbes de survie de Kaplan Meier se superposent ici, ce qui signifie que ce facteur n'impacte pas la survie dans la population étudiée.

Si on se focalise maintenant sur les variables pharmacocinétiques, la représentation de Kaplan Meier ci-dessous a été réalisée suite à la détermination des meilleurs seuils pharmacocinétiques C_{min} et C_{max} associés à la réponse.

Cutoff for C_{min} : 20.9 mg/L

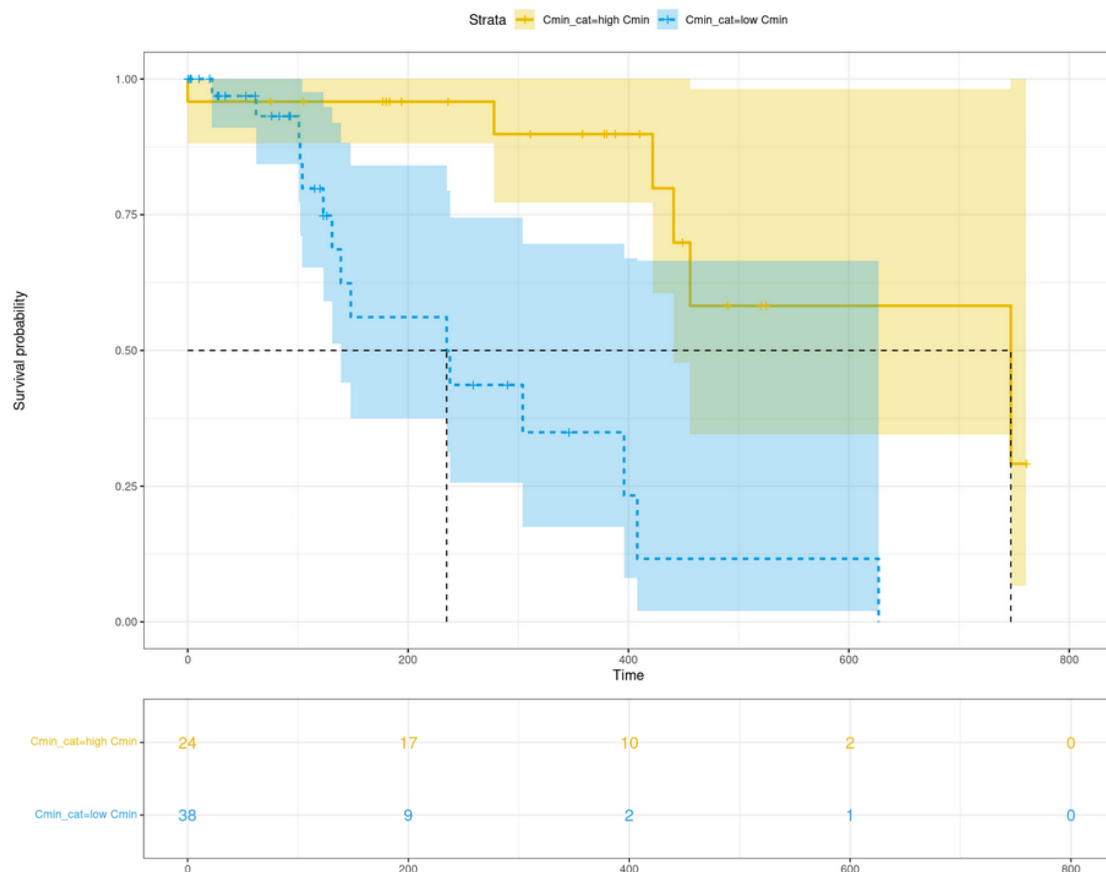


Figure 36 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée selon le meilleur seuil de C_{min} (20,9 mg/mL) dans la cohorte EPICURE

Si les patients ont une concentration résiduelle supérieure au seuil de 20,9 mg/L, leur probabilité de survie dans le temps augmente. À 200 jours, 71% des patients dépassant ce seuil sont encore en vie contre 24% en dessous du seuil. En effet, le *cutoff* de C_{min} à 20,9 mg/L permet de séparer de manière distincte les courbes de survie. Si on analyse le temps de survie, à 230 jours, l'effectif de la population ayant une faible C_{min} encore en vie est de 50%. Ce temps est plus que triplé dans la population de forte C_{min} , soit 740 jours si on se focalise sur le même pourcentage de survie.

Cutoff for C_{max}: 81.9

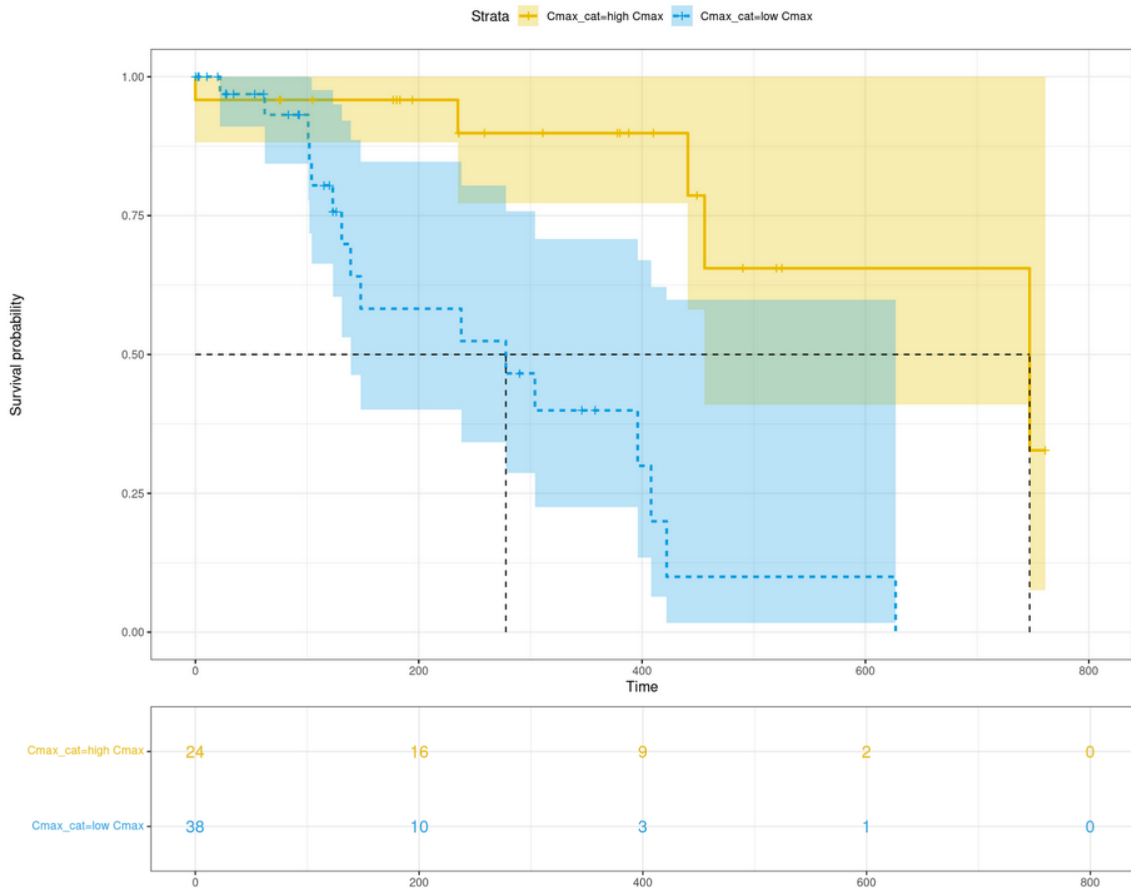


Figure 37 : Courbe de Kaplan Meier stratifiée selon le meilleur seuil de C_{max} (81,9 mg/mL) dans la cohorte EPICURE

Concernant le seuil de C_{max} à 81,9 mg/L, la représentation de Kaplan Meier est similaire à celle de la C_{min}. Ce seuil permet donc de séparer de façon distincte l'évolution de la probabilité de survie en fonction du temps.

En effet, à 280 jours, 50% de la population ayant une C_{max} inférieure à 81,9 mg/L est encore en vie contre presque 90% pour la population ayant un taux supérieur au seuil.

D. Conclusion/Discussion de l'essai EPICURE

Conclusion

L'étude EPICURE a permis de mettre en évidence que le suivi thérapeutique pharmacologique du pembrolizumab pourrait avoir un intérêt dans la prédiction de la réponse et du taux de survie des patients traités par cette immunothérapie.

En effet, pratiquée en routine, la mesure seulement de la première concentration résiduelle (C_{min}) en pembrolizumab dans le sang pourrait à elle seule présager le profil pharmacocinétique du patient et l'efficacité thérapeutique du traitement.

De ce fait, il serait possible d'adapter individuellement la posologie en jouant sur les fréquences d'administration.

On pourrait alors imaginer qu'un patient obtenant une première C_{min} inférieure au seuil identifié aurait une fréquence d'administration plus réduite, soit inférieure à 3 semaines et inversement. Dans ce sens, l'efficacité de la molécule pourrait être améliorée et les arrêts précoces anticipés réduisant ainsi le phénomène accéléré d'impasse thérapeutique.

D'un autre côté, avec cette méthode, les patients non répondeurs pourraient être plus précocement discernés et le coût financier de l'utilisation de cette molécule onéreuse pourrait largement diminuer.

Pour conclure, l'essai EPICURE a pu conforter l'hypothèse que l'analyse pharmacocinétique du pembrolizumab ainsi que son suivi avaient leur place dans la prise en charge des patients traités par immunothérapies de type *check point inhibitor*.

Elle a également pu confirmer certaines données de la littérature comme le facteur protecteur du tabagisme ou encore l'influence de certaines autres molécules médicamenteuses comme les IPP vis-à-vis de l'efficacité de ce traitement même si cette dernière n'a pu être significativement mise en évidence dans la cohorte suivie.

À l'inverse, dans cette étude, malgré la différence d'effectif entre les hommes et les femmes, l'arrêt du traitement n'est pas corrélé au sexe, il en influencerait seulement le délai d'apparition. Quant à la place des entretiens pharmaceutiques en oncologie, ils ont pu prouver leur intérêt dans l'identification des différents effets indésirables, des interactions médicamenteuses ou de la prise de co-médication.

Ouverture

Un ajout de certaines variables retrouvées dans la littérature comme le taux de neutrophiles, de lymphocytes ainsi que leur ratio pourrait également expliquer l'évolution des patients sous immunothérapie.

De plus, il manque une variable plus précise de l'évaluation de la réponse thérapeutique. Le relevé et l'analyse du critère RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) par exemple qui est la méthode de référence d'évaluation des traitements contre le cancer est absent. Cette méthode est basée sur la mesure de la taille des lésions à l'imagerie médicale.

En pratique, il a été compliqué d'analyser cette mesure car celle-ci nécessite une appréciation médicale.

Le TPS (score de proportion tumorale) de PD-L1 de chaque patient aurait pu également être rajouté, car celui-ci pourrait être corrélé à la réponse aux anticorps anti-PD-1.

Par ailleurs, il pourrait exister un biais de sélection lié aux différentes indications de la molécule dans la cohorte. Ce travail a donc conduit à une autre étude centrée sur l'indication dans le cancer pulmonaire avec l'ajout des variables manquantes énoncées ci-dessus.

Enfin, le pembrolizumab n'est pas le seul inhibiteur du point de contrôle immunitaire utilisé en oncologie. Il serait intéressant de rechercher si les conclusions de l'étude EPICURE sur le pembrolizumab sont extrapolables aux autres molécules de la classe thérapeutique. Un autre essai est également en cours sur le STP du nivolumab.

CONCLUSION

L'arrivée des immunothérapies et le développement des anticorps monoclonaux ont révolutionné le traitement de nombreuses pathologies en particulier dans le domaine de l'oncologie. De ce fait, les anticorps monoclonaux de type inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ne cessent d'évoluer avec l'apparition constante de nouvelles molécules et l'extension de leurs indications. En dépit de cette évolution, la réponse clinique de ces thérapies est incertaine et pourrait être corrélée à leur importante variabilité pharmacocinétique justifiant l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Ainsi, l'étude de la relation PK/PD de ces traitements pourrait présager une amélioration de leur utilisation thérapeutique tout en diminuant la toxicité médicamenteuse et financière.

En effet, la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux est plus complexe que celle de la plupart des autres thérapies, variant d'une molécule à une autre et surtout d'un patient à un autre.

De plus, les sources de variabilité pharmacocinétique interindividuelle commencent à être identifiées et leur influence mériterait d'être mieux intégrée dans l'adaptation posologique individuelle.

Quelques études scientifiques ont pu mettre en évidence l'importance de la pharmacocinétique dans la prédiction de la réponse thérapeutique. Le suivi de la concentration sérique de ces anticorps permettrait d'adapter les posologies de manière individuelle afin de contrôler l'exposition plasmatique de chaque patient et donc d'optimiser l'efficacité de ces thérapies.

Dans ce sens, l'étude EPICURE a permis d'obtenir un seuil de la première concentration résiduelle en pembrolizumab significativement corrélé à la durée du traitement et plus précisément au délai de survenue du décès ou de la progression tumorale si ce seuil n'est pas atteint.

L'ensemble de ces éléments encourage la poursuite de la recherche, le développement et la généralisation en pratique clinique courante de telles stratégies *PK-guided* permettant d'améliorer de façon significative la balance bénéfique / risque des anticorps monoclonaux en oncologie et de s'inscrire dans un contexte de plus en plus important de médecine personnalisée centrée sur le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition cancer. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>.
2. Odes, E. J. *et al.* Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *South Afr. J. Sci.* 112, 5–5 (2016).
3. Les types de cancers | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-cancers/les-types-de-cancers>.
4. Cancers. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
5. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/21/2018_21_2.html.
6. [depistage-cancers.pdf](https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/depistage-cancers.pdf) <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/depistage-cancers.pdf>.
7. Cancer : le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-le-diagnostic>.
8. Sarivalasis, A., Amram, M.-L. & Dietrich, P.-Y. Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? *Rev Med Suisse* 387, 1102–1107 (2013).
9. Cancer : la prise en charge médicale, sociale et psychologique | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-la-prise-en-charge-medicaire-sociale-psychologique>.
10. Cancer : les traitements et les soins de support | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-les-traitements-et-les-soins-de-support>.
11. Chiffres clés de l'observatoire national de la radiothérapie - Radiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Radiotherapie/Chiffres-cles-de-la-radiotherapie>.
12. Hartmann, R. CyberKnife® : traitement de radiothérapie de pointe. *Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY* <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/cyberknife-radiotherapie/> (2021).
13. La chimiothérapie dans le traitement des cancers | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/chimiotherapie>.
14. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>.
15. Hormonothérapie | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/hormonotherapie>.
16. Qu'est-ce que l'hormonothérapie ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-que-hormonotherapie>.
17. L'immunothérapie et les thérapies ciblées. <https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/traitements/limmunotherapie-et-les-therapies-ciblees>.

18. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>.
19. Dubois, M., Ardin, C., André, F., Scherpereel, A. & Mortier, L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie - Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *médecine/sciences* 35, 937–945 (2019).
20. Wiemann, B. & Starnes, C. O. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol. Ther.* 64, 529–564 (1994).
21. Coley, W. B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin. Orthop.* 3–11 (1991).
22. Smyth, M. J., Dunn, G. P. & Schreiber, R. D. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv. Immunol.* 90, 1–50 (2006).
23. Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D. The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* 22, 329–360 (2004).
24. Fridman, W. H. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull. Cancer (Paris)* 103, S122–S126 (2016).
25. Dieu-Nosjean, M.-C. & Caux, C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *médecine/sciences* 35, 957–965 (2019).
26. [keytruda-epar-product-information_fr.pdf](#).
27. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>.
28. Couraud, P. S. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. (2021).
29. Borghaei, H. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 1627–1639 (2015).
30. Brahmer, J. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 123–135 (2015).
31. Rittmeyer, A. *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. *Lancet Lond. Engl.* 389, 255–265 (2017).
32. Herbst, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 387, 1540–1550 (2016).
33. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375, 1823–1833 (2016).
34. Paz-Ares, L. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2040–2051 (2018).
35. Gandhi, L. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378, 2078–2092 (2018).

36. Hellmann, M. D. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N. Engl. J. Med.* 378, 2093–2104 (2018).
37. Perets, R. *et al.* Safety and efficacy of quavonlimab, a novel anti-CTLA-4 antibody (MK-1308), in combination with pembrolizumab in first-line advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 32, 395–403 (2021).
38. Niu, J. *et al.* First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer☆. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 33, 169–180 (2022).
39. essai clinique poumon | ICM Montpellier. <https://www.icm.unicancer.fr/fr/essais-cliniques/double-immunotherapie-ciblante-deux-points-de-contrôle-immunitaire-tigit-et-pd1>.
40. Herbst, R. S. *et al.* COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 40, 3383–3393 (2022).
41. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/30280658/>.
42. Falchero, D. L. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. (2021).
43. Horn, L. *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2220–2229 (2018).
44. Locatelli-Sanchez, D. M. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. (2022).
45. Alley, E. W., Katz, S. I., Cengel, K. A. & Simone, C. B. Immunotherapy and radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Transl. Lung Cancer Res.* 6, 212–219 (2017).
46. Scherpereel, A. *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.* 20, 239–253 (2019).
47. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/21639810/>.
48. Robert, C. *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 372, 320–330 (2015).
49. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 372, 2521–2532 (2015).
50. Schachter, J. *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond. Engl.* 390, 1853–1862 (2017).
51. Hodi, F. S. *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.* 19, 1480–1492 (2018).

52. Eggermont, A. M. M. *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 378, 1789–1801 (2018).
53. Weber, J. *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 377, 1824–1835 (2017).
54. Amaria, R. N. *et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 24, 1649–1654 (2018).
55. Research, C. for D. E. and. FDA approves Opdualag for unresectable or metastatic melanoma. *FDA* (2022).
56. Tawbi, H. A. *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 386, 24–34 (2022).
57. Ferris, R. L. *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 375, 1856–1867 (2016).
58. Chow, L. Q. M. *et al.* Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 34, 3838–3845 (2016).
59. Bauml, J. *et al.* Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 35, 1542–1549 (2017).
60. 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. *Lancet Lond. Engl.* 393, 156–167 (2019).
61. Vermorken, J. B. *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 359, 1116–1127 (2008).
62. Haddad, R. I. *et al.* Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* JCO2200332 (2022) doi:10.1200/JCO.22.00332.
63. 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. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 31, 942–950 (2020).
64. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/30343614/>.
65. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/31686036/>.
66. Bellmunt, J. *et al.* Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 22, 525–537 (2021).

67. Bajorin, D. F. *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 384, 2102–2114 (2021).
68. ASCO 2021: Pembrolizumab Versus Investigator’s Choice of Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine in Recurrent, Advanced Urothelial Cancer: 5-Year Follow-up from the Phase 3 KEYNOTE-045 Trial. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-bladder-cancer/130011-asco-2021-pembrolizumab-versus-investigator-s-choice-of-paclitaxel-docetaxel-or-vinflunine-in-recurrent-advanced-urothelial-cancer-5-year-follow-up-from-the-phase-3-keynote-045-trial.html>.
69. Galsky, M. D. *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 395, 1547–1557 (2020).
70. Powles, T. *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 22, 931–945 (2021).
71. Balar, A. V. *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. *Lancet Lond. Engl.* 389, 67–76 (2017).
72. Balar, A. V. *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.* 18, 1483–1492 (2017).
73. Figlin, R. A. *et al.* Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17, 2521–2529 (1999).
74. Minasian, L. M. *et al.* Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11, 1368–1375 (1993).
75. Motzer, R. J. *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 373, 1803–1813 (2015).
76. Amin, A. *et al.* Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J. Immunother. Cancer* 6, 109 (2018).
77. Chowdhury, S. *et al.* A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and Pembrolizumab Combination Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* 19, 434–446 (2021).
78. Dudek, A. Z. *et al.* Phase Ib/II Clinical Trial of Pembrolizumab With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: BTCRC-GU14-003. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 1138–1145 (2020).
79. Rini, B. I. *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 393, 2404–2415 (2019).

80. Choueiri, T. K. *et al.* Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 31, 1030–1039 (2020).
81. KEYTRUDA (pembrolizumab). *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab.
82. Eisenhauer, E. A., O'Dwyer, P. J., Christian, M. & Humphrey, J. S. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18, 684–692 (2000).
83. Le Tourneau, C., Lee, J. J. & Siu, L. L. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 708–720 (2009).
84. Beumer, J. H. Without Therapeutic Drug Monitoring, There Is No Personalized Cancer Care. *Clin. Pharmacol. Ther.* 93, 228–230 (2013).
85. Paintaud, G. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences* 25, 1057–1062 (2009).
86. Muller, P. Y. & Brennan, F. R. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85, 247–258 (2009).
87. Verel, I. *et al.* Tumor targeting properties of monoclonal antibodies with different affinity for target antigen CD44V6 in nude mice bearing head-and-neck cancer xenografts. *Int. J. Cancer* 99, 396–402 (2002).
88. Wang, W., Wang, E. Q. & Balthasar, J. P. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 84, 548–558 (2008).
89. Master Biologie Santé - Anticorps monoclonaux : pharmacocinétique et variabilité interindividuelle. <https://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/anticorps-monoclonaux-pharmacocinetique-et-variabilite-interindividuelle-791342.kjsp?RH=1579862335105>.
90. Ternant, D. & Paintaud, G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin. Biol. Ther.* 5 Suppl 1, S37-47 (2005).
91. Bartelds, G. M. *et al.* Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 921–926 (2007).
92. Hale, G. *et al.* Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. *Blood* 104, 948–955 (2004).
93. Pm, F. *et al.* A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 13, (2007).
94. St Clair, E. W. *et al.* The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 46, 1451–1459 (2002).

95. Igarashi, T. *et al.* Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 13, 928–943 (2002).
96. Ternant, D. *et al.* Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther. Drug Monit.* 30, 523–529 (2008).
97. Wang, Y. *et al.* Assessment of sarcopenia as a predictor of poor overall survival for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving salvage anti-PD-1 immunotherapy. *Ann. Transl. Med.* 9, 1801 (2021).
98. Ng, C. M., Bruno, R., Combs, D. & Davies, B. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J. Clin. Pharmacol.* 45, 792–801 (2005).
99. Lu, J.-F. *et al.* Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 62, 779–786 (2008).
100. Ternant, D., Azzopardi, N., Raoul, W., Bejan-Angoulvant, T. & Painsaud, G. Influence of Antigen Mass on the Pharmacokinetics of Therapeutic Antibodies in Humans. *Clin. Pharmacokinet.* 58, 169–187 (2019).
101. Target-mediated drug disposition model: approximations, identifiability of model parameters and applications to the population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of biologics - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/19505189/>.
102. Gibiansky, L., Gibiansky, E., Kakkar, T. & Ma, P. Approximations of the target-mediated drug disposition model and identifiability of model parameters. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 35, 573–591 (2008).
103. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/28251914/>.
104. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis - PubMed. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/19019895/>.
105. Ternant, D. *et al.* Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 78, 118–128 (2014).
106. Schmidt, M. M. *et al.* Crystal structure of an HSA/FcRn complex reveals recycling by competitive mimicry of HSA ligands at a pH-dependent hydrophobic interface. *Struct. Lond. Engl.* 1993 21, 1966–1978 (2013).
107. Ferri, N. *et al.* Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacol. Res.* 111, 592–599 (2016).
108. Gibbs, J. P. *et al.* Impact of Target-Mediated Elimination on the Dose and Regimen of Evolocumab, a Human Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9). *J. Clin. Pharmacol.* 57, 616–626 (2017).
109. Pithavala, Y. K. *et al.* Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers. *Invest. New Drugs* 30, 273–281 (2012).

110. Tan, A. R. *et al.* Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 71, 1635–1643 (2013).
111. Kletzl, H. *et al.* Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anticancer. Drugs* 26, 565–572 (2015).
112. Giordan, Q., Salleron, J., Vallance, C., Moriana, C. & Clement-Duchene, C. Impact of Antibiotics and Proton Pump Inhibitors on Efficacy and Tolerance of Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.* 12, 716317 (2021).
113. Li, J. J. N. *et al.* Tobacco exposure and immunotherapy response in PD-L1 positive lung cancer patients. *Lung Cancer Amst. Neth.* 150, 159–163 (2020).
114. Druzd, D. *et al.* Lymphocyte Circadian Clocks Control Lymph Node Trafficking and Adaptive Immune Responses. *Immunity* 46, 120–132 (2017).
115. Scheiermann, C., Gibbs, J., Ince, L. & Loudon, A. Clocking in to immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 423–437 (2018).
116. Nobis, C. C. *et al.* The circadian clock of CD8 T cells modulates their early response to vaccination and the rhythmicity of related signaling pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116, 20077–20086 (2019).
117. de Bree, L. C. J. *et al.* Circadian rhythm influences induction of trained immunity by BCG vaccination. *J. Clin. Invest.* 130, 5603–5617 (2020).
118. Qian, D. C. *et al.* Effect of immunotherapy time-of-day infusion on overall survival among patients with advanced melanoma in the USA (MEMOIR): a propensity score-matched analysis of a single-centre, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 22, 1777–1786 (2021).
119. Karaboué, A. *et al.* Time-Dependent Efficacy of Checkpoint Inhibitor Nivolumab: Results from a Pilot Study in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers* 14, 896 (2022).
120. Elassaiss-Schaap, J. *et al.* Using Model-Based ‘Learn and Confirm’ to Reveal the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Relationship of Pembrolizumab in the KEYNOTE-001 Trial. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 6, 21–28 (2017).
121. Patnaik, A. *et al.* Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 21, 4286–4293 (2015).
122. Abdel-Rahman, O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy* 8, 1383–1391 (2016).
123. Freshwater, T. *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J. Immunother. Cancer* 5, 43 (2017).
124. Lala, M. *et al.* A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 131, 68–75 (2020).

125. Goldstein, D. A. *et al.* A Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 109, (2017).
126. Jo, H. *et al.* Prognostic significance of cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Cancer Immunol. Immunother. CII* 71, 387–398 (2022).
127. Turner, D. C. *et al.* Pembrolizumab Exposure-Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 24, 5841–5849 (2018).
128. Li, H. *et al.* Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 44, 403–414 (2017).
129. Ohuchi, M. *et al.* Early change in the clearance of pembrolizumab reflects the survival and therapeutic response: A population pharmacokinetic analysis in real-world non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Amst. Neth.* 173, 35–42 (2022).
130. Widmer, N. *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 50, 2020–2036 (2014).
131. Millet, A. *et al.* Analysis of Pembrolizumab in Human Plasma by LC-MS/HRMS. Method Validation and Comparison with Elisa. *Biomedicines* 9, 621 (2021).
132. Marquet, P. Vingt ans de suivi thérapeutique pharmacologique – Therapeutic drug monitoring: 20 years have past! *Mise Au Point* 21, (2007).
133. Steffens, M. *et al.* Dosing to rash?--The role of erlotinib metabolic ratio from patient serum in the search of predictive biomarkers for EGFR inhibitor-mediated skin rash. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 55, 131–139 (2016).
134. Perucca, E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin. Pharmacokinet.* 38, 191–204 (2000).
135. Maritaz, C., Broutin, S., Chaput, N., Marabelle, A. & Paci, A. Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* 15, 6 (2022).
136. Sehgal, K. *et al.* Association of Extended Dosing Intervals or Delays in Pembrolizumab-based Regimens With Survival Outcomes in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* 22, e379–e389 (2021).
137. Liu, Y. *et al.* IL-2 regulates tumor-reactive CD8+ T cell exhaustion by activating the aryl hydrocarbon receptor. *Nat. Immunol.* 22, 358–369 (2021).
138. Wang, N. *et al.* Clinical efficacy and safety of individualized pembrolizumab administration based on pharmacokinetic in advanced non-small cell lung cancer: A prospective exploratory clinical trial. *Lung Cancer* 178, 183–190 (2023).
139. De Sousa Linares, A. *et al.* Therapeutic PD-L1 antibodies are more effective than PD-1 antibodies in blocking PD-1/PD-L1 signaling. *Sci. Rep.* 9, 11472 (2019).
140. Conforti, F. *et al.* Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 19, 737–746 (2018).

141. Zheng, M. Serum albumin: a pharmacokinetic marker for optimizing treatment outcome of immune checkpoint blockade. *J. Immunother. Cancer* 10, e005670 (2022).
142. Moghadamtousi, S. Z. *et al.* *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 15625–15658 (2015).
143. Rieser, M. J. *et al.* Five Novel Mono-tetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Seeds of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 59, 100–108 (1996).
144. Maliakal, P. P. & Wanwimolruk, S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 53, 1323–1329 (2001).

ANNEXES

Annexe 1 : CASE-REPORT : recherche phytothérapie

Dans un contexte de carcinome rénal à cellules claires opéré avec métastases pleurales, un patient de la cohorte EPICURE reçoit un traitement par pembrolizumab associé à l'axitinib.

Le patient n'a aucun antécédent ni allergie.

Le jour de l'entretien, il ne reçoit pas la cure (cure 3 dans le cadre d'une première ligne) d'immunothérapie pour raison de perturbation du bilan hépatique (Cytolyse ASAT 95 UI/L (<3N) ALAT 170 UI/L (>3N) et cholestase (<3N avec GGT 91 UI/L et PAL 168 UI/L)). Une hépatite auto-immune de grade 2 liée à l'axitinib est étiquetée et un traitement par corticoïdes (prednisone) à la posologie de 10 mg est initié ainsi qu'une surveillance de la biologie pendant 4 semaines.

Lors de ce même entretien thérapeutique, le patient souhaitait savoir si des interactions éventuelles entre plusieurs phytothérapies et son traitement anticancéreux existaient.

Parmi ces plantes : le corossol (graviola), le curcuma, le pissenlit...

Le graviola ou corossol est un fruit qui appartient à la famille des anonacées, l'arbre fruitier est originaire des Antilles et de l'Amérique tropicale.

Le fruit du corossol possède une surface verte avec une écorce épineuse. À l'intérieur, sa chair est blanche avec des graines noires qui ne se consomment pas. La chair du fruit est comestible avec un goût acidulé et fruité. Elle sert notamment à confectionner des jus et des glaces.

Les propriétés anti-cancer du graviola seraient liées à la présence de certains principes actifs et nutriments dans sa composition. Il s'agit des acétogénines et de la vitamine C.

Des scientifiques du monde entier se penchent sur les effets du fruit du corossol sur la santé et sur certaines maladies. Une synthèse complète des études a été publiée il y a quelques années à son sujet et plus précisément, sur l'effet des acétogénines.

Il s'agit de composés naturels présents dans le corossol et dans ses feuilles. Ces derniers seraient alors capables d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses. Cela, en bloquant une enzyme qui octroie de l'énergie aux cellules par le biais de la mitochondrie. Ainsi privées de leur source d'énergie, les cellules cancéreuses ne pourraient pas se développer normalement¹⁴².

Selon un scientifique du Laboratoire de Pharmacie et de Chimie de l'université de Purdue dans l'Indiana, Jerry L. McLaughlin, les acétogénines seraient très efficaces sur les cellules

cancéreuses du côlon. Elles seraient d'ailleurs « dix mille fois plus puissantes » que l'adriamycine, qui est un médicament utilisé dans le cadre des chimiothérapies anti-cancéreuses¹⁴³.

Cette étude semble accorder un effet « miraculeux » au fruit, mais il convient de nuancer ce résultat. La même année, d'autres scientifiques ont expliqué que l'efficacité d'autres acétogénines était bien moins importante qu'annoncée. Elle serait en réalité similaire aux produits utilisés en chimiothérapie. Ainsi, si les études menées *in vitro* et *in vivo* démontrent que le fruit du corossol possède des propriétés anti-cancer réelles, aucune étude n'a été menée sur les humains.

Par ailleurs, et en réponse au patient, il s'agit également d'un inhibiteur de la Glycoprotéine-P selon l'AFSOS, ce qui est incompatible avec la prise d'axitinib (qui est aussi un inhibiteur de la PG-P selon des résultats de recherche *in vitro*). Il pourrait donc exister une compétition pharmacodynamique entre le graviola et l'axitinib même si aucune étude précise d'interaction entre ces deux molécules n'a été faite.

De plus, les corticoïdes (prednisone) sont également des substrats de la PG-P.

Concernant la suite des recherches, le curcuma, quant à lui, inhibe plusieurs enzymes de la dégradation (Cytochrome 1A2, 2B6, C9, 3A4, PG-P...) selon l'AFSOS.

Une inhibition des CYP1A2 et 2E1 a été observée chez des rats ayant reçu pendant 4 semaines une infusion de pissenlit¹⁴⁴. Des études cliniques seraient nécessaires pour extrapoler ce résultat à l'homme.

Ainsi, il n'y aurait pas d'interaction directe avec l'immunothérapie qui a un mécanisme d'action distinct mais la phytothérapie est encore déconseillée en oncologie car trop peu d'études sont réalisées et garantissent la sécurité et le maintien de l'efficacité de ces traitements.

Annexe 2 : Fiche de recueil de données de l'étude EPICURE

Recueil de données cliniques en oncologie

DATE :

LIEU :



1. Identité

Nom :

Prénom :

IEP :

Date de naissance :

Sexe : F H

Pathologie étudiée :



2. Données physiques / biologiques / psychologiques

Poids :

Taille :

IMC :

Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) :

DFG (mL/min) :

Vue :

Audition :

Aspect de la peau/ cheveux :

Handicap :

Communication :

Comportement :

Vaccins :



3. Mode de vie

Profession :

Situation familiale/environnement :

Autonomie (score GIR) :

Rituel (lever/coucher, heure des repas...) :

Habitudes alimentaires :


Loisirs/occupations :

 **4. Antécédents**

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

 **5. Allergies**

 **6. Résumé du motif d'hospitalisation, des différents séjours**

 **7. État général du patient**

 **8. Paramètres vitaux**

Conscience :

Douleur :

TA :

FR :

Saturation :

Diurèse :

Selles :

Appétit :

Humeur :



9. Traitements médicamenteux

Molécules/Type :

N° ligne :

N° cure :

Posologie :

Prémédication :

ES :

Données cliniques et paracliniques avant la cure :

Données biologiques avant la cure :

Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) :

DFG (mL/min) :

NFS :

Paramètres hépatiques (ASAT/ALAT) :

CRP :

Cmax anciennes :

Cmin :

Traitement chronique (autres) :

IM :

 **10. Résumé/observations/conclusion**

Camille Fouilhé (interne en pharmacie hospitalière)

Annexe 3 : Intérêt de l'ajout de la chimiothérapie au KEYTRUDA® (Pembrolizumab) en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec un PDL1 ≥ 50%

Intérêt de l'ajout de la chimiothérapie au KEYTRUDA® (Pembrolizumab) en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec un PDL1 ≥ 50%

Auteurs : Camille Fouilhé (Interne en pharmacie hospitalière – premier semestre), Virginie Roussel (Pharmacienne hospitalière à l'hôpital de Gap (CHICAS))

Mots clés : Keytruda® (Pembrolizumab), anticorps monoclonal, PDL-1, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), chimiothérapie, métastase

Introduction



- **Définition : Pembrolizumab** : anticancéreux, anticorps monoclonal humanisé
Cible : protéine PD-1 (programmed cell death - présente sur les LTCD4 et LTCD8)
PDL-1 : récepteur à la surface des cellules tumorales
But : inhibition de l'interaction PD1-PDL1 → levée du frein immunitaire réprimant l'activité anti-tumorale des lymphocytes T
- **Essais Keynote 189 et 407** : montrent un allongement de la durée médiane de survie lors de l'ajout du *Pembrolizumab* à une chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne chez les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique quelque soit le niveau d'expression du PDL-1.
- En revanche, aucune étude n'a démontré la supériorité de l'association *Pembrolizumab*-chimiothérapie au *Pembrolizumab* seul chez les patients avec un PDL 1 ≥ 50%.



Objectif

Ici, nous essayerons de répondre à cette question en comparant les durées de traitement de l'association chimiothérapie à base de sels de platine-Pembrolizumab par rapport au Pembrolizumab en monothérapie, en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints de CBNPC métastatique avec un PDL1 ≥ 50%.

Matériels et Méthodes

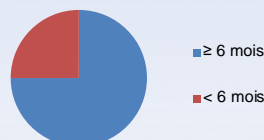
- **Population** : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique
- **N1** = Monothérapie *Pembrolizumab*
- **N2** = Association Chimiothérapie + *Pembrolizumab*
- **Critères d'inclusions** :
- Expression du marqueur PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %
- Absence de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK
- **Étude rétrospective observationnelle**
- Patients sélectionnés entre le 01/01/2020 et le 31/10/2020, au CHICAS (site de Gap)
- **Critère étudié** : durée de traitement ≥ 6 mois

Résultats de l'étude à 6 mois de suivi des patients :

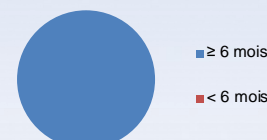
Avril 2021	Traitement ≥ 6 mois	Traitement < 6 mois	Total
Monothérapie	9	3	12
Association	8	0	8
Total	17	3	20

Résultats

→ Monothérapie



→ Association



- **% Arrêt de traitement avant 6 mois** :
- Monothérapie = 25% - Association = 0%
- **Conclusion** : Il semblerait que d'avantage d'arrêts* soit observés lors de l'utilisation du *Pembrolizumab* en monothérapie.
- *Causes diverses : décès, effets secondaires importants, perturbation importante de paramètres biologiques, progression...

Réalisation d'un test statistique du chi-deux d'indépendance :

- Ho : indépendance entre la durée de traitement et le protocole thérapeutique
- H1 : dépendance entre la durée de traitement et le protocole thérapeutique

→ Tobs = 3,03 Tα (0,05% ; 1ddl) = 3,84

Tobs < Tα (0,05% ; 1ddl), on ne rejette pas Ho au risque de 5%, il n'y aurait pas de lien entre le protocole et la durée de traitement sous réserve de significativité.

Le test manque-t-il de puissance car la population est trop faible ?

Conclusion

- Il semblerait que l'ajout de la chimiothérapie au *Pembrolizumab* prédisse un meilleur résultat thérapeutique chez les patients étudiés.
- Or, nous pouvons relever quelques limites à mon étude notamment : un petit échantillon, un temps d'observation court, un état général du patient à l'initiation du traitement orientant probablement le choix du protocole...

Sources :
- Vidal
- Dossiers patients
- Article PRESCRIRE décembre 2019. Tome 39 N°434

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.

L'arrivée des immunothérapies a révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies chroniques et a notamment permis d'améliorer le pronostic de nombreux types de cancers. Malgré ces progrès, la réponse clinique à ces thérapies est variable d'un patient à l'autre et pourrait être liée à leur importante variabilité pharmacocinétique, justifiant le recours au Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).

L'étude de la relation PK/PD du pembrolizumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, pourrait présager une amélioration de son utilisation thérapeutique tout en diminuant la toxicité médicamenteuse et financière.

Le suivi de la concentration sérique de cet anticorps permettrait d'adapter les posologies de manière individuelle afin de contrôler l'exposition de chaque patient et donc d'optimiser l'efficacité de cette thérapie.

La prise en charge thérapeutique du cancer guidée par la pharmacocinétique permettrait d'optimiser la balance bénéfique / risque des anticorps monoclonaux et de tendre à une médecine personnalisée centrée sur le patient.

La première partie de cette thèse reprend les connaissances générales des tumeurs solides et leur prise en charge thérapeutique.

La deuxième partie est consacrée aux immunothérapies et plus précisément à la molécule du pembrolizumab. Elle décrit sa place dans les stratégies thérapeutiques des différents types de cancer, la relation PK/PD des anticorps monoclonaux et l'intérêt de leur STP.

Enfin la troisième partie présente une étude de preuve de concept en vie réelle évaluant la corrélation entre l'exposition plasmatique du pembrolizumab et la réponse clinique.

Mots-clés : Pembrolizumab, immunothérapie, anticorps monoclonaux, oncologie, pharmacocinétique, pharmacodynamie, réponse clinique, suivi thérapeutique pharmacologique.