



HAL
open science

Association de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés

Pierre Louis Durand

► **To cite this version:**

Pierre Louis Durand. Association de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04217891

HAL Id: dumas-04217891

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04217891>

Submitted on 26 Sep 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.

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n° 76

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par DURAND Pierre Louis

Née le 21 juin 1995, à Bergerac

Le 28 Juin 2023

Association de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés

Sous la Direction du Professeur Julian BIAU

Monsieur Arnaud COURTOIS	Maître de Conférences des Universités	Président du jury
Monsieur Julian BIAU	Professeur des Universités	Directeur de thèse
Madame Sarah DJABAROUTI	Maître de Conférences des Universités	Membre du jury

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Julian BIAU de m'avoir proposé ce projet et d'avoir dirigé cette thèse à mes côtés. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta confiance. Cette collaboration passionnante a été pour moi pleine d'enseignement.

Merci à Monsieur Arnaud COURTOIS d'avoir accepté la présidence de ma thèse de pharmacie, ainsi qu'à Madame Sarah DJABAROUTI de faire partie de mon jury de thèse. Vous avez été deux professeurs importants tout au long de mon cursus universitaire, je suis reconnaissant de pouvoir le terminer à vos côtés.

Je remercie l'ensemble du corps professoral de l'Université de Bordeaux pour la formation qu'ils m'ont donné durant ces années d'études de pharmacie.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Jean BOURHIS d'avoir accepté la réalisation de ma thèse au sein du GORTEC.

Je remercie toute l'équipe opérationnelle du GORTEC basée à Tours, évoluer au sein de vos équipes a été un véritable plaisir.

Merci à Marceline, Florence, Caroline et Mathilde de m'avoir soutenu et aidé dans ce projet. Je n'oublierai pas les fouilles des archives.

Merci à mes parents pour les longues relectures de mémoire, de rapports ou de thèse que vous avez effectuées tout au long de mon cursus scolaire.

Merci à ma famille, ma maman, mon papa et mes deux sœurs, Anaïs et Marie, d'avoir toujours été là pour me soutenir et m'encourager.

Merci à Léa, ma meilleure amie et partenaire de vie, merci pour ton soutien sans faille, pour ces moments d'amour et de complicité. A ce voyage qui marquera le début d'une nouvelle étape de notre vie.

Tables des matières

Abréviations.....	5
Tables des figures.....	7
Introduction	8
I. Les cancers de la tête et du cou	10
A. Epidémiologie	12
B. Facteurs de risque	12
1. Alcool et tabac	12
2. Papilloma virus humain.....	13
3. Autres.....	13
C. Diagnostic	14
D. Classification des tumeurs de la tête et du cou	15
II. Traitements des CETEC localement avancés.....	17
A. Traitement des CETEC localement avancés opérables	17
B. Traitement CETEC localement avancés inopérables.....	19
1. Traitement Standard.....	19
a. Radiothérapie.....	19
Mode d'action	19
Mode d'administration.....	20
Principales toxicités (26).....	20
b. Cisplatine	21
Mécanisme d'action.....	21
Posologie	22
Principales toxicités.....	22
2. Traitement alternatif	22
a. Cetuximab	22

Mécanisme d'action.....	22
Posologie	24
Principales toxicités	24
III. L'immunothérapie.....	25
A. Rappel d'immunologie	25
1. L'immunité innée.....	25
2. L'immunité adaptative	26
3. Cycle immunitaire antitumorale	27
B. Immunothérapie anti PD-1 et anti PDL-1	28
1. Points de contrôle du système immunitaire	28
2. La voie de contrôle inhibitrice PD1/PDL1	29
3. Anticorps anti-PD1/ anti PDL1	30
Mécanisme d'action.....	30
Indications.....	30
Principales toxicités (33,37, 40-46).....	32
IV. L'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie	37
A. Justification de cette association dans les cancers de la tête et du cou ...	37
Comment expliquer les résultats décevants de la combinaison	
immunothérapie et radiothérapie dans les cancers tête et cou ?	44
Conclusion	46

Abréviations

GORTEC : Groupe Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

CETEC : Carcinomes Epidermoïdes de la Tête Et du Cou

ORL : Otho-Rhino-Laryngologie

VADS : Voies Aérodigestives Supérieures

HPV : Papillomavirus Humain

EBV : Virus d'Epstein-Barr

IRM : Imagerie par Résonance magnétique

TEP : Tomographie par Emission de Positons

cTNM : Classification TNM clinique

pTNM : Classification TNM pathologique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TPF : Docetaxel, Cisplatine 5-Fluorouracile

RCT : Radio-chimiothérapie

RT : Radiothérapie

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

IMRT : Radiothérapie par Modulation d'Intensité

Gy : Gray

IgG1 : Immunoglobulines G, sous classes IgG 1

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

TGF alpha : Transforming Growth Factor alpha

EGF : Epidermal Growth Factor

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

SG : Survie Globale

TCR : T Cell Receptor

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

PD1 : Programmed cell Death protein-1

PDL1 : Programmed Death-Ligand 1

Treg : Lymphocyte T régulateur

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

irAE : Effets secondaires liés à l'immunothérapie

TME : Micro-Environnement Tumoral

Vs : par opposition à

TILs : Lymphocytes d'infiltration tumorale

CTLA-4 : protéine Cytotoxique-T-Lymphocyte-Antigène 4

TIM-3: T- Cell Immunoglobulin and mucin containing protein-3

NK: Cellules Natural Killer

TAMs: Tumor-Associated Macrophages

CTRT : Chimiothérapie Radiothérapie

HSP70 : Protéines de choc thermique, dite chaperonnes, le suffixe 70 correspond au poids moléculaire.

IFN-g: Interféron gamma

IC: Intervalle de Confiance

5-FU: 5- Fluorouracile

CPS: Score Combiné Positif

p: valeur de probabilité

Tables des figures

Figure 1: Schémas des voies aéro-digestives supérieures.....	10
Figure 2: Système lymphatique cervical.....	11
Figure 3: Accélérateur de particules et rayonnements ionisants.....	19
Figure 4: Molécule de cisplatine	21
Figure 5: Mécanisme d'action du cisplatine	21
Figure 6 : Mécanisme d'action du cetuximab	23
Figure 7 : Les différentes étapes du cycle cellulaire antitumoral.....	27
Figure 8 : Voie de signalisation PD1/PDL1, "checkpoints immunitaires"	29
Figure 9 : Mécanisme d'action des anticorps anti-PDL-1 et anti PD-1	30
Tableau 1 : Répartition des cancers et des principaux facteurs de risques des cancers des VADS en France selon sa topographie.....	13
Tableau 2 : Antinéoplasiques inhibiteurs de PD-1/PDL-1 et leurs indications ayant obtenues une AMM	32
Tableau 3 : CETC localement avancés : Essais randomisés portant sur l'association d'immunothérapie et de radiothérapie	43

Introduction

Le Master 2 parcours Essais Cliniques, Médicaments et Produits de Santé à Poitiers a clôturé mon cursus d'étudiant en pharmacie filière industrie. Au cours de ce master, j'ai réalisé une alternance au sein du Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) en tant qu'ARC moniteur. Le GORTEC est une structure opérationnelle de la recherche clinique académique en cancérologie, indépendante et à but non lucratif (1). L'objectif du GORTEC est de promouvoir la recherche dans le domaine de l'oncologie et plus particulièrement chez les patients porteurs de tumeurs de la tête et du cou dans le but d'améliorer leurs soins.

A la suite de cette alternance, j'ai eu l'opportunité de continuer mon aventure au sein de cette structure et de consacrer du temps à l'écriture de ma thèse. Le Professeur Julian BIAU (Oncologue Radiothérapeute au centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand et membre du GORTEC) m'a proposé une collaboration pour l'écriture d'un article portant sur l'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie dans les cancers de la tête et du cou localement avancés. Cet article qui sera repris dans ma thèse, est une revue de littérature résumant l'importance du système immunitaire dans les cancers de la tête et cou, la justification de l'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie, les principaux essais cliniques impliquant cette association, et les hypothèses expliquant les résultats mitigés de ces essais.

Avant de traiter de ces sujets, une présentation des cancers de la tête et du cou sera effectuée. Les traitements standards chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) localement avancés seront ensuite abordés. Puis un rappel sur l'immunologie et l'immunothérapie sera réalisé.

Il faut savoir qu'en France en 2020, les cancers de la tête et du cou se situaient au cinquième rang des cancers les plus fréquents avec plus de 18 000 nouveaux cas et 5 067 décès (2). Ce sont principalement des carcinomes épidermoïdes (CETEC)

touchant la cavité buccale, le larynx, l'oropharynx et l'hypopharynx. Une majorité de ces cancers sont diagnostiqués à un stade localement avancé (60%) et ont un mauvais pronostic. L'efficacité des traitements standards des cancers de la tête et du cou est actuellement loin d'être optimale. La recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques plus performantes est primordiale afin d'améliorer la prise en charge et le parcours de soin des patients.

Une des options thérapeutiques étudiée actuellement est l'immunothérapie. En effet le système immunitaire est important à la fois dans l'initiation et le développement des CETEC (3). Divers checkpoints immunitaires ont été découverts et sont exploités par les cellules cancéreuses pour échapper à la réponse immunitaire (4). Des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires (immunothérapies) ont été développés et sont actuellement utilisés en clinique dans de nombreuses indications dont les CETEC. De plus, le système immunitaire semble jouer un rôle important dans la réponse à la radiothérapie. C'est dans ce contexte que l'association de l'immunothérapie et de la radiothérapie a suscité de nombreux espoirs pour améliorer la réponse antitumorale, via la modulation du système immunitaire (5,6).

I. Les cancers de la tête et du cou

Les cancers de la sphère ORL, également appelés cancers de la tête et du cou, sont un ensemble de tumeurs malignes atteignant les voies aérodigestives supérieures (VADS). Les VADS correspondent à la partie haute du système respiratoire et digestif. De ce fait, les cancers de la sphère ORL affectent essentiellement les organes responsables de la déglutition, de la phonation, de l'olfaction et de la respiration. Ces cancers se différencient par leur localisation :

- Cavité orale (lèvre, langue mobile, plancher de la bouche)
- Nasopharynx (cavum)
- Oropharynx (voile du palais, amygdales, base de la langue)
- Hypopharynx (sinus piriforme)
- Larynx (épiglotte, corde vocale)
- Fosses nasales et sinus de la face

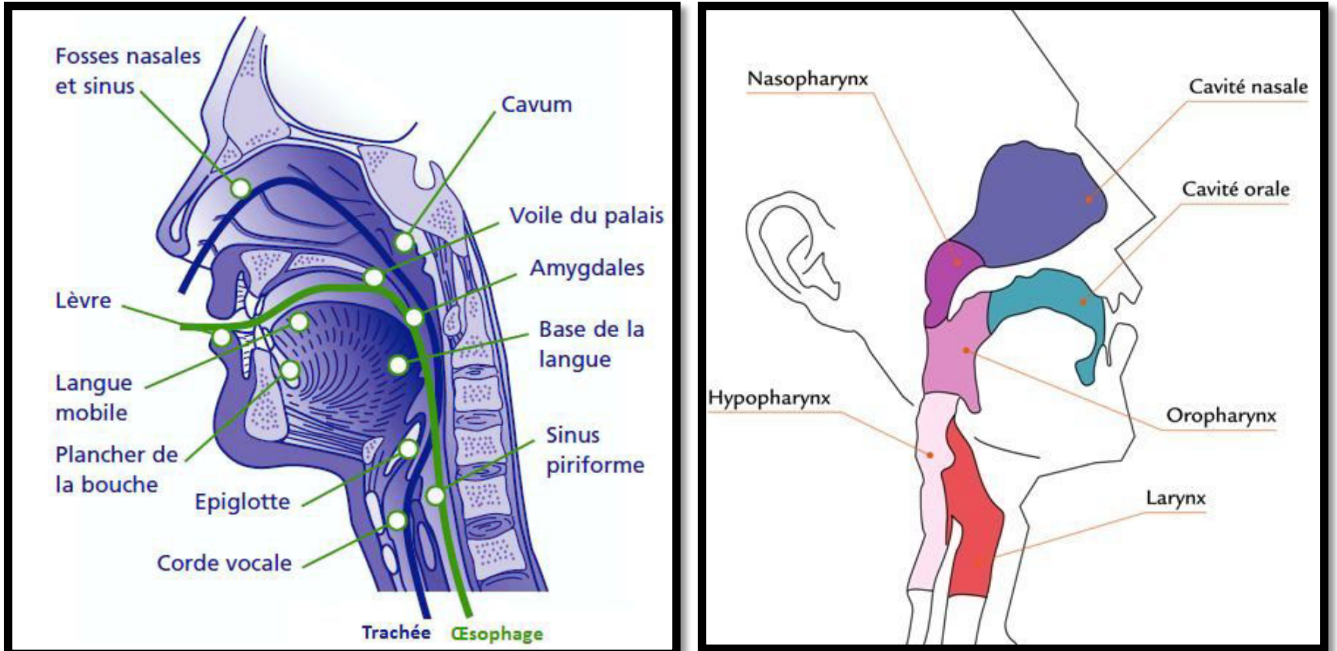


Figure 1: Schémas des voies aéro-digestives supérieures

Tous ces organes sont reliés à plusieurs chaînes ganglionnaires du système lymphatique. La région cervico-faciale possède proportionnellement la plus grande partie des ganglions du corps humain (400/700). Le système lymphatique cervical draine l'ensemble des territoires de la tête et du cou (7). Il est constitué de quatre voies lymphatiques :

- Sous mento-sous-maxillaire
- Jugulaire
- Spinale
- Cervicale transverse

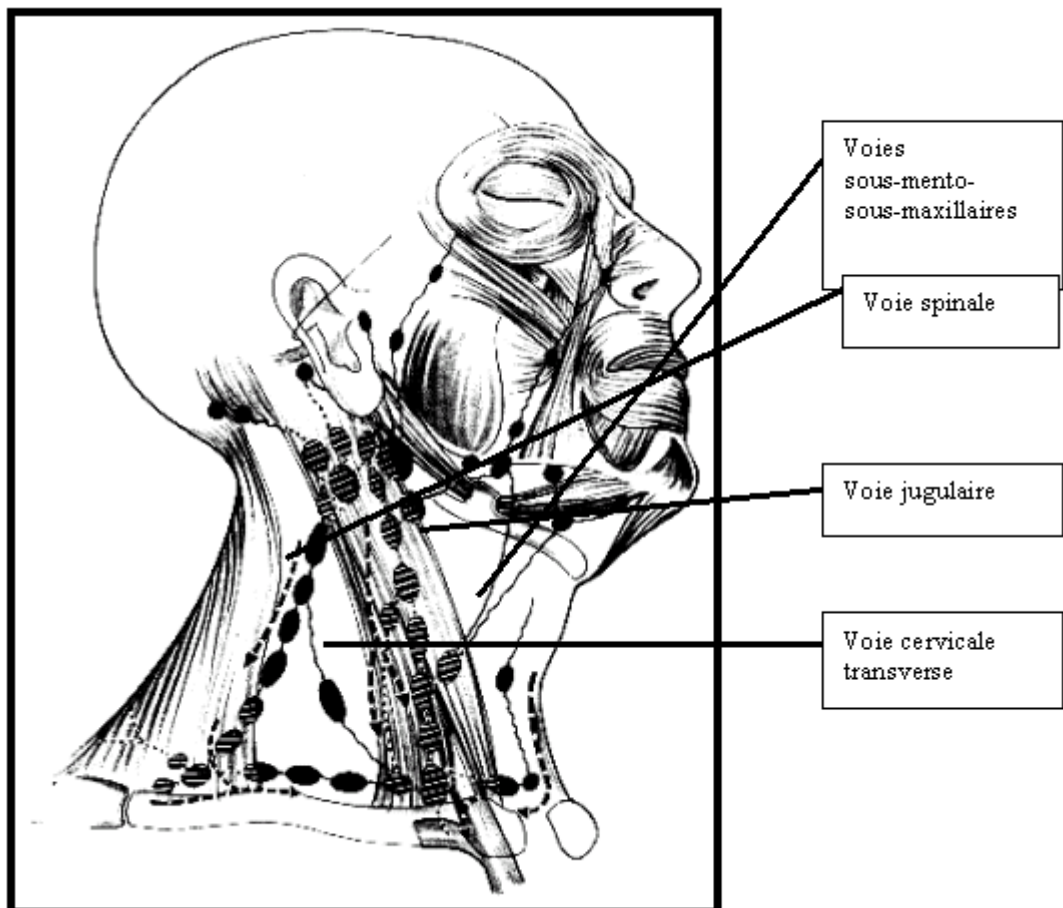


Figure 2: Système lymphatique cervical

A. Epidémiologie

En France en 2020 les cancers de la tête et du cou se situaient au cinquième rang des cancers les plus fréquents avec plus de 18 000 nouveaux cas et 5 067 décès (2). Ce cancer est principalement masculin, 70% des nouveaux cas de cancers en 2018 concernaient les hommes. Cependant, l'incidence chez les hommes tend à diminuer alors qu'elle augmente chez les femmes. Ce sont des cancers de mauvais pronostics avec une survie nette standardisée à 5 ans de 45%, plus élevé chez les femmes (56%) que chez les hommes (41%). La survie diminue lorsque l'âge au diagnostic augmente. Les cancers de la tête et du cou surviennent en général entre 50 et 64 ans. Ce sont principalement des carcinomes épidermoïdes (90% de ces cancers) de la cavité buccale, du larynx de l'oropharynx et/ou de l'hypopharynx (8).

B. Facteurs de risque

1. Alcool et tabac

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) sont étroitement associés à la consommation d'alcool et de tabac (9-11). Le risque est corrélé à la quantité et à la durée de l'intoxication. Le tabac et l'alcool ont un effet synergique. Il est indispensable d'encourager et d'accompagner l'arrêt du tabac et la réduction de la consommation d'alcool en prévention primaire. La mise en place d'un sevrage tabagique et alcoolique est nécessaire dès la phase de traitement et doit être poursuivie pour éviter le risque de complications des traitements, de second cancer et augmenter la survie des patients.

2. Papilloma virus humain

Les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx sont également étroitement associés à l'infection par le papillomavirus humain (HPV) de type 16. Au cours des deux dernières décennies, la proportion de cancers oropharyngés HPV+ a augmenté de façon spectaculaire (10,12). En France en 2015, 34% des nouveaux cas de cancers de l'oropharynx sont imputables à l'HPV. Ces cancers sont généralement associés à un meilleur pronostic (13).

3. Autres

Les expositions à des agents cancérigènes en milieu professionnel (tel que les poussières de bois, le nickel, les aldehydes formiques...), l'infection par l'EBV ou les lésions chroniques des muqueuses buccales peuvent également être des facteurs de risque pour le développement de ces cancers (8).

TOPOGRAPHIE	REPARTITION	PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE
Cavité buccale	20-25%	Alcool et tabac (effet synergique)
Oropharynx	10-15%	Alcool et tabac (effet synergique) HPV oncogène
Hypopharynx	25-30%	Alcool et tabac (effet synergique)
Larynx	30-35%	Tabac (prédominant), alcool
Sinus Ethmoïde Fosses nasales	<1%	Exposition professionnelle
Nasopharynx	<1%	Virus d'Epstein Barr Origine géographique (Bassin méditerranéen, Asie du sud-est)

Tableau 1: Répartition des cancers et des principaux facteurs de risques des cancers des VADS en France selon sa topographie

C. Diagnostic

Parmi les patients nouvellement diagnostiqués avec un CETEC, environ 60 % présentent une maladie localement avancée (9). En effet, les premiers symptômes des cancers ORL sont généralement ignorés car banalisés. Le pronostic souvent mauvais de ces cancers est dû à un diagnostic trop tardif. Or, pris en charge à un stade précoce, le taux de survie atteint 80 à 90% (14). La sensibilisation au public et aux professionnels de santé à ces symptômes est donc primordiale.

Le diagnostic des cancers de la tête et du cou est basé sur les examens suivants (15) :

- **L'examen clinique** qui inclut une inspection et une palpation endo-buccale, une otoscopie, et l'examen des aires ganglionnaires. La recherche des facteurs de risques est bien évidemment essentielle.
- **L'endoscopie et la biopsie** des VADS,
- **Les imageries** (scanner cervico thoracique, IRM, TEP) sont nécessaires pour évaluer la taille et la forme de la tumeur. Elles permettent de repérer la présence éventuelle de métastases.
- **L'examen anatomopathologique**, il s'agit de l'analyse histologique des biopsies. Il permettra de confirmer le diagnostic de cancer et révélera les caractéristiques spécifiques de la tumeur.

Un bilan pré thérapeutique est systématiquement effectué. Il comprend un bilan biologique, une évaluation cardiovasculaire, une évaluation nutritionnelle initiale et un bilan dentaire réalisés sur les patients.

D. Classification des tumeurs de la tête et du cou

La détermination du **stade du cancer** de la tête et du cou est une étape cruciale, elle sera déterminante dans la prise en charge du patient. Le système de classification TNM (16) est le plus couramment utilisé. Il permet d'avoir un langage universel traduisant la situation oncologique et le pronostic du patient, selon l'extension anatomique de la tumeur. Elle repose sur l'évaluation des trois éléments suivants :

- T, représente l'extension locale de la tumeur primitive
- N, l'absence ou la présence de localisations ganglionnaires lymphatiques régionales métastatiques et leur extension
- M, l'absence ou la présence de métastases à distance.

La juxtaposition de chiffres à ces 3 lettres précise le degré d'extension des tumeurs malignes (T0, T1, T2, T3, T4 ; N0, N1, N2, N3 ; M0, M1). Les classifications sont complexes et spécifiques pour chaque localisation tumorale. La classification TNM pour chaque site tumoral suit deux systèmes :

- Une classification clinique (cTNM) qui découle de l'évaluation clinique, endoscopique et radiologique avant traitement,
- Une classification histopathologique (pTNM), résultant de l'évaluation histopathologique après résection chirurgicale, permettant de décider de l'indication à un traitement adjuvant.

Les différentes combinaisons de T, N et M sont finalement regroupées en quatre stades, allant de I à IV. Les cancers de la tête et du cou de stade III et IV sont définis comme localement avancés et/ou métastatiques.

Les traitements feront suite à ce diagnostic initial précis intégrant la classification TNM du patient mais prendront aussi en compte son état général en intégrant ses comorbidités et son statut nutritionnel. Tous ces éléments seront indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge possible. L'approche multimodale est fondamentale en cancérologie ORL. La stratégie thérapeutique est définie grâce à la collaboration entre chirurgiens, oncologues radiothérapeutes et oncologues médicaux. La discussion du traitement de chaque patient est conduite lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Cet avis est ensuite présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce.

II. Traitements des CETEC localement avancés

Jusqu'aux années 1990 les principales stratégies thérapeutiques concernant les CETEC localement avancés reposaient sur les traitements locaux, à savoir la chirurgie et/ou la radiothérapie (17,18). Ces stratégies seules présentent un risque élevé de récurrence locale ou à distance et un taux important de morbidité (19-21).

Dans le but d'améliorer les taux de guérison et les résultats fonctionnels des patients atteints de CETEC localement avancé, la chimiothérapie a été intégrée dans différentes stratégies. Elles incluent la chimio-radiothérapie concomitante, la chimiothérapie d'induction et la combinaison d'une chimiothérapie d'induction et d'une chimio-radiothérapie concomitante. Ces approches ont été appliquées aux patients atteints de cancers non opérables et à ceux atteints d'une maladie résecable et pour lesquels une technique de préservation des organes fonctionnels était proposée (21-31).

A. Traitement des CETEC localement avancés opérables

Lorsque la tumeur est considérée (par le médecin et le patient) comme opérable ou résecable, le traitement standard comprend une **intervention chirurgicale**, souvent accompagnée de chirurgie reconstructrice, suivi d'une **radiothérapie**.

La chirurgie est un traitement locorégional, elle se réalise par voie externe ou interne grâce à un endoscope ou un robot chirurgical. Dans le but de ne laisser aucune cellule cancéreuse et d'éviter les récurrences locales, le chirurgien retire la tumeur ainsi que les tissus sains environnants (32).

Selon l'organe touché et l'étendue du cancer, un curage ganglionnaire est également effectué lors de la chirurgie. L'analyse des ganglions permettra de déterminer s'ils ont été envahis par les cellules cancéreuses. Ces résultats conditionneront le traitement après la chirurgie, c'est un facteur pronostic important (33).

Une **chimiothérapie concomitante à la radiothérapie** peut être administrée en post-opératoire, lorsque les marges tumorales sont positives ou cas d'effraction extra-capsulaire ganglionnaire. Dans ce cas, une chimiothérapie à base de sels de platine est utilisée (cisplatine, carboplatine). Une chimiothérapie d'induction associant le docétaxel, le cisplatine et le 5-Fluorouracile (TPF) peut également être administrée avant le traitement local dans le but de réduire la taille de la tumeur et d'améliorer les chances de succès.

En fonction de la structure et de la localisation de la tumeur, outre les effets indésirables à court terme (fatigue, hématome, douleur, infection, hémorragie, fistule salivaire), des séquelles à long terme, fonctionnelles ou liées à l'image corporelle peuvent survenir à la suite de la chirurgie. En effet le patient peut notamment présenter (33) :

- Des douleurs persistantes avec apparition de sclérose
- Une dysphagie (trouble de la déglutition), avec un risque de fausse route important
- Un lymphœdème facial qui est une accumulation de lymphe sur le visage et le cou
- Une fistule salivaire, conduit anormal qui se crée et par lequel s'écoule la salive
- Une dysphonie (modification de la voix) ou aphonie (perte de la voix).

Des stratégies de préservation d'organes sont désormais possibles pour éviter aux patients de subir ces effets indésirables. C'est le cas par exemple de la chimiothérapie d'induction TPF indiquée comme traitement standard dans la stratégie de préservation du larynx (22).

B. Traitement CETEC localement avancés inopérables

1. Traitement Standard

La radio chimiothérapie (RCT) s'est imposée comme un traitement standard pour les patients inopérables atteints d'un CETEC localement avancé (34,35). Le schéma standard le plus utilisé dans ce contexte est une association de radiothérapie (RT) fractionnée (70Gy/6-7 semaines) et de cisplatine à haute dose (100 mg/m² toutes les 3 semaines).

a. Radiothérapie

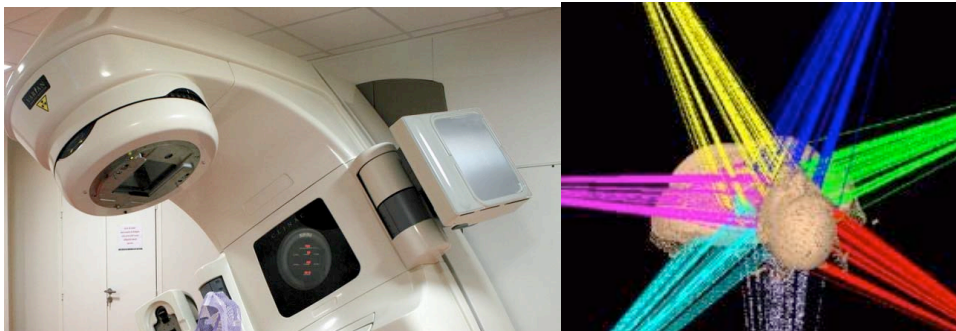


Figure 3: Accélérateur de particules et rayonnements ionisants

Mode d'action

La RT externe utilise des rayonnements ionisants (photons et rayons X utilisés dans 90% des cas) pour détruire les cellules cancéreuses en lésant l'ADN et en bloquant la prolifération des cellules. Les rayons provoquent des lésions sur toutes les cellules qu'ils touchent. Les rayonnements ionisants sont produits par un accélérateur linéaire de particules (36,37).

L'enjeu de tout traitement par radiothérapie consiste à maximiser son efficacité sur la tumeur tout en minimisant la toxicité sur les tissus sains et les organes avoisinants. Il est primordial de bien définir le volume de la zone à irradier (38) (contourage) ainsi que de déterminer la distribution de la dose de rayon à appliquer à la zone traitée (dosimétrie).

Les techniques les plus perfectionnées, telles que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), sont actuellement utilisées. Cette technique permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur. La forme du faisceau peut varier au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter. Le faisceau est divisé en plusieurs fragments délivrant chacun une dose différente (39).

Le fractionnement de la dose d'irradiation permet entre chaque séance une régénération des tissus sains irradiés plus rapide que la tumeur. Si les cellules cancéreuses prolifèrent plus rapidement que les cellules saines, elles sont également plus sensibles à la radioactivité.

Mode d'administration

Pendant 7 semaines le patient recevra une séance par jour de 2 Gy et ce 5 jours par semaine pour atteindre une dose totale cumulée de 70 Gy.

Principales toxicités (37)

- Erythème cutané transitoire
- Radiomucite, inflammation des muqueuses de la bouche et du pharynx. Elles augmentent le risque d'infection.
- Hyposialie (diminution de production de salive), asialie (absence de production de salive) et xérostomie (sécheresse de la bouche)
- Fibrose cervicale, durcissement et perte de l'élasticité de la peau des muscles situés au niveau du cou
- Ostéoradionécrose, altération de l'os de la mâchoire inférieure
- Lymphœdème cervical
- Mucite buccale

b. Cisplatine

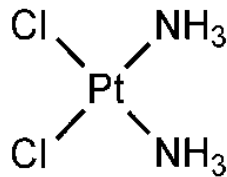


Figure 4: Molécule de cisplatine

Mécanisme d'action

Le cisplatine est un antinéoplasique cytostatique. Son mécanisme d'action est similaire à celui des agents alkylants. Le cisplatine se lie directement à l'ADN (acide désoxyribonucléique) et forme des adduits bifonctionnels intra brins. Cela inhibe la synthèse des ponts inter et intra caténaux et entraîne la distorsion de l'ADN. Cette déformation empêchera les polymérase de continuer leur action et ainsi inhibera la réplication et la transcription de l'ADN entraînant la mort cellulaire. Le cisplatine a donc une action cytotoxique sur les cellules (40).

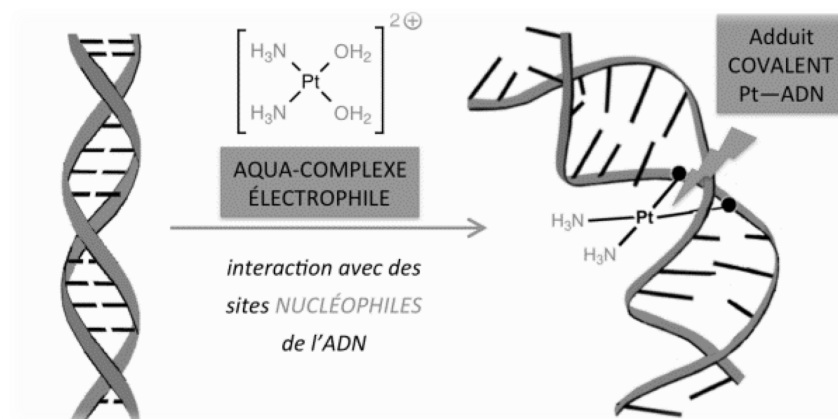


Figure 5: Mécanisme d'action du cisplatine

Posologie

Le patient recevra une dose de 100 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à J1, J22 et J43 de la radiothérapie. Une hyperhydratation est nécessaire avant, pendant et après chaque injection.

Principales toxicités

- Myélosuppression
- Néphrotoxicité
- Neurotoxicité
- Trouble du rythme cardiaque
- Otoxicité
- Nausées et vomissements
- Dyspnée/pneumonie/insuffisance respiratoire

2. Traitement alternatif

Certains patients ne sont pas en mesure de recevoir une chimio radiothérapie concomitante à base de platine à haute dose, soit du fait de leur âge, soit de leur état général et/ou de raisons médicales. Un traitement standard alternatif par RT-cetuximab ou RT seule peut être proposé (41,42).

a. Cetuximab

Mécanisme d'action

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Ce médicament fait partie des thérapies ciblées (43).

L'EGFR est physiologiquement exprimé par de nombreux types cellulaires dans les tissus épithéliaux, comme la peau ou les follicules pileux, et est surexprimé ou stimulé de manière excessive dans certains cancers (44). En cas de suractivation, la voie de l'EGFR participe aux processus tumoraux en augmentant la croissance cellulaire, en favorisant la prolifération et en diminuant les mécanismes d'apoptose, mais aussi en stimulant l'angiogenèse et les processus d'invasion tumorale.

Le cetuximab se lie de façon spécifique et compétitrice à l'EGFR, avec une affinité 5 à 10 fois plus grande que ses ligands naturels (TGF alpha, EGF), et inhibe son activation. Le cetuximab agit avant tout en antagonisant l'EGFR, mais il induit aussi l'internalisation de l'EGFR ce qui peut entraîner une régulation négative d'EGFR. Un autre mode d'action potentiel est lié à sa portion Fc déclenchant des mécanismes de cytotoxicité dépendants du complément et de cytotoxicité cellulaire dépendants d'anticorps (ADCC), dirigés contre les cellules exprimant l'EGFR (43).

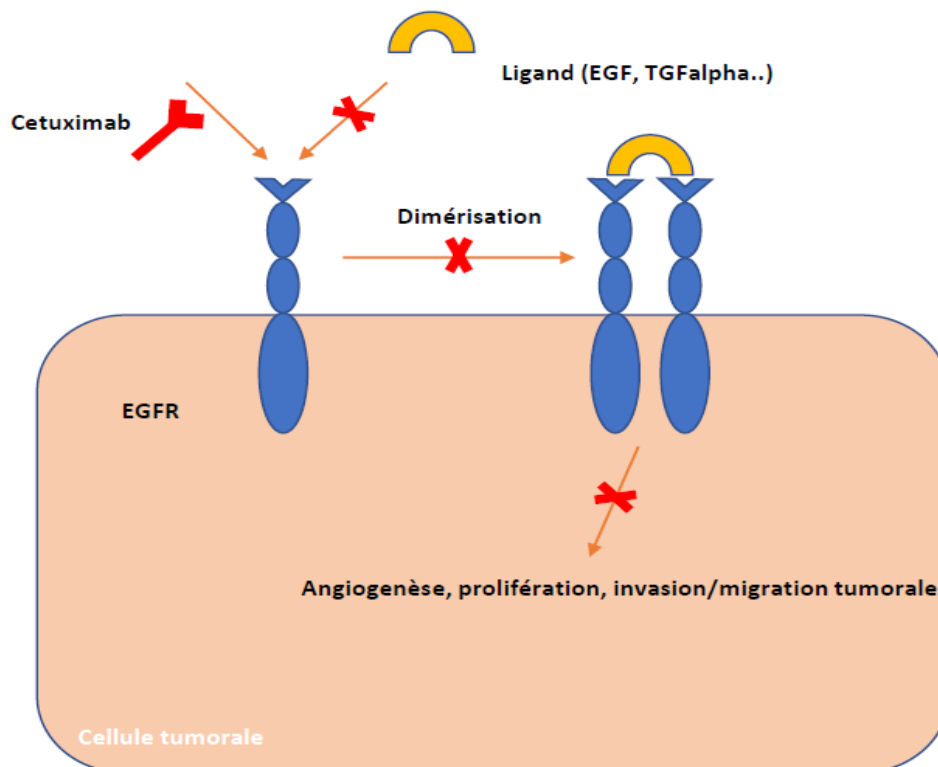


Figure 6 : Mécanisme d'action du cetuximab

Posologie

La dose de charge recommandée est de 400 mg/m² pour la première perfusion qui se déroule sur deux heures, une semaine avant la radiothérapie. Ensuite en association à la radiothérapie administration hebdomadaire de 250 mg/m² en perfusion d'une heure, et ce jusqu'à la fin de la radiothérapie

Principales toxicités

- Réactions cutanées (rash, folliculite, lésions unguéales ou péri unguéales)
- Asthénie, malaise, fièvre
- Affections hépatobiliaires
- Gastro-intestinale (constipation, diarrhée, douleurs abdominales, nausée)
- Céphalées
- Dyspnée, toux
- Hypo magnésie
- Réactions liées à la perfusion (hypersensibilité), elles sont moins fréquentes mais peuvent être fatales

Bien que la radio chimiothérapie soit associée à une augmentation du taux de contrôle local (en moyenne 13 % à 5 ans) et de la survie globale (SG ; en moyenne 6,5 % à 5 ans) par rapport à la RT seule, elle est également associée à une toxicité accrue (45, 46, 47-50). De plus, selon le site de la tumeur, le stade, le statut HPV et la résecabilité, les taux d'échecs loco-régionaux peuvent varier entre 35 et 65% et le taux d'évolution métastatique peut également être relativement élevé (9, 45, 46, 51). Les options thérapeutiques actuellement disponibles pour les récurrences loco-régionales et à distance sont limitées. Le pronostic pour ces deux groupes de récurrences est généralement très médiocre. Le peu de patients bénéficiant d'un traitement potentiellement curatif pour la maladie loco-régionale est exposé à un degré élevé de morbidité. Par conséquent, le traitement primaire du CETEC est essentiel. L'immunothérapie est actuellement testée dans de nombreux essais cliniques sur les CETEC dans l'espoir d'améliorer l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour.

III. L'immunothérapie

A. Rappel d'immunologie

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie. La moelle osseuse et le thymus constituent les organes lymphoïdes primaires, ils sont le lieu de maturation des lymphocytes. Les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu où se produisent les différentes coopérations cellulaires aboutissant à une réponse immunitaire spécifique. Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale (52).

Le système immunitaire est composé du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif.

1. L'immunité innée

L'immunité innée, encore appelée naturelle ou naïve, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène, et non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Le système immunitaire inné est essentiellement composé par des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires), des neutrophiles et des lymphocytes NK (natural killer) qui ne possèdent pas de récepteurs spécifiques à l'antigène. Elle fournit une réponse immédiatement recrutable en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle permet une activité de veille permanente au sein de l'organisme. Son activation constitue la réponse inflammatoire (53,54).

2. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative ou acquise, contrairement à l'immunité innée est une réponse spécifique de l'antigène. Les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes B (immunité humorale via la production d'anticorps) et les lymphocytes T (immunité cellulaire), portent un seul type de récepteurs capables de reconnaître un déterminant antigénique. Leur interaction avec l'antigène entraîne leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes B et T effecteurs.

Les lymphocytes T sont capables de reconnaître spécifiquement un antigène grâce à leur récepteur antigénique (TCR). Cette reconnaissance se produira seulement si l'antigène est associé au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH I ou II) et exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène (monocyte/macrophage, lymphocyte B et cellule dendritique). Les lymphocytes T cytotoxiques activés, attaquent et détruisent ensuite les cellules exprimant cet antigène.

La réponse adaptative est plus lente, apparaît plus tardivement et permet une reconnaissance fine du pathogène (spécificité antigénique). Après un premier contact avec un antigène, des lymphocytes B et T mémoires sont produits, cela génère une mémoire immunologique. Cette mémoire permet d'optimiser la capacité du système immunitaire à combattre les infections persistantes et récurrentes.

Ces 2 systèmes immunitaires ont une action coopérative et interdépendante. L'activation du système immunitaire inné produit des signaux stimulant et orientant les réponses immunes adaptatives, qui, à leur tour, créent des signaux stimulant et augmentant les réponses immunes innées (53-56).

3. Cycle immunitaire antitumorale

La réponse immunitaire anti tumorale comprend 7 étapes (52,55,57).

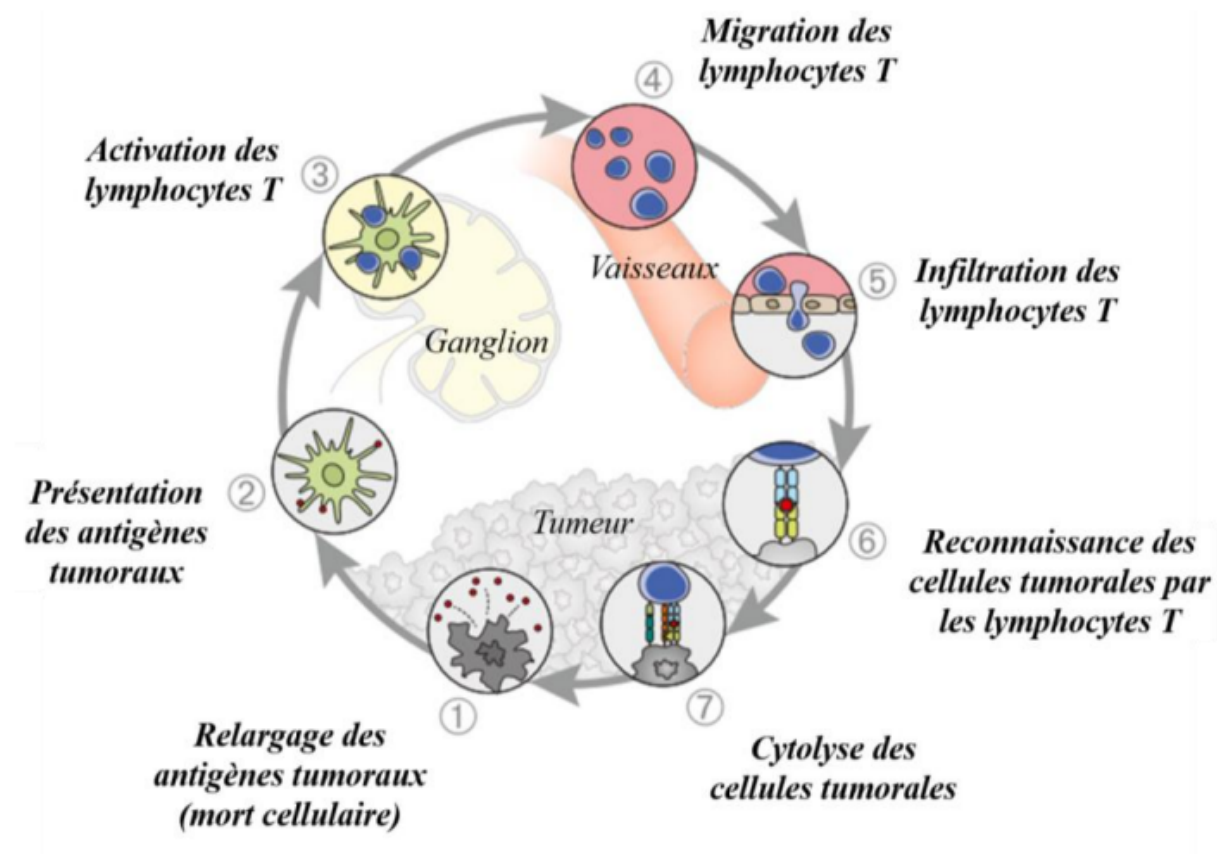


Figure 7 : Les différentes étapes du cycle cellulaire antitumoral

- Libération des antigènes tumoraux à partir de cellules cancéreuses.
- Présentation des antigènes dans les ganglions lymphatiques aux lymphocytes T naïfs
- Activation des lymphocytes. Les antigènes activent les lymphocytes T. Cette activation est complexe et doit intégrer un ensemble de signaux activateurs et inhibiteurs provenant de molécules de costimulation, encore appelées

“checkpoints immunitaires”. Ces points de contrôle du système immunitaire sont un ensemble de récepteurs de co-stimulation ou de co-inhibition situés à la surface du lymphocyte. Ils modulent son activation en fonction de la présence de leurs ligands respectifs au niveau de la cellule présentatrice d’antigène.

- Expansion clonale des lymphocytes T spécifiques de la tumeur. Migration jusqu’au site tumoral.
- Infiltration lymphocytaire de la tumeur.
- Fixation des lymphocytes T à la tumeur. Là encore, l’activation du lymphocyte T résulte d’une balance de signaux activateurs et inhibiteurs, liée en particulier aux récepteurs des checkpoints immunitaires.
- Et enfin la dernière étape, la lyse tumorale.

Le système immunitaire ne parvient pas toujours à détecter et éliminer les cellules tumorales. En effet, certaines cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire.

B. Immunothérapie anti PD-1 et anti PDL-1

1. Points de contrôle du système immunitaire

Les points de contrôle du système immunitaire permettent de moduler son activation afin de limiter l’intensité et la durée de la réaction immune. Une même cellule exprime à sa surface des récepteurs co-activateurs et co-inhibiteurs du système immunitaire.

L'équilibre entre les signaux activateurs et inhibiteurs détermine si une cellule immunitaire peut s'activer. Lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), son activation ne pourra avoir lieu que si les différents signaux émis par ses points de contrôle sont en faveur d'une activation. Ce phénomène peut notamment prévenir une réaction excessive du système immunitaire par le biais des points de contrôle inhibiteurs (56).

2. La voie de contrôle inhibitrice PD1/PDL1

L'une des stratégies d'échappement tumoral est le contournement de la voie PD-1/PDL-1. La voie du programmed cell death protein 1 (PD-1) est un rétrocontrôle négatif du lymphocyte T. Le récepteur PD-1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4+, CD8+ et des Treg. Elle agit tardivement dans le processus d'activation des lymphocytes, au niveau de l'étape de fixation du lymphocyte T à la cellule tumorale (étape 6 du cycle immunitaire anti-tumoral). L'analyse des tumeurs a montré que les cellules tumorales expriment souvent le ligand PDL-1 à leur surface, ainsi la voie PD-1/PDL-1 permettrait aux cellules cancéreuses d'échapper au système immunitaire (56,58).

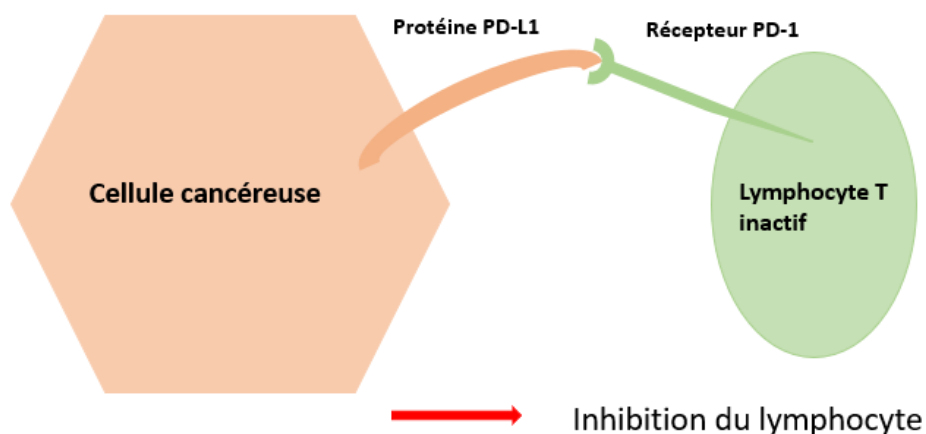


Figure 8 : Voie de signalisation PD1/PDL1, "checkpoints immunitaires"

3. Anticorps anti-PD1/ anti PDL1

Mécanisme d'action

L'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre PD-1 ou PDL-1 permet de bloquer le fonctionnement de cette voie et d'empêcher l'inhibition de la réponse immunitaire. Ces anticorps n'exercent aucune action antitumorale directe mais permettront de restaurer une immunosurveillance efficace avec une réactivation des lymphocytes T entraînant la destruction des cellules tumorales (56, 58, 59).

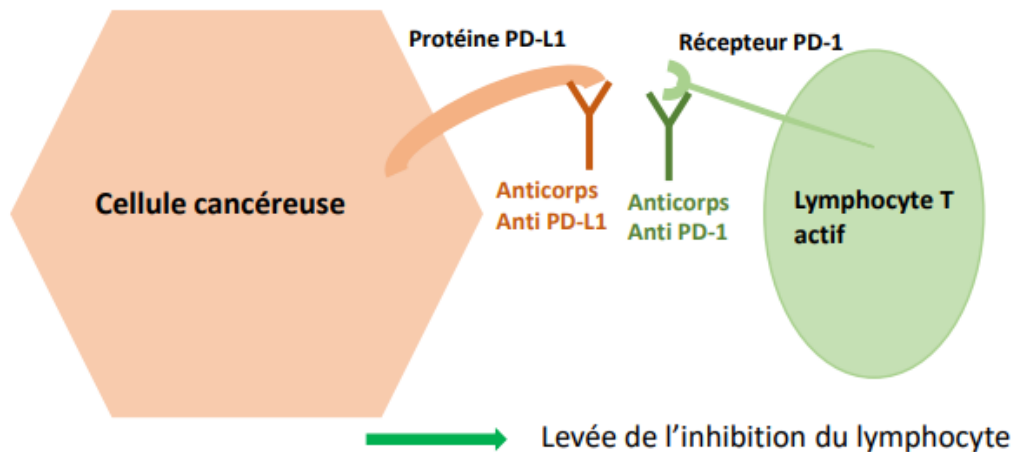


Figure 9 : Mécanisme d'action des anticorps anti-PDL-1 et anti PD-1

Indications

Les premières autorisations de mise sur le marché ont été accordées en 2011 aux Etats Unis et en 2013 en Europe. En France le premier anti-PDL1 a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2015 (60). C'est une thérapie récente avec une indication de plus en plus large. Aujourd'hui 7 antinéoplasiques inhibiteurs de PD-1/PDL-1 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (58).

Cible	Médicament	Indication avec AMM (58, 61-67)
PD1	Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanome • Cancer bronchique non à petites cellules • Mésothéliome pleural malin • Carcinome à cellules rénales • Lymphome de Hodgkin classique • Cancer épidermoïde de la tête et du cou • Carcinome urothélial • Cancer colorectal • Carcinome épidermoïde de l'œsophage • Adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage
	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanome • Carcinome bronchique non à petites cellules • Lymphome de Hodgkin • Lymphome médiastinal • Carcinome urothélial • Cancer du rein • Cancer colorectal • Cancer de l'endomètre • Carcinome de la tête et du cou • Cancer de l'œsophage • Cancer du sein • Cancer de la vessie • Cancer du col de l'utérus • Cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires
	Cemiplimab	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome épidermoïde cutané • Carcinome basocellulaire • Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules • Cancer du col de l'utérus

	Dostarlimab	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de l'endomètre
PD-L1	Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer bronchique non à petites cellules • Cancer bronchique à petites cellules • Carcinome hépatocellulaire • Cancer du sein • Cancer de la vessie
	Durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer bronchique à petites cellules
	Avelumab	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la vessie • Cancer du rein • Carcinome à cellules de Merkel

Tableau 2 : Antinéoplasiques inhibiteurs de PD-1/PDL-1 et leurs indications ayant obtenu une AMM

Principales toxicités (54,58, 61-67)

Du fait de leur mode d'action, ces médicaments sont associés le plus souvent à des effets indésirables d'origine immunologique (appelés effets indésirables liés à l'immunité ou irAE) potentiellement graves, parfois imprévisibles et réversibles dans la majorité des cas. L'activation immunitaire engendrée par ces thérapies peut entraîner une perte de tolérance qui ne se limite pas à la tumeur avec l'apparition de manifestations inflammatoires. La plupart de ces effets peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, ils apparaissent généralement quelques semaines ou mois après le début du traitement. Ces effets indésirables peuvent toucher tous types d'organes et tissus mais plus fréquemment la peau, le côlon, les organes endocriniens, le foie et les poumons.

Effets indésirables fréquents liés à l'immunité :

- Manifestations dermatologiques (rash, prurit, vitiligo)
- Troubles digestifs (colite, diarrhée)
- Toux, essoufflement, pneumopathie
- Hépatite
- Troubles endocriniens (thyroïdite, hypophysite)

Effets indésirables rares liés à l'immunité :

- Toxicité rhumatologique (arthrite, pseudo-polyarthrite, syndrome sec, myosite)
- Troubles neurologiques (neuropathie, encéphalite, méningite)
- Troubles rénaux (néphrite tubulo-interstitielle)
- Troubles cardiaques (myocardite)

C. L'environnement immunitaire des CETEC

Le micro-environnement tumoral (TME) des CETEC est complexe. Le type de cellule immunitaire le plus important dans le TME est le lymphocyte T, qui régule la réponse immunitaire adaptative, et permet une réponse cytotoxique dans les tumeurs. Ces lymphocytes T sont présents dans de nombreux CETEC mais sont souvent dysfonctionnels (6). Dans les CETEC, comme dans beaucoup d'autres types de cancer, une densité élevée de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs) a été associée à une amélioration de la survie des patients (68). Cependant, des différences ont été signalées en fonction de la localisation anatomique, du compartiment tumoral (tumeur vs stroma) et du statut HPV. Les tumeurs oropharyngées sont particulièrement riches en cellules T CD8+ et CD4+ par rapport à d'autres tumeurs de la tête et du cou. De nombreuses études ont rapporté un plus grand nombre de lymphocytes T CD8 dans les tumeurs HPV+ par rapport aux HPV-. Cependant la présence de cellules T CD8+ a une valeur pronostique y compris dans les tumeurs HPV- (69). Une analyse transcriptomique a également établi l'existence d'un sous-type immunitaire ayant un meilleur pronostic à la fois pour les tumeurs HPV+ et les tumeurs HPV- (70). L'étude de Wood et al (71) a rapporté une augmentation de l'expression de PD-1, CTLA-4 et de TIM-3 (molécules de co-stimulation inhibitrices) dans les tumeurs HPV+.

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) qui diminuent l'activité du système immunitaire semblent être plus importants chez les sujets atteints de CETEC que chez les sujets sains, ce qui suggère le développement d'un environnement immunosuppresseur systémique dans les CETEC. En raison de leur rôle immunosuppresseur, la présence de Tregs et le faible rapport lymphocytes CD8+/Tregs qui en résulte ont été associés à un mauvais pronostic dans plusieurs types de tumeurs. Dans les CETEC, le contingent de Tregs est particulièrement élevé dans les tumeurs à HPV(+) mais est associé à un meilleur pronostic (72). Pour expliquer cela, l'hypothèse qu'une réponse immunitaire fonctionnelle, bien que très faible, persiste dans ces tumeurs est avancée.

Indépendamment du statut HPV, la présence de cellules NK sur le site de la tumeur est de bon pronostic. Ces cellules NK sont présentes dans les tumeurs HPV+. Les macrophages associés aux tumeurs (TAMs) trouvés dans les cancers HPV+ sont des

macrophages de type M2, qui, en raison de leur action favorable sur le développement de la tumeur, sont associés à un pronostic plus défavorable (4).

La réponse immunologique dans les tumeurs est finement régulée par l'expression de signaux activateurs et inhibiteurs. Ainsi, les protéines CTLA4 et PD-1 sont exprimées sur les TILs dont elles régulent négativement l'activité. Le récepteur PD-1 peut avoir deux ligands : PDL-1 et PDL-2. Actuellement, seule l'expression de PDL-1 par immunohistochimie a été associée aux métastases et au mauvais pronostic. L'expression de PDL-2 est moins étudiée et les résultats sont plutôt divergents dans la littérature. Des données contradictoires ont été rapportées, notamment en ce qui concerne l'expression de PDL-1 dans les tumeurs HPV (+) par rapport aux tumeurs HPV (-) (3). De nombreuses études se sont penchées sur le rôle potentiel de PDL-1 comme marqueur de réponse, mais les difficultés d'interprétation rendent toute conclusion difficile (73-75).

Plusieurs études ont évalué l'infiltrat immunitaire en réponse au traitement, les résultats sont assez hétérogènes. Ainsi, la présence de lymphocytes CD3 et CD8 était associée à un meilleur pronostic chez les patients traités par CT-RT (76), tandis que seule la présence de lymphocytes CD8 l'était chez les patients traités par chirurgie et CT-RT (77). La présence de lymphocytes T CD4+, CD69+ et de lymphocytes Tregs, CD4+ et Foxp3+ était associée à une meilleure survie (78). Plus récemment, une expression élevée de HSP70 et un faible nombre de cellules NK ont été associés à un pronostic plus défavorable (79). L'expression de P16 et de PDL-1 a également été associée à une meilleure réponse à la radiothérapie (80). Les patients présentant un faible taux de CD8+, un taux élevé de Foxp3 (Tregs) ou de PDL-1 ont montré un bénéfice en faveur d'une chimio-radiothérapie avec cisplatine plutôt qu'avec cetuximab en termes de contrôle locorégional. En revanche, il n'y a pas eu d'effet du traitement pour les tumeurs enrichies en CD8+ avec de faibles Tregs et PD-L1. Ces données suggèrent la possibilité de personnaliser le traitement en fonction de la nature de la tumeur (81).

En résumé, si de nombreux travaux ont commencé à caractériser l'infiltrat immunitaire dans les CETEC, il reste encore beaucoup à explorer. La nécessité de comprendre plus précisément le fonctionnement du système immunitaire de la tumeur est majeure aux vues des nombreux essais cliniques combinant l'immunothérapie et la radiothérapie dans les CETEC.

IV. L'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie

Le rôle du système immunitaire est important à la fois dans l'initiation et le développement des CETEC (3). Divers *checkpoints* immunitaires ont été découverts et sont exploités par les cellules cancéreuses pour échapper à la réponse immunitaire (4). Dans ce contexte, des anticorps inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires ou immunothérapies ont été développés pour palier à l'échappement immunitaire des cellules tumorales et sont actuellement utilisés en clinique dans de nombreuses indications dont les CETEC. De plus, le système immunitaire semble jouer un rôle important dans la réponse à la RT. Bien que l'efficacité antitumorale de la RT repose principalement sur sa toxicité au niveau de l'ADN, des études ont suggéré que cette efficacité repose également sur les interactions entre la tumeur et son microenvironnement. Ainsi, l'action cytotoxique de la RT sur les cellules tumorales apporte aux lymphocytes T des néoantigènes tumoraux, et libère des cytokines pro-inflammatoires qui favorisent la réponse immunitaire. La mort cellulaire induisant ce type de réponse immunitaire est appelée mort immunogène. C'est dans ce contexte que l'association de l'immunothérapie et de la radiothérapie a suscité de nombreux espoirs pour améliorer la réponse antitumorale, via la modulation du système immunitaire (5,6).

A. Justification de cette association dans les cancers de la tête et du cou

Comme beaucoup d'autres cancers, les CETEC peuvent échapper activement à la destruction par le système immunitaire en exploitant les voies de contrôle inhibitrices qui bloquent les réponses des cellules T antitumorales. Les signes majeurs d'activité clinique observés chez des patients atteints de CETEC récurrents ou métastatiques traités par des anticorps bloquant la voie PD-1/PDL-1 suggère que l'inhibition de l'interaction entre PD-1 et ses ligands PDL-1 peut réactiver la surveillance immunitaire et déclencher l'activité antitumorale. Ces traitements ont été bien tolérés, avec un profil

de sécurité favorable, et une activité antitumorale a été observée dans les tumeurs HPV+ et HPV-. Un niveau d'expression élevé de PD-L1 permet une amélioration de cette activité anti tumorale.

De nombreuses études justifient l'association de la radiothérapie avec l'immunothérapie (6, 68). La radiothérapie seule peut modifier la réponse immunitaire de plusieurs manières, et permet lorsqu'elle est associée à l'immunothérapie la production d'effets synergiques. Parmi eux l'amélioration de l'expression de surface du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, de la calréticuline et de la libération de High Mobility Group Box ; l'amélioration de l'expression du récepteur de surface cellulaire Fas ; l'activation des cellules dendritiques et l'amélioration de la présentation croisée des antigènes tumoraux augmentant la densité des TIL ; ainsi que la modulation de l'expression de la molécule de point de contrôle immunitaire. Lorsque la RT est combinée avec des immunothérapies inhibitrices des checkpoints immunitaires telles que les anti-CTLA-4 et anti-PD1/PD-L1, un meilleur contrôle local et systémique de la maladie a été observé dans plusieurs études précliniques.

En outre, il a été démontré que de faibles doses de radiothérapies fractionnées peuvent entraîner une régulation à la hausse de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (secondaire à la production d'interféron IFN-g par les cellules T CD8+) et inhiber la réponse antitumorale (68).

Plusieurs études cliniques ont évalué les immunothérapies bloquant les checkpoints immunitaires chez des patients atteints de CÉTEC récurrents et/ou métastatiques. Ces essais ont démontré une activité dans ce type de tumeur pour cette classe de médicaments lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie.

Le nivolumab, dans l'étude randomisée CheckMate-141 chez des patients réfractaires au platine dans un contexte récurrent ou métastatique, a démontré une amélioration

de la survie globale (SG) par rapport à la chimiothérapie alternative à 7,5 mois (IC 95 % : 5,5–9,1) contre 5,1 mois (IC 95 % : 4,0–6,0) avec un hazard ratio de 0,70 (IC 97,73 % : 0,51–0,96) (74). Le taux d'événements indésirables de grade 3 et 4 était significativement plus faible dans le bras nivolumab (13,1 %) par rapport au bras standard (35,1 %). Les mises à jour ont montré une activité différentielle chez les patients avec des tumeurs HPV+ par rapport aux HPV-, et ceux avec des tumeurs dont l'expression de PDL1 était supérieure ou égale à 1 % (rapport de risque : 0,55 ; IC à 95 % : 0,36 à 0,83) par rapport à une expression inférieure à 1 % (rapport de risque : 0,89 IC à 95 % : 0,54 à 1,45) (73, 75).

Suite à cet essai, le nivolumab a été approuvé comme traitement de 2ème ligne des CETEC récurrents et/ou métastatiques.

Un autre essai de phase III, KEYNOTE 048, a testé le pembrolizumab en 1ère ligne récurrent et/ou métastatique (82). Il s'agissait d'un essai à trois bras utilisant soit le pembrolizumab en monothérapie, soit le pembrolizumab en association avec le platine et le 5-FU, soit le traitement de référence à savoir l'association de platine, 5-FU et cetuximab. L'essai a inclus 882 patients. Les résultats ont été interprétés en ce qui concerne l'expression de PD-L1, définie par un score positif combiné (CPS), qui comprend le nombre total de cellules PD-L1 positives (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales viables. Le pembrolizumab seul a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie dans la population des CPS ≥ 20 [médiane 14,9 vs 10,7 mois, hazard ratio 0,61 (IC95% 0,45-0,83), $P=0,0007$] et des CPS ≥ 1 [12,3 vs 10,3, 0,78 (0,64-0,96), $P=0,0086$], mais pas dans la population des CPS < 1 . Le pembrolizumab associé à la chimiothérapie a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie dans la population totale [13,0 vs 10,7 mois, hazard ratio 0,77 (95%CI 0,63-0,93), $P=0,0034$], dans la population des CPS ≥ 20 [14,7 vs 11,0, 0,60 (0,45 0,82), $p=0,0004$], et CPS ≥ 1 [13,6 vs 10,4, 0,65 (0,53 0,80), $P<0,0001$]. Des événements indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 164 (55%) des 300 patients traités dans le groupe pembrolizumab seul, 235 (85%) des 276 participants du groupe pembrolizumab avec chimiothérapie, et 239 (83%) des 287 participants du groupe chimiothérapie seule.

Ainsi le pembrolizumab a été approuvé en Europe avec ou sans chimiothérapie pour la 1^{ère} ligne de traitement des CETEC récurrents et/ou métastatiques pour les tumeurs avec CPS \geq 1.

B. Essais cliniques combinant radiothérapie et immunothérapie dans les cancers de la tête et du cou

A ce jour, plusieurs études cliniques ont rapporté les résultats de combinaisons d'immunothérapies avec la radiothérapie avec des résultats plutôt décevants.

Pour les patients avec un CETEC localement avancé non opérable éligibles à une chimiothérapie concomitante avec cisplatine (CRT standard), 3 grands essais de phase III ont récemment rapporté leurs résultats testant l'adjonction d'immunothérapie dans cette stratégie.

L'essai JAVELIN H&N 100 a inclus 697 patients (83). Les patients étaient randomisés entre un traitement de CRT standard avec cisplatine vs ce même traitement en combinaison avec une immunothérapie concomitante et adjuvante (1 an) anti PD-L1, l'avelumab. Il n'y avait aucune sélection des patients selon le statut tumoral PD-L1. Cet essai a été arrêté prématurément après une analyse intermédiaire de futilité. Au moment de cette analyse, il y avait eu 118 événements oncologiques dans le groupe avelumab vs 106 dans le groupe standard. L'ajout d'avelumab n'augmentait pas significativement la tolérance du traitement. Dans le sous-groupe de patients présentant un PD-L1 \geq 25%, la survie sans progression à 2 ans était de 72% dans le bras avelumab vs 52% dans le bras standard (non significatif).

L'essai KEYNOTE 412 a inclus 804 patients (84). Les patients étaient randomisés entre un traitement de CRT standard avec cisplatine vs ce même traitement en combinaison avec une immunothérapie concomitante et adjuvante anti PD-1, le pembrolizumab. Dans cet essai il n'y avait pas non plus de sélection des patients selon le statut PD-L1. La médiane de survie sans progression était de 46.6 mois dans le

groupe standard vs non atteinte dans le groupe pembrolizumab, mais la différence était non significative.

Une stratégie différente était testée dans l'essai GORTEC-REACH (85). Dans la cohorte *fit* au cisplatine, 430 patients ont été inclus. Les patients étaient randomisés entre un traitement par CRT standard avec cisplatine vs un bras sans chimiothérapie, combinant cetuximab et avelumab avec la radiothérapie. Une analyse de futilité a été défavorable pour le bras expérimental dans cette cohorte, la survie sans progression à 1 an étant de 64% dans le bras expérimental vs 73% dans le bras standard.

Dans le contexte postopératoire, l'essai randomisé de phase III GORTEC 2018- 01 NIVOPOSTOP vise à évaluer le bénéfice de l'ajout de nivolumab à un CT-RT à base de cisplatine à haute dose pour les patients opérés à haut risque. Les patients sont programmés pour une radiothérapie de 66 Gy et sont randomisés soit dans le bras standard avec cisplatine seul (100 mg/ m² SC aux jours 1, 22, 43 de la radiothérapie) soit dans le bras expérimental avec cisplatine (100 mg/ m² SC aux jours 1, 22, 43 de la radiothérapie) et nivolumab (214 mg 14 jours avant la radiothérapie, 360mg aux jours 1, 22 et 43 de la radiothérapie suivis de 6 mois de nivolumab adjuvant 480mg Q4W). Cet essai est actuellement en cours.

Des essais cliniques ont également été réalisés pour des patients avec CETEC localement avancés non opérables mais non éligibles à une chimiothérapie standard par cisplatine.

L'essai GORTEC-PEMBRORAD est un essai de phase II qui a randomisé 133 patients entre une radiothérapie avec cetuximab vs une radiothérapie avec pembrolizumab (sans maintenance). Il n'y avait aucune différence significative en termes de contrôle locorégional, de survie sans progression ou de survie globale entre les 2 groupes. Il y avait moins de toxicité dans le bras avec pembrolizumab avec 74% de toxicité de grade ≥ 3 vs 92% dans le bras avec cetuximab ($p=0.006$).

L'essai NRG-HN004 est un essai de phase II qui a randomisé 186 patients entre une radiothérapie avec cetuximab vs une radiothérapie avec durvalumab concomitant et adjuvant. Avec un suivi médian de 1,2 ans, ni la médiane de survie sans récurrence, ni le contrôle loco-régional, n'étaient améliorés dans le bras expérimental.

L'essai GORTEC-REACH comportait également une cohorte de patients *unfit* au cisplatine. 277 patients ont été inclus dans cette cohorte. Les patients étaient randomisés entre un bras standard traité par radiothérapie et cetuximab vs un bras expérimental traité par radiothérapie et cetuximab + avelumab. La survie sans progression à 2 ans était de 44% dans le bras avec cetuximab+avelumab vs 31% dans le bras avec cetuximab seul (p=0.15). Le taux de métastases à distance était significativement plus faible dans le bras cetuximab+avelumab.

Nom de l'étude	Bras Expérimental	Bras Standard	Nombre de patients	Résultats
a. Patients éligibles au cisplatine				
Immunothérapie associée à la radio chimiothérapie standard (RT-cisplatine)				
Javelin 100 NCT02952586	Cisplatine- Radiothérapie + Avelumab (concomitant & adjuvant)	Cisplatine- Radiothérapie + Placebo	697	Critère principal non atteint
KEYNOTE 412 NCT03040999	Cisplatine- Radiothérapie + Pembrolizumab (concomitant & adjuvant)	Cisplatine- Radiothérapie + Placebo	804	Critère principal non atteint
Immunothérapie associée à la radio chimiothérapie standard (RT-cisplatine) en post opératoire				
NIVOPOSTOP GORTEC NCT03576417	Cisplatine- Radiothérapie + Nivolumab (concomitant & adjuvant)	Cisplatine- radiothérapie	680	En attente
Immunothérapie adjuvante après CRT				
IMvoke010 NCT03452137	Atezolizumab adjuvant (après chimio- radiothérapie)	Placebo (après chimio- radiothérapie)	400	En attente
Etude de phase II NCT02777385	Cisplatine- Radiothérapie + Pembrolizumab (adjuvant)	Cisplatine- Radiothérapie + Pembrolizumab (concomitant)	80	Bras expérimental PFS numériquement supérieure à 1 et 2 ans (mais pas significatif).

Traitement sans chimiothérapie				
REACH (I) GORTEC NCT02999087	Avelumab- Cetuximab Radiothérapie + avelumab (adjuvant)	Cisplatine- Radiothérapie	430	Critère principal non atteint
b. Patients non éligibles au cisplatine				
Alternative à la radio chimiothérapie standard (RT-cetuximab)				
REACH (II) GORTEC NCT02999087	Avelumab- Cetuximab Radiothérapie + avelumab (adjuvant)	Cetuximab- Radiothérapie	277	Critère principal non atteint
PembroRad NCT02707588	Pembrolizumab Radiothérapie	Cetuximab- Radiothérapie	133	Critère principal non atteint
NRG-HN004 (phase II/III) NCT03258554	Durvalumab Radiothérapie	Cetuximab- Radiothérapie	186	Critère principal non atteint

Tableau 3 : CETC localement avancés : Essais randomisés portant sur l'association d'immunothérapie et de radiothérapie

V. Discussion

Comment expliquer les résultats décevants de la combinaison immunothérapie et radiothérapie dans les cancers tête et cou ?

Ces études suggèrent que les inhibiteurs de checkpoint immunitaire, malgré un profil de tolérance favorable, ont une efficacité décevante en combinaison avec la radiothérapie dans les CETEC localement avancés. Ces résultats contrastent avec les résultats obtenus dans d'autres cancers comme les cancers pulmonaires non à petites cellules ou les cancers de l'œsophage. En effet, dans l'essai de phase III PACIFIC, l'ajout de durvalumab (anti PD-L1) adjuvant, après une radiochimiothérapie pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade 3, a montré une amélioration de la survie globale (86, 87). L'essai Checkmate 577 a montré qu'un traitement adjuvant par nivolumab chez des patients traités par radiochimiothérapie puis chirurgie améliorerait la survie globale (88). Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer les résultats décevants de l'immunothérapie dans les CETEC localement avancés avec la radiothérapie.

Premièrement, le traitement prophylactique ganglionnaire durant la radiothérapie pourrait diminuer l'efficacité de l'immunothérapie. En effet, le traitement ganglionnaire par radiothérapie à dose prophylactique ($\approx 50\text{Gy}$) est souvent large et inclut la plupart du temps une irradiation bilatérale du cou. Cette irradiation large permet de diminuer le risque de récurrence ganglionnaire, mais augmente les taux de lymphopénie et d'immunosuppression locale en éradiquant les lymphocytes régionaux (89). L'irradiation prophylactique ganglionnaire dans les CETEC pourrait inhiber le recrutement des lymphocytes T et leur *priming*, ou éradiquer les lymphocytes T effecteurs dans le micro-environnement immunitaire. A contrario, ces larges irradiations ganglionnaires prophylactiques ne sont pas pratiquées dans la radiothérapie des cancers du poumon ou de l'œsophage pouvant expliquer les résultats positifs des essais PACIFIC et Checkmate 577.

Deuxièmement, les essais PACIFIC et Checkmate 577 ont testé l'immunothérapie après le traitement par CRT au lieu de concomitant. Il est possible que le fait de laisser le temps au micro-environnement immunitaire de « récupérer » avant l'initiation d'un traitement par immunothérapie puisse favoriser son efficacité. Une récente étude de phase II serait en faveur de cette hypothèse (90). Cette étude a randomisé 80 patients atteints d'un CEPEC localement avancé et recevant une CRT définitive, entre une immunothérapie par pembrolizumab concomitant vs séquentiel. Le pembrolizumab a été commencé une semaine avant la CRT dans le bras concomitant, et trois semaines après la CRT dans le bras séquentiel. La survie sans progression à 1 et 2 ans était numériquement supérieure (mais pas significative) dans le bras séquentiel vs concomitant : 89% et 89% vs 82% et 78%. La survie à 1 et 2 ans était de 94% et 94% pour le pembrolizumab séquentiel et de 82% et 78% pour le pembrolizumab concomitant. L'étude de phase III en cours IMvoka010 (NCT03452137) teste un concept similaire (91). Les patients avec CEPEC localement avancé sont traités par un traitement local définitif, qui peut inclure une CRT définitive ou une chirurgie suivie d'une CRT ou d'une RT seule. Les patients sont ensuite randomisés entre l'atezolizumab adjuvant et un placebo.

Troisièmement, il est possible également que la problématique provienne de la sélection des patients. En effet, les études JAVELIN, KEYNOTE 412, et GORTEC-REACH (cohorte *fit*) se sont toutes intéressées aux cas les plus défavorables, HPV- pour la grande majorité des patients. Il n'y avait également aucune sélection selon le statut PD-L1.

Conclusion

Après vous avoir présenté les cancers de la tête et du cou, nous avons pu voir les traitements standard actuellement utilisés pour ce genre de cancers localement avancés. Les thérapies sont loin d'être optimales, et le pronostic des patients reste toujours médiocre. Les essais cliniques jouent un rôle primordial dans la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'immunothérapie, notamment les anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires anti PD1/PDL1 semblaient très prometteurs. C'est dans ce contexte que l'association de l'immunothérapie et de la radiothérapie a suscité de nombreux espoirs pour améliorer la réponse anti tumorale, via la modulation du système immunitaire.

La combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie dans les CETEC a montré, malgré un rationnel fort et un profil de tolérance favorable, des résultats oncologiques plutôt décevants. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus dans d'autres cancers comme les cancers pulmonaires non à petites cellules ou les cancers de l'œsophage et illustre toute la complexité de la recherche clinique. Cela pourrait s'expliquer par une irradiation ganglionnaire large dans ce contexte, un timing d'administration inadéquat, et/ou une mauvaise sélection des patients. Plusieurs essais sont encore en cours pour améliorer et affiner les connaissances dans le domaine.

Bibliographie

1. *Présentation - GORTEC - GROUPE ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE TETE ET COU.*
<https://www.gortec.net/index.php/fr/le-gortec/presentation>.
2. *Cancer Today.* <http://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.008>.
4. Manukian G, Bar-Ad V, Lu B, Argiris A, Johnson JM. Combining Radiation and Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2019;9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00122>.
5. Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin Radiat Oncol* 2015;25:11–7. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.005>.
6. Rao YJ, Goodman JF, Haroun F, Bauman JE. Integrating Immunotherapy into Multimodal Treatment of Head and Neck Cancer. *Cancers* 2023;15:672.
<https://doi.org/10.3390/cancers15030672>.
7. Leuchter I. ; Evidement ganglionnaire cervical endoscopique ; Thèse de doctorat en médecine ; Genève ; 2003 ; 10319
http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/LeuchterI/these_body.html.
8. *Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : les points clés - Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures).* <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/Les-points-cles>.

9. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21 Suppl 5:v184-186. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq185>.
10. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:4550–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3870>.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
12. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31:744–54. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.09.011>.
13. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
14. *Cancers ORL : les signes qui doivent alerter*. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancers-oral-les-signes-qui-doivent-alerter>.
15. *ESMO-ACF-Cancers-de-la-Tete-et-du-Cou-Guide-pour-les-Patients.pdf*. <https://www.esmo.org/content/download/65719/1182654/1/ESMO-ACF-Cancers-de-la-Tete-et-du-Cou-Guide-pour-les-Patients.pdf>.
16. Lambiel, Silvia, et Pavel Dulguerov. « Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale ». *Rev Med Suisse*, vol. 577, octobre 2017, p. 1684-89.

17. Lefebvre, J. L., et al. « Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group ». *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 88, n° 13, juillet 1996, p. 890-99. *PubMed*, <https://doi.org/10.1093/jnci/88.13.890>.
18. Shah, Jatin P., et H. Randall Tollefsen. « Epidermoid Carcinoma of the Supraglottic Larynx: Role of Neck Dissection in Initial Surgical Treatment ». *The American Journal of Surgery*, vol. 128, n° 4, octobre 1974, p. 494-99. *ScienceDirect*, [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(74\)90262-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(74)90262-1).
19. Harwood, Andrew R., et Ellen Rawlinson. « The Quality of Life of Patients Following Treatment for Laryngeal Cancer ». *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, vol. 9, n° 3, mars 1983, p. 335-38. *ScienceDirect*, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90292-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(83)90292-4).
20. Adelstein, David J., et al. « An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 21, n° 1, janvier 2003, p. 92-98. *PubMed*, <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>.
21. Lefebvre, J. L., et al. « Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group ». *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 88, n° 13, juillet 1996, p. 890-99. *PubMed*, <https://doi.org/10.1093/jnci/88.13.890>.
22. Stell, P. M., et al. « Sequential Chemotherapy and Radiotherapy in Advanced Head and Neck Cancer ». *Clinical Radiology*, vol. 34, n° 4, janvier 1983, p. 463-67. *ScienceDirect*, [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(83\)80247-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(83)80247-5).

23. Zorat, Pier Luigi, et al. « Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Head and Neck Cancer: 10-Year Follow-Up ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 96, n° 22, novembre 2004, p. 1714-17. *Silverchair*, <https://doi.org/10.1093/jnci/djh306>.
24. Thyss, A., et al. « Induction Chemotherapy with Cis-Platinum and 5-Fluorouracil for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck ». *British Journal of Cancer*, vol. 54, n° 5, novembre 1986, p. 755-60. *www.nature.com*, <https://doi.org/10.1038/bjc.1986.237>.
25. « Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer ». *New England Journal of Medicine*, vol. 324, n° 24, juin 1991, p. 1685-90. *Taylor and Francis+NEJM*, <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>.
26. Vermorken, Jan B., et al. « Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer ». *New England Journal of Medicine*, vol. 357, n° 17, octobre 2007, p. 1695-704. *Taylor and Francis+NEJM*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071028>.
27. Posner, Marshall R., et al. « Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer ». *New England Journal of Medicine*, vol. 357, n° 17, octobre 2007, p. 1705-15. *Taylor and Francis+NEJM*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>.
28. Blanchard, Pierre, et al. « Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): A Comprehensive Analysis by Tumour Site ». *Radiotherapy and Oncology*, vol. 100, n° 1, juillet 2011, p. 33-40. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.036>.
29. Pignon, Jean-Pierre, et al. « Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An Update on 93 Randomised Trials and 17,346 Patients ». *Radiotherapy and Oncology*, vol. 92, n° 1, juillet 2009, p. 4-14. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.

30. Richard, J. M., et al. « Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Larynx Carcinoma ». *Oral Oncology*, vol. 34, n° 3, mai 1998, p. 224-28. *ScienceDirect*, [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00090-0](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00090-0).
31. Posner, M. R., et al. « Sequential Therapy for the Locally Advanced Larynx and Hypopharynx Cancer Subgroup in TAX 324: Survival, Surgery, and Organ Preservation ». *Annals of Oncology*, vol. 20, n° 5, mai 2009, p. 921-27. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn752>.
32. *Cancers des VADS : les traitements* | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-vads/traitement-cancer>.
33. *Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : la chirurgie - Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures)*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/La-chirurgie>.
34. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009;92:4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.
35. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2011;100:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.036>.

36. *Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : la radiothérapie - Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures)*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/La-radiotherapie>.
37. *La radiothérapie - Traitement contre le cancer*. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/radiotherapie-cancer.html>.
38. Coujou, C. Hennequin C. *Les volumes-cibles en radiothérapie*.
39. « Tout savoir sur la radiothérapie ». *Fondation pour la Recherche Médicale*, <https://www.frm.org/recherches-cancers/radiotherapie/focus-radiotherapie>.
40. « Cisplatine : substance active à effet thérapeutique ». VIDAL, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cisplatine-989.html>.
41. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>.
42. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70311-0).
43. « Cétuximab : substance active à effet thérapeutique ». VIDAL, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cetuximab-22623.html>.

44. Rita Levi-Montalcini, S. Cohen, *facteur de croissance, Prix Nobel 1986, découverte des facteurs de croissance cellulaire, HER1 (EGFR1 ou Erb-B1), HER2 (EGFR2 ou c-erbB2 ou HER2/neu), HER3 (c-erb-B3), HER4 (c-erb-B4),*.
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-cibl-es-bioth-rapies/les-facteurs-de-croissance-cellulaire.html/>.
45. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;JCO2017762591. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2591>.
46. Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L, Khoury C, Maingon P, et al. Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;JCO2017762518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2518>.
47. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:86–100. <https://doi.org/10.1038/ncponc0714>.
48. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145–53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70346-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70346-1).
49. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential

chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257–64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1).

50. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2735–43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.6309>.

51. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5633>.

52. Cours Mme Matsuda, *Physiologie du système immunitaire*, Semestre 5.

53. « FR Guide pour les Patients les Effets Secondaires Lies a l'Immunotherapie ». <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>

54. Champiat, S. *Surveillance immunitaire antitumorale*.

55. *L'immunothérapie*. <https://www.leem.org/limmunotherapie>. Consulté le 16 mars 2023.

56. Vuagnat, Perrine, et Stéphane Champiat. « Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux ». *MISE AU POINT*, 2018.

57. *Immuno-oncologie – Le cycle immunitaire anti-tumoral – Roche Pro.*
<https://rochepro.fr/aires-therapeutiques/oncologie/immuno-oncologie/fondamentaux/cycle-immunitaire-antitumoral.html>.
58. *InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila.*
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>.
59. Groyer, Emilie. « Immunothérapie : Le Point Sur Les Anticorps Anti-PD1 et PDL1 ». *RoseUp Association*, 20 juin 2019, <https://www.rose-up.fr/magazine/immunotherapie-pd1-pdl1-cancer/>.
60. « Cancer : les anticorps anti-PD1 / PDL1, de nouvelles clés pour l'immunothérapie ». *Servier*, 13 mai 2022, <https://servier.com/newsroom/dossiers/cancer-les-anticorps-anti-pd1-pdl1-de-nouvelles-cles-pour-limmunotherapie/>.
61. « Nivolumab : substance active à effet thérapeutique ». *VIDAL*,
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/nivolumab-24410.html>.
62. « KEYTRUDA 25 mg/ml sol diluer p perf ». *VIDAL*,
<https://www.vidal.fr/medicaments/keytruda-25-mg-ml-sol-diluer-p-perf-173141.html>.
63. « Cémplimab : substance active à effet thérapeutique ». *VIDAL*,
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cemiplimab-25898.html>.
64. « Dostarlimab : substance active à effet thérapeutique ». *VIDAL*,
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dostarlimab-100005.html>.
65. « Atézolizumab : substance active à effet thérapeutique ». *VIDAL*,
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atezolizumab-25032.html>.
66. *Durvalumab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL.*
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/durvalumab-25524.html>.

67. « Avélumab : substance active à effet thérapeutique ». VIDAL, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/avelumab-25028.html>.
68. Kabiljo J, Harpain F, Carotta S, Bergmann M. Radiotherapy as a Backbone for Novel Concepts in Cancer Immunotherapy. *Cancers* 2019;12. <https://doi.org/10.3390/cancers12010079>.
69. Matlung SE, Wilhelmina van Kempen PM, Bovenschen N, van Baarle D, Willems SM. Differences in T-cell infiltrates and survival between HPV+ and HPV- oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Future Sci OA* 2016;2:FSO88. <https://doi.org/10.4155/fso.15.88>.
70. Keck MK, Zuo Z, Khattri A, Stricker TP, Brown CD, Imanguli M, et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21:870–81. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2481>.
71. Wood O, Woo J, Seumois G, Savelyeva N, McCann KJ, Singh D, et al. Gene expression analysis of TIL rich HPV-driven head and neck tumors reveals a distinct B-cell signature when compared to HPV independent tumors. *Oncotarget* 2016;7:56781–97. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10788>.
72. Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, Havel JJ, Dalin MG, Riaz N, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1:e89829. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89829>.

73. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 2018;23:1079–82. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0674>.
74. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
75. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.008>.
76. Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2014;110:501–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.640>.
77. Balermipas P, Rödel F, Rödel C, Krause M, Linge A, Lohaus F, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes in relation to HPV status and clinical outcome in patients with head and neck cancer after postoperative chemoradiotherapy: A multicentre study of the German cancer consortium radiation oncology group (DKTK-ROG). *Int J Cancer* 2016;138:171–81. <https://doi.org/10.1002/ijc.29683>.
78. Badoual C, Hans S, Rodriguez J, Peyrard S, Klein C, Agueznay NEH, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2006;12:465–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1886>.

79. Stangl S, Tontcheva N, Sievert W, Shevtsov M, Niu M, Schmid TE, et al. Heat shock protein 70 and tumor-infiltrating NK cells as prognostic indicators for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck after radiochemotherapy: A multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Int J Cancer* 2018;142:1911–25. <https://doi.org/10.1002/ijc.31213>.
80. Fiedler M, Weber F, Hautmann MG, Haubner F, Reichert TE, Klingelhöffer C, et al. Biological predictors of radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig* 2018;22:189–200. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2099-x>.
81. Ou D, Adam J, Garberis I, Blanchard P, Nguyen F, Levy A, et al. Clinical relevance of tumor infiltrating lymphocytes, PD-L1 expression and correlation with HPV/p16 in head and neck cancer treated with bio- or chemo-radiotherapy. *Oncoimmunology* 2017;6:e1341030. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1341030>.
82. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl* 2019;394:1915–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
83. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:450–62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30737-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30737-3).

84. Machiels J-P, Tao Y, Burtneess B, Tahara M, Rischin D, Alves GV, et al. LBA5 Primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2022;33:S1399. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.029>.
85. Bourhis J, Tao Y, Sun X, Sire C, Martin L, Liem X, et al. LBA35 Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. *Ann Oncol* 2021;32:S1310. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2112>.
86. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
87. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2022;40:1301–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>.
88. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191–203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
89. Lin AJ, Rao YJ, Chin R-I, Campian J, Mullen D, Thotala D, et al. Post-operative radiation effects on lymphopenia, neutrophil to lymphocyte ratio, and clinical outcomes in palatine tonsil cancers. *Oral Oncol* 2018;86:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.008>.

90. Clump DA, Zandberg DP, Skinner HD, Ohr J, Fenton MJ, Normolle DP, et al. A randomized phase II study evaluating concurrent or sequential fixed-dose immune therapy in combination with cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in intermediate- or high-risk, previously untreated, locally advanced head and neck cancer (LA SCCHN). *J Clin Oncol* 2022;40:6007–6007. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6007.

91. Haddad R, Wong DJ, Guo Y, Fayette J, Cohen EEW, Kowgier M, et al. 1117TiPIMvoke010: Randomized phase III study of atezolizumab (atezo) as adjuvant monotherapy after definitive therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy287.074>.

Titre : Association de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés

Résumé : Le rôle du système immunitaire est important à la fois dans l'initiation et le développement des cancers de la tête et du cou. Des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires aussi appelés immunothérapie ont été développés pour palier à l'échappement immunitaire des cellules tumorales, et sont actuellement utilisés en clinique dans les cancers de la tête et du cou métastatiques (anticorps anti PD-1/PDL-1). De plus, le système immunitaire semble jouer un rôle important dans la réponse à la radiothérapie. Dans ce contexte, l'association de l'immunothérapie et de la radiothérapie a suscité beaucoup d'espoir pour améliorer la réponse antitumorale du système immunitaire, et de nombreux essais cliniques ont été réalisés.

Mots Clés : Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, immunothérapie, radiothérapie

Title: Combination of immunotherapy and radiotherapy in locally advanced squamous cell cancers of the head and neck

Extract: The role of the immune system is important in both initiation and development of head and neck cancers. Various immune checkpoints have been discovered that can be exploited by cancer to evade immune mediated destruction. Therefore, immune checkpoint inhibitors have been developed to overcome cancer immune-evasion and are currently in clinical use in head and neck cancers. In addition, the immune system appears to play an important role in the response to radiotherapy. The combination of immunotherapy with radiotherapy may increase the ability to induce immunogenic death by removing the locks blocking the immune system. In this context, the combination of immunotherapy and radiotherapy has raised a lot of hope to improve the anti-tumor response of the immune system, and many clinical trials have been performed.

Keys words: head and neck squamous cell cancers, immunotherapy, radiotherapy
