

## **L'immunothérapie à l'Hôpital Européen (Marseille)**

### **A. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés**

Actuellement à l'Hôpital Européen de Marseille, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire qui sont administrés sont uniquement des anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) et des anti-PD-L1 (Atézolizumab, Durvalumab, Avélumab) (voir plus haut). En fonction des protocoles thérapeutiques, ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association, pour traiter des patients adultes inclus dans des essais cliniques ou non, dans les cancers suivants : cancer du poumon (CBNPC, CBPC), carcinome urothélial (vessie), carcinome à cellules rénales (rein), carcinome épidermoïde de la tête et du cou (ORL), lymphome classique de Hodgkin.

### **B. Consultation interniste pré-immunothérapie**

Au sein de l'Hôpital Européen de Marseille, la décision d'initier un traitement par immunothérapie est prise par l'oncologue référent du patient, au regard des différents référentiels et des recommandations en fonction du cancer, au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le protocole standardisé des oncologues prévoit la sollicitation d'un des médecins internistes pour la gestion des irAEs. L'objectif est d'anticiper et de traiter efficacement les irAEs qui pourraient survenir au cours du traitement, et tend à la meilleure prise en charge des patients selon ce procédé.

La consultation interniste pré-immunothérapie se fait dans l'idéal le jour ou la veille du début des cures. Le but de cette consultation est de prévenir et d'anticiper la survenue éventuelle d'effets indésirables immuno-induits. Au cours de celle-ci, le médecin spécialiste en médecine interne réévalue l'état de santé du patient dans sa globalité en interprétant les résultats du bilan biologique pré-immunothérapie, et il s'intéresse particulièrement aux antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes étant en théorie plus à risque de développer des irAEs, il s'assure, le cas échéant, que la maladie auto-immune du patient est contrôlée avant d'initier le traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. De la même manière, pour prévenir un risque d'aggravation infectieuse éventuelle, il s'assure qu'il n'y a pas d'infection évolutive. De plus, compte tenu de l'impact négatif que semblent avoir les corticoïdes sur l'efficacité de l'immunothérapie, si le patient est

sous corticothérapie par voie systémique (qu'il soit atteint de maladie auto-immune ou non), la posologie de celle-ci sera diminuée, si possible en dessous de 10 mg d'équivalent prednisone par jour, ou bien elle sera totalement arrêtée (progressivement si nécessaire) à l'issue de la consultation. Le principe de l'immunothérapie est également expliqué au patient et il est informé des éventuels effets indésirables, ce qui lui permet de les reconnaître plus facilement. Des conseils lui sont donnés quant à la conduite à tenir en cas de suspicion de toxicité. Après la visite du médecin interniste, s'il n'y a pas de raison de reporter le début, l'immunothérapie est initiée.

### C. Conciliation médicamenteuse

La conciliation médicamenteuse a été définie en 2015 par le collège de la HAS (Haute Autorité de Santé) comme « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé, aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. » (119).

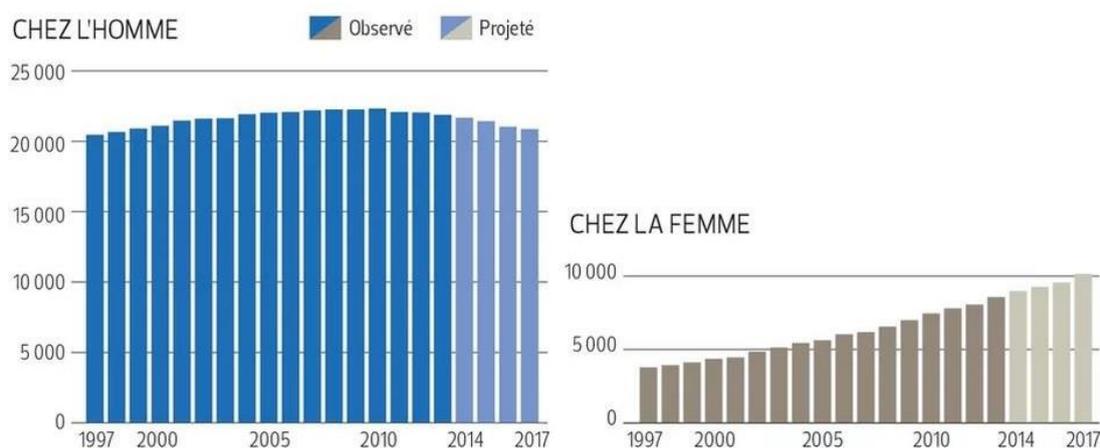
La conciliation médicamenteuse consiste en l'élaboration de la liste des médicaments pris habituellement par le patient (Bilan Médicamenteux Optimisé ou BMO) à partir de plusieurs sources d'informations (un minimum de trois sources est recommandé), pouvant être par exemple : le patient, la pharmacie d'officine habituelle du patient, son médecin traitant, un médecin spécialiste ou le Dossier Patient Informatisé (DPI). Ce BMO est ensuite comparé au traitement prescrit au patient à son entrée en hospitalisation (Ordonnance Médicale d'Admission ou OMA), ce qui permettra d'identifier puis de corriger d'éventuelles divergences non intentionnelles. La conciliation médicamenteuse permet ainsi d'assurer le lien ville-hôpital. A l'Hôpital Européen, le pharmacien hospitalier est impliqué dans une démarche de conciliation médicamenteuse auprès des patients qui vont débiter un traitement par immunothérapie. Au cours de cette conciliation, il s'intéresse tout particulièrement aux traitements pouvant avoir une influence sur l'efficacité et/ou la tolérance des anti-PD-(L)1 comme les IPP, les antibiotiques ou encore les corticoïdes, et peut proposer aux médecins une diminution de posologie, l'arrêt ou la substitution de ces médicaments. Les IPP pourront par exemple être arrêtés pendant le traitement par immunothérapie et repris en cas de symptômes,

ou bien être substitués par un anti-acide type GAVISCON® qui aura un effet plus localisé, moins important sur le pH gastrique, et donc moins d'impact sur le microbiote intestinal.

## D. Contexte épidémiologique des cancers traités par immunothérapie à l'hôpital Européen

### 1. Cancer du poumon

Selon l'INCa, en 2018, le cancer du poumon était le 4ème cancer le plus présent en France avec 46 363 nouveaux cas estimés, 67% chez l'homme et 33% chez la femme. La survie nette à 5 ans semble en légère augmentation (17%) malgré une forte progression dans la population féminine, tant en incidence qu'en mortalité. Cette pathologie étant essentiellement imputable à la consommation de tabac (80% des cancers du poumon), la hausse de la consommation tabagique chez les femmes peut justifier cette observation (Figure 8).



**Figure 8** : Evolution du nombre de décès liés au cancer du poumon en France métropolitaine. D'après Franc (120).

Le cancer du poumon se développe le plus souvent à partir des cellules épithéliales bronchiques. Il y a principalement deux types de cancers du poumon selon l'origine cellulaire cancéreuse : le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) (121). La stratégie thérapeutique (chirurgie, radiothérapie, traitement médicamenteux) dépend du stade et du type de cancer bronchique :

- Le CBNPC représente la forme la plus fréquente des cancers du poumon (85%). Deux

sous-types histologiques s'en dégagent : le carcinome épidermoïde et le non épidermoïde (dont les adénocarcinomes, très majoritaires, et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, beaucoup plus rares).

- Le pronostic du CBPC est en général bien plus sombre et la tumeur non opérable. Selon la classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé réactualisée en 2015, il fait partie des tumeurs neuroendocrines avec les carcinomes à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes (122).

## 2. Carcinome urothélial (vessie)

Il y a eu 13 100 nouveaux cas de cancers de la vessie en France en 2018, il touche en particulier les hommes, se place en 7<sup>ème</sup> position des cancers les plus fréquents, et représente 2% des décès par cancer (123). On peut différencier les tumeurs superficielles ou TVNIM (tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical) des TVIM (tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical), plus profondes et de plus mauvais pronostic (environ 15% des cas). Le carcinome urothélial (ou carcinome à cellules transitionnelles) représente 95% des cancers de la vessie et évolue à partir de l'épithélium urothélial (124). Relativement peu de traitements médicamenteux étaient disponibles pour les formes graves, jusqu'à l'arrivée récente du remboursement du Pembrolizumab en monothérapie dans cette indication. Le tabagisme est là aussi un facteur de risque fortement associé au développement tumoral.

## 3. Carcinome à cellules rénales (rein)

Avec près de 13 000 nouveaux cas estimés en France en 2015, le cancer du rein représente environ 3% de l'ensemble des cancers. La tendance actuelle est à l'augmentation et il touche deux fois plus les hommes que les femmes (125). On parle de Carcinome à Cellules Rénales (CCR) quand la tumeur se développe à partir d'une cellule du parenchyme rénal, il représente la grande majorité (90 à 95%) des cancers du rein (126). Le traitement repose sur la chirurgie (surtout pour les cancers localisés) et les traitements médicamenteux (immunothérapie et thérapies ciblées essentiellement), voire sur la radiothérapie en cas de métastases. La chimiothérapie n'est que très peu proposée car elle n'a pas d'efficacité franche (127).

#### 4. Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (ORL)

Les cancers de la tête et du cou, ou cancers de la sphère ORL sont localisés dans les voies aérodigestives supérieures (VADS). Il y a environ 14 000 nouveaux cas de cancers des VADS par an en France. Tout comme le cancer du poumon, les hommes sont plus touchés, bien que l'incidence augmente chez la femme. Ils sont la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le pays (128). Le type histologique épidermoïde (Carcinome Epidermoïde de la Tête Et du Cou ou CETEC) est le plus fréquemment impliqué (90% des cancers ORL), et est essentiellement représenté par les cancers de la bouche et de la gorge (larynx, pharynx). Les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool. Une infection à certains types d'HPV (papillomavirus humain), majoritairement au sérotype 16, peut également être associée aux cancers oropharyngés (129).

#### 5. Carcinome hépatocellulaire (foie)

Le cancer du foie touche plus de 8000 personnes chaque année en France, en majorité les hommes (80%). C'est le cinquième cancer le plus fréquent au monde. Il survient en moyenne à 63 ans et est souvent secondaire aux métastases de cancers d'autres organes. Les principaux facteurs de risque de cancer du foie primitif sont l'obésité, les cirrhoses liées à l'alcoolisme les hépatites B & C. Pour 90% des cas, ce sont des carcinomes hépatocellulaires et plus rarement, de cholangiocarcinome, tumeur se développant à partir de cellules de canaux biliaires. Les spécialistes expriment le stade du cancer en utilisant la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (130–132)

#### 6. Lymphome de Hodgkin classique

Il y a eu 1880 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin (ou lymphome Hodgkinien) en 2012 en France selon l'INCa, c'est donc une maladie assez rare qui représente 0,5% des cancers. Il fait partie des hémopathies malignes du système lymphatique. Il y a principalement 2 pics d'incidence : chez le jeune adulte et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) correspond à la grande majorité des lymphomes de Hodgkin (90-95%). Le pronostic est généralement plutôt bon avec environ 80% de guérison et une bonne sensibilité aux traitements chimio-radiothérapeutiques (133). Néanmoins, pour les cas réfractaires, l'immunothérapie peut être une option thérapeutique.

## E. Préparation, administration du traitement et suivi des patients

Après prescription informatisée de l'oncologue sur le logiciel d'aide à la prescription Chimio® (Computer Engineering) puis validation pharmaceutique, les poches d'immunothérapies sont préparées dans un isolateur dédié aux molécules non cytotoxiques au sein de l'URC (Unité de Reconstitution des Cytotoxiques). Bien souvent, la première cure d'immunothérapie est administrée au cours d'une hospitalisation programmée pour permettre un bilan préalable et une surveillance prolongée post-administration. Les cures suivantes peuvent se faire en ambulatoire au sein de l'hôpital de jour spécialisé en oncologie.

Le suivi des patients est clinico-biologique.

Avant chaque cure d'immunothérapie, une consultation a lieu avec l'oncologue qui évalue la tolérance du patient au traitement. L'efficacité du traitement est évaluée en imagerie selon les critères RECIST. En pneumologie plus particulièrement (les cancers du poumon représentant la majorité des patients traités par immunothérapie à l'Hôpital Européen), une hospitalisation est programmée toutes les 4 cures pour réaliser un bilan complet et réévaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Ce bilan est susceptible de pouvoir prolonger l'intercure. S'agissant de contrôler la maladie, et non de la guérir, la durée du traitement peut être prolongée plusieurs années.

Avant le début de l'immunothérapie, un bilan biologique pré-immunothérapie est prescrit par l'oncologue référent. Ainsi, pour le suivi biologique d'un patient sous immunothérapie, au regard du risque de toxicité pendant ou après le traitement, les principaux paramètres à surveiller sont :

- Bilan immunologique par la recherche d'auto-anticorps pouvant être impliqués dans une maladie auto-immune (ANCA, anti-ENA, AAN, anti-ADN, anti-CCP, auto-anticorps thyroïdiens : anti-TPO, anti-TG et anti-récepteur de la TSH) avant la première cure ;
- Numération Formule Sanguine (NFS), ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, PAL, bilirubine), CPK avant chaque cure ;
- Bilan thyroïdien (TSH, T3, T4) avant la première cure puis une fois par mois ;
- NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique et thyroïdien tous les 3 mois après l'arrêt de l'immunothérapie

Le bilan pré-immunothérapie comprend donc dans le cas idéal l'intégralité de ces analyses. En fonction des comorbidités initiales et en cas de toxicité pendant le traitement, d'autres examens ainsi que des analyses complémentaires peuvent être effectués selon les organes impliqués.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**ARTICLE**