

## L'immunothérapie

### A. Généralités

L'immunothérapie est une approche thérapeutique dont le principe consiste à administrer des molécules capables de stimuler le système immunitaire. Son utilisation en oncologie a pour but d'augmenter la capacité de détection et de destruction des cellules tumorales par le système immunitaire. A l'origine, l'immunothérapie a pour ancêtres l'immunothérapie allergique et la thérapie sérique, découvertes par Leonard Noon et John Freeman en 1911 (34), visant à désensibiliser le système immunitaire dans des maladies infectieuses. Ces thérapies reposaient sur le transfert de produits du système immunitaire (protéines, immunoglobulines). Il s'agissait d'un transfert d'immunité humorale passive.

Le premier indice d'une telle possibilité a été observée par Coley qui a noté la régression spontanée d'un sarcome chez un patient durant une infection bactérienne (35). L'hypothèse était que la stimulation du système immunitaire par les bactéries avait permis d'éliminer la tumeur. Mais ses essais à base de traitements par des extraits bactériens ont vite été mis en échec. Ensuite des essais d'injection de lymphocytes d'un sujet sain à un patient souffrant de leucémie aiguë ont été réalisés sans grand succès (36). C'est l'hématologue français Mathé qui a obtenu les premiers résultats positifs avec une rémission totale d'un patient leucémique par greffe de moelle osseuse (37). Cette découverte est la première stratégie d'immunothérapie donnant un résultat positif, dont dérivent actuellement les « *CAR-T cells* » (38). Avec la découverte de mécanismes de résistance aux traitements conventionnels (radio-chimiothérapies) et aux thérapies ciblées, la recherche sur l'immunothérapie s'est intensifiée et a abouti à la commercialisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pour une utilisation en pratique quotidienne.

L'immunothérapie peut être classée en deux catégories, l'immunothérapie non spécifique pour désigner les médicaments qui stimulent globalement le système immunitaire. Il s'agit par exemple du BCG (Bacille de Calmettes et Guérin), administré localement dans le cancer de la vessie (39). L'immunothérapie spécifique a quant à elle pour but de stimuler le système immunitaire en ciblant spécifiquement son action sur les cellules cancéreuses. Les traitements les plus utilisés sont actuellement les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, ou ICI.

(*Immune Checkpoint Inhibitors*), comme les anti-CTLA-4 et anti-PD-(L)1 sur lesquels notre travail se focalise. D'autres options sont également utilisables ou en cours de développement : vaccination antitumorale, anticorps bispécifiques, virothérapie et transfert adoptif de cellules (CAR-T cells) (40).

## B. L'immunothérapie en pratique quotidienne

L'immunothérapie par ICI a été qualifiée de véritable révolution thérapeutique par le laboratoire Bristol Myers Squibb, titulaire de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de l'OPDIVO® (Nivolumab) et du YERVOY® (Ipilimumab) (41). Cette avancée majeure a été mise en lumière par le prix Nobel de médecine qui a été décerné en 2018 à deux immunologistes, l'américain James P. Allison et le japonais Tasuku Honjo pour leurs découvertes respectives des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-1, et des moyens de les inhiber pour en faire une nouvelle approche thérapeutique en cancérologie (42). Les recherches ont commencé par les cancers à charge mutationnelle élevée (mélanome, cancer du poumon et de la vessie), ceux-ci étant mieux reconnus par le système immunitaire (21). Depuis la découverte des points de contrôle immunitaire et de leurs inhibiteurs il y a plus de 10 ans, leurs indications s'élargissent régulièrement.

Les cancers qui répondent le mieux à l'immunothérapie par ICI sont les cancers du poumon non à petites cellules (CBPNC), les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les carcinomes rénaux à cellules claires, les carcinomes urothéliaux, les lymphomes de Hodgkin et les mélanomes. De bons résultats ont également été observés pour certains cancers digestifs (43).

Une association Ipilimumab/Nivolumab a par la suite montré son efficacité dans le mélanome avancé ou métastatique, qui, d'après les données d'un essai clinique de phase III, est plus efficace que chaque substance en monothérapie (44). L'intérêt d'associer l'Atézolizumab ou le Pembrolizumab à la chimiothérapie a aussi été démontré dans la prise en charge du cancer du poumon (45,46). Depuis d'autres ICI ont également obtenu une AMM (Tableau 1). Il s'agit d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, synthétisés par un seul clone cellulaire, très onéreux.

Molécule (Nom de commercialisation)	Classe thérapeutique	Laboratoire exploitant	Date d'obtention de l'AMM européenne initiale	Indications (AMM européenne)
<b>Ipilimumab (Yervoy®)</b>	Anti-CTLA-4	BMS	13/07/2011	Mélanome CCR CBNPC Mésothéliome pleural Cancer colorectal
<b>Nivolumab (Opdivo®)</b>	Anti-PD-1	BMS	19/06/2015	Mélanome CBNPC CCR LHc CETEC Carcinome urothelial Cancer de l'œsophage Mésothéliome pleural Cancer colorectal Cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne
<b>Pembrolizumab (Keytruda®)</b>	Anti-PD-1	MSD	17/07/2015	Mélanome CBNPC CCR LHc CETEC Carcinome urothelial Cancer colorectal Cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne
<b>Cemiplimab (Libtayo®)</b>	Anti-PD-1	Sanofi	28/06/2019	Carcinome épidermoïde cutané Carcinome basocellulaire CBNPC
<b>Avélumab (Bavencio®)</b>	Anti-PD-L1	Merck	18/09/2017	CCR Carcinome urothelial Carcinome à cellules de Merkel
<b>Atézolizumab (Tecentriq®)</b>	Anti-PD-L1	Roche	21/09/2017	CBNPC CBPC Carcinome urothelial Cancer du sein triple négatif CHC
<b>Durvalumab (Imfinzi®)</b>	Anti-PD-L1	AstraZeneca	21/09/2018	CBNPC CBPC

CBNPC, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; CBPC, Cancer Bronchique à Petites Cellules ; CCR, Carcinome à Cellules Rénale ; LHc, Lymphome de Hodgkin classique ; CETEC, Carcinome Épidermoïde de la tête et du cou ; CHC, Carcinome Hépatocellulaire

**Tableau 1 :** Indications des différentes immunothérapies avec AMM en cancérologie (47)

Cinq anticorps sont utilisés couramment à l'Hôpital Européen à Marseille, deux anti-PD-1, le Nivolumab et le Pembrolizumab, et 3 anti-PD-L1, l'Atézolizumab, le Durvalumab et l'Avélumab.

### Nivolumab

Les indications du Nivolumab (OPDIVO<sup>®</sup>), anticorps monoclonal humain, sont nombreuses et réservées à l'adulte. Outre ses associations possibles avec l'Ipilimumab il est aussi indiqué en monothérapie hors première ligne dans le traitement du mélanome avancé, du CBNPC localement avancé ou métastatique, du cancer colorectal avancé, du carcinome urothelial localement avancé non résécable ou métastatique, du cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, et du lymphome Hodgkinien classique en rechute ou réfractaire (48). Son AMM européenne date de 2015 et il est le premier anti- PD-1 commercialisé en France.

### Pembrolizumab

Le Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé autorisé au niveau européen en 2015 peu de temps après le Nivolumab. Il est globalement indiqué dans les mêmes pathologies, parfois en première ligne, en monothérapie ou en association à d'autres anticancéreux (49). Néanmoins, ses indications peuvent être conditionnées par un taux minimal d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (TPS ou *Tumor Proportion Score*, évaluable par immunohistochimie) qui est associé à une valeur prédictive de réponse aux anti-PD-(L)1 (50).

### Atézolizumab

L'Atézolizumab (TECENTRIQ<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé. Certains patients ont pu en bénéficier en monothérapie dans le cancer de la vessie en post-ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) mais cette pratique n'a pas pu être poursuivie à la suite d'un avis défavorable au remboursement dans cette indication. Il est actuellement indiqué dans certaines situations pour le cancer du poumon (51). C'est un traitement de première ligne en association au Carboplatine et à l'Etoposide dans la prise en charge des patients adultes atteints de cancer du poumon à petites cellules (CBPC) de stade étendu (52).

### Durvalumab

Le Durvalumab (IMFINZI<sup>®</sup>) est indiqué seul dans la prise en charge des patients adultes atteints

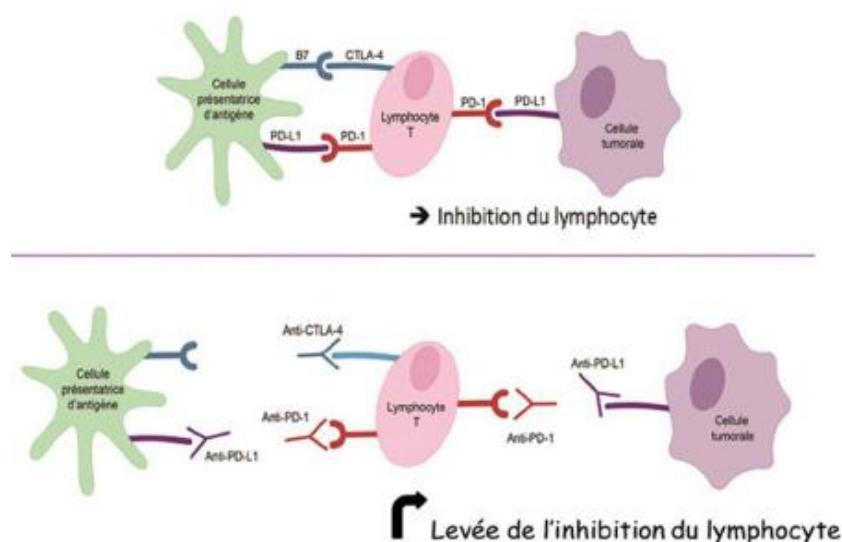
de CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 à au moins 1% et dont la maladie n'a pas progressé après radio-chimiothérapie à base de sels de platine. Son utilisation est recommandée pendant 12 mois après cette phase préalable et cet anticorps entièrement humain a eu son AMM en septembre 2018 (53). Plus récemment, le Durvalumab a été recommandé dans le traitement du CBPC de stade étendu en association à une chimiothérapie (54).

### Avélumab

L'Avélumab (BAVENCIO<sup>®</sup>) est autorisé en Europe depuis septembre 2017. C'est un anticorps humain et ses indications se limitent au carcinome à cellules de Merkel (cancer de la peau) métastatique de l'adulte en monothérapie et au cancer colorectal de stade avancé en association avec l'Axitinib (55).

### C. Mécanismes d'action et pharmacocinétique

Les ICIs ont pour objectif d'aider le système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses. En ciblant les voies inhibitrices du système immunitaire entre CPA et lymphocytes T, ces anticorps monoclonaux thérapeutiques activent ou réactivent l'immunité cellulaire T antitumorale (56). Ils induisent la prolifération des lymphocytes T CD4+/CD8+. Les ICIs fonctionnent ainsi en réinstaurant la cytotoxicité anticancéreuse naturelle du système immunitaire.



**Figure 5 :** Action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. (57)

Les anti-CTLA-4 agissent au niveau de l'étape d'interaction entre la CPA et le lymphocyte T du cycle immunitaire antitumoral, et les anti-PD-(L)1 préférentiellement au niveau de l'étape d'interaction entre le lymphocyte T et la cellule tumorale. L'Ipilimumab bloque sélectivement CTLA-4 qui régule normalement l'activité des cellules T. Les anti-PD-1 se lient au récepteur PD-1, régulateur négatif de l'activité des lymphocytes T, et bloquent son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Les anti-PD-L1 se lient de manière sélective à PD-L1 et bloquent son interaction avec PD-1 mais aussi avec CD80, sans agir sur l'interaction PD-L2/PD-1. Ces points de blocage concernent exclusivement les cellules cancéreuses et le traitement épargne donc les cellules normales. Cependant, l'activation de la réponse immunitaire n'est pas dénuée d'effets secondaires. De plus, la restauration de l'immunité antitumorale provoque la lyse des cellules tumorales libérant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires qui potentialisent les réactions immunitaires indésirables, phénomène notamment observé avec l'utilisation d'un autre anticorps thérapeutique, le Rituximab.

Même si l'objectif de l'immunothérapie est la régression tumorale, son action est indirecte et passe d'abord par une étape de levée de la tolérance des cellules cancéreuses par le système immunitaire. Ceci explique l'effet pharmacologique retardé des ICI par rapport aux chimiothérapies et l'apparition différée d'effets indésirables qui auront une durée prolongée, même après l'arrêt du traitement (58). En revanche, il n'y a pas de notion connue de toxicité cumulative (59). Les oncologues doivent donc être vigilants et le traitement ne doit pas être arrêté trop tôt en cas de non-réponse voire de progression morphologique précoce. Un phénomène de « pseudo-progression » peut exister et a donné lieu à la création des critères de réponse tumorale à l'imagerie iRECIST (extension des critères RECIST adaptée aux ICI) (60). Une analyse basée sur des essais cliniques de phases II et III dans le mélanome avancé avec l'Ipilimumab associé au Nivolumab suggère d'ailleurs que l'efficacité du traitement n'est pas significativement différente entre les patients qui ont arrêté le traitement pour irAEs et les autres (61).

#### D. Tolérance et effets indésirables

Plusieurs études ont rapporté que la tolérance des ICI dans la prise en charge du mélanome était inversement corrélée à l'efficacité (62). Des résultats similaires ont également été observés avec le Nivolumab dans le CBNPC, concernant la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) (63). Concernant les anti-PD-L1, une observation comparable a été faite pour

l’Atézolizumab dans le CBPNC au cours de l’étude de phase III OAK (64). Les irAEs semblent donc être de bons traceurs de l’effet pharmacologique de l’immunothérapie, et donc de la régression possible de la maladie.

Plusieurs paramètres ont été suspectés d’influencer négativement l’action des ICI s à différentes phases du traitement, en particulier certaines co-médications.

### 1. Co-médications

Un impact négatif significatif avec effet de dose de la corticothérapie (administrée à des doses  $\geq$  à 10 mg d’équivalent prednisone dans le mois précédent le traitement par ICI s) a été rapportée sur l’efficacité des anti-PD-(L)1 (SG, SSP, taux de réponse globale) dans le CBNPC (65), avec une différence de l’ordre de 6-7 mois de médiane de survie entre les patients sous corticothérapie  $\geq$  10 mg et les autres. Cette différence était moins marquée lorsque le traitement avait été arrêté avant le début de l’immunothérapie, suggérant l’intérêt d’arrêter ou diminuer la corticothérapie au long cours avant de débuter les ICI s autant que possible. Il semblerait que l’effet le plus délétère soit observé lorsque la corticothérapie est administrée en phase palliative, qui peut donc être un critère péjoratif d’efficacité (66). Lorsque les corticoïdes sont pris de manière concomitante pendant le premier mois de traitement, les effets semblent comparables (67). En 2019, Luca et al. ont obtenu des résultats allant dans le même sens, et ont en plus souligné le fait que l’utilisation de corticoïdes en début d’immunothérapie était associée à une modification de la numération des globules blancs, ce qui peut ainsi contribuer à une moins bonne réponse immunitaire antitumorale (68). En revanche, une revue de la littérature suggère que la corticothérapie pendant le traitement par ICI s n’a pas d’impact sur leur efficacité (69), ces informations différentes ne permettent pas encore d’établir l’impact réel de la corticothérapie.

Quelques données sont également disponibles concernant les autres co-médications qui sont aussi une source potentielle d’interactions médicamenteuses avec les ICI s. De récentes études suggèrent que le microbiote intestinal pourrait exercer une influence sur l’efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (70). Ainsi les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antibiotiques, puisqu’ils déséquilibrent la flore gastrique et/ou intestinale pourraient conduire à une baisse d’efficience de l’immunothérapie (71).

Dans le même sens, les antibiotiques éliminent certaines bactéries commensales du tube

digestif induisant ainsi un déséquilibre du microbiote intestinal qui joue un rôle immunitaire majeur et peut avoir une influence significative sur l'efficacité des ICIs. L'hypothèse est que les bactéries les plus touchées sont probablement les plus immunogènes, celles qui sont requises pour engager la rupture de tolérance immunitaire souhaitée avec les ICIs (72). Cet effet dépendra donc du spectre d'activité des antibiotiques mais aussi de leur voie d'administration (73). Les antibiotiques altèrent ainsi la réponse immunitaire innée et adaptative, et peuvent également être associés au développement de maladies inflammatoires et auto-immunes (74).

Un nombre très restreint d'études s'est intéressée à l'efficacité des ICIs en cas de vaccination concomitante. Elle n'a pas montré d'effet délétère, mais une tendance à une diminution de l'efficacité du vaccin de la grippe et à des irAEs plus sévères (75–77). Des alertes de sécurité ont cependant été émises chez des patients sous immunothérapie qui ont reçu des vaccins, alors qu'ils sont particulièrement utilisés pour prévenir les infections dans cette population à risque souvent amplifié par les traitements anticancéreux concomitants ou qui précèdent l'immunothérapie (radiothérapie, chimiothérapie). Devant l'absence de preuve, le vaccin contre la grippe reste recommandé en cas de cancer traité par ICIs.

## 2. Âge au diagnostic de cancer

Les personnes âgées de plus de 75 ans représentent une population importante, fragile d'un point de vue médical par le fait d'une polymédication et des comorbidités fréquentes, comparativement aux patients plus jeunes. L'immunosénescence est définie comme le remodelage et l'altération progressive du système immunitaire avec entre autres une diminution de la production de certains lymphocytes T. Elle rend ces personnes plus vulnérables aux maladies infectieuses, inflammatoires, auto-immunes, et favorise le développement des cancers par baisse de la veille immunitaire anticancéreuse (78). Ce processus diminue également la qualité de la réponse vaccinale. Néanmoins, plusieurs études suggèrent qu'il n'y a pas de baisse d'efficacité du traitement par ICIs dans cette catégorie de la population. Une des raisons pourrait être que les patients de plus de 75 ans sont largement sous représentés du fait des comorbidités (79). Une étude en vie réelle a effectivement montré que le devenir des patients en termes non seulement d'efficacité mais aussi de tolérance n'est pas influencé négativement par l'âge (59). Une étude récente, multicentrique, suggère même que la réponse au Pembrolizumab est meilleure chez les plus de 60 ans, une tendance qui avait déjà été observée, bien que non significative, avec les anti-CTLA-4 et les anti-PD-(L)1 dans l'étude lyonnaise

évoquée précédemment (80). C'est pourquoi, face à la chimiothérapie plus agressive, l'immunothérapie représente une alternative intéressante chez les personnes âgées. Si l'on s'intéresse aux patients de plus de 80 ans, une étude exclusivement menée sur les patients âgés sous anti-PD-1 atteints de mélanome montre tout de même que leur SG est en moyenne significativement plus faible que celle des patients de moins de 80 ans (81).

## E. Effets indésirables

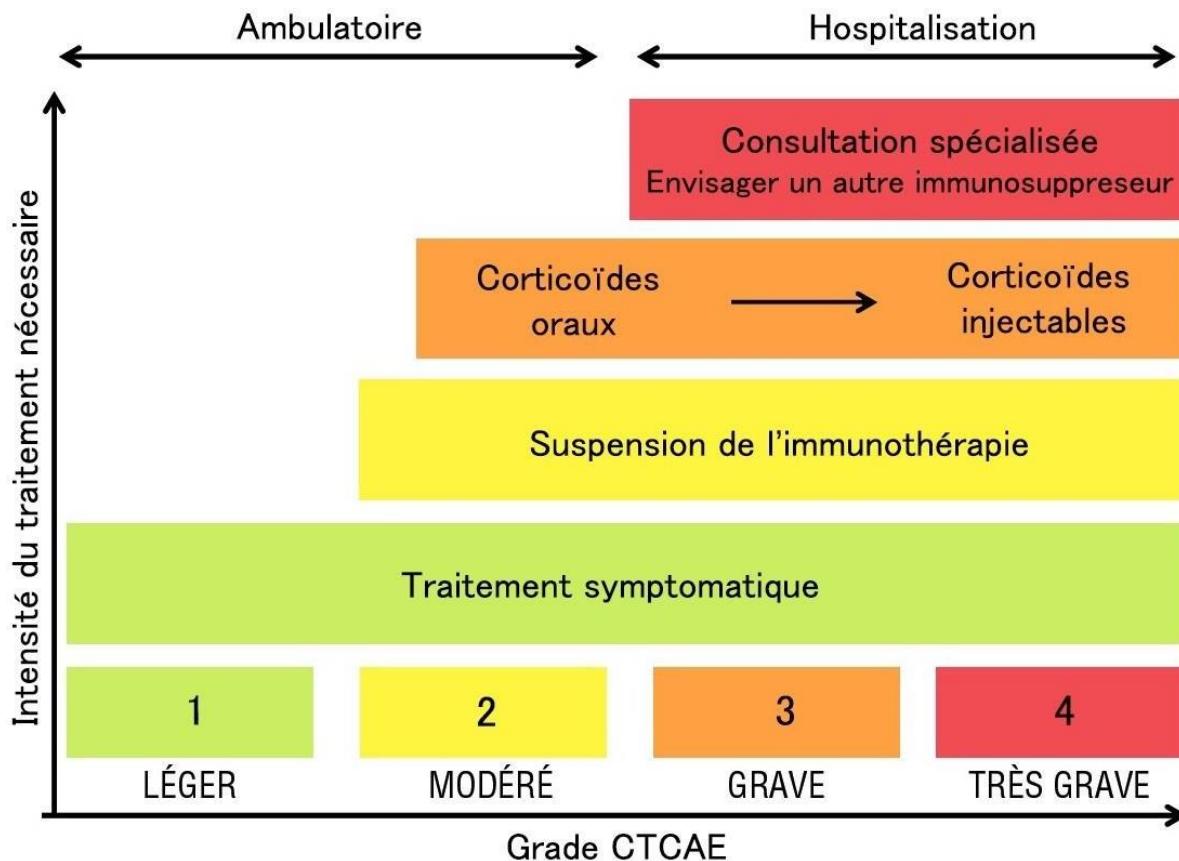
Les ICI induisent une dysimmunité et sont potentiellement responsables d'effets indésirables de nature inflammatoire qui peuvent concerter tous les organes. Les effets les plus marqués sont digestifs, cutanés, endocriniens, pulmonaires, hépatiques, rhumatologiques et rénaux (82). Les effets indésirables liés à l'action de l'immunothérapie, les *immune-related Adverse Events*, ont été décrits pour les anti-CTLA-4 comme pour les anti-PD-(L)1 (83). Quelques différences sont cependant à noter, vraisemblablement en lien avec la différence de classe pharmacologique. Les inhibiteurs de CTLA-4 provoquent plus d'effets indésirables que les anti-PD-(L)1 car ils ciblent en plus les lymphocytes T naïfs présents dans les organes lymphoïdes, acteurs majeurs de l'initiation de la réponse immunitaire. Les anti-PD-(L)1 agissent au niveau d'une protéine de surface, à la différence de CTLA-4, et ciblent donc de plus près la cellule tumorale, ce qui se traduit par moins de toxicité au niveau des cellules normales.

### 1. Délai d'apparition et sévérité

Les irAEs surviennent en général dans les 3 mois après l'initiation du traitement et leur apparition est plus précoce et plus fréquente en cas de traitement combiné ou séquentiel par anti-CTLA-4 et anti PD-1 (84). Une revue de la littérature récente a représenté la cinétique d'une partie des irAEs en fonction du type d'anticorps utilisé, anti-CTLA-4, anti-PD-(L)1, ou bien l'association des deux, après un suivi de plus de 30 semaines (85). Des toxicités tardives ont également été mises en évidence.

Comme pour les chimiothérapies, il est désormais d'usage de grader les effets indésirables des immunothérapies en fonction de leur sévérité selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) de l'institut national du cancer des Etats-Unis (86). Les irAEs sont la plupart du temps de gravité légère à modérée, mais il arrive que le pronostic vital soit engagé et les traitements initialement proposés doivent être allégés, différés voire arrêtés en fonction du grade (Figure 6). Dans les essais cliniques sur l'Ipilimumab et le

Nivolumab, le taux de décès imputés aux irAEs variait entre 1 et 2,1% (87). De manière générale, les anti-PD-(L)1 montrent un bon profil de sécurité avec un risque faible d'irAEs de grade  $\geq 3$ .

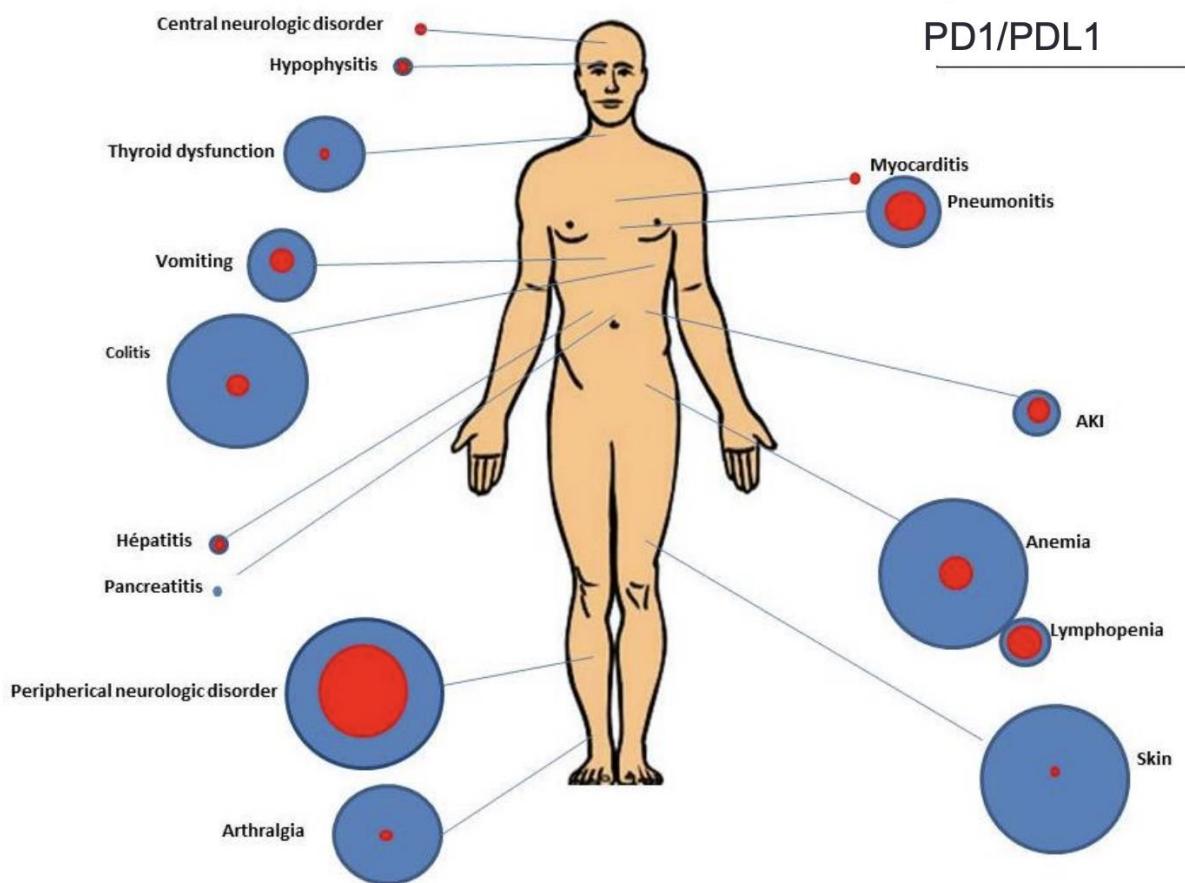


**Figure 6 :** Principes généraux de prise en charge des irAEs.

Adapté du guide pour les patients ESMO/S. Champiat (84).

## 2. Localisation et fréquence des irAEs

Les toxicités liées à l'administration d'ICIs sont multiples et fréquentes (Figure 7). Elles sont essentiellement cutanées, digestives, endocrinianes, rhumatologiques et hématologiques, avec une large prédominance des toxicités neurologiques pour les anti-PD-L1 (Tableau 2).



**Figure 7 : Localisations des irAEs.**

Adapté de Champiat et al. (88).

### Toxicité dermatologique

Selon Sibaud et al., plus d'un tiers des patients sous immunothérapie développent des réactions dermatologiques associées (89). La toxicité cutanéo-muqueuse est la plus fréquente mais peu sévère et n'a donc la plupart du temps que peu ou pas de conséquence sur la dispensation du traitement. Cette toxicité peut prendre de nombreuses formes, souvent à composante auto-immune, pouvant aller jusqu'à la nécrose : prurit, rash, psoriasis, exanthème maculo-papuleux, vitiligo, pemphigoïde, lésions acnéiformes ou lichénoïdes, ainsi que des réactions plus graves de type Stevens-Johnson ou de *DRESS syndrom* (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

### Toxicité digestive

Les complications du tractus gastro-intestinal sont très fréquentes, cependant plus rares avec les anti-PD-(L)1 qu'avec les anti-CTLA-4 (90). Au niveau digestif, il peut être difficile de

differencier la toxicité des anti-PD-(L)1 de l'atteinte tumorale proprement dite, qui peut être une carcinose péritonéale ou des métastases intestinales. La majorité se limite à une diarrhée mais dans certains cas, essentiellement avec les anticorps anti-CTLA-4, de véritables colites inflammatoires peuvent apparaître en quelques semaines ou mois et mettre en jeu le pronostic vital des patients (91).

### Toxicité endocrinienne

Les effets indésirables endocriniens des immunothérapies sont représentés essentiellement par des dysthyroïdies pour les anticorps anti-PD-(L)1, avec une fréquence un peu plus élevée d'hypothyroïdies (parfois après un épisode d'hyperthyroïdie transitoire), que d'hyperthyroïdies vraies (92). Des hypophysites auto-immunes sont également possibles, bien qu'assez inhabituelles avec les anti-PD-1, elles le sont beaucoup moins avec les anti-CTLA-4 puisque selon Faje et al. (2019) la prévalence des hypophysites est de 0,5% avec le Nivolumab et le pembrolizumab contre 13,6% avec l'Ipilimumab (93). Très rarement, les patients sous ICIs peuvent également développer une insuffisance surrénalienne primitive ou un diabète (94).

### Toxicité pulmonaire

Selon une étude rétrospective publiée en 2017, sur 915 patients qui ont reçu des anti-PD-(L)1, 43 ont été atteints de pneumopathie soit 5% (95). Ces complications s'améliorent généralement avec l'utilisation de corticostéroïdes mais des pneumopathies graves et résistantes sont possibles, peuvent évoluer vers des infections et mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est difficile étant donné la non-spécificité des aspects radiologiques des pneumopathies liées à l'immunothérapie, la présence éventuelle de lésions tumorales pulmonaires primitives ou secondaires. Les symptômes (toux, dyspnée) ne sont pas toujours présents et peuvent être ceux d'une atteinte infectieuse sans lien avec l'immunothérapie.

### Atteintes rhumatologiques

Dans le cadre d'un traitement par ICIs, des complications rhumatologiques peuvent survenir avec une fréquence d'environ 6 à 7% (56). La toxicité peut aussi bien concerter les articulations (arthralgies souvent à composante auto-immune, polyarthrite, rhumatisme psoriasique, lupus induit) ou les muscles (myalgies avec possible rhabdomyolyse, myosites, myasthénies). Les arthrites sont polymorphes et la ponction articulaire permettra d'éarter les diagnostics différentiels (liquide synovial inflammatoire). Le risque pourrait être plus élevé en cas d'antécédents de maladies auto- immunes rhumatismales d'où l'intérêt de réaliser un bilan

immunologique avant de débuter le traitement par immunothérapie.

### Toxicité hépatique

Les troubles hépatiques liés à l'utilisation d'ICIs se manifestent principalement par la hausse des enzymes hépatiques, surtout des transaminases (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines (PAL). Selon une étude française de 2018 réalisée sur des patients atteints de cancer métastatique, les hépatites aiguës de grade  $\geq 3$  liées aux immunothérapies sont peu fréquentes (retrouvées chez 3,5% des patients) et très souvent non sévères (96). Des atteintes pancréatiques ont également été décrites mais restent plus rares surtout avec les anti-PD-(L)1 (97).

### Toxicité rénale

Elle se manifeste par la hausse de la créatininémie traduisant une Insuffisance Rénale Aigüe (IRA). Son origine immunoallergique est possible puisque des néphrites interstitielles aigües de ce type ont été identifiées sur les biopsies rénales de 5 patients ayant présenté une IRA au cours de leur traitement par anti-PD-1 (98). La prise concomitante de certains médicaments, comme les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ou les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) doit être connue car ils sont des facteurs favorisant les néphrites tubulo-interstitielles aigües, exacerbées par la réactivation de la réponse immune des lymphocytes T induite par les ICIs (99). La fréquence des complications rénales est estimée entre 0,6 et 3% selon les études et les résultats des essais cliniques de phase II et III (100) et particulièrement élevée chez les patients atteints de mélanome avancés (101).

### Toxicité neurologique

Des atteintes neurologiques assez diverses peuvent survenir sous ICIs chez 1 à 10% des patients selon les études. Elle va de la simple céphalée à des complications plus graves comme des neuropathies périphériques, un syndrome de Guillain-Barré, des méningites ou des encéphalites aseptiques. A noter que d'après l'analyse de Sato et al. sur une base de données de pharmacovigilance japonaise, le nombre de méningites et de myélites/encéphalites était significativement plus élevé avec les anti-PD-L1 qu'avec le Nivolumab (anti-PD-1) (102).

### Toxicité cardiologique

Des cas de myocardites fulminantes ont été rapportés. Elles apparaissent en général durant les 6 premières semaines d'immunothérapie. Ces complications peuvent survenir sans traitement médicamenteux cardiovasculaire ou anti-diabétique concomitant (103). Ces effets

indésirables pourraient s'expliquer par le fait que PD-1 et PD-L1 seraient exprimés au niveau des cardiomycocytes humains puisqu'effectivement faiblement détectés sur des cellules cardiaques de rats (104).

#### Toxicité hématologique

Beaucoup plus rarement (fréquence d'environ 0,5% avec les anti-PD-(L)1), une toxicité hématologique a également été rapportée. Les anomalies biologiques rencontrées sont diverses : neutropénies, anémies hémolytiques, thrombopénies auto-immunes, pancytopénies, aplasies. Elles sont potentiellement graves puisque selon l'analyse de Delanoy et al. (2019), 6% des patients (2 sur 35) qui ont développé des irAEs hématologiques sont décédés à la suite de neutropénies fébriles (105).

#### Toxicité ophtalmologique

Des complications oculaires (uvéites, sclérites, rétinites, orbitopathies inflammatoires) ont été décrites avec l'utilisation d'anti-PD-1 ou d'anti-PD-L1 mais restent exceptionnelles, avec une prévalence d'environ 0,4% selon une étude française (106). Ces irAEs étaient au maximum de grade 3 et ont été résolus ou contrôlés par l'utilisation de corticoïdes administrés par voie ophtalmique ou systémique dans la grande majorité des cas (7 patients sur 8).

### F. Fréquence des irAEs

La proportion de patients affectés par les irAEs dépend de la localisation des AE et du type d'ICIs utilisé(s) (Tableau 2).

ORGANES TOUCHÉS	EFFETS INDÉSIRABLES	ANTI- CTLA-4	ANTI-PD- (L)1	ANTI-CTLA-4 + ANTI-PD-(L)1
PEAU	Rougeurs	24%	15%	28%
	Démangeaisons	19%	13-20%	33%
APPAREIL DIGESTIF	Diarrhées	27-54%	20%	44%
	Colites	8-22%	1%	
POUMONS	Toux/dyspnée	<1%	20-40%	Non renseigné
	Pneumopathies		2-5%	10%
FOIE	Hépatites	4-15%	5-10%	20-30%
ORGANES ENDOCRINIENS	Hypothyroïdies	4%	4-7%	13%
	Hyperthyroïdies	2%	0,5-3%	8%
	Hypophysites	3-17%	0,5%	7%
SYSTÈME NERVEUX	Symptômes neurologiques	4-6%		12%
APPAREIL LOCOMOTEUR	Symptômes rhumatologiques	6%	7-11%	10%
REINS	Néphrites	0,6-3%		5%
COEUR	Myocardites	<1%	Non renseigné	
CELLULES SANGUINES	Troubles hématologiques			
YEUX	Troubles ophtalmiques			

**Tableau 2 :** Fréquence des différents irAEs.

D'après (84,107,108)

## G. Populations à risque d'irAEs

### 1. Patients atteints de maladies auto-immunes

Les patients ayant une maladie auto-immune préexistante ont un risque théorique supérieur de développer des irAEs ou des exacerbations inflammatoires des symptômes de leurs pathologies sous-jacentes. Ils sont la plupart du temps exclus des essais cliniques relatifs aux

ICIs, et pourtant présents en conditions réelles (4,5% des patients nouvellement diagnostiqués pour un mélanome non résécable ou métastatique).

Des données préliminaires d'efficacité et de tolérance dans cette population suggèrent que les ICIs peuvent être administrés en toute sécurité chez ces patients (109). Une étude rétrospective multicentrique française publiée en 2019 et focalisée sur les patients atteints de maladies auto-immunes rapporte que le développement d'une décompensation auto-immune ou d'un autre irAE au cours de l'immunothérapie est associé avec une plus faible survie sans progression en moyenne, pourtant sans impact sur la survie globale (110). Il est néanmoins précisé que la SSP moyenne est aussi significativement plus courte (3,8 mois contre 12 mois) chez les patients sous immunosuppresseurs (54% de corticoïdes et 46% d'autres immunosuppresseurs utilisés en rhumatologie) au moment de l'initiation des ICIs. Cette auto-immunité préexistante ne constitue donc pas une contre-indication à l'immunothérapie anticancéreuse mais il faut par précaution évaluer la tolérance des ICIs chez ces patients tout au long du traitement. Notre étude peut donc contribuer à cette évaluation en répertoriant les antécédents de maladies auto-immunes dans notre cohorte de patients, qu'ils soient personnels ou familiaux. Dans tous les cas il est préférable que la maladie auto-immune préexistante soit contrôlée avant de débuter l'immunothérapie pour diminuer le risque de poussée inflammatoire.

## 2. Patients greffés

Les patients transplantés, moins nombreux dans la population générale, constituent un groupe particulier puisqu'ils doivent trouver un équilibre immunitaire en prenant des immunosuppresseurs pour éviter le rejet d'allogreffe, principal obstacle dans la transplantation d'organe. Cependant chez un sujet très immunodéprimé, une réaction du greffon contre l'hôte est également possible, limite majeure de la greffe de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques) (22). Par l'hyperactivation lymphocytaire qu'engendrent les ICIs, ils peuvent perturber cet équilibre en facilitant les rejets de greffes. Bien que la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle important dans la tolérance du greffon, la possible meilleure tolérance de l'Ipilimumab (anti-CTLA-4) par rapport aux anti-PD(L)1 dans cette population est discutée en fonction des publications (111). L'analyse multivariée de Naidoo et al. (2019) suggère que les patients définis comme « à risque » (transplantés ou avec une auto-immunité préalable) sont plus susceptibles de développer des pneumopathies ( $p = 0,015$ ) mais ne montre pas de manière significative que le risque global d'irAEs de grade  $\geq 3$  est supérieur ( $p = 0,07 >$  au seuil de significativité de 0,05) (112).

## H. Prise en charge

La bonne gestion des effets indésirables potentiellement liés à l'immunothérapie repose sur une collaboration entre oncologues et médecins spécialistes d'organes. Tout l'enjeu de la prise en charge des irAEs est de contrôler la toxicité immuno-induite sans pour autant nuire à l'efficacité du traitement. A l'Hôpital Européen de Marseille, les oncologues font également appel aux médecins internistes qui, grâce à leur formation peuvent apporter leur vision globale, systémique, à ces complications qui peuvent toucher tous les organes (ref). Plusieurs études ou revues de la littérature scientifique ont, dès 2015, montré l'importance d'un diagnostic rapide des irAEs pour une prise en charge adéquate des patients et pour la résolution de ces complications (113). Plus récemment, Naidoo et al. ont montré qu'il était possible et efficace de créer une équipe virtuelle pluridisciplinaire dédiée à la prise en charge des effets indésirables des immunothérapies via une plateforme électronique pour répondre aux problèmes rencontrés par les équipes soignantes en contact direct avec les patients (112).

En France, la FITC (French immunotherapy coalition), une société savante dédiée à l'immunothérapie des cancers, créée en janvier 2019, met à disposition des professionnels, des patients et des familles de patients, plusieurs ressources d'éducation thérapeutique relatives à l'immunothérapie et aux irAEs afin de faciliter leur identification et leur prise en charge (114). La *European Society for Medical Oncology* (ESMO) propose par ailleurs une version française de leur guide destiné aux patients « Les effets secondaires liés à l'immunothérapie » (115). De plus la société française d'endocrinologie (SFE) a émis des recommandations spécifiques pour la prise en charge de la toxicité endocrinologique des ICIs (116).

Outre l'éducation thérapeutique des patients et de leurs familles, la prévention des irAEs repose essentiellement sur l'identification préalable des patients potentiellement à risque (atteints de maladies auto-immunes, transplantés) pour permettre d'anticiper au mieux ces complications.

Il n'y a actuellement pas de prophylaxie médicamenteuse recommandée, d'autant que les corticoïdes avant ou au début de l'immunothérapie ont un impact négatif sur l'efficacité du traitement et doivent donc être évités ou diminués au maximum.

## I. Autres effets indésirables

Des effets indésirables sans lien avec le mécanisme d'action des immunothérapies sont également possibles. Il s'agit des complications liées au site d'injection (inflammations, infections) des ICIs par exemple. En effet, les perfusions d'immunothérapies se font en général par voie veineuse centrale à l'aide d'une chambre implantable (PAC) ou d'un cathéter veineux central à insertion périphérique (PICC line). A la différence des agents cytotoxiques nécrosants, l'administration de ces anticorps monoclonaux est aussi possible par voie veineuse périphérique (cathéter Midline). Le site d'injection peut constituer une porte d'entrée pour un agent infectieux et l'infection peut par la suite se généraliser. Ces complications infectieuses sont traitées la plupart du temps par antibiothérapie probabiliste puis secondairement adaptée à l'agent infectieux, mais aussi par ablation du dispositif médical implanté. Si le dispositif est conservé, en fonction de la gravité de l'infection, des verrous locaux d'antibiotiques peuvent également être pratiqués (117). Bien que l'immunothérapie ne soit à priori pas associée à un risque infectieux plus élevé (sauf en cas de traitement immunsupresseur associé), des cas d'aggravation paradoxale de sepsis et d'infections présumées latents (tuberculose, aspergillose...) ont été rapportés sous immunothérapie (118). Nous avons donc décidé de tenir compte également des complications infectieuses dans notre étude en les différenciant des irAEs mais en les considérant tout de même comme des irAEs potentiels.