



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Tolérance de l'immunothérapie en oncologie ORL et thoracique : résultats
d'une étude rétrospective sur 170 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2021 à 16H00

au Pôle Formation

par Anthony FRANCO RODRIGUEZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Claude PREUDHOMME

Monsieur le Docteur François MOUAWAD

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gautier LEFEBVRE

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	7
1. GENERALITES SUR L'IMMUNOTHERAPIE	9
1.1. NOTIONS CLES SUR SON FONCTIONNEMENT	9
1.2. LES DIFFERENTES MOLECULES UTILISABLES	10
1.3. QUELQUES NOTIONS SUR LES BIOMARQUEURS	11
2. PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE ORL ET THORACIQUE	12
3. GENERALITES SUR LA TOLERANCE DE L'IMMUNOTHERAPIE	13
<u>OBJECTIFS</u>	17
<u>MATERIELS ET METHODES</u>	18
1. POPULATION, SOURCE DE DONNEES	18
1.1. ETHIQUE	18
1.2. SELECTION DES PATIENTS	18
1.3. RECUEIL DE DONNEES	18
1.4. CRITERES DE JUGEMENT	19
2. ANALYSE STATISTIQUE	20
<u>RESULTATS</u>	22
1. POPULATION ET THERAPEUTIQUE	22
1.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	22
1.2. CARACTERISTIQUES TUMORALES	23
1.3. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE	25
1.4. CARACTERISTIQUES DE L'IMMUNOTHERAPIE	25
2. TOXICITES LIEES AU TRAITEMENT	26
3. ASSOCIATION TOXICITE ET RAPPORT NLR	30
4. CRITERES DE SURVIE	30

4.1. SURVIE GLOBALE	30
4.2. SURVIE SANS PROGRESSION	32
4.3. ASSOCIATION ENTRE SURVIE ET FACTEURS CLINIQUES	34
<u>DISCUSSION</u>	<u>36</u>
1. POPULATION	36
2. EFFETS INDESIRABLES	38
2.1. FREQUENCE	38
2.2. DELAIS	40
2.3. GRADE	41
3. EFFETS INDESIRABLE SELON L'ORGANE	41
3.1. GENERALITES	41
3.2. ENDOCRINOPATHIE	42
3.3. EFFETS INDESIRABLES DERMATOLOGIQUES	43
3.4. EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX	44
3.5. EFFETS INDESIRABLES DE LA SPHERE PNEUMOLOGIQUE	46
3.6. EFFETS INDESIRABLES RHUMATOLOGIQUES	47
3.7. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES	48
3.8. EFFETS INDESIRABLES RARES	48
4. PRISE EN CHARGE	49
5. FACTEURS PREDICTIFS	51
6. PERSPECTIVES	55
<u>CONCLUSION</u>	<u>60</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>61</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>64</u>

GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COL : Centre Oscar Lambret

CPS : Score Positif Combiné

CTCAE : Commun Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 ou Antigène 4 du Lymphocyte T cytotoxique

EI : Effet ou Evènement Indésirable

EII : Effet ou Evènement Indésirable Immunologique

ESMO : Société Européenne d'Oncologie Médicale

HPV : Pappilomavirus Humain

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRAEs : Immune-Related Adverse Events

NCI : Institut National du Cancer

NLR : Rapport Neutrophiles/Lymphocytes

OMS : Indice de performance de grade OMS

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

OS : Overall Survival ou Survie Globale

PD-L1 : Programmed-Death Ligand 1 ou Ligand de mort Programmé de type 1

RECIST : Critères de Réponse en Imagerie

RFS : Reccurrence Free Survival ou Survie Sans Récidive

INTRODUCTION

Les cellules cancéreuses sont au cœur de nombreux travaux faisant émaner une extrême complexité à ces organismes à part entière que sont les tumeurs. Celles-ci ne peuvent plus seulement être vues comme un amas de cellules cancéreuses homogènes et proliférantes issues d'altérations génomiques clés en leur sein (1). Leur complexité est telle qu'elle peut même dépasser celle des tissus sains, notamment par la création d'un micro-environnement varié, interactif et communicant qui leur est propre.

L'amélioration des connaissances portées sur ces cellules, a permis d'étudier d'autres caractéristiques et l'une des plus prometteuses est celle des interactions entre le système immunitaire et les tumeurs (Figure 1).

La théorie de veille immunitaire propose que le système immunitaire, toujours alerte, effectue une surveillance permanente des cellules et tissus de notre organisme. C'est ainsi que la grande majorité des cellules cancéreuses naissantes sont reconnues et éliminées.

Cependant, certaines de ces cellules arrivent à échapper à ce dernier par différents moyens en cours d'explorations. Par exemple, elle peuvent désactiver les cellules tueuses du système immunitaire ou alors recruter des cellules inflammatoires hautement immunosuppressives... Autant de phénomènes regroupés sous le terme « d'immuno-évasion » (1).

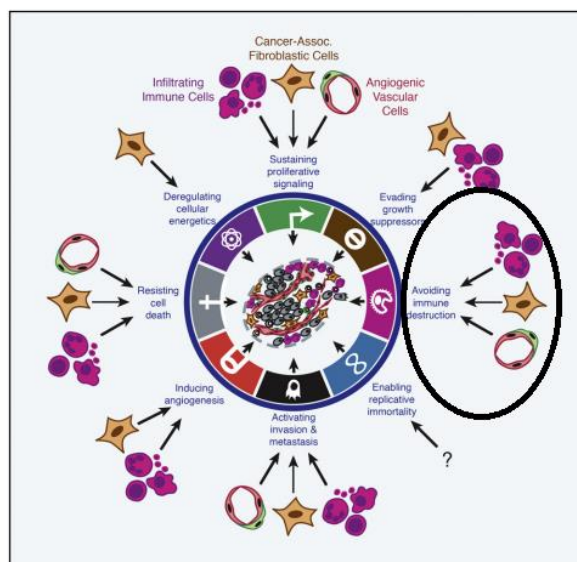


Figure 1 : Contributions multifactorielles du micro-environnement tumoral et exploration de la voie de « l'immuno-évasion ». D'après Hanahan et Coussens, 2012 (2).

Cet échappement thérapeutique entre dans le cadre d'une théorie plus large d'« Immuno-Editing ». Elle a permis d'ouvrir les brèches sur l'étude du lien entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses. Selon cette théorie, ce lien évolue en un maximum de trois phases. La première est la phase d'Élimination où les cellules cancéreuses sont reconnues et éliminées par le système immunitaire. La deuxième est celle d'Équilibre, où des cellules tumorales persistantes, si elles existent, peuvent rentrer en dormance. L'Échappement est la troisième phase. Les tumeurs immunologiquement travaillées sont capables de se développer et d'établir leur micro-environnement immunosuppresseur.

C'est dans ce développement perpétuel de connaissances sur les cellules cancéreuses qu'est donc apparu l'immunothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Ils représentent l'un des derniers progrès en matière de traitement anti-cancéreux et ciblent cette dernière phase d'échappement (3,4).

Devant les premiers essais encourageants et une médiatisation importante vis-à-vis de l'espoir suscité, ces traitements encore peu connus du grand public connaissent un essor de plus en plus important. Ils entrent dans le cadre de nombreux essais thérapeutiques et sont utilisés dans un panel de plus en plus large en termes de type et de localisation tumorale. Ils deviennent une arme thérapeutique à des stades d'évolution tumorale de plus en plus précoces (5).

Comme tout traitement encourageant et se développant, de multiples questions apparaissent telles que l'efficacité, le coût, la tolérance... C'est justement sur le sujet de la tolérance que repose ce travail de thèse.

L'étude se centre sur deux localisations cancéreuses, ORL et thoracique, où le taux de survie est parmi le plus bas et où l'essor d'une nouvelle arme thérapeutique efficace et bien tolérée permettrait de nombreux progrès.

L'objectif principal de cette thèse est de répondre à la question suivante : quelle est la tolérance de l'immunothérapie dans les cancers ORL et thoraciques en vie réelle ? Nous pourrions ainsi définir la fréquence, les types et les caractéristiques de ces effets et ainsi pouvoir les comparer aux articles de littérature scientifique.

1. GENERALITES SUR L'IMMUNOTHERAPIE

1.1. Notions clés sur son fonctionnement

La révolution thérapeutique proposée par ces traitements entre dans le cadre de la "médecine de précision". Elle repose sur des connaissances accrues et développées de la cellule cancéreuse et des biomarqueurs mis en jeu. Les interactions qui existent entre la cellule cancéreuse et le système immunitaire sont ciblées. En effet il s'agit d'inhiber les « freins » mise en place par la tumeur pour contrer le système immunitaire.

Selon la théorie de veille immunitaire vu plus haut, notre système immunitaire toujours alerte doit aussi être freiné pour éviter de s'activer en permanence et favoriser ainsi le développement de maladie auto-immune.

D'où la nécessité des « points de contrôle », les « Checkpoints », sortes de cadenas empêchant les lymphocytes de s'activer de manière répétée et incontrôlée. Dans des conditions physiologiques, les points de contrôles sont donc cruciaux pour la prévention de l'auto-immunité et aussi pour protéger les tissus sains quand le système immunitaire répond à des pathogènes (6).

La problématique repose sur le fait que certaines cellules cancéreuses sont capables d'activer ces « cadenas ». En effet, elles sont porteuses d'une clé représentée par des marqueurs types PD-1, PD-L1 à leur surface et peuvent ainsi bloquer l'activité du système immunitaire.

Ces marqueurs sont des sortes de masques qui permettent de leurrer un système immunitaire censé reconnaître et éliminer ces cellules anormales. Il s'agit d'un phénomène « d'Immuno-évasion ». Elles peuvent empêcher la réponse immunitaire physiologique ou la rendre de moins bonne qualité. L'exemple le plus marquant est par exemple de permettre l'accumulation locale de lymphocytes T régulateurs qui s'opposent à l'action des lymphocytes T effecteurs. Ils sont eux même la base de la réponse cellulaire (auxiliaire ou cytotoxique). Or, cette réponse cellulaire par des cellules tueuses est la voie majeure de l'immunité anti-tumorale et donc le principal mode d'action de défense de notre système immunitaire contre ces cellules cancéreuses (7).

La base de l'immunothérapie repose sur des anticorps capables de se fixer spécifiquement sur PD1 (anti-PD-1), PDL1 (anti-PD-L1) ou CTLA4 (anti-CTLA-4). Ces derniers portent le nom d'inhibiteurs des points de contrôles, ou inhibiteurs de « checkpoints ». Le blocage de ces freins

permet une réactivation du système immunitaire lui permettant de lutter plus efficacement et durablement contre les cellules tumorales (Figure 2).

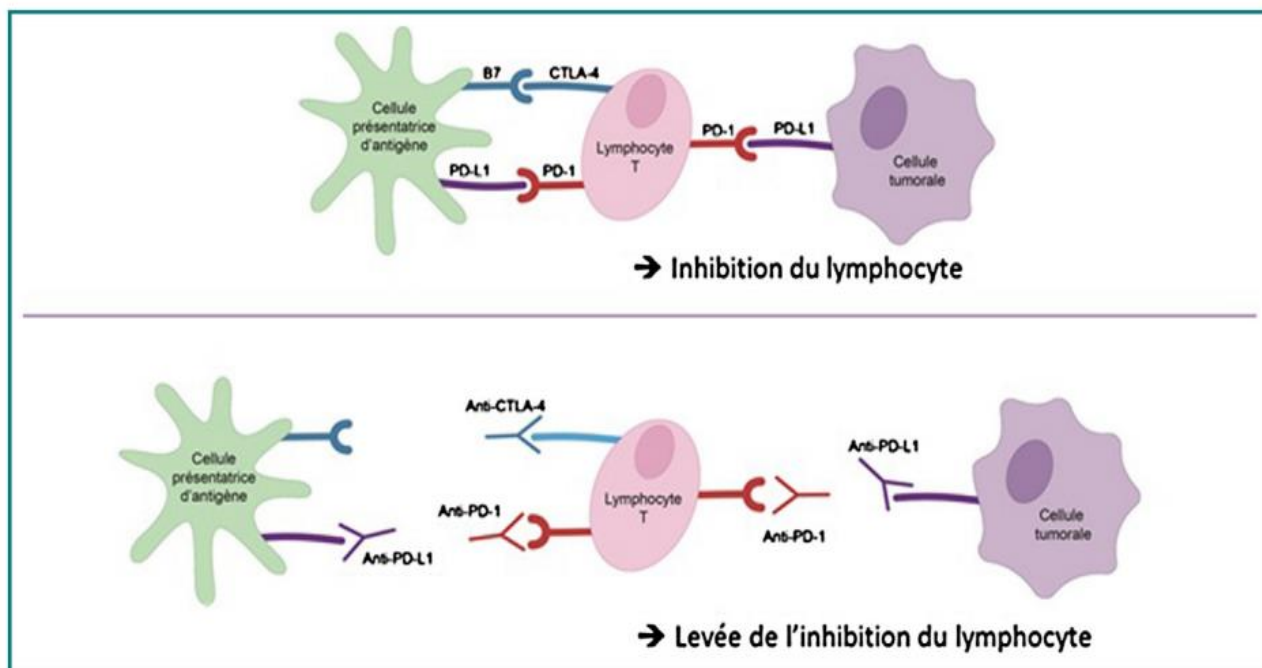


Figure 2 : Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTL-4. Source INCa (5).

1.2. Les différentes molécules utilisables

Selon la dernière synthèse datant de 2019 de l'Institut Nationale du cancer, un anti-CTLA-4, deux anti-PD-1 et deux anti- PD-L1 sont autorisés à la prescription dans l'Union Européenne et ce dans sept types de cancers différents (5).

Types de cancers ¹	Inhibiteurs de points de contrôle				
	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1		Anti-PD-L1	
	Ipilimumab (Yervoy [®])	Nivolumab (Opdivo [®])	Pembrolizumab (Keytruda [®])	Avelumab (Bavencio [®])	Atezolizumab (Tecentriq [®])
Mélanome	2011	Juin-15	Juillet-15		
Cancer bronchique non à petites cellules		Octobre-15	Août-16		Septembre-17
Carcinome à cellules rénales		Avril-16			
Lymphome de Hodgkin classique		Novembre-16	Mai-17		
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		Avril-17			
Carcinome urothélial		Juin-17	Août-17		Septembre-17
Carcinome à cellules de Merkel				Septembre-17	

Tableau 1 : Présentation des types de cancers dans lesquels les inhibiteurs de point de contrôle ont, au moins, une indication thérapeutique approuvée dans l'Union Européenne, selon la synthèse de l'Institut Nationale du cancer de 2019 (5).

Pour les cancers concernés dans ce travail, seules trois molécules ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le Nivolumab, le Pembrolizumab et l'Atezolizumab l'ont pour les cancers bronchiques non à petite cellules (CBNPC). Seul le Nivolumab a l'AMM pour les cancers épidermoïdes de la tête et du cou (Tableau 1).

L'obtention de ces AMM est bien sûr encadrée par des essais cliniques démontrant un prolongement de survie globale avec un traitement d'immunothérapie comparés aux traitements de référence.

Le travail de thèse traite essentiellement deux anti-PD-1 : le Nivolumab (OPDIVO) et le Pembrolizumab (KEYTRUDA). Plus rarement, un anti PD-L1 qu'est le Durvalumab (IMFINZI) et l'anti-CTLA-4 qu'est le Tremelimumab sont référencés dans le recueil

1.3. Quelques notions sur les biomarqueurs

Avec l'immunothérapie, des biomarqueurs présents à la surface des cellules tumorales sont ciblés de manière précise. La question qui apparaît est donc celle de l'évaluation du taux d'expression de ces biomarqueurs à la surface des cellules comme signe d'une « potentielle réponse » au traitement. Ainsi plus les cellules tumorales d'un patient expriment ce marqueur à leur surface, plus le patient a de chance théorique à répondre à ce traitement.

Le premier à être apparu est le niveau d'expression du marqueur PD-L1 par les cellules tumorales. Celui-ci est exprimé en pourcentage et permet donc d'avoir une certaine prédiction sur l'efficacité de la thérapie anti-PDL1.

Certaines AMM sont maintenant conditionnées à la recherche préalable de ces biomarqueurs prédictifs pour arriver à une médecine de plus en plus personnalisée au patient.

L'exemple est celui des CBNPC, qui peuvent être traités par Pembrolizumab en première ligne donc avant même la chimiothérapie, si les conditions de l'AMM Européenne sont remplies. Cette dernière restreint cela aux patients ayant plus de 50% de cellules tumorales exprimant le marqueur PD-L1. En effet, une expression majeure de ce marqueur dans cette situation est associée à une meilleure réponse au traitement (5).

Cependant, à ce jour, leur pertinence en pratique clinique et leur degré de validation sont très variables et l'identification ainsi que la validation de ces biomarqueurs prédictifs restent des enjeux majeurs de recherche clinique (5).

2. PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE ORL ET THORACIQUE

La place de l'immunothérapie est de plus en plus importante en oncologie devant l'espoir thérapeutique qu'elle suscite. Le tableau 2 présente les indications approuvées en 2017, en oncologie thoracique et ORL.

Drug	Indications	EMA/FDA approval
Ipilimumab	Metastatic melanoma Adjuvant therapy stage III melanoma	EMA + FDA FDA
Nivolumab	Metastatic melanoma 2 nd line metastatic NSCLC 2 nd line metastatic RCC Classical Hodgkin's disease ^a Recurrent or metastatic SCC ^b Locally advanced or metastatic UCC ^c	EMA + FDA EMA + FDA EMA + FDA EMA + FDA EMA + FDA EMA + FDA
Pembrolizumab	Metastatic melanoma 2 nd line metastatic NSCLC (PD-L1 ≥ 1%) 1 st line metastatic NSCLC (PD-L1 ≥ 50%) 1 st line metastatic NSCLC in combination with pemetrexed + carboplatin Classical Hodgkin's disease Locally advanced or metastatic UCC ^c MSI-H or MMR deficient metastatic malignancies ^e	EMA + FDA EMA + FDA EMA + FDA FDA EMA ^a + FDA ^d FDA FDA
Atezolizumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c 2 nd line metastatic NSCLC	FDA FDA
Avelumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c Metastatic Merkel cell carcinoma	FDA FDA
Durvalumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
Ipilimumab + nivolumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA

Tableau 2 : Indications approuvées en immunothérapies selon Haanen et al, 2017 (9)

Le Nivolumab est indiqué en deuxième ligne dans les cancers des poumons non à petites cellules métastatiques et dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récidivants ou métastatiques.

Le Pembrolizumab est indiqué dans les CBNPC métastatiques en première ou deuxième ligne en fonction du statut PDL-1. Dernièrement, le Pembrolizumab a aussi montré un intérêt dans les cancers ORL avec l'association du Pembrolizumab et de la chimiothérapie par rapport au schéma classique ou bien le Pembrolizumab seul en fonction du statut PDL1 en première ligne en cas de récurrence ou de cancer métastatique (étude Keynote 48) (8).

L'Atezolizumab a lui sa place en deuxième ligne dans les CBNPC. Pour information dans les cancers bronchiques à petites cellules, l'association de l'Atezolizumab ou Durvalumab avec de la chimiothérapie est possible.

3. GENERALITES SUR LA TOLERANCE DE L'IMMUNOTHERAPIE

Comme pour toute thérapeutique émergente, il a fallu apprendre à repérer les nouvelles toxicités puis à les classer. Avec un certain recul, il est établi que l'immunothérapie soumet à des effets indésirables nouveaux d'origine immunologique (EII), en plus des effets indésirables communs (EI).

Chez l'homme, le phénomène d'auto-tolérance dépend en grande partie de l'inhibition des cellules T auto-réactives par les points de contrôles CTLA-4 et des axes PD-1/PD-L1. Ils agissent comme des voies inhibitrices jouant un rôle pivot contre l'auto-immunité. Il est important de noter que les maladies auto-immunes polymorphes, associées aux axes CTLA-4 et PD-1, partagent donc des caractéristiques communes avec les EII. En effet, beaucoup de ces EII sont entraînés par le mécanisme immunologique pourvoyeur de l'efficacité de l'immunothérapie. Ils sont ainsi des effets collatéraux, par une suractivation non spécifique du système immunitaire (10).

Quant à la fréquence, les EII spécifiques d'organes liés à l'immunothérapie sont assez nombreux. Ils apparaissent chez environ 80% des patients sous anti-CTLA-4, 70% des patients sous anti-PD-1 et 60% des patients sous anti-PD-L1. Les formes graves sont heureusement moins fréquentes, respectivement 15%, 10% et 5% (11).

En toxicité globale, l'immunothérapie reste cependant moins toxique que la chimiothérapie (12). Les EII peuvent avoir un début retardé et une durée prolongée par rapport aux événements indésirables propres liés à la chimiothérapie. Cela est en partie lié à des différences de pharmacodynamie et de pharmacocinétique (10).

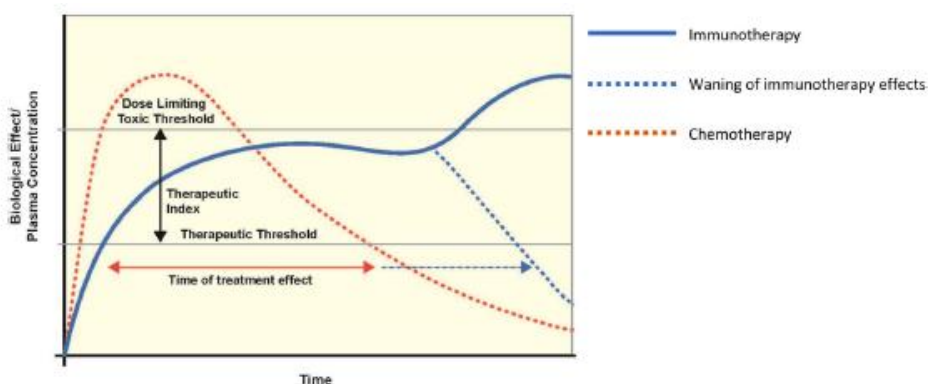


Figure 3 : Différence de pharmacocinétique et de pharmacodynamie entre la chimiothérapie et l'immunothérapie. D'après Puzanov et al, 2017 (10).

Le problème majeur est dû au fait que ces différents effets secondaires que l'on apprend à connaître au jour le jour, sont imprévisibles. Le plus généralement, ils apparaissent quelques semaines à trois mois après le début du traitement. Cependant, ils peuvent survenir dès l'instauration du traitement mais aussi jusqu'à plusieurs mois après la fin de celui-ci. La plus longue durée de survenue d'EII après instauration du traitement peut être de plus de un an (9).

S'ils sont détectés et traités rapidement, la majorité des effets secondaires liés à l'immunothérapie sont a priori gérables et surtout réversibles. Cependant, il existe aussi des EII graves et parfois mortels retrouvés dans la littérature. Ils surviennent chez près de 2% des patients. A titre d'exemple, on retrouve des colites sévères, des pneumopathies interstitielles marquées, des myocardites ... (9)

De plus, ils peuvent toucher un panel large d'organes et prendre diverses formes en fonction des organes touchés. Les organes cibles couramment cités sont la peau, le colon, le tissu endocrinien (comme l'hypophyse ou la thyroïde), les poumons et les articulations. De manière beaucoup moins fréquente, peuvent être atteints le cœur, les reins, le système nerveux central, le foie, les ganglions lymphatiques, les yeux, le pancréas et le système hématologique (10).

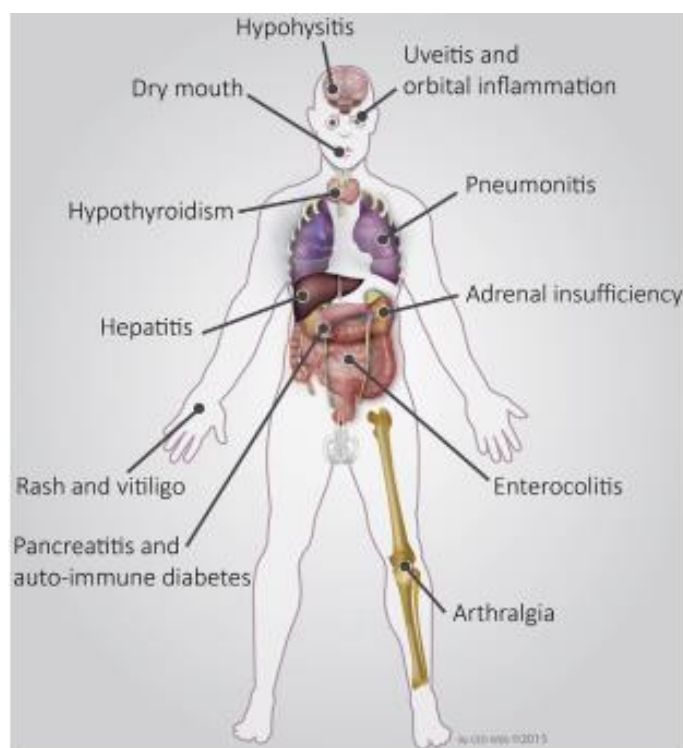


Figure 4 : Le spectre clinique des IRAES. D'après Michot et al ; 2015 (13).

Les symptômes cutanés sont les effets secondaires liés à l'immunothérapie les plus fréquents que ce soit avec les anti-CTLA4 ou les anti-PD-1/PD-L1. A contrario, il semblerait que les symptômes gastro-intestinaux apparaissent plus fréquemment avec les anti-CTLA-4 et que la symptomatologie pulmonaire et les troubles thyroïdiens sont plus fréquents avec les anti-PD-1/PD-L1. Si on combine les deux types de traitements, la fréquence d'effets indésirables a tendance à augmenter. Pour les anti-CTLA4, il existe un phénomène de dose dépendance qui n'est pas retrouvé avec les anti-PD-1/PD-L1 (9).

Chaque molécule a un profil cinétique différent en termes d'apparition et de résolution des EII. Les figures 5 et 6 comparent les différents profils des EII, sous anti-PD-1 et anti-CTLA-4. Par exemple, pour le Nivolumab, après l'asthénie qui est l'EII majeur sous anti-PD1 et PD-L1, les plus fréquents et rapides à intervenir sont les EII cutanés et digestifs.

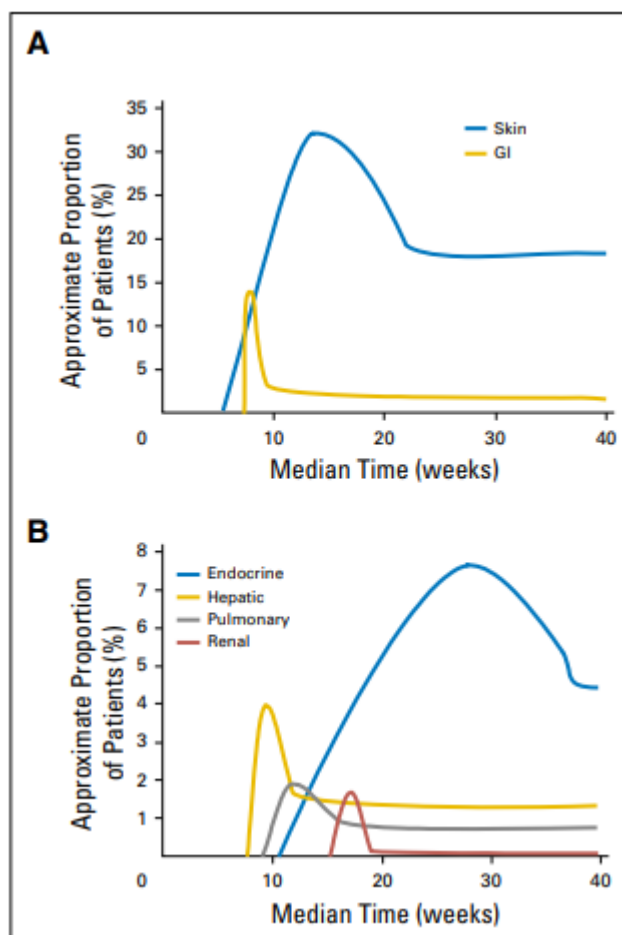


Figure 5 : Cinétique d'apparition et de résolution des EII les plus fréquents (>10%) (Figure A) et moins fréquents (≤10%) (Figure B) des patients sous Nivolumab, d'après Webber et al, 2016 (14).

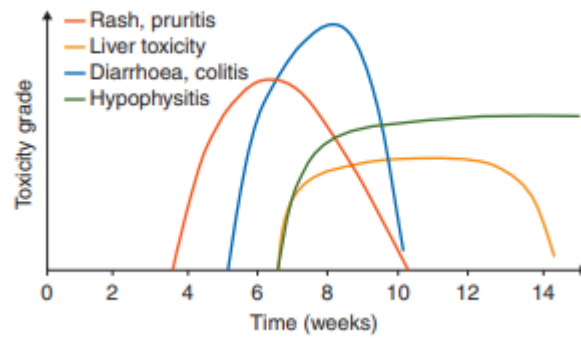


Figure 6 : Temps d'apparition des EII chez les patients suivis sous anti-CTLA-4 d'après Haanen et al, 2017 (9).

Il est important de souligner que ces nouveaux EII nécessitent un nouveau type de fonctionnement en termes de gestion et de traitement. Il passe par la prévention, l'information, l'éducation thérapeutique et la communication entre la ville, l'oncologue et les spécialistes d'organes (5). Plus le nombre d'intervenants formés autour du patient sera croissant, plus une reconnaissance précoce et une intervention rapide seront possibles. Dans ce sens et pour simplifier les échanges, Michot dans sa revue de littérature de 2016, nous propose d'adopter une dénomination commune. Il emploie le terme de « IRAEs » : Immune-related adverse events (13).

La gestion de ces IRAEs est d'autant plus importante que le principal traitement repose sur des corticoïdes, voire des traitement immunosuppresseurs dans les formes les plus graves. Or les corticoïdes ont pour effet de réduire la réaction immunitaire et donc le contrôle anti-tumoral est de ce fait moins bon. Il apparait alors essentiel d'établir des lignes de conduites et des recommandations quant à la gestion de ces EII pour que la réaction soit la plus précoce et appropriée possible et ainsi éviter d'arrêter l'immunothérapie ou d'introduire des traitements délétères au contrôle anti-tumoral.

Ce travail de thèse s'imbrique dans une volonté de prendre du recul sur des molécules récentes et établir des données quant aux différents IRAEs retrouvés. Ainsi nous pourrons comparer ce qui est observé dans la vie réelle, à ce qui se retrouve dans la littérature et les grands essais cliniques.

OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est de pouvoir évaluer la tolérance de l'immunothérapie en oncologie ORL/Poumon dans la vie réelle. Il s'agit dans principalement dans cette étude de deux molécules : le Nivolumab et le Pembrolizumab.

La forme de cette étude a permis aussi d'évaluer divers objectifs secondaires que sont :

- Décrire le type d'effet indésirable qui a nécessité des modifications thérapeutiques ;
- Rechercher d'éventuels facteurs pronostiques de toxicité ;
- Estimer l'efficacité du traitement quant à la survie globale et à la survie sans progression.

MATERIELS ET METHODES

Pour pouvoir évaluer ces différents traitements en vie réelle, une étude monocentrique a été menée chez des patients traités au Centre Oscar Lambret (COL) pour leur cancer ORL ou thoracique sur la période de mars 2015 à août 2019. Rétrospectivement, une liste de 170 patients ayant reçus de l'immunothérapie a pu être établie. Les dossiers ont été analysés dans un second temps, à la recherche d'effets indésirables.

1. POPULATION, SOURCE DE DONNEES

1.1. Ethique

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients hospitalisés sans interactions directes avec ces derniers. Ainsi, l'approbation éthique n'était pas requise.

L'étude est conforme à la « méthodologie de référence » MR004 adoptée par la CNIL. La vérification de la non-opposition a été faite pour chaque patient.

1.2. Sélection des patients

La liste des délivrances de Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab et Tremelimumab ; de mars 2015 à août 2019 ; pour les cancers ORL et thoraciques a été obtenue à partir du logiciel Chimio à la pharmacie centrale du COL.

Initialement cette liste contenait 194 patients. La non-opposition à l'utilisation des données était validée pour 193 patients.

1.3. Recueil de données

Le recueil des données patients a été construit à partir des dossiers médicaux sur les logiciels informatiques « DxCare » et « SICOL » du COL.

Différentes données ont été recueillies pour chaque patient :

- Des caractéristiques cliniques de type : âge, sexe, poids, taille, Indice de Masse Corporelle (IMC), indice de performance de grade OMS (OMS). Elles ont été recueillies au moment du diagnostic puis au début de l'immunothérapie. De plus, au début de l'immunothérapie,

les notions sur l'état (sevrage, poursuite ou non consommateur) du tabagisme et de la consommation éthylique ont aussi été recueillies ;

- Des caractéristiques tumorales : date du diagnostic, localisation, type tumoral et stade TNM à l'initiation de l'immunothérapie ;
- Des caractéristiques thérapeutiques : date de début et fin de l'immunothérapie ainsi que le type d'immunothérapie ;
- La présence ou non de toxicité, ainsi que le type : dyspnée, diarrhées ou colite, endocrinopathie, rhumatologique, dermatologique, neurologique, biologique ;
- Le grade selon la classification NCI CTCAE, ainsi que la date de chaque toxicité ;
- La prise en charge ambulatoire ou hospitalière de chaque effet indésirable, les éventuels modifications ou arrêts de traitement à la suite d'effets indésirables ;
- Des caractéristiques de survie et de progression : la présence ou non d'une progression, l'arrêt éventuel car progression, la date de progression, l'état vivant ou décédé avec date du décès ou des dernières nouvelles ;
- Les statuts HPV (Papillomavirus humain) et PD-L1 ont été collectés pour chaque tumeur ;
- Le taux des marqueurs biologiques suivants : neutrophiles, lymphocytes et ratio neutrophiles/lymphocytes (ratio NLR) ;
- L'inclusion ou non dans un essai clinique ;
- Toutes autres anomalies biologiques ou événements majeurs en cours de traitement.

1.4. Critères de jugement

Différents critères de jugements ont été établis :

- Les toxicités de tous grades selon la classification NCI CTCAE liées à l'immunothérapie ;
- Description de la prise en charge du traitement, modifications et arrêts de traitements pour toxicité ;
- Facteurs pronostiques potentiels ratio NLR ;

- La survie globale est estimée depuis la date de début de traitement jusqu'au décès. Les patients en vie sans progression seront censurés à la date des dernières nouvelles ;
- La survie sans progression est estimée depuis la date du début de traitement jusqu'à la progression ou décès de toute cause. Les patients en vie sans progression seront censurés à la date des dernières nouvelles.

2. ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques cliniques sont décrites selon deux formes :

- Pour les variables continues : par leur médiane, valeur extrême, moyenne et écart-type ;
- Pour les variables catégorielles : par leur fréquence et pourcentage.

Les toxicités étaient décrites en pourcentage et fréquence selon le grade maximal observé et ce par patient et type de toxicité. Si une éventuelle modification de traitement était entreprise pour cause de toxicité, celle-ci a été détaillée.

La recherche des facteurs pronostiques de toxicité a été effectuée une première fois sur les toxicités de tous grade, puis une deuxième fois sur les toxicités de grade ≥ 2 . Cette recherche a été étudiée à l'aide du test t de Student si les conditions de validité du test sont respectées (normalité des données ou effectif ≥ 30) ou à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney dans le cas contraire. L'association entre la toxicité et le paramètre clinique qualitatif était analysée à l'aide du test de Khi-2 ou du test exact de Fisher en cas de faible effectifs.

L'incidence cumulée de toxicité au cours du temps a été évaluée par la méthode des risques compétitifs (Kalbleisch et Pentric), en tenant compte des délais depuis la date de début de traitement jusque l'apparition de toxicité et en considérant la progression ou le décès comme un risque compétitif. Les patients en vie sans progression et sans toxicité étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

La survie globale et la survie sans progression ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. L'association entre les critères de survie et les paramètres cliniques a été étudiée à l'aide du test du Logrank ou du modèle Cox pour les variables quantitatives. Les Hazard ratios issus des modèles de Cox ont été estimés avec leur IC95%. L'analyse a été réalisée séparément pour les localisations ORL et pulmonaires.

Le niveau de significativité était fixé à $p < 0.05$.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était Stata v15.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le service DRC-Unité de méthodologie et biostatistique du COL.

RESULTATS

1. POPULATION ET THERAPEUTIQUE

Parmi les 193 patients, 1 patient n'a pu recevoir sa première dose dû à l'altération de l'état général avant la première dose. Pour 22 autres patients de la liste, la localisation n'était ni ORL, ni pulmonaire.

La liste finale contenait donc un total de 170 patients, retenus et analysés.

1.1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen des patients était de 60 ans. La majorité était des hommes, avec un score OMS 0 à 1 au début du traitement. La plupart des patients étaient sevrés de tabac et non consommateurs d'alcool à l'initiation du traitement.

Toutes les caractéristiques de la population sont jointes dans le tableau 3.

Age au début du traitement (années)		
Médiane (extrêmes)	61	(29 ; 88)
Moyenne (écart-type)	60.3	9.9
Sexe		
Homme	130	76.5%
Femme	40	23.5%
Poids au diagnostic (kg) (N=155)		
Médiane (extrêmes)	74.0	(39.0 ; 132.0)
Moyenne (écart-type)	74.3	18.0
IMC au diagnostic (kg/m²) (N=154)		
Médiane (extrêmes)	24.1	(14.8 ; 39.0)
Moyenne (écart-type)	24.8	5.1
Maigreur : <18.5	13	8.4%
Normal : 18.5-25	71	46.1%
Surpoids : 25-30	48	31.2%
Obésité : 30-40	22	14.3%
Poids au début du traitement (kg)		
Médiane (extrêmes)	70.0	(41.0 ; 120.0)
Moyenne (écart-type)	70.5	15.8

IMC au début du traitement (kg/m²) (N=169)		
Médiane (extrêmes)	23.3	(14.3 ; 37.2)
Moyenne (écart-type)	23.5	4.5
Maigreur : <18.5	19	11.2%
Normal : 18.5-25	94	55.6%
Surpoids : 25-30	40	23.7%
Obésité : 30-40	16	9.5%
OMS au diagnostic (N=162)		
0	91	56.2%
1	65	40.1%
2	6	3.7%
OMS au début du traitement		
0	40	23.5%
1	113	66.5%
2	15	8.8%
3	2	1.2%
Tabac au début du traitement (N=166)		
Sevrage	98	59.0%
Poursuite	49	29,5%
Non consommateur	19	11.4%
Alcool au début du traitement (N=166)		
Sevrage	42	25.3%
Poursuite	29	17.5%
Non consommateur	95	57.2%

Tableau 3 : Caractéristiques de la population (N=170)

1.2. Caractéristiques tumorales

La répartition tumorale était à peu près de part égale entre localisation ORL (73 patients) et Pulmonaire (97 patients).

Pour la localisation ORL, les localisations les plus fréquentes étaient des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (36 patients), de l'hypopharynx (15 patients) et de la cavité orale (12 patients).

En pulmonaire, la localisation majoritaire était bronchique (96 patients) avec des adénocarcinomes (70 patients) puis des carcinomes épidermoïdes (22 patients).

La caractéristique des stades TNM au début du traitement est présente dans le tableau 4. La majorité des patients étaient métastatiques.

Localisation – type		
ORL		73 42.9%
Oropharynx – CE		36 21.2%
Hypopharynx – CE		15 8.8%
Cavité orale (cavité buccale, plancher buccal, crête gingivale) - CE		12 7.1%
Larynx – CE		3 1.8%
Adénopathie – CE		2 1.2%
Parotide / glandes salivaires - CAK (1) ; Muco-épidermoïde (1) ; Adénocarcinome (1)		3 1.8%
Sinus maxillaire – CE		1 0.6%
Sans primitif retrouvé - Muco-épidermoïde		1 0.6%
Poumon		97 57.1%
Bronchique - Adénocarcinome (70) ; CE (22) ; Petites cellules (3) ; Neuro-endocrine (1)		96 56.5%
Mésothélium		1 0.6%
Type (N=169)		
CE		91 53.8%
Adénocarcinome		71 42.0%
CAK		1 0.6%
Muco-épidermoïde		2 1.2%
Petites cellules		3 1.8%
Neuro endocrine		1 0.6%
TNM au début du traitement		
T (N=95)		
T0		1 1.1%
T1		4 4.2%
T1a		2 2.1%
T1b		8 8.4%
T1c		1 1.1%
T2		9 9.5%
T2a		17 17.9%
T2b		1 1.1%
T3		16 16.8%
T3a		1 1.1%
T4		26 27.4%
T4a		5 5.3%
T4b		4 4.2%
TX		46
Non renseigné		29
N (N=93)		
N0		25 26.9%
N1		13 14.0%
N2		23 24.7%
N2a		5 5.4%
N2b		6 6.5%
N2c		4 4.3%
N3		16 17.2%
N3b		1 1.1%
NX		48
Non renseigné		29

M (N=151)	
M0	35 23.2%
M1	60 39.7%
M1a	12 7.9%
M1b	41 27.2%
M1c	3 2.0%
MX	17
Non renseigné	2

Tableau 4 : Caractéristiques tumorales (N=170)

1.3. Caractéristiques biologique et anatomopathologique

Le tableau ci-dessous nous indique les statuts PDL-1 et HPV de nos tumeurs, ainsi que les rapports NLR au début du traitement pour chaque patient.

Neutrophiles au début du traitement (/mm³) (N=168)	N=168	
Médiane (extrêmes)	4550	(1011 ; 11900)
Moyenne (écart-type)	5171.9	2343.5
Lymphocytes au début du traitement (/mm³) (N=168)	N=168	
Médiane (extrêmes)	1228	(221 ; 4689)
Moyenne (écart-type)	1417.4	791.2
NLR (N=168)		
Médiane (extrêmes)	3.7	(0.8 ; 28.3)
Moyenne (écart-type)	5.0	4.0
≤5	111	66.1%
>5	57	33.9%
HPV		
Non connus	168	98.8%
Positive	2	1.2%
PDL1 (%) (N=39*)		
Médiane (extrêmes)	50	(1 ; 100)
Moyenne (écart-type)	37.0	35.5

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques et anatomopathologiques (N=170)

1.4. Caractéristiques de l'immunothérapie

125 (73,5%) patients recevaient du Nivolumab, 39 (22,9%) du Pembrolizumab, 5 (2,9%) du Durvalumab et 1 (0,6%) du Tremelimumab.

Le délai moyen entre le diagnostic et le début de l'immunothérapie était de 12,2 mois.

La durée médiane de traitement était de 2,8 mois, d'une seule cure à 43 mois de traitement.

Type d'immunothérapie		
Nivolumab	125	73.5%
Pembrolizumab	39	22.9%
Durvalumab	5	2.9%
Tremelimumab	1	0.6%
Essai clinique	42	24.7%
Délai diagnostic - immunothérapie (mois)		
Médiane (extrêmes)	12.2m	(11j ; 158.9m)
Moyenne (écart-type)	19.0m	20.6m
Durée immunothérapie (mois) (N=139)		
Médiane (extrêmes)	2.8m	(1cure ; 43.4m)
Moyenne (écart-type)	4.8m	6.0m

Tableau 6 : Caractéristiques de l'immunothérapie (N=170)

2. TOXICITES LIEES AU TRAITEMENT

62 patients ont présenté au moins un EI en relation avec l'immunothérapie tous grades confondus, soit 36,4 %.

Le délai de survenu du premier EI était inférieur à 3 mois pour 44 patients et entre 3 à 6 mois pour 14 patients. Un délai supérieur à 6 mois était observé dans 2 cas et supérieur à 12 mois dans 2 cas également.

Le grade maximal observé, tout type d'EI confondu, était un grade 1 pour 41 patients (24,1%), un grade 2 pour 15 patients (8,8%) et un grade 3 pour 6 patients (3,5%).

Les effets secondaires rencontrés étaient au nombre de 24 endocrinopathies (14,1%), 21 toxicités dermatologiques (12,4%), 15 diarrhées-colites (8,8%), 8 dyspnées incriminant l'immunothérapie (4,7%), 4 cytolyses (2,9%), 4 toxicités rhumatologiques (2,9%) et 1 toxicité neurologique (1,2%).

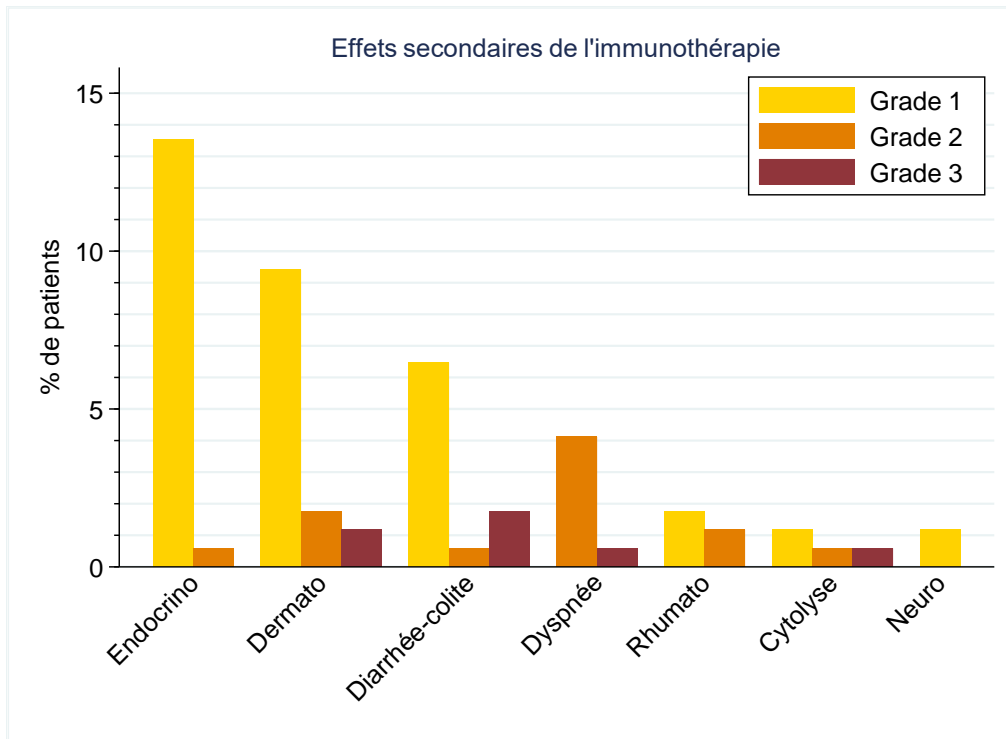


Figure 7 : Fréquence des différents effets secondaires en fonction du type et du grade.

Les toxicités de grade 3 étaient au nombre de 7 pour un total de 6 patients.

Il a été retrouvé 1 dyspnée à 3,2 mois du début du traitement, 3 diarrhées-colites à respectivement 23 jours, 2 mois et 4,8 mois, ainsi qu'un rash érythémateux à 5,1 mois. Pour finir, il y avait aussi 1 erythrodermie et 1 cytolysse hépatique chez le même patient à 1,3 mois.

Les toxicités de grade 2 étaient, elles, au nombre de 15.

Sept dyspnées à respectivement 4,3 mois, 2,4 mois, 3 mois, 16,8 mois, 29 jours, 2,2 mois et 25 jours ont été retrouvées.

Il était aussi retrouvé, 7 diarrhée-colite à 2,8 mois, ainsi qu'une hypothyroïdie à 28 jours, 1 polyarthralgie à 18,3 mois et 1 arthralgie à 2,1 mois.

Au niveau cutané, il a été retrouvé 1 xérose cutanée à 4 mois, 1 poussée de psoriasis à 14 jours et une dermite à 3,4 mois.

Une cytolysse hépatique à 21 jours a aussi été retrouvée.

Effet secondaire (tout type d'EI)	62	36.5%
Grade maximal par patient		
Grade 1	41	24.1%
Grade 2	15	8.8%
Grade 3	6	3.5%
Dyspnée	8	4.7%
Grade		
2	7	4.1%
3	1	0.6%
Diarrhées-colite	15	8.8%
Grade		
1	11	6.5%
2	1	0.6%
3	3	1.8%
Endocrinopathie	24	14.1%
Grade		
1	23	13.5%
2	1	0.6%
Type		
Hyperthyroïdie	11	6.5%
Hypothyroïdie	11	6.5%
Insuffisance corticotrope	2	1.2%
Toxicité rhumatologique	5	2.9%
Grade		
1	3	1.8%
2	2	1.2%
Type		
Arthralgies	3	1.8%
Polyarthralgies	1	0.6%
Arthromyalgie	1	0.6%
Toxicité dermatologique	21	12.4%
Grade		
1	16	9.4%
2	3	1.8%
3	2	1.2%
Type		
Dermite	2	1.2%
Dermite main	1	0.6%
Erythrodermie	1	0.6%
Folliculite	1	0.6%
Kératose palmo-plantaire	1	0.6%
Prurit	6	3.5%
Psoriasis	2	1.2%
Rash érythémateux	6	3.5%
Xérose	1	0.6%
Toxicité neurologique	2	1.2%
Grade		
1	2	1.2%

Type		
Paresthésie	1	0.6%
Paresthésie membre supérieur	1	0.6%
Cytolyse	4	2.4%
Grade		
1	2	1.2%
2	1	0.6%
3	1	0.6%
Hospitalisation pour toxicité	14	8.2%
Cause		
Dyspnée	6	
Diarrhées-colites	4	
Dermato	2	
Dermato et cytolysse	1	
Rhumato	1	
Modification thérapeutique car toxicité	9	5.3%
Arrêt précoce car toxicité	12	7.1%

Tableau 7 : Caractéristiques des différents EII (N=170)

Une hospitalisation pour prise en charge de l'EI a été nécessaire pour 14 patients (8,2%), 6 pour dyspnée, 4 pour diarrhées/colite, 1 pour polyarthralgies, 1 pour rash érythémateux, 1 érythrodermie et cytolysse et 1 pour une poussée de psoriasis.

L'étude rapporte un total de 12 arrêts pour toxicité (7,1%) : 7 arrêts pour toxicité pure et 5 arrêts pour toxicité associée à une progression. Une modification du traitement pour toxicité a été rapportée pour 9 patients (5,3%).

En termes d'incidence cumulée de toxicité, tous grades confondus, il y avait respectivement 26% (IC95% :20.0-33.3) à 3 mois, 34,7% (IC95% : 28.0-42.5) à 6 mois et 36,2% (IC95% :29.4-44.1) à 12 mois.

Pour les grades plus sévères, grade 2 et 3 associées, à 3 et 6 mois, les incidences cumulées de toxicité étaient respectivement de 7,1% (IC95% :4.1-12.1) et 11,4% (IC95% :7.4-17.3).

Pour les grades 3 isolés, à 3 mois, il y avait 1,8% (IC95% :0.6-5.4) et à 6 mois 3,6% (IC95% :1.7-7.9).

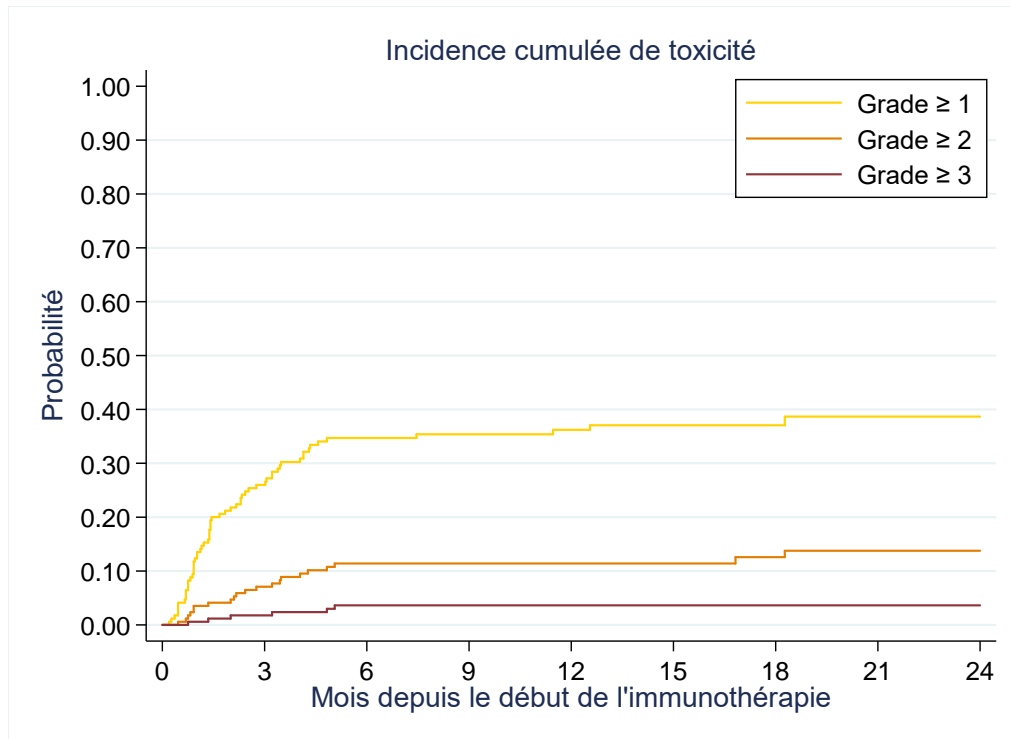


Figure 8 : Incidence cumulée de toxicité en fonction du temps et du grade.

3. ASSOCIATION TOXICITE ET RAPPORT NLR

Aucune association significative entre le taux de lymphocytes ou le rapport NLR et les toxicités de tous grades n'a pu être trouvée en analyse univariée. Les paramètres testés étant non significatifs en analyse univariée et, de plus, définis l'un par l'autre, aucune analyse multivariée ne peut être réalisée.

La conclusion est la même pour la recherche d'association significative entre le taux de lymphocytes ou le rapport NLR et les toxicités de grade ≥ 2 . Aucune association n'est démontrée.

4. CRITERES DE SURVIE

Le suivi médian des patients calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversée est de 19 mois (de 0.9 à 50 mois).

4.1. Survie globale

- Sur la population totale

Un total de 106 patients sont décédés. Il y avait une survie globale médiane de 10,9 mois (IC95% : 8.0-13.1m).

Les taux de survie globale à 6, 12 et 18 mois sont respectivement de 64.3% (IC95% : 56.3-71.1%), 46.4% (38.1-54.3%) et 29.1% (IC95% : 21.0-37.6%).

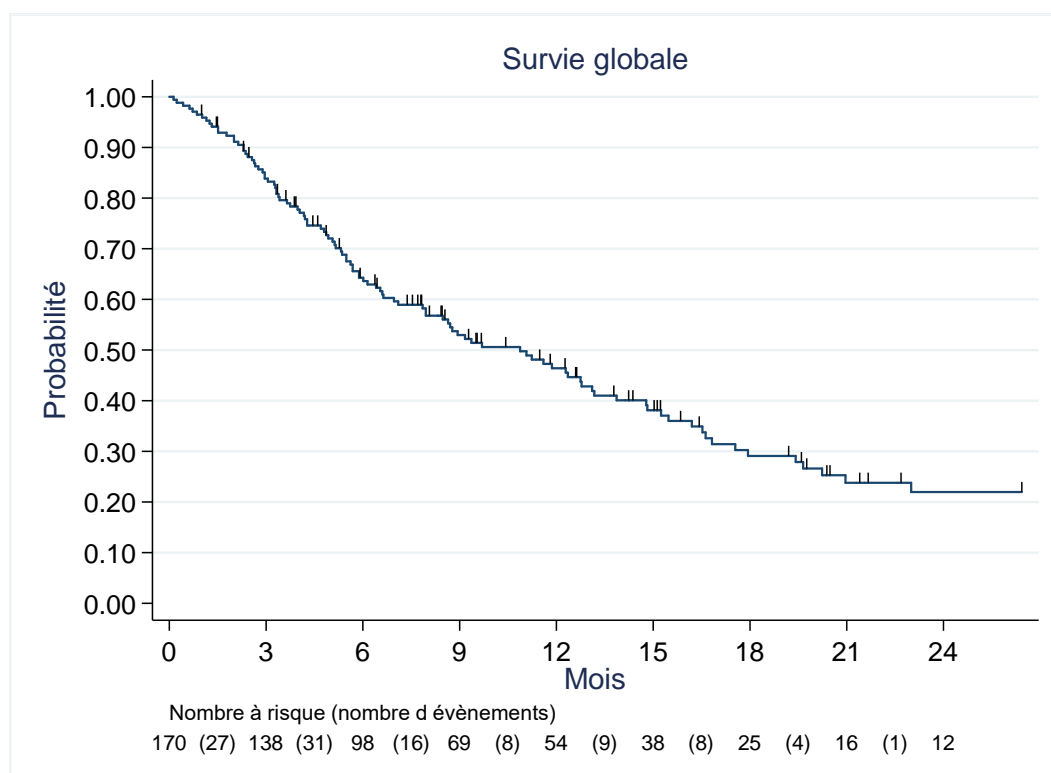


Figure 9 : Survie globale en fonction du temps sur la population totale.

- Sur la population ORL

Il y avait 47 décès sur nos 73 patients ORL, avec une survie globale médiane de 8,8 mois (IC95% : 5.9-13.1m).

Les taux de survie globale à 6, 12 et 18 mois sont respectivement de 59.6% (IC95% : 47.0-70.1%), 39.2% (26.3-51.8%) et 22.6% (IC95% : 10.8-37.1%).

- Sur la population thoracique

Il y avait 59 décès sur nos 97 patients, avec une survie globale médiane de 12,3 mois (IC95% : 8.0-15.2m).

Les taux de survie globale à 6, 12 et 18 mois sont respectivement de 67.8% (IC95% : 57.2-76.3%), 51.1% (40.2-61.0%) et 32.7% (IC95% : 22.3-43.5%).

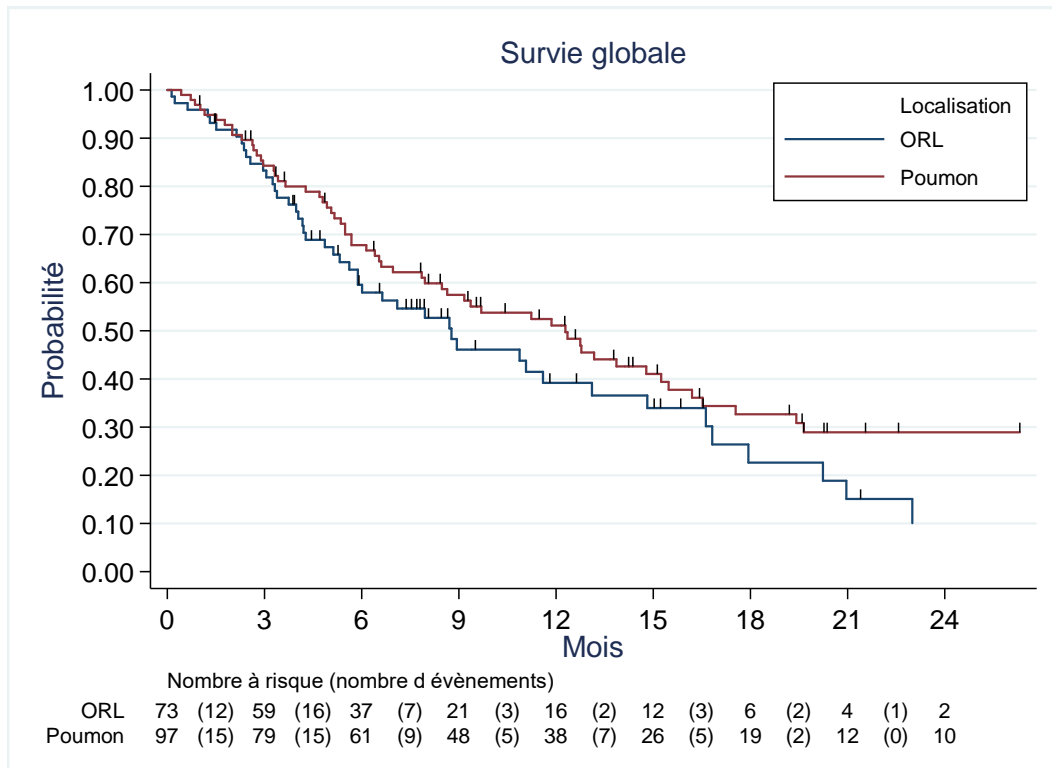


Figure 10 : Survie globale en fonction du temps et du type de localisation.

4.2. Survie sans progression

- Sur la population totale

Au total, 138 patients ont progressé ou sont décédés.

La survie sans progression médiane est de 3,7 mois (IC95% : 3.1-5.1m). Les taux de survie sans progression à 3, 6 et 12 mois sont respectivement de 59.6% (IC95% : 51.8-66.6%), 35.5% (28.3-42.8%) et 17.8% (IC95% : 12.0-24.5%).

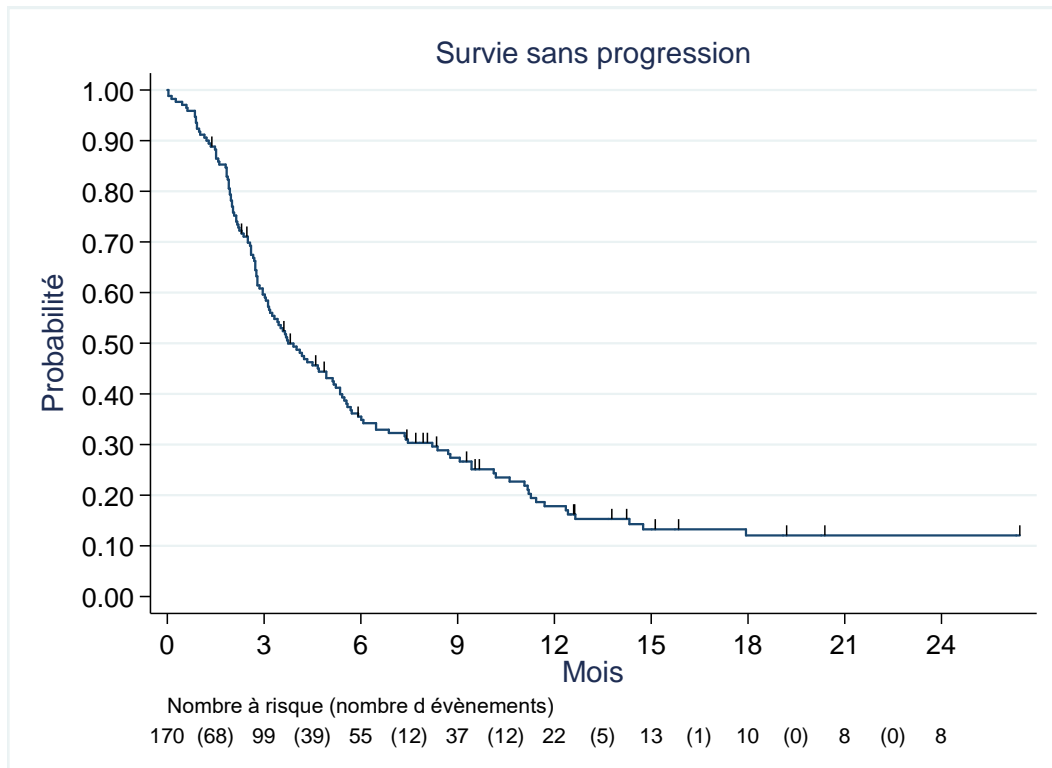


Figure 11 : Survie sans progression sur la population totale

- Sur la population ORL

Il y avait 61 progressions ou décès sur les 73 patients.

La survie sans progression médiane est de 3,4 mois (IC95% : 2.7-5.1m). Les taux de survie sans progression à 3, 6 et 12 mois sont respectivement de 57.1% (IC95% : 44.9-67.5%), 34.2% (23.4-45.2%) et 10.5% (IC95% : 4.1-20.5%).

- Sur la population thoracique

Il y avait 77 progressions ou décès sur les 97 patients.

La survie sans progression médiane est de 4,3 mois (IC95% : 3.1-5.5m). Les taux de survie sans progression à 3, 6 et 12 mois sont respectivement de 61.5% (IC95% : 51.0-70.4%), 36.5% (26.9-46.2%) et 22.2% (IC95% : 14.2-31.4%).

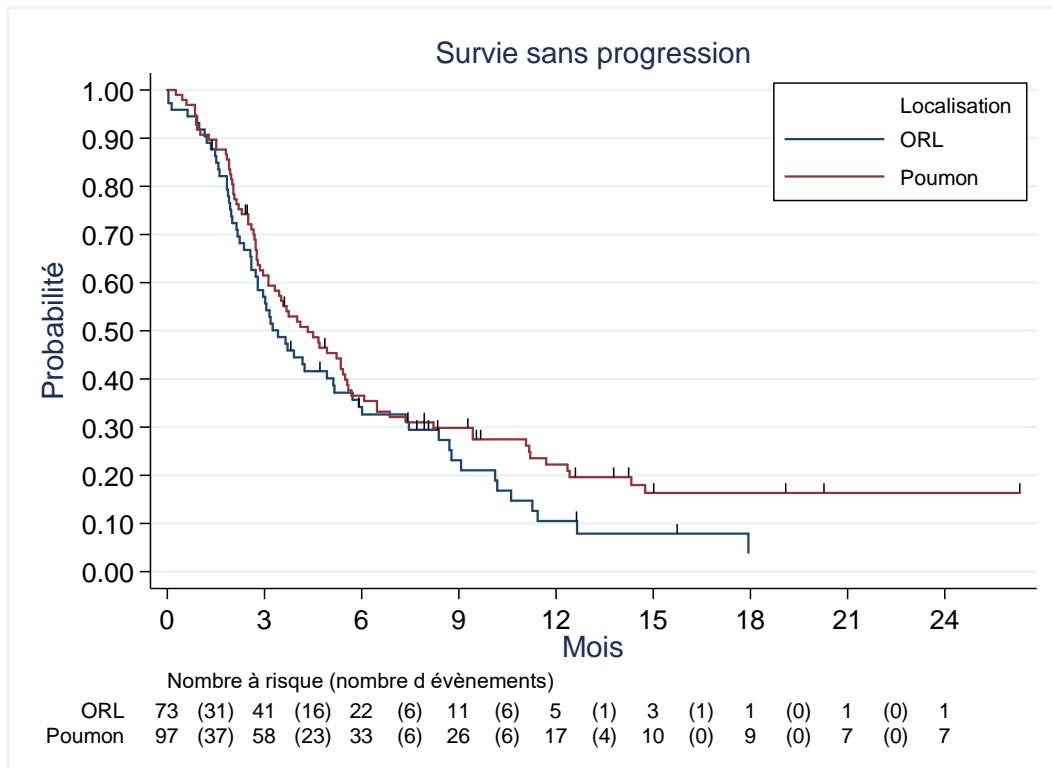


Figure 12 : Survie sans progression en fonction du type de localisation.

4.3. Association entre survie et facteurs cliniques

- Survie globale

En population ORL, le ratio NLR est significativement associé à la survie globale, avec une meilleure survie globale associée à un NLR moindre :

- Pour le NLR en valeur continue : HR= 1.07 (IC95% 1.003-1.14), p=0.041
- Pour le NLR catégorisé : survie globale médiane=11.6m (IC95% 6.6-17.9) pour NLR≤5 vs 5.6m (IC95% 4.0-8.8) pour NLR>5 ; HR=1.93 (IC95% 1.06-3.50), p=0.029.

Pour la population thoracique, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre survie globale et rapport NLR.

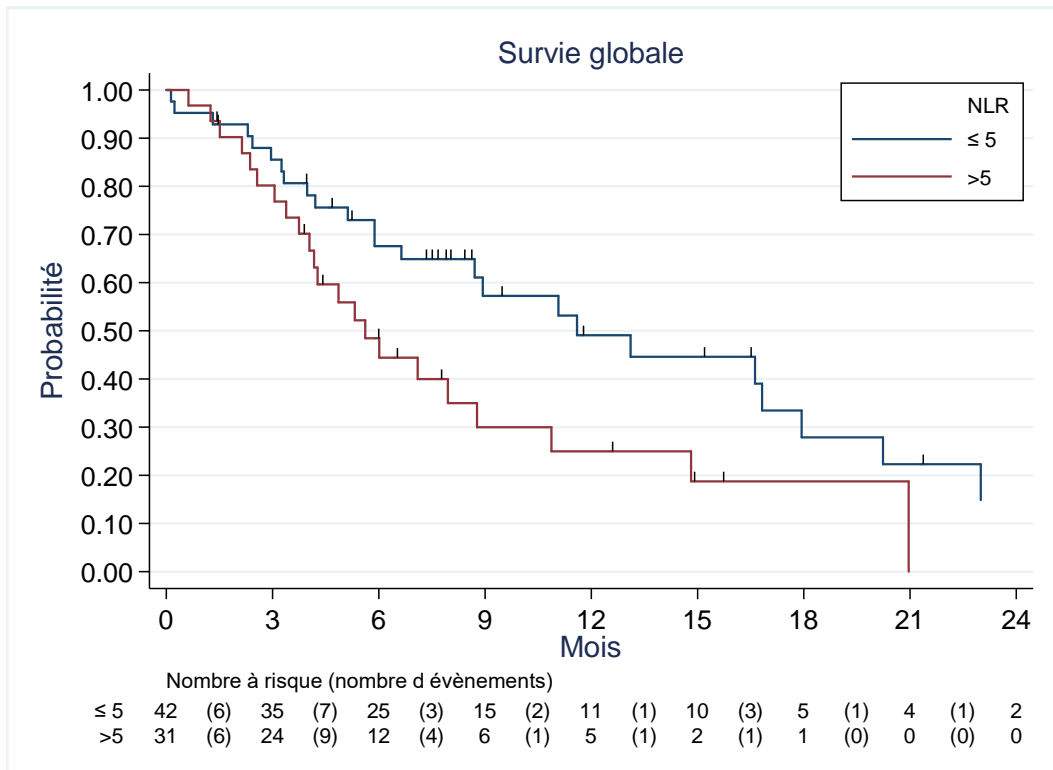


Figure 13 : Survie globale en fonction du rapport NLR en population ORL.

- Survie sans progression

Aucune association significative entre survie sans progression et rapport NLR est à noter, que ce soit en population ORL ou en population thoracique.

DISCUSSION

Aujourd'hui, il est établi de manière certaine dans de nombreuses localisations que l'immunothérapie apporte un intérêt significatif et non contestable. Elle renverse et complète la place prise par la chimiothérapie depuis de nombreuses années et vient s'introduire dans de nombreux schémas thérapeutiques en remplacement mais aussi en complément de celle-ci.

Au vu des dernières études pivots, il n'est plus étonnant de la voir proposée de plus en plus précocement dans les prises en charge oncologiques. L'oncologie ORL et Thoracique n'en fait pas exception et de nombreuses études démontrent que celle-ci en plus d'être bénéfique, n'est pas plus toxique que la chimiothérapie et ne majore pas non plus en association avec la toxicité de la chimiothérapie (12).

L'importance de ce travail de thèse est de se rapprocher de la vie réelle et d'évaluer si nos résultats vont dans le sens de ces dernières études de références en termes d'acceptabilité et de tolérance des traitements par immunothérapie.

1. POPULATION

Avant toute chose il semblait cohérent de savoir si notre population de 170 patients se rapprochait des populations que l'on retrouve dans les derniers essais cliniques.

Pour comparer notre population, les études sélectionnées étaient en oncologie ORL, la Checkmate 141 (15) et la Keynote 048 (16). L'étude Checkmate 141 étudie l'intérêt du Nivolumab dans les récurrences de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou après sels de platines comparativement aux traitements classiques. L'étude Keynote 048, étudie l'intérêt du Pembrolizumab seul ou en association à la chimiothérapie comparé au Cetuximab associé à la chimiothérapie.

Pour la population oncologie thoracique, les études choisies étaient l'étude Keynote 407 (17) et Keynote 189 (18). Elles se centrent sur l'association Pembrolizumab et chimiothérapie dans les CBNPC.

Le profil type du patient que l'on retrouve dans la littérature en comparant les populations de ces quatre grands essais est celui d'un homme entre 52,3% et 87%, d'une moyenne d'âge comprise entre 60 et 65 ans, fumeur ou ancien fumeur entre 76,5% et 93,2% et avec un OMS compris entre 0 et 1 au moment du traitement dans 98,3% à 100% des cas.

Les deux facteurs les plus importants dans la prescription de l'immunothérapie étant l'âge et l'état général du patient à l'initiation du traitement. Ces essais confirment cela, avec une population plutôt jeune d'un point de vue oncologique et avec un état général conservé.

Avant de comparer nos résultats quant aux effets indésirables, il semblait indispensable de comparer notre population à celle des essais pour être sûr de ne pas avoir une population trop fragile qui serait plus susceptible aux effets indésirables ou à l'inverse une population trop vigoureuse qui serait plus résistante.

Notre population est représentée par des hommes dans 76,5% des cas, d'une moyenne d'âge de 61 ans, fumeur ou ancien fumeur dans 88,5% des cas et avec un score OMS compris entre 0 et 1 dans 90% des cas. Elle se rapproche des populations retrouvées dans les études citées plus haut. Pour servir de comparaison le tableau 8 regroupe les différentes caractéristiques des quatre études et de la nôtre pour une visibilité simplifiée de ces différentes caractéristiques.

		Médiane âge	Homme (%)	Tabac (%)	OMS 1/0 (%)
ORL	C 141	60 ans	83,1	76,5	98,3
ORL	K 48	61-62 ans	80-87	77-80	100
POUMON	K 407	65 ans	79,1-83,6	92,1-93,2	100
POUMON	K189	63,5-65 ans	52,9-62	87,9-88,3	99,8-100
Notre étude	immunotox	61 ans	76,5	88,5	90

Tableau 8 : Comparaison de nos caractéristiques de populations à celle des études (15–18).

Pour aller plus loin dans ces comparaisons, il est à noter que notre population est composée à quasiment réparties à parts égales entre oncologie ORL (42,9% des cas) et oncologie thoracique (57,1% des cas). Il faut souligner, comme on a pu le voir ci-dessus, qu'il n'existe pas de grandes différences entre les populations des essais ORL et celles des essais thoraciques hormis une tendance à être légèrement plus âgées et avec plus de fumeurs ou d'anciens fumeurs pour la population thoracique.

De même, il est à savoir que notre population est en majeure partie composée de patients métastatiques ou en récidives. C'est aussi le cas de ces essais cliniques où l'immunothérapie est utilisée le plus souvent en deuxième ligne comme on a pu le voir dans les titres de ces différentes études (15–18).

2. EFFETS INDESIRABLES

2.1. Fréquence

La fréquence des effets indésirables dans notre étude tous grades confondus a été de 36,5%. Elle se rapproche des résultats de la littérature ancienne ou récente. En effet, l'un des premiers articles évaluant les effets indésirables de l'immunothérapie, écrit par Topalian en 2012, retrouvait 41% d'effets indésirable avec intérêt immunologique. Il en est de même pour un article plus récent de 2019 écrit par Das, évaluant les IRAEs dans les différents cancers. Globalement, que ce soit dans le cancer pulmonaire non à petites cellules ou le cancer de la tête et du cou métastatique, on se rapproche des 43 à 44% d'IRAEs tous grades confondus (19,20).

Il est évoqué bien entendu les effets secondaires que l'on peut directement relier à l'immunothérapie. Dans d'autres travaux, l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé est l'asthénie. Dans notre étude, ce facteur subjectif, difficilement cotable, n'a volontairement pas été recensé. En effet, elle peut être liée à la fois aux traitements, à ses effets secondaires, à une anémie, à l'aspect psychologique (syndrome dépressif) ou surtout simplement, à l'évolution de la maladie. De même, les effets indésirables post-cure, que l'on peut caractériser de généraux, à type de nausées, vomissements, perte d'appétit... n'ont pas été répertoriés. Il est évident qu'en se centrant sur les effets indésirables d'origine immunologique et spécifiques d'organes, le pourcentage d'effets secondaires se retrouve sans doute diminué pour notre étude mais la toxicité propre de l'immunothérapie devient plus facile à cerner.

Ceci reste un choix affirmé de ce travail de thèse, d'une part car il sera plus simple de distinguer les nouvelles toxicités apportées par l'immunothérapie mais aussi car comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, il est prouvé, qu'en règle générale, l'immunothérapie n'est pas plus pourvoyeuse d'effets indésirables que les traitements classiques type chimiothérapie (12).

A titre d'exemple, nous pouvons reprendre nos études pivots citées au tout début de cette partie (15–18).

Pour le versant ORL, l'étude Checkmate 141, nous montre que, pour tous grades confondus, la survenue d'effets indésirables est assez proche voire légèrement inférieure dans le groupe Nivolumab (58,9%) comparé au groupe chimiothérapie (77,5%). En termes d'effets toxiques de haut grade (3 ou 4), il est à souligner également que le Nivolumab était associé à moins d'effets (13,1%) contre (35,1%) pour la chimiothérapie.

Il en est de même pour l'étude Keynote 48, où l'association du Pembroluzimab n'a pas augmenté l'incidence des effets secondaires liés à la chimiothérapie comparativement au Cetuximab associé à la chimiothérapie 85% pour 83% respectivement.

Sur le versant pulmonaire, l'association de Pembrolizumab à la chimiothérapie contre un placebo et une chimiothérapie dans les cancers métastatiques non petites cellules issus de l'étude Keynote 407 n'a pas montré d'augmentation du nombre d'effets indésirables tous grades confondus (98,2% contre 97,9 %) ou de grade 3 et plus (69,8% contre 68,2%). Les chiffres sont similaires pour l'étude Keynote 189.

Ces grandes études vont bien dans le sens de la littérature, l'immunothérapie ne provoque pas plus d'effets indésirables que la chimiothérapie. De plus en termes de gravité, le nombre d'effets indésirables de haut grade ne se voit pas non plus majoré. Pour compléter cela avec nos résultats, il est à noter que dans notre travail, il n'y a eu que 14 hospitalisations pour toxicité sur 170 patients, soit 8,2%. Parmi cela, il y a eu 12 arrêts pour toxicité soit 7,1% dont 5 arrêts pour toxicité et progression sur 170 patients, parmi lesquels, 9 changements thérapeutiques pour toxicité soit 5,3%. Ces chiffres viennent appuyer l'impression générale d'une bonne tolérance de l'immunothérapie ou du moins d'une tolérance comparable à celle de la chimiothérapie.

Une des limites de notre étude est l'aspect rétrospectif de celle-ci. Il est difficile de répertorier, à posteriori à partir de courriers rédigés sur une base de courrier type tous les différents effets indésirables notamment ceux moins spécifiques de l'immunothérapie qui font partie d'une « routine » oncologique. Ces derniers n'étant pas plus présents avec l'immunothérapie que les traitements classiques, type chimiothérapie, une attention particulière dans le recueil a été faite pour les IRAEs, qui sont la base même de notre étude, à défaut des effets moins spécifiques. Ces derniers sont au cœur de la balance bénéfiques/risques lors de la prescription d'immunothérapie et de plus en plus connus et répertoriés. Il est évident qu'ils étaient plus facilement recherchés et donc cités dans les courriers qui ont servi de base pour notre recueil.

2.2. Délais

Le délai moyen de survenu des effets indésirables est de 65 jours selon Michot (11,13) et de quelques semaines à 3 mois selon le guide publié par la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) (9). L'association anti-CTLA-4 avec un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 réduirait ce délai à 32 jours. A noter, que plus l'effet est sévère, plus son délai est de survenu est rapide. De même il est à souligner que chaque organe a un délai de survenu différent (cf. Figure 14) (11).

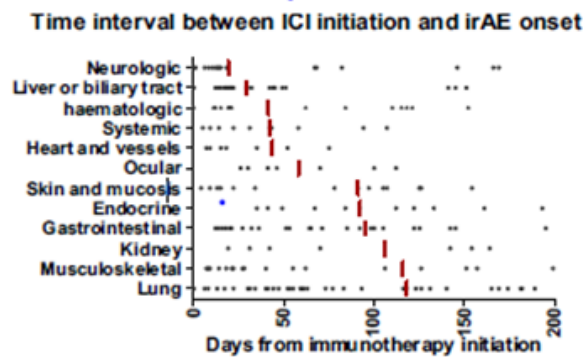


Figure 14 : Intervalle entre l'initiation de l'immunothérapie et l'apparition des IRAEs selon Michot, 2020 (11).

Dans notre étude, les résultats correspondent à la littérature car la majorité des effets indésirables (70,9%) surviennent dans un délai de moins de 3 mois. En revanche et à la différence des études, nos toxicités sévères, grade 3, ne surviennent pas dans un délai plus court, mise à part une des sept toxicités de haut grade qui fut répertoriée à 23 jours.

Concernant les délais, il est maintenant bien connu que les effets indésirables peuvent survenir jusqu'à 1 an après l'initiation de l'immunothérapie (9). Une des limites de notre étude est d'avoir arrêté le recueil des effets indésirables, soit à la fin de l'immunothérapie s'il n'y avait pas d'effets indésirables ou alors à quelques courriers de suivi post-immunothérapie si le patient était connu pour un effet indésirable. Il est donc possible que quelques effets indésirables survenus très à posteriori n'aient pu être recensés.

Cependant, notre étude confirme bien ce délai de survenu prolongée. Il a été recensé 14 effets entre 3 et 6 mois, 2 entre 6 et 12 mois et 2 après 12 mois de l'initiation du traitement.

2.3. Grade

Dans le recueil des effets indésirables fait par l'étude immunotox de 2016 à 2019, il a été retrouvé des effets indésirables de grade 1 et 2 dans 41% des cas, de grade 3 et 4 dans 54 % des cas et 5% de décès (11).

Dans le guide publié par l'ESMO en 2017, les IRAEs avec les anti-CTLA-4 ont été documentés chez 60 à 85% des patients pour les grades 1 et 2, 10 à 27 % des patients développaient des grades 3 et 4 et 2,1% de décès. Pour les anti-PD-1 et PD-L1, les chiffres étaient proches avec moins d'IRAEs de grade 3 et 4 pour le Pembrolizumab (9).

Nos résultats sont plutôt concordants avec ceux de l'ESMO dans le sens où la plus grande partie des effets indésirables sont de grade 1 et 2 soit 32,9% et seulement 3,5% de grade 3. Nous n'avons pas recensé de grade 4 ou de décès liés au traitement.

Ces chiffres apparaissent moins conséquents dans notre étude. Plusieurs explications peuvent être soulevées. Premièrement, notre nombre de patients est moindre comparé à ces recueils, cela peut lisser légèrement les résultats vers le bas en termes de mise en évidence d'effets indésirables graves. Deuxièmement, nos patients recevaient, la plus grande partie du temps, un seul type d'immunothérapie sans association. Dans la majorité des cas celle-ci était du Nivolumab seul (73,5%) et il est confirmé que l'association d'immunothérapie majore le risque d'être soumis à des effets indésirables.

3. EFFETS INDESIRABLE SELON L'ORGANE

3.1. Généralités

En termes de fréquence par organe, les organes les plus touchés selon le recueil immunotox sont par ordre de fréquence : le poumon, le colon, le foie, les troubles musculo-squelettiques et les troubles neurologiques (11). Selon le guide de l'ESMO, il y est retrouvé la peau, le colon, les endocrinopathies, le foie et les poumons (9). D'après un guide des recommandations de la « Society for Immunotherapy of Cancer toxicity », écrit par Puzanov et al, il est publié comme organes les plus fréquents la peau, le colon, les endocrinopathies et les troubles musculo-squelettiques (10).

Notre étude retrouve une liste d'effets indésirables assez similaire à ces trois références avec cependant un trio de tête qui se démarque : les endocrinopathies, la peau et le colon.

Pour simplifier la comparaison, nous avons repris les résultats de l'étude de Puzanov de 2017, étant celle qui se rapproche le plus de notre trio de tête d'effets indésirables et nous avons réalisé un histogramme similaire pour notre étude.

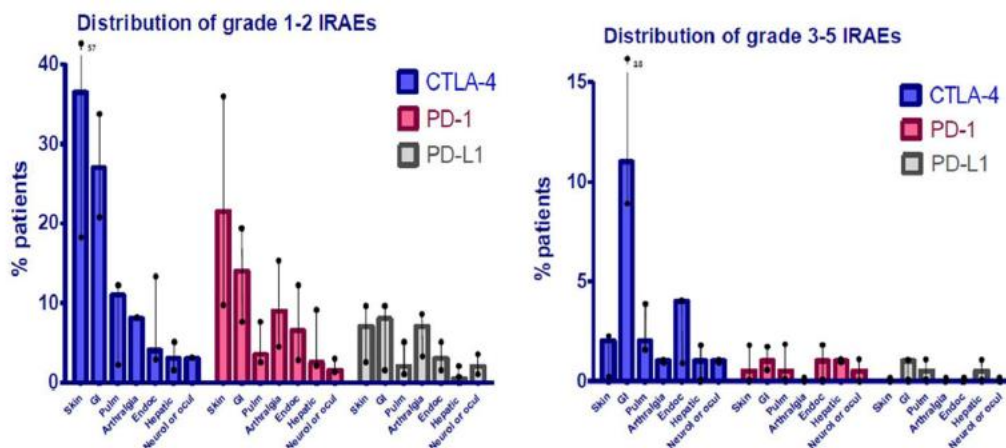


Figure 15 : Distribution des types d'IRAEs en fonction de l'immunothérapie et du grade selon Puzanov, 2017 (10).

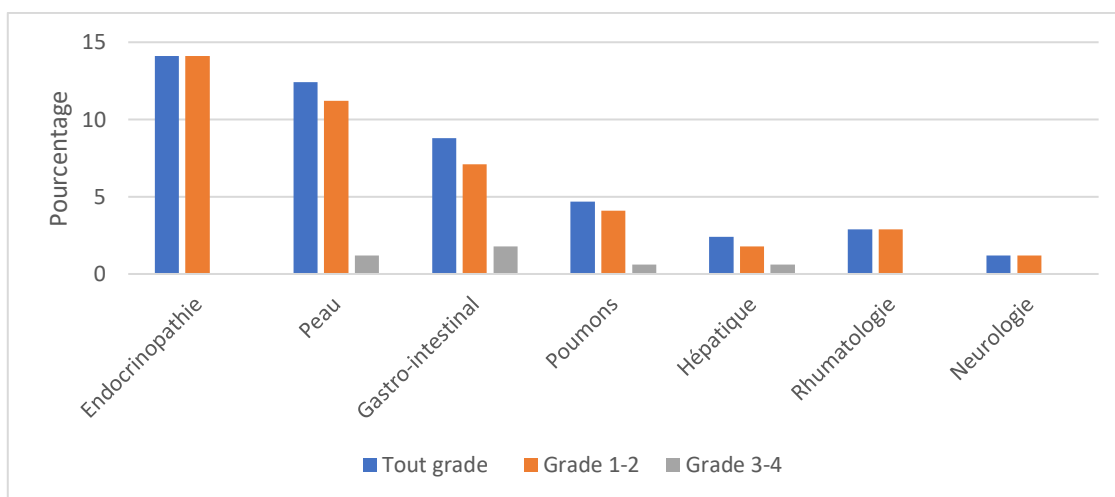


Figure 16 : Distributions des types d'IRAEs en fonction du grade dans notre travail de thèse.

Pour la comparaison de nos effets indésirables organes par organes à la littérature, nous nous servons des 3 références présentées ci-dessus. Toutes les données chiffrées proviennent directement de ces 3 articles (9–11).

3.2. Endocrinopathie

L'effet indésirable le plus retrouvé dans notre étude est l'endocrinopathie avec une fréquence de 14,1%, quasiment exclusivement de grade 1, hormis un unique grade 2. Elles regroupent trois entités, les hyperthyroïdies et hypothyroïdies respectivement 6,5% et 6,5% et deux cas

d'insuffisance corticotrope, soit 1,2%. Or, ces trois entités sont celles retrouvées le plus fréquemment dans la littérature quand on évoque les endocrinopathies et l'immunothérapie.

Dans nos références, pour ce qui est de la thyroïde, il est à noter qu'en règle générale elle est plus fréquente que l'hyperthyroïdie, l'hyperthyroïdie étant souvent transitoire et précède l'hypothyroïdie. Les pathologies thyroïdiennes sont plus fréquentes avec les anti-PD-1 et PD-L1 où nous les retrouvons dans 5 à 10 % des cas et avec les associations aux anti-CTLA-4, dans 20% des cas. Les grades observés sont rarement supérieurs à 2. Nos résultats se rapprochent donc avec ceux de la littérature en termes de fréquence et de gravité.

Pour ce qui est des hypophysites avec insuffisance corticotrope, nos résultats sont aussi proches. Celles-ci sont plus rares avec les anti-PD-L1 et anti-PD-1. Pour les anti-CTLA-4, nous avons 1% de fréquence à dose normale, 16% à dose forte et 8 % lors des associations. Avec notre étude où l'on retrouve une majorité d'anti-PD-1 et PD-L1, nos 1,2% correspondent à la littérature. La porte d'entrée du diagnostic est souvent un bilan thyroïdien perturbé évoquant par la suite une origine centrale. Dans notre travail, nos deux cas ont succédé à la suite de Pembrolizumab.

Nous n'avons pas retrouvé de cas lors de notre étude mais l'immunothérapie peut déclencher des diabètes de manière rare, moins de 1% des cas, et plus fréquemment avec les anti-PD-1 et anti-PD-L1.

	Dysthyroïdies	Insuffisances corticotropes	Diabètes
Notre Etude	13%	1,2%	0%
Références (9–11)	5 à 10%	1%	1%

Tableau 9 : Comparaison des effets indésirables endocrinologiques entre notre étude et les références.

3.3. Effets indésirables dermatologiques

Le deuxième type d'IRAEs les plus fréquemment retrouvés dans notre étude sont les effets dermatologiques avec une fréquence de 12,4% dont la majorité, 9,4% étaient des grade 1. Nous avons retrouvé trois grades 2 et deux grades 3. Les plus fréquents étant les rashes érythémateux et le prurit dans 3,5% des cas pour les deux. Ces résultats se rapprochent de ce que l'on peut

retrouver dans nos articles références avec une fréquence amoindrie pour notre étude. Les effets cutanés sont parmi les plus fréquemment retrouvés. Dans 34 % des cas avec les anti-PD-1 et 43 à 45% des cas avec les anti-CTLA-4. Ils sont globalement d'apparition précoce en jours ou semaines. Les plus fréquents sont les éruptions maculo-papuleuses à type de rash, 15% sous anti-PD-1 et 24% sous anti-CTLA-4 et le prurit, 13 à 20% sous anti-PD-1 et 25% à 35% sous anti-CTLA-4. Une méta-analyse retrouve dans 13 à 20% des cas, une éruption cutanée avec le Nivolumab et le Pembrolizumab. Ces effets dermatologiques sont rarement graves et La majorité dans notre étude est de grade 1 et n'a entraîné aucune modification thérapeutique. Les effets les plus graves sont souvent dus à des associations.

D'autres EI plus rares, peuvent être retrouvés à type de prurit, xérose, alopecie, photosensibilité, eczéma, maladie bulleuse, l'association vitiligo dans le mélanome ou exacerbation de psoriasis. Des syndromes plus graves sont également décrits dans de très rares cas à type de DRESS Syndrome (Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ou Stevens-Johnson ou Lyell. Pour notre étude, les autres effets indésirables, hors rash et prurit, étaient variés (xérose, kératose palmo-plantaire, dermite...). Il a été aussi retrouvé deux cas d'exacerbations de psoriasis préexistants et, en forme plus marquée, un seul cas d'érythrodermie d'évolution favorable a été constaté.

	Dermatologique	Rash	Prurit
Notre Etude	12,4%	3,5%	3,5%
Références (9–11)	34-45%	15-24%	13-35%

Tableau 10 : Comparaison des effets indésirables dermatologiques entre notre étude et les références.

3.4. Effets indésirables gastro-intestinaux

Le risque de diarrhées ou de colites est celui qui est le plus connu avec les anti-CTLA-4. Il apparaît dans environ un tiers des cas, des diarrhées avec un taux de colite confirmé de 8 à 22%. Pour les anti-PD-1, ce risque est moins connu même si des études s'y penchent, il représenterait 19% en monothérapie. Comme souvent, l'association des deux traitements est celle qui est le plus pourvoyeur de colites et notamment de colites sévères. Cet IRAEs reste un des plus fréquents et potentiellement des plus sévères avec l'immunothérapie.

Pour préciser le risque sous anti-PD-1, étant donné que c'est une molécule très présente dans notre étude, les propos sont appuyés par une méta-analyse de 2017, regroupant 14 essais cliniques contrôlés randomisés soit 7508 patients. Cette dernière avait pour but d'évaluer le risque de colite associé aux traitements anti-PD-1 et de comparer celui-ci au risque lié à la chimiothérapie (21).

Des diarrhées de tous grades ont été signalées dans 12 études avec une fréquences comprise entre 6,8% et 16,9%, les diarrhées de haut grade étaient représentées entre 0,4% et 3,9%. Pour ce qui est des colites clairement identifiées, elles étaient retrouvées dans 6 des 12 études avec un pourcentage de 0,6 à 3,6%. Concernant les colites de haut grade, le pourcentage était compris entre 0,3% et 2,5%. La tendance est affirmée, il n'y a pas de différence de fréquence en fonction de la dose Pembrolizumab mais ceci reste à se confirmer par d'autres études.

Cette étude, affirmait par ailleurs que le risque de diarrhées et de colites avec les anti-PD1 est majoré comparé au risque lié aux traitements classiques type chimiothérapie. Cela est encore plus marqué si une association est faite avec les anti-CTLA-4 qui, comme vu précédemment, sont pourvoyeurs d'un plus haut risque de diarrhée et de colite. Toujours selon cette source, d'autres études ont démontré que la fréquence de l'Ipilimumab à induire des diarrhées et des colites est de 32,8%, alors que la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux induits par les anticorps anti-PD-1 va de 6,0% à 16,0%, ce qui se rapproche des sources citées en début de partie (21).

Nos résultats vont dans le sens des données de cette méta-analyse avec 8,8% de diarrhées/colites confondues et, notamment, un grade 2 et trois grades 3 ayant tous nécessité une hospitalisation. Ils se rapprochent donc des chiffres sous anti-PD-1. En effet, notre étude est majoritairement composée de patients traités par Nivolumab et Pembrolizumab. De plus, notre travail démontre bien la sévérité potentielle de cet effet indésirable comme vu plus haut. Sur nos causes d'hospitalisations, elle représente la deuxième marche derrière les IRAEs pulmonaires. Cet effet indésirable est donc un des effets les plus fréquents mais aussi les plus pourvoyeur de tableaux graves et donc une surveillance particulière doit y être apportée.

Plus rarement, des hépatites auto-immunes peuvent être observées dans 5 à 10% des cas en fonction de la dose et des produits utilisés. Elles sont bien souvent asymptomatiques et se caractérisent par une augmentation des transaminases avec ou sans modification de la bilirubinémie. La surveillance biologique et la suspension du traitement sont de mise. Il est toujours important d'éliminer un diagnostic différentiel (viral, exogène...) et la ponction biopsie

hépatique peut être utile dans certains cas. L'évolution est souvent favorable après 4 à 6 semaines.

Dans notre étude nous avons regroupé 4 cas de cytolyse hépatique soit 2,9%, cela reste donc un événement assez rare. Nous avons néanmoins recensé sur ces quatre cas, un grade 2 et un grade 3. Notre grade 3 était associé à une érythrodermie et a nécessité une hospitalisation.

Par ailleurs quelques pancréatites aiguës apparaissent dans la littérature, elles sont très rares. Notre étude n'en a recensé aucune.

	Diarrhées/Colites	Hépatites
Notre Etude	8,8%	2,9%
Références (9–11,21)	6-16% / 32,8%	5-10%

Tableau 11 : Comparaison des effets indésirables gastro-enterologiques entre notre étude et les références.

3.5. Effets indésirables de la sphère pneumologique

Au niveau pulmonaire, la pneumopathie non infectieuse est l'un des IRAEs. Elle peut prendre différentes formes : cryptogénique, interstitielle non spécifique ou de forme habituelle, d'hypersensibilité. Elle peut par ailleurs se présenter sous la forme d'une pneumopathie interstitielle aigue potentiellement mortelle. Elle reste parmi les effets indésirables graves nécessitant une surveillance particulière. Son évaluation est toujours difficile chez les patients suivis pour tumeurs thoraciques ou métastases thoraciques, le poumon étant déjà altéré par la pathologie sous-jacente. Selon le guide de l'ESMO, elle serait plus fréquente sous anti-PD-1 et anti-PD-L1 et plus tardive que les autres IRAEs. Il y aurait une incidence de 20 à 40% de toux et dyspnée, dont respectivement 2 à 9 % de grade 3 et 4 pour la toux contre 1 à 2 % pour la dyspnée. Une étude multicentrique rétrospective de Naidoo datant de 2017 et évaluant les pneumopathies chez les patients traités par anti-PD-1 et anti-PD-L1 rapporte une incidence à 4,6% (9).

Notre étude se rapproche de ces chiffres avec 4,7% d'effets indésirables pneumologiques. Nous nous sommes majoritairement centrés sur le signe respiratoire représenté par la dyspnée. Pour confirmer nos chiffres, l'étude de Puzanov de 2017 montre que la pneumopathie représente moins de 5% des IRAEs avec 1 à 2% de grade supérieur ou égal à 3 (10).

De notre côté, nous n'avons recensé que 1 grade 3. Cependant, les effets secondaires pneumologiques ont représenté 6 de nos 14 hospitalisations, relatant la gravité de cette toxicité chez des patients souvent fragiles sur le plan respiratoire du fait de leur pathologie sous-jacente.

	Dyspnée
Notre Etude	4,7%
Puzanov 2017 (10)	4,6%

Tableau 12 : Comparaison des effets indésirables pneumologiques entre notre étude et la référence.

3.6. Effets indésirables rhumatologiques

Les effets secondaires rhumatologiques sont plus rares dans la littérature. D'une part, leur gamme de symptômes est large et, d'autre part, la prévalence est forte dans la population générale. De ce fait, la reconnaissance des symptômes directement imputés à l'immunothérapie est plus difficile, d'autant plus que la classification CTCAE n'est pas optimale pour les décrire. Nous notons entre 2 et 12% d'arthralgies, myalgies selon le recueil de l'ESMO et 15% selon l'étude de Putzanov. Elles seraient plus fréquentes avec les anti-PD-1.

Nous avons répertorié, dans notre étude, 5 cas rhumatologiques soit 2,9%. Ce nombre faible peut justement être dû aux difficultés de reconnaissance et de classification de ces effets indésirables et donc à la difficulté de transcription dans les courriers qui ont été la base de notre recueil. Les tableaux rencontrés sont pour la majorité des polyarthralgies et un tableau sur le versant myalgique. Ces effets secondaires n'ont pas dépassé le grade 2.

La reconnaissance de ces effets indésirables n'est pas moins importante que pour les effets potentiellement plus graves. En effet, il est décrit des tableaux de chronicisation, mais aussi des formes érosives séquellaires à distance de l'immunothérapie (10). D'où l'intérêt de devenir plus performant dans leur reconnaissance et dans la prise en charge de ces effets moins connus, avec une prise en charge plus précoce et spécialisée.

	Rhumatologiques
Notre Etude	2,9%
Références (9–11)	2-15%

Tableau 13 : Comparaison des effets indésirables rhumatologiques entre notre étude et les références.

3.7. Effets secondaires neurologiques

Les IRAEs neurologiques initialement classés comme rares (1%), voient leur incidence revue à la hausse dans les dernières études avec des chiffres de 3,8% pour les anti-CTLA4 et 6,1% pour les anti-PD1. Le plus souvent ces effets sont légers et non spécifiques, ce qui rend plus difficile leur reconnaissance, tout comme les effets indésirables rhumatologiques. Les grades sévères sont très rares (inférieurs à 1%). Divers tableaux ont été rapportés dans la littérature : des paresthésies, des polyneuropathies, des paralysies du nerf facial, des démyélinisations, des myasthénies, des syndromes de Guillain Barré, des encéphalopathies ou méningites aseptiques...

Pour ce qui est de notre étude, seuls deux cas ont été rapportés de paresthésies de grade 1 atypique et spontanément résolutif soit 1,2%. Encore une fois les tableaux et les symptômes étant souvent légers, aspécifiques et par moment difficile à différencier d'une évolution secondaire de la maladie, il est donc possible que notre chiffre les sous-évalue.

3.8. Effets indésirables rares

D'autres effets indésirables plus rares sont recensés dans la littérature et n'ont pas été retrouvés, ou en tout cas, classés dans notre étude. En effet, il est noté que ces effets sont, en règle générale, sous diagnostiqués et surviennent dans 1 à 5% des cas. Le développement des connaissances autour de ces derniers, nous permet d'être plus attentif. Nous pensons notamment aux effets ophtalmologiques (uvéite antérieure, épisclérite, blépharite, inflammation du nerf optique...), hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie...), et rénaux (néphrite interstitielle, décompensation de pathologie rénale sous-jacente ...), autant d'effets indésirables, où une attention particulière doit être portée et une meilleure information du patient sur les signes d'alerte délivrée. Dans notre étude, d'un point de vue rénal nous avons noté quelques

insuffisances rénales aiguës au nombre de 4, dont une seulement avec doute sur une néphrite interstitielle liée à l'immunothérapie jamais réellement affirmée ou infirmée malgré la ponction biopsie rénale. De même nous avons recensé quelques anémies (au nombre de 12) et neutropénies (au nombre de 2) dont le lien n'a pas été clairement établi avec l'immunothérapie.

Pour finir, un exemple typique d'effet indésirable, sous-déclaré car moins connu et moins fréquent mais potentiellement grave et nécessitant une prise en charge urgente, est celui des effets indésirables cardiologiques. Il s'agit d'un problème déjà connu de toutes les thérapeutiques notamment des plus anciennes déjà présentes sur le marché. Une attention particulière devra être portée avec le développement de l'immunothérapie sur les effets cardiologiques. Pour le moment, cela reste un EI rare, moins de 1% des cas, pouvant prendre différents tableaux à titre de péricardite, trouble du rythme, dysfonction ventriculaire même si le tableau le plus typique reste celui de la myocardite auto-immune. De plus, ce type d'effet indésirable cardiaque peut être direct, lié à l'immunothérapie à proprement parler mais aussi indirect et dans ce cas lié au développement des autres effets secondaires (9,10,22).

A noter, qu'il existe comme dans toute injection de produit dans le corps humain des réactions à la perfusion allant du simple urticaire ou prurit dans moins de 10% des cas à la dyspnée ou œdème de Quincke potentiellement grave et mortelle dans moins de 2% des cas. La prise en charge va du simple traitement symptomatique avec baisse du débit de perfusion à l'arrêt permanent du traitement en cas de réaction grave. Nous ne les avons pas recensés dans notre étude mais ces réactions existent et sont une réalité du terrain.

4. PRISE EN CHARGE

La connaissance de ces IRAEs reste un enjeu majeur dans la mise en place de l'immunothérapie au quotidien. En effet, il est logique d'imaginer que plus le nombre de patients traités augmentera plus l'incidence de ces effets indésirables augmentera et peut-être que certains tableaux rares à l'heure d'aujourd'hui deviendront des tableaux plus courants dans quelques années.

De plus en plus d'articles proposent des stratégies de prise en charge de ces effets secondaires, et misent sur des consensus inter-spécialités. Dans un article de Champiat et al de 2016, il est évoqué une démarche de standard à la prise en charge de ces effets indésirables (23).

Quand on parle de prise en charge avec les EI, il est important de ne pas se centrer que sur le traitement de ces derniers mais aussi sur leur anticipation. Il est largement établi qu'une

identification et un traitement précoce de ces derniers réduisent leur durée et leur gravité. La description du plan de prise en charge proposée dans ces articles peut se découper en trois temps majeurs.

Le premier grand temps est donc l'anticipation, elle passe par :

- L'étude du terrain avec le repérage des situations à risque : histoire familiale ou personnelle, maladies auto-immunes, co-médication, terrains particuliers type insuffisance rénale, développement des connaissances sur les facteurs prédictifs aux IRAEs...
- L'information du patient avec toute la notion d'éducation thérapeutique, mais aussi l'information des soignants qui gravitent autour du patient (médecin généraliste, infirmiers, kinésithérapeutes...) pour permettre une identification rapide des différents effets indésirables.

Il est important de créer une « bulle » informée autour du patient avec comme référent l'oncologue et de veiller à ce que les informations circulent de manière fluide entre le médecin généraliste et les spécialistes. Comme il a déjà été établi dans ce travail de thèse, la plupart des IRAEs sont bénins et réversibles si la détection se fait précocement. Cependant bien que les IRAEs sévères restent rares, environ 10% des cas en monothérapie, ils peuvent devenir mortels s'ils ne sont pas anticipés et gérés de manière appropriée (11,23), d'où l'importance d'être préparé et informé pour une anticipation et une identification rapide. Ceci permettra à fortiori une prise en charge rapide et appropriée.

Le deuxième temps est celui du traitement à proprement parlé.

Si la première étape est bien réalisée, la plupart des effets secondaires bénins et réversibles peuvent se gérer en ambulatoire. L'autogestion reste même envisageable, à condition que le patient soit bien informé.

Pour appuyer cela, notre travail de thèse nous a montré que sur les 170 patients recensés seulement 14 patients, soit 8,2%, ont nécessité une hospitalisation pour la prise en charge de leurs effets secondaires. Cela confirme bien le fait que la majorité des effets indésirables peuvent être traités en ville ou en ambulatoire lors des visites à l'hôpital si le patient et le personnel sont bien informés.

Un des objectifs majeurs, qui va dans le sens de toutes les publications récentes, est de standardiser la prise en charge de ces effets indésirables nouveaux pour permettre d'avoir un

recueil et des prises en charge communes. Bien entendu, le panel d'organes touchés est large et de plus en plus de spécialistes d'organe sont imbriqués dans la prise en charge liée à l'immunothérapie. Des exemples intéressants de cette standardisation sont les exemples des études immunotox menées en avril 2016 à l'hôpital Gustave Roussy (23) ou celle du CHU de Lille et du COL courant 2018. On retrouve à travers ces études des tableaux et des diagrammes qui servent de base de référence pour la prise en charge de ce type d'effets indésirables. Il existe même des référents d'organe listés pour simplifier la prise en charge et les échanges autour de ces EII.

L'étude de Gustave Roussy nous montre que le traitement le plus utilisé reste la corticothérapie systémique dans 62% des cas. A cela s'ajoute des traitements spécifiques d'organes, des traitements immunomodulateurs ou des corticothérapies topiques pour les effets cutanés (23).

Le troisième et dernier temps de la prise en charge passe par la surveillance.

Ce dernier temps est tout aussi important, en effet les IRAEs peuvent survenir dans les jours, semaines ou mois après l'initiation du traitement mais aussi jusque des années après l'arrêt de celui-ci. (9). Notre étude nous a permis d'identifier deux effets indésirables supérieurs à 12 mois. Cela montre bien qu'une surveillance sur le long terme est nécessaire. Encore une fois, cela passe par une bonne formation et communication entre spécialistes et médecins de ville, complétées par une information optimale délivrée au patient. Un médecin généraliste informé pourra poursuivre la surveillance une fois que les consultations avec l'oncologue s'espacent.

5. FACTEURS PREDICTIFS

Dans le cadre de l'immunothérapie, les biomarqueurs et les différents facteurs prédictifs prennent une place importante dans la prise en charge des différentes tumeurs. En effet, ces derniers sont utilisés pour essayer d'évaluer un éventuel pronostic ou une éventuelle réponse au traitement, tout cela selon les caractéristiques immunitaires de la tumeur.

Le premier, maintenant bien ancré dans la prise en charge, est le niveau d'expression du marqueur PD-L1 par les cellules tumorales. Celui-ci permet, dans certains cas, d'avoir une certaine prédiction sur l'efficacité de la thérapie anti-PD-L1.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules et dans le mélanome par exemple, le marqueur PD-L1 a une place toute trouvée et sa surexpression est associée à une meilleure réponse au traitement et à une meilleure survie (24).

En revanche, pour les localisations ORL, l'intérêt de ce marqueur est moins bien compris et standardisé. Même si, a priori, son expression est associée à un pronostic plus sombre en règle générale mais à une meilleure réponse envisageable au traitement anti-PD-L1, sa recherche et son utilité sont moins établies. En effet, de nombreux autres critères peuvent entrer en jeu ou alors faire varier son degré d'expression, qui n'est d'ailleurs pas systématiquement corrélé à une meilleure réponse au traitement s'il est plus élevé (24,25).

Pour appuyer ces propos, une étude publiée en février 2020, ne montre aucune signification pronostique à l'expression de PD-L1 après radiothérapie seule en première ligne donc l'expression PD-L1 ne serait pas liée à un pronostic plus sombre dans ce contexte. En revanche, elle démontre une surexpression du marqueur PD-L1 chez les tumeurs HPV positives des patients peu (inférieur à 10 PA) ou non-fumeurs après une radiothérapie, les rendant peut-être, dans ce cas, plus sensibles à une éventuelle deuxième ligne par anti-PD-L1. De nombreux facteurs peuvent donc entrer en jeu en fonction des types de tumeurs et des traitements entrepris. Un biomarqueur efficace et utile pour un type de tumeur ne l'est donc pas forcément pour d'autres classes tumorales (25).

Cependant, dernièrement, le marqueur PD-L1 a pris une place à part entière en cancérologie ORL avec des études comme l'étude KEYNOTE-048 et l'utilisation du score CPS (Score Positif Combiné). Ce score représente un algorithme permettant d'évaluer l'expression de PD-L1. Ainsi, une expression de PD-L1 avec un CPS ≥ 1 a permis de valider le pembrolizumab en première ligne dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable. En effet, chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 (CPS ≥ 1), la survie globale à 5 ans est de 13,6 mois en association avec la chimiothérapie contre 10,4 mois avec la chimiothérapie seule (RR = 0,65, $p < 0,0001$). De même, toujours chez cette classe de patients, elle est de 12,3 mois sous pembrolizumab en monothérapie alors qu'elle est de 10,3 mois (RR=0,78, $p=0,0086$) en cas de chimiothérapie seule, le tout avec une tolérance similaire (16).

Avec l'immunothérapie, la mise en jeu du système immunitaire complexifie la diversité des interactions entre la tumeur et celui-ci. Ceci vient élargir le nombre de voies à étudier et d'autres marqueurs et facteurs prédictifs devraient voir le jour.

L'objectif ultime serait de caractériser les cancers en fonction de divers biomarqueurs et facteurs prédictifs pour standardiser les prises en charge et personnaliser les traitements à chaque patient en fonction de sa propre tumeur.

Une étude qui va dans ce sens est représentée par les résultats de celle publiée dans le journal américain d'oncologie clinique en 2018. Cette dernière évalue à partir de l'étude Keynote 028, l'association de trois biomarqueurs pour prédire l'efficacité du Pembrolizumab dans diverses tumeurs solides. C'est une étude non randomisée de phase Ib où 465 patients sont suivis pour une tumeur solide avancée PD-L1 positive. En plus de l'expression du ligand de mort programmée PD-L1, deux autres biomarqueurs sont étudiés : le profil génique d'inflammation des lymphocytes T (représenté par 18 gènes) et la charge mutationnelle tumorale. Cette étude montre une plus grande réponse et un meilleur temps de survie sans progression chez les patients avec des biomarqueurs positifs (26).

Le sens tracé par ce genre d'étude est donc bien celui d'une identification plus large de biomarqueurs, de différents facteurs prédictifs pour pouvoir créer des associations et des cartes tumorales propres à chaque patient prédisant une éventuelle réponse à tel ou tel traitement.

Pour aller dans ce sens, notre étude a analysé l'association entre la survie et un facteur clinique connu pour avoir un impact pronostique en oncologie : le rapport neutrophiles/lymphocytes.

Le ratio NLR est reconnu comme un marqueur peu coûteux et simple de réalisation pour mesurer la réaction inflammatoire liée au développement de la tumeur. Un NLR élevé est synonyme d'une tumeur plus agressive avec des phénomènes d'immuno-évasion et/ou d'immuno-suppression plus marqués (27).

Pour la population ORL de notre étude, un ratio NLR moindre a montré une association significative à une meilleure survie globale et donc à une meilleure efficacité du traitement. En effet, en catégorisant le ratio NLR en deux sous-groupes, notre étude démontre que la survie globale est améliorée chez les patients avec un NLR inférieur ou égal à 5 où la médiane de survie globale était à 11,6 mois contre 5,6 mois chez les patients avec un NLR supérieur à 5. L'affiche, représentant l'exposition de nos résultats, réalisée pour le congrès de l'ESMO 2020 est jointe en Annexe 7.

Pour appuyer ces propos, un article de 2016 publié dans le BMC cancer montre des résultats similaires dans une étude rétrospective comprenant 145 patients présentant une tumeur de type carcinome épidermoïdes de la tête et du cou. Leur population a été divisée en deux sous-groupes

en fonction de la localisation cancéreuse, oropharyngé ou non. En analyse univariée, cette étude démontre une association favorable, avec un NLR inférieur à 5, dans les deux localisations que ce soit en termes de survie globale ou de survie sans récurrence (Figure 17). Cette association est cependant non significative pour la survie sans récurrence chez les non-oropharyngés.

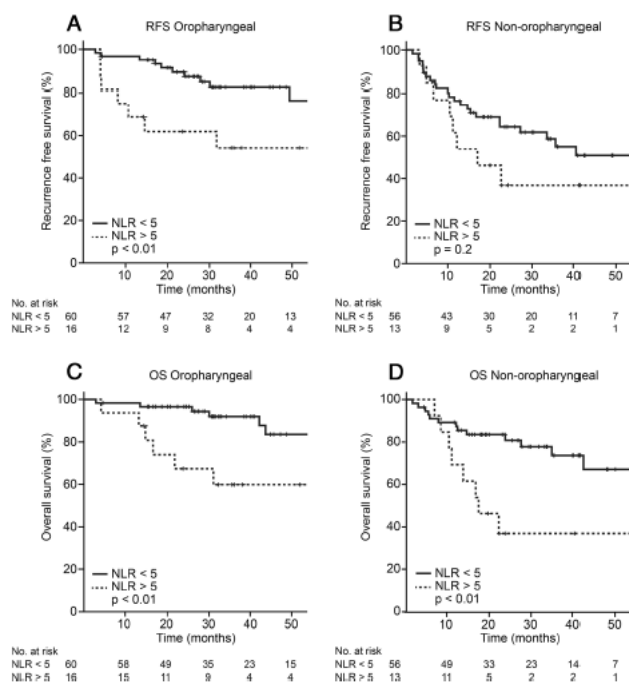


Figure 17 : Association du ratio NLR avec la survie globale et la survie sans récurrence en analyse univariée chez les patients avec tumeurs oropharyngées ou non-oropharyngées d'après Charles et al, BMC Cancer, 2016 (27).

En revanche en analyse multivariée, l'association reste favorable avec un NLR inférieur à 5 pour la survie globale chez les deux localisations mais ne l'est plus que pour les cancers oropharyngés pour la survie sans récurrence. L'explication vient du fait que la population présentant des carcinomes épidermoïdes oropharyngés est une population de plus en plus jeune liée au développement des cancers en lien avec l'HPV. Ces patients plus jeunes sont donc plus robustes et le développement de tumeur dans cette population n'est pas forcément lié au tabagisme. Or, le tabagisme et le score OMS sont connus pour être des indicateurs très péjoratifs dans les tumeurs ORL. Autre événement intercurrent, les tumeurs oropharyngées HPV positives sont connues pour être plus radiosensibles (27).

Le ratio NLR est bien la preuve de la possibilité et de la nécessité de faire évoluer la recherche de ces différents biomarqueurs utiles à la prise en charge spécialisée des patients en oncologie.

En intervenant de manière très marquée avec son environnement, la tumeur nous offre de nombreuses voies de recherches.

Par ailleurs, nous avons donc essayé de tester différentes associations entre les facteurs prédictifs et les différentes toxicités mais rien de concluant n'est apparu. Cependant, ceci reste une voie d'étude. En plus de pouvoir prédire un fort taux de réponse à l'immunothérapie, il pourrait être intéressant de prédire une éventuelle susceptibilité aux toxicités.

6. PERSPECTIVES

Au-delà du développement des connaissances et des études de plus en plus nombreuses sur ce que représente l'immunothérapie au sens large, de nombreux points restent encore à éclairer ou à découvrir.

L'une des perspectives les plus attrayantes concernant les effets indésirables est celle représentée par les mécanismes physiopathologiques associés à ces IRAEs. Connaître ces mécanismes permet d'anticiper, de contrôler les effets indésirables mais aussi comme il a pu être démontré récemment de découvrir de nouveaux antigènes tumoraux.

En effet, une étude de 2019 de Cortellini et al, suppose que la survenue d'IRAEs est liée à l'activité du traitement et donc à l'efficacité de l'immunothérapie. Cette association n'est pas forcément en lien avec la gravité. Ainsi, les IRAEs sans séquelles graves, type endocrinopathies, joueraient un rôle prédictif positif plus important que ceux graves et potentiellement mortels (28).

La notion d'antigènes chevauchants entre tumeur et organes sains, peut être tirée de cette étude. Pour appuyer ces propos, on peut se servir de l'étude de Berner et al publiée dans le JAMA oncology en 2019 (29). Elle expose l'association et le partage d'un antigène hautement immunogène entre les cancers du poumon non à petites cellules traités par anti-PD-1 et la peau, comparables à ceux déjà connus entre le mélanome et le vitiligo. Ainsi, à travers ce partage d'antigènes, on peut prédire une éventuelle efficacité du traitement par le développement de l'effet indésirable. Cette notion d'antigènes chevauchants permet d'ouvrir de nombreux axes de recherche pour anticiper les effets indésirables, en favorisant la découverte d'associations spécifiques fréquentes entre un type de tumeur et un type d'EI. Il s'ouvre aussi la porte de la découverte de nouveaux antigènes tumoraux et donc de nouvelles cibles pour le développement et l'amélioration de l'immunothérapie (28,29).

Les cancers ORL et thoraciques peuvent servir d'exemples dans le futur développement et le perfectionnement de l'utilisation de l'immunothérapie.

En effet, les cancers ORL restent des cancers pour lesquels la survie peut être encore largement améliorée. Actuellement à 5 ans, la survie est de 40 à 50% selon les études et dans le cas des cancers récidivants ou métastatiques, celle-ci est de 10,1 mois. De plus, l'émergence des cancers HPV positifs vient compliquer la cancérologie ORL. Pour finir, une des lignes thérapeutiques phares de ce dernier est représentée par le protocole de chimiothérapie EXTREME qui montre une toxicité très importante de l'ordre de plus de 80% avec de nombreux grades sévères. Dans le cas des cancers ORL, l'immunothérapie prend une place forte en améliorant les chiffres de survie et ne majorant pas les effets indésirables comparés aux diverses thérapeutiques actuelles (8).

La problématique réside dans le fait que, comme toute nouvelle thérapeutique, beaucoup de points dans son utilisation ne sont pas soumis à des démarches claires, écrites et harmonisées permettant l'utilisation de l'immunothérapie dans les meilleures conditions. Un article de 2019 de Cramer, faisant le point sur les avancées et les futures directions à prendre de l'immunothérapie dans les cancers ORL, peut servir à tracer les grandes lignes des démarches à suivre et des problématiques à soulever dans les cancers ou cette dernière à montrer une efficacité (8).

Premièrement, la mise en place de critères propres d'évaluation, les critères RECIST (critères de réponses tumorales à l'imagerie), actuellement utilisés, ne sont pas forcément adaptés à l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie. Il est établi qu'avec cette dernière, des tableaux de pseudo progression avec réponse retardée ou des tableaux d'hyperprogression initiale peuvent exister et doivent rentrer dans la réalisation de ces critères de suivi de traitement et d'efficacité.

Deuxièmement, établir la place des biomarqueurs connus, avec l'exemple de PD-L1, est indispensable pour harmoniser la façon de rechercher ces marqueurs et d'en donner les résultats comme c'est en train d'être fait pour les cancers thoraciques pour que ces derniers puissent entrer de manière standardisée dans la prise en charge.

Il est important aussi de majorer la recherche sur les éventuels nouveaux biomarqueurs mais aussi sur les critères spécifiques à chaque tumeur. Tout cela dans l'intérêt de tracer une carte tumorale propre au patient, permettant de prédire une réponse, voire de pouvoir prédire

l'apparition des effets indésirables et de décider ou non de la mise en route du traitement dans les meilleures conditions possibles.

Pour l'exemple des tumeurs ORL, le profil HPV positif améliore la réponse aux anti-PD-1 selon l'étude Keynote 12 et Checkmate 141. Mais l'étude Keynote 40 contrebalance cela avec de meilleures réponses pour le Pembrolizumab sur les tumeurs HPV négatives. Il est important d'éclairer cela et de pousser les études dans ce sens pour une médecine de précision et personnalisée (8).

Dans notre travail, nous avons recensé les différents profils PD-L1 et HPV et aucunes données n'en sont réellement sorties mais ces voies restent à tracer et à emprunter pour améliorer la prise en charge des patients traités par immunothérapie.

Pour ce qui est des cancers thoraciques, l'immunothérapie y est pratique courante depuis quelques années maintenant. Elle a donc remonté les lignes thérapeutiques et par exemple, pour le cancer non à petites cellules pulmonaire métastatique, elle fait partie intégrante de la prise en charge et ce même en première ligne dans certains critères.

Dans ces circonstances, il est normal de voir se soulever d'autres points d'interrogation et d'autres perspectives. En effet, les questions de résistance à l'immunothérapie et de traitement de deuxième ligne derrière celle-ci deviennent des questions d'actualité.

Dans cette voie, l'article de Basse. C publié courant avril 2020, nous trace les grandes lignes de la nouvelle ère dans laquelle va rentrer l'immunothérapie (30).

La problématique principale réside dans le fait de comprendre les mécanismes de résistance innés ou acquis secondaires et de pouvoir proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques après un échec ou un échappement à l'immunothérapie.

Diverses voies sont étayées pour contrer les mécanismes de résistance comme celle des associations immunothérapie/ chimiothérapies pour booster l'efficacité du traitement initial et limiter la mise en place des mécanismes de résistance secondaires par la tumeur.

Dans ce sens, une étude, proposée par Yoneda et al en 2019, vient confirmer la possible consolidation quel que soit le statut PD-L1 initial par Durvalumab après une première ligne de chimio-radiothérapie dans le cadre des cancers pulmonaires non à petites cellules. En effet, la première ligne de chimio-radiothérapie viendrait majorer à la hausse l'expression du marqueur

anti-PD-L1, qui représente une résistance acquise à la radiothérapie. La consolidation par l'immunothérapie permettrait donc d'échapper à cette résistance et permettrait de voir cette suite thérapeutique comme une « association » en deux temps plutôt qu'un enchaînement thérapeutique pour non efficacité (31).

La voie anti-PD-L1 est aussi en essor dans les cancers ORL, où l'on retrouve des études la plaçant en seconde ligne derrière les sels de platine sur les cancers métastatiques ou récidivants en fonction de l'expression PD-L1, notamment avec le Durvalumab (32,33).

L'association possible à la radiothérapie est aussi évoquée, connue pour être une piste de recherche. A la fois pro-immunitaires et immunosuppressives, des études d'association au Pembrolizumab sont en cours d'évaluation. Une autre association en cours de développement est celle aux anti-angiogéniques pour limiter des facteurs de croissance type VEGF. Ils sont sécrétés dans le micro-environnement tumoral suite à l'hypoxie et ont un rôle délétère en y favorisant la présence de cellules immunosuppressives (30).

Au-delà des associations, on peut imaginer une détection plus précoce de la mise en place de la résistance acquise avec le développement de biopsie liquide à la recherche de changement de l'ADN circulant tumoral ou des biopsies tissulaires plus précises au moment de la progression pour étudier les mécanismes qui se mettent en place (30).

Comprendre les mécanismes de résistance ne suffit pas, il va falloir être présent après un échec de l'immunothérapie. Dans ce sens, des études sur le « rechallenge » de l'immunothérapie sont en cours c'est-à-dire reprendre le traitement soit après un arrêt pour effets indésirables ou autre. Il s'agirait de reprise de l'immunothérapie, soit après une autre ligne thérapeutique. Selon les dernières études, cette notion de réinitialisation de la mémoire immunitaire serait plus efficace si l'arrêt a été causé pour une toxicité et si aucun traitement n'a été repris entre temps. Cette notion vient au croisement avec notre travail de thèse, mieux comprendre les effets indésirables et mieux les prendre en charge permettrait de promouvoir de manière plus sécuritaire cette reprise de l'immunothérapie.

On cherche aussi à développer de nouvelles immunothérapies qui sont à l'essai. Le panel ne peut se restreindre aux anti-PD-L1 et il faut diversifier les inhibitions sur les « checkpoints » en ciblant de nouveaux points de contrôle toujours dans l'optique d'activer le système immunitaire contre l'agresseur que représente la tumeur. D'autres options encore plus lointaines peuvent être envisagées comme le vaccin thérapeutique modulant le système immunitaire.

De nombreuses sources et voies restent donc explorables et nous permettent d'imaginer un bel essor à l'immunothérapie dans les années à venir. L'objectif étant d'améliorer notre utilisation de ces molécules pour confirmer et développer encore plus le potentiel qu'elles démontrent déjà à l'heure actuelle.

CONCLUSION

Les données de notre thèse sur les effets indésirables dans la vie réelle sont comparables à celles publiées dans les différents articles de littératures. La tolérance globale de l'immunothérapie est bonne et les effets indésirables associés ne sont pas plus fréquents et plus nocifs que ceux liés à la chimiothérapie. Ils sont simplement différents en type et profil d'évolution ce qui nécessite donc une attention plus particulière. Ces derniers sont de plus en plus connus et bénéficient d'une prise en charge de plus en plus codifiée.

Comme pour toute introduction dans un arsenal thérapeutique d'une nouvelle ligne de traitement et d'autant plus que celle-ci est prometteuse, il est nécessaire de poursuivre les différentes études autour de ces effets secondaires d'origines immunologiques. En effet, certains restent rares, mal connus et donc mal identifiés. De même, certains peuvent être graves si la prise en charge n'est pas optimale et rapide. Ou encore, d'autres apparaissent tardivement du fait d'un profil d'évolution atypique connu de l'immunothérapie.

Pour toutes ces raisons, il est indispensable d'en savoir encore plus sur les IRAEs car plus ces traitements vont être utilisés en grand nombre plus ces EII vont prendre une part importante dans la routine oncologique. De même, il ne faut pas se focaliser uniquement sur la tolérance des inhibiteurs de points de contrôles car l'immunothérapie reste une voie plus que prometteuse en termes d'efficacité dans la prise en charge des différents cancers. Des recherches accrues sur les différents mécanismes physiopathologiques et les différentes interactions entre la tumeur et le système immunitaire vont nous permettre de nous rapprocher d'une médecine de précision extrêmement adaptée au patient et à sa tumeur afin de pouvoir envisager, à terme, une certaine prédiction, voire un contrôle sur l'éventuelle réussite ou tolérance du traitement. Nous avons pu mettre en évidence ce type de recherche avec le rapport NLR chez la population ORL. En effet, dans notre travail de thèse, chez cette catégorie de population, un rapport NLR moindre est associé à une meilleure survie globale.

De nombreux champs de possibilités s'ouvrent autour de l'immunothérapie, elle ne doit pas apparaître simplement comme une liste de molécules mais comme un champ thérapeutique ciblant la voie système immunitaire – tumeur et tout ce qui gravite autour de cette interaction si riche et particulière.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646-74.
2. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. mars 2012;21(3):309-22.
3. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology*. avr 2014;27:16-25.
4. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annu Rev Immunol*. avr 2004;22(1):329-60.
5. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bulletin du Cancer*. janv 2019;106(1):37-47.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *c a n c e r*. 2012;13.
7. Mellman I. Cancer immunotherapy comes of age. *ca n c e r*. :10.
8. Cramer JD, Burtneess B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncology*. déc 2019;99:104460.
9. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. juill 2017;28:iv119-42.
10. on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunotherapy Cancer*. déc 2017;5(1):95.
11. Michot J-M, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016–2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *European Journal of Cancer*. mai 2020;130:39-50.
12. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 14 mars 2018;k793.
13. Michot JM. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*. 2016;10.

14. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. :14.
15. 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*. 10 nov 2016;375(19):1856-67.
16. Burtneß B. 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. :14.
17. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüß M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.
18. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *n engl j med*. 2018;15.
19. Topalian SL, Smith DC, Sosman JA, Antonia SJ, Chen L, McMiller TL, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. *n engl j med*. 2012;12.
20. Das S. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. 2019;11.
21. Wei W, Luo Z. Risk of gastrointestinal toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients. 2017;11.
22. Courand P-Y, Bouali A, Harbaoui B, Cautela J, Thuny F, Lantelme P. La myocardite : une toxicité rare mais grave sous immunothérapie. *Bulletin du Cancer*. nov 2019;106(11):1050-6.
23. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of Immune Checkpoint Blockade Dysimmune Toxicities: a. :39.
24. Patel JJ, Levy DA, Nguyen SA, Knochelmann HM, Day TA. Impact of PD-L1 expression and human papillomavirus status in anti-PD1/PDL1 immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma—Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. avr 2020;42(4):774-86.
25. Lilja-Fischer JK, Eriksen JG, Georgsen JB, Vo TT, Larsen SR, Cheng J, et al. Prognostic impact of PD-L1 in oropharyngeal cancer after primary curative radiotherapy and relation to HPV and tobacco smoking. *Acta Oncologica*. 2 juin 2020;59(6):666-72.
26. Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bannouna J, Soria J-C, et al. T-Cell–Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *JCO*. 1 févr 2019;37(4):318-27.
27. Charles KA, Harris BDW, Haddad CR, Clarke SJ, Guminski A, Stevens M, et al. Systemic inflammation is an independent predictive marker of clinical outcomes in mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in oropharyngeal and non-oropharyngeal patients. *BMC Cancer*. déc 2016;16(1):124.

28. Cortellini A. A systematic review on the emerging association between the occurrence of immune-related adverse events and clinical outcomes with checkpoint inhibitors in advanced cancer patients. :10.
29. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor–Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non–Small Cell Lung Cancer. 2019;5.
30. Basse C, Swalduz A, Levra MG, Girard N, Remon J, Moro-Sibilot D. Immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de la première ligne à la résistance et sa prise en charge. Bulletin du Cancer. juill 2020;107(7-8):779-91.
31. Yoneda K, Kuwata T, Kanayama M, Mori M, Kawanami T, Yatera K, et al. Alteration in tumoural PD-L1 expression and stromal CD8-positive tumour-infiltrating lymphocytes after concurrent chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 10 sept 2019;121(6):490-6.
32. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, Good JS, Ready NE, Clement PM, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. European Journal of Cancer. 2019;11.
33. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. n engl j med. 2018;9.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste de grades 2-3 ou ayant entraîné une hospitalisation (Résultats de notre thèse).

Patient	Toxicité	Grade	Délai depuis début du traitement	Prise en charge	Modification du traitement pour tox	Arrêt précoce du traitement pour tox
94	Dyspnée	3	3.2 m	Hospi	Oui	Oui
29	Dyspnée	2	4.3 m	Hospi	Oui	Oui
40	Dyspnée	2	2.4 m	Hospi	Non	Oui
44	Dyspnée	2	3.5 m	Hospi	Non	Oui
53	Dyspnée	2	16.8 m	Hospi	Oui	Oui
59	Dyspnée	2	29 j	Ambu	Oui	Oui
135	Dyspnée	2	2.2 m	Ambu	Oui	Oui
150	Dyspnée	2	25 j	Hospi	Non	Oui
5	Diarrhée-colite	3	2m	Hospi	Non	Non
8	Diarrhée-colite	3	4.8 m	Hospi	Report de cure puis décès	
165	Diarrhée-colite	3	23 j	Hospi	Oui	Oui
82	Diarrhée-colite	2	2.8 m	Hospi	Oui	Oui
77	Rash érythémateux	3	5.1 m	Hospi	Non	Non
137	Erythrodermie et cytolyse	3	1.3 m	Hospi	Oui	Oui
15	Xérose	2	4 m	Ambu	Non	Non
71	Psoriasis	2	14 j	Hospi	Non	Non
124	Dermite	2	3.4 m	Ambu	Non	Non
52	Hypothyroïdie	2	28 j	Ambu	Non	Non
70	Polyarthralgies	2	18.3 m	Hospi	Oui	Oui
115	Arthralgies	2	2.1 m	Ambu	Non	Non
31	Cytolyse	2	21 j		Non	Non

Annexe 2 : Liste des autres évènements biologiques rencontrés (Résultats de notre thèse).

Caractéristiques (N=170)	
Autres anomalies biologiques	38 22.4%
Type :	
Anémie	12
Doute sur néphrite interstitielle liée à l'immunothérapie jamais infirmée	1
Hypercalcémie	14
Hypercalcémie grade 1	2
Hypercalcémie grade 2	1
Hyperéosinophilie	1
Hypokaliémie	1
Insuffisance rénale	1
Insuffisance rénale grade 1	1
Insuffisance rénale grade 2 + Hypercalcémie	1
Insuffisance rénale post cisplatine	1
Neutropénie grade 3	1
Neutropénie profonde	1

Annexe 3 : Liste des autres événements renseignés (Résultats de notre thèse)

- Décès après 1^{ère} cure (n=3)
- Décès après 1^{ère} cure d'une pneumopathie hypoxémiante
- Décès avant réévaluation
- Décès après 2 cures
- Choc septique suite a C2 Nivolumab
- AEG majeure et méningite carcinomateuse
- Arrêt après 1^{ère} cure devant AEG
- Asthénie de grade 2 au long du traitement (n=2)
- Progression clinique après deux cures et AEG
- Progression majeure et AEG après 1 cure
- Sortie d'étude et fin d'immunothérapie souhaitée par patient devant probable pseudo - progression
- Perdue de vue après 1^{ère} cure pour rapprochement au COL
- Pneumopathie infectieuse plus ou moins hypoxémiante (n=7)
- Pneumopathie surajoutée au contexte de PNP interstitielle

- Surinfection pneumopathie interstitielle hospitalisée

- Réactivation de son psoriasis + Pneumopathie infectieuse

- Péricardite

- Détresse respiratoire et hémoptysie après une cure

- Tamponnade sur progression

- Saignement endobuccaux nécessitant une hospitalisation

- Hyperthermie paranéoplasique

- Cancer prostatique synchrone

- Insuffisance rénale chronique connue avant l'immunothérapie

- Arrêt de l'immunothérapie suite à hépatite immuno-induite, contrôle temporaire puis progression

Annexe 4 : Association entre toxicité de tous grades et rapport NLR (Résultats de notre thèse).

Caractéristiques	Toxicité de grade ≥ 1		p- valu e
	Non (N=108)	Oui (N=62)	
Lymphocytes au début du traitement (/mm³) (N=168)			
Médiane (extrêmes)	1200 (221 ; 4208)	1392 (380 ; 4689)	0.12
Moyenne (écart-type)	1356.5 791.1	1521.4 786.7	
NLR (N=168)			
Médiane (extrêmes)	3.8 (0.8 ; 28.3)	3.7 (0.8 ; 12.0)	0.31
Moyenne (écart-type)	5.4 4.5	4.3 2.8	
≤ 5	65 58.6 %	46 41.4 %	0.09
> 5	41 71.9 %	16 28.1 %	

Annexe 5 : Association entre toxicité de grade supérieur ou égale à 2 et rapport NLR
(Résultats de notre thèse).

Caractéristiques	Toxicité de grade ≥ 2		p- valu e
	Non (N=149)	Oui (N=21)	
Lymphocytes au début du traitement (/mm³) (N=168)			
Médiane (extrêmes)	1235 (221 ; 4208)	1135 (380 ; 4689)	0.46
Moyenne (écart-type)	1423.6 771.7	1374.1 936.2	
NLR (N=168)			
Médiane (extrêmes)	3.5 (0.8 ; 28.3)	4.3 (1.2 ; 11.4)	0.43
Moyenne (écart-type)	4.9 4.1	5.3 3.4	
≤ 5	99 89.2 %	12 10.8 %	0.36
> 5	48 84.2 %	9 15.8 %	

Annexe 6 : Association entre survie et facteurs clinico-biologique en fonction du type de population (Résultats de notre thèse).

Caractéristiques	<u>Survie globale</u>				<u>Survie sans progression</u>			
	Nombre d'évènements	Médiane (IC95%) (mois)	p-value	HR (IC95%)	Nombre d'évènements	Médiane (IC95%) (mois)	p-value	HR (IC95%)
Population ORL								
Tabac								
Non consommateur	7/10	5.6m (2.4-NA)	0.46	1	7/10	3.2m (1.8-NA)	0.42	1
Sevrage	28/43	8.0m (4.9-13.1)		1.16 (0.49-2.74)	36/43	3.1m (2.0-4.2)		1.59 (0.70-3.62)
Poursuite	11/17	6.3m (4.2-23.0)		0.73 (0.28-1.91)	15/17	3.9m (2.7-10.2)		1.18 (0.48-2.91)
Alcool								
Non consommateur	16/25	5.9m (3.3-10.9)	0.30	1	22/25	2.8m (1.9-4.2)	0.34	1
Sevrage	21/31	8.7m (5.3-16.6)		0.81 (0.42-1.58)	25/31	3.7m (2.7-5.9)		0.85 (0.48-1.52)
Poursuite	9/14	16.8m (3.0-NA)		0.52 (0.22-1.20)	11/14	4.9m (2.1-10.6)		0.58 (0.28-1.21)
NLR valeur continue	-	-	0.041	1.07 (1.003-1.14)	-	-	0.27	1.03 (0.98-1.09)
≤5	25/42	11.6m (6.6-17.9)	0.029	1	34/42	4.9m (3.0-7.5)	0.14	1
>5	22/31	5.6m (4.0-8.8)		1.93 (1.06-3.50)	27/31	2.8m (2.0-3.4)		1.48 (0.88-2.47)
Population poumon								
Tabac								

Non consommateur	8/9	6.4m (0.9- 11.9)	0.11	1	9/9	3.6m (0.5- 4.9)	0.10	1
Sevrage	34/55	11.2m (5.7- 16.2)		0.53 (0.25- 1.16)	44/55	4.0m (2.8- 5.5)		0.54 (0.26- 1.11)
Poursuite	17/32	14.8m (8.0- NA)		0.41 (0.17- 0.95)	24/32	5.6m (2.2- 12.4)		0.43 (0.20- 0.95)
Alcool								
Non consommateur	41/70	12.4m (8.5- 16.5)	0.65	1	55/70	4.9m (3.1- 6.1)	0.16	1
Sevrage	9/11	6.6m (2.0- NA)		1.38 (0.67- 2.85)	11/11	2.7m (0.9- 4.0)		1.80 (0.94- 3.46)
Poursuite	9/15	5.7m (3.3- NA)		1.17 (0.57- 2.41)	11/15	4.7m (1.5- 12.4)		0.88 (0.46- 3.46)
NLR valeur continue	-	-	0.16	1.06 (0.98- 1.14)	-	-	0.27	1.04 (0.97- 1.11)
≤5	41/69	12.4m (7.9- 16.5)	0.49	1	54/69	4.3m (3.0- 5.6)	0.34	1
>5	18/26	9.2m (3.4- 16.2)		1.22 (0.70- 2.12)	23/26	4.0m (2.0- 6.5)		1.27 (0.78- 2.07)



Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and survival in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with immunotherapy



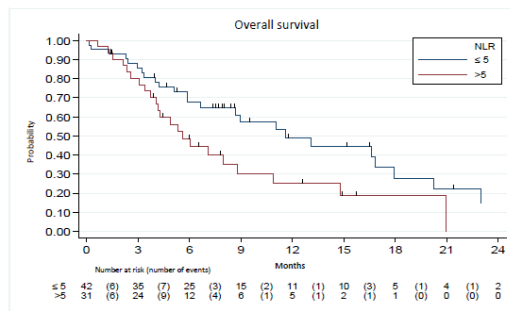
A. Franco¹, E. Tresch², I. Sakji³, S. Makhouloufi⁴, C. Abdeddaim¹, M. Julieron¹, E. Dansin¹, D. Chevalier⁵, F. Mouawad⁵, G. Lefebvre¹

¹Head & Neck / Thoracic Oncology, Oscar Lambret Center, Lille, France, ²Biostatistics unit, Oscar Lambret Center, Lille, France, ³Pharmacy, Oscar Lambret Center, Lille, France, ⁴Medical oncology, Oscar Lambret Center, Lille, France, ⁵Head & Neck, University Hospital, Lille, France

Background: The NLR has been reported to have a prognostic impact in cancers settings. In this study we aimed to assess the prognostic impact of NLR in a cohort of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancers (R/M HNC) treated with immunotherapy.

Results: 73 patients (69 squamous cell carcinoma, 4 salivary carcinomas) were identified and included in the analysis. The median follow up was 19.0 months (0.9-50.0 months). 1-year and 1,5year OS were 39.2%(IC95%: 26.3-51.8%) and 22.6%(IC95%: 10.8-37.1%). 1-year PFS was 10.5% (IC95% : 4.1-20.5%). In continuous variable OS significantly differed between groups NLR≤5 vs >5. NLR>5 was significantly associated with a poorer OS (HR:1.07; IC95%: [1,003-1,14]; p=0.041) With NLR statistically categorized: median OS was 11.6 months (IC95% : 6.6-17.9) for NLR≤5 vs 5.6 months (IC95% 4.0-8.8) for NLR >5 (HR:1.93 ; IC95%: [1,06-3,50]; p=0.029). No significant association was found between NLR and PFS.

Methods: Patients with R/M HNC treated with immunotherapy anti-programmed death-ligand 1 (anti-PD-L1) antibodies (Nivolumab) between 03/2015 and 08/2019 were included in this study. Baseline NLR was analyzed as a continuous variable and as dichotomous variable (≤5 vs. >5). The primary endpoint was overall survival (OS). The secondary endpoint was progression free survival (PFS). The Kaplan-Meier method was applied to evaluate the OS and PFS probabilities



Conclusions: NLR is a prognostic marker for immunotherapy efficacy in patients with R/M HNC. Baseline NLR alone could be used for prognosis in clinical practice.

AUTEUR : Nom : Franco Rodriguez

Prénom : Anthony

Date de soutenance : 15 septembre 2021

Titre de la thèse : Tolérance de l'immunothérapie en oncologie ORL et Thoracique : résultats d'une étude rétrospective sur 170 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Immunothérapie, Tolérance, Effets indésirables, Cancers ORL, Cancers thoraciques

Résumé : **Contexte :** L'une des voies les plus prometteuses en oncologie est celle des interactions système immunitaire-tumeur. L'immunothérapie prend une place croissante dans la prise en charge des patients. De nouveaux effets indésirables d'origine immunologique ont vu le jour. **Objectif :** Il s'agit d'évaluer la tolérance de l'immunothérapie en cancérologie ORL et thoracique, et, si possible, identifier des facteurs prédictifs et pronostiques. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée chez des patients traités pour un cancer ORL ou thoracique sur une période établie entre mars 2015 et août 2019. **Résultats :** Une liste de 170 patients a pu être établie. 62 patients (soit 36,4%) ont présenté au moins un EI. Le délai de survenu était inférieur à 3 mois pour 44 patients, entre 3-6 mois, entre 6-12 mois et > à 12 mois pour respectivement 14, 2 et 2 patients. Tout type d'EI confondu, le grade observé était un grade 1 pour 24,1% des patients, un grade 2 pour 8,8% des patients et un grade 3 pour 3,5% des patients. Les effets secondaires les plus fréquents étaient : 14,1% d'endocrinopathies, 12,4% de toxicités dermatologique, 8,8% de diarrhées-colites, 4,7% de toxicité respiratoire. L'étude rapporte un total de 12 arrêts pour toxicité. En termes d'incidence cumulée de toxicité, tous grades confondus, respectivement il y avait 26% (IC95% :20.0-33.3) à 3 mois, 34,7% (IC95% : 28.0-42.5) à 6 mois et 36,2% (IC95% :29.4-44.1) à 12 mois. En termes de facteurs pronostiques, si le NLR est ≤ 5 , la survie globale des patients ORL est de 11,6 mois (IC95% : 6.6-17.9) contre 5,6 mois si NLR est > à 5 (IC95% 4.0-8.8). **Conclusion :** L'immunothérapie n'est pas plus pourvoyeuse d'effets indésirables comparativement aux données de littérature. Dans le futur, ces effets doivent être mieux étudiés pour identifier des facteurs prédictifs et pronostiques et ainsi en diminuer leur toxicité mais aussi en anticiper la tolérance ou l'efficacité.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique Chevalier

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Claude Preudhomme

Monsieur le Docteur François Mouawad

Monsieur le Docteur David Pasquier

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre