

Année: 2022

Thèse N°: 31

ETUDE DU PROFIL DE TOLERANCE DES PATIENTS
SOUS IMMUNOTHERAPIE A L'INSTITUT NATIONAL
D'ONCOLOGIE (INO) DE RABAT : CAS DES INHIBITEURS
DE CHECKPOINT IMMUNITAIRE (ICI)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Magaly-Gwen-Farnely NGUEMA-MIPAKA
Née le 06 Décembre 1997 à Moanda (Gabon)

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Profil de tolérance; Immunothérapie; Inhibiteurs de checkpoint

Membres du Jury :

Monsieur Hassan ERRIHANI

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Saber BOUTAYEB

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Hind MRABTI

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Avachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUADI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Toxicologie
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAQUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire





Au

Seigneur Dieu, Amour et Miséricorde, Tendresse et Fidélité

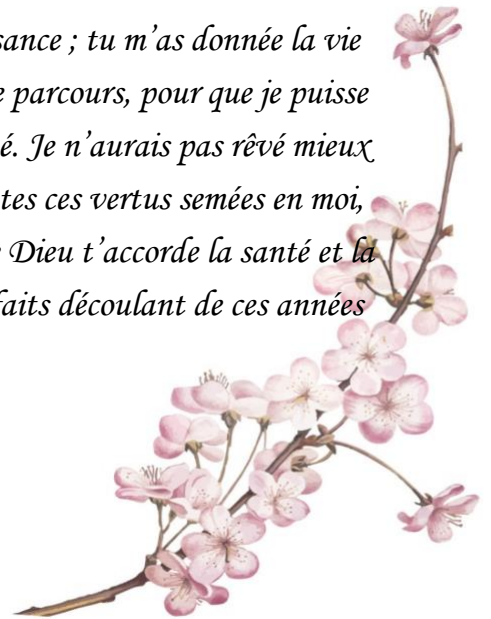
Dans Votre Immense bonté, Vous m'avez toujours comblée au-delà de mes espérances. Je suis dans l'action de grâce car, vous aviez toujours été là chaque jour, dans les bons comme les mauvais ; votre providence n'a jamais manqué. A l'instant, un seul chant monte dans mon cœur : « Je vous ai choisis, je vous ai établis pour que vous alliez et viviez de ma vie. Demeurez en moi, vous porterez du fruit, je fais de vous mes frères et mes amis. ».

Seigneur, Mon Dieu, regardez le travail que nous avons fait et la profession qui me reste à exercer : qu'elle me permette de gagner ma vie, de servir au mieux mon prochain et de rendre plus présent Votre Règne. « A Toi, la gloire, Ô Père Saint, à Toi, la gloire, Ô Fils Unique, avec l'Esprit Consolateur, dès maintenant et pour les siècles. » Amine !

A

Ma Mère, Olive BAWANDJI

« Les mots ne peuvent pas quantifier toute ma reconnaissance ; tu m'as donnée la vie et bien plus, tu as mis la tienne en suspens, durant tout ce parcours, pour que je puisse entrer pleinement dans cet avenir radieux qui m'est destiné. Je n'aurais pas rêvé mieux comme mère, matrice, que toi. Maman, en souvenir de toutes ces vertus semées en moi, sache que tu as participé à la réalisation de ce travail. Que Dieu t'accorde la santé et la longévité, afin que tu puisses jouir au maximum des bienfaits découlant de ces années de dur labeur. »





A

Mon Père, Laurent NGUEMA EDZO

« Je n'oublie pas tous les efforts consentis pour mon éducation. Je reste particulièrement marquée par ta rigueur, ta discipline et ton sens du travail bien fait, voire excellent. Je sais ô combien de fois tu t'es donné pour que j'épouse ces qualités ; ma permutation pour le lycée d'excellence en est la preuve indéfectible. Papa, en souvenir de toutes ces vertus semées en moi, sache que tu as participé à la réalisation de ce travail. Que Dieu t'accorde la santé et la longévité, afin que tu puisses jouir au maximum des bienfaits découlant de ces années de dur labeur. »

A


Feu Sylvère NDOUMAMBANGHAN et Denise KANGA

« Ma joie est grande. Malumbi pour les vertus transmises et pour le bon combat ; votre témoignage est sans pareil. Que Dieu nous donne la force et le courage de mener à bien ce que vous avez si bien entamé. Apa, que Dieu, dans Sa Miséricorde Infinie, t'accorde le repos. Ama, que Dieu t'accorde la santé et la longévité, afin que tu puisses jouir pleinement des bienfaits découlant de ces années de dur labeur. »

A

Mon très cher Pays, Le Gabon

« Ô Gabon chéri, ton sceau, une mère qui allaite son enfant, exprime mieux ce que tu as été pour moi durant ces années. Ô Ma Terre nourricière, que tous mes travaux contribuent à ton essor vers la félicité. »





A

Son Excellence Monsieur Ali BONGO ONDIMBA, Président de la République Gabonaise, Chef de l'Etat, Chef de l'Armée Gabonaise

« Que Dieu Tout-Puissant vous accompagne. Qu'Il vous soutienne dans l'exercice de vos fonctions et vous accorde longue vie. »

Au

Royaume Du Maroc

« Terre d'hospitalité. Oasis de paix et de rencontres enrichissantes. Je ne saurai comment dire ô combien en ton sein j'ai acquis de la maturité. Merci de m'avoir offert toutes les conditions nécessaires à ma réussite. »

A

Sa Majesté Le Roi Mohammed VI, Chef Supreme et Chef d'Etat-Major General des Forces Armées Royales. Roi du Maroc et Garant de son Intégrité Territoriale

« Qu'Allah vous assiste. Qu'Il glorifie votre règne et préserve votre royaume. »





Au

La Haute Représentation De La République Gabonaise Au Royaume Du Maroc

A Son Excellence Monsieur l'Ambassadeur Docteur Sylvère ABOUBACAR MINKO MI NSEME, veuillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance, mon profond respect et ma respectueuse considération.

*A M. KAMBONGO, M. LÉBOUSSI, Mme ANGUE et Feu Colonel MBA ESSA,
« Vos conseils ont été d'un grand apport. Au mieux, ils ont élu domicile sur une terre fertile. »*

A Maman Nanette NGWABHYI, « Votre simplicité m'a toujours laissé sans mots. D'aucuns disent que c'est la marque des grands. Merci pour le soutien multiforme. »

A Mme Valérie ABBEY épouse SOW, Vous êtes, pour moi, un modèle. Grace à vous, je sais qu'il est possible d'être des « Véronique » dans notre secteur d'activité et notre famille. Votre générosité est sans pareille. J'espère faire mieux que vous. Merci pour tout !

A


L'Agence Nationale des Bourses du Gabon (A.N.B.G.)

« Recevez l'expression de mes sentiments respectueux ! Merci d'avoir été des constructeurs de mon avenir. »

A

L'Agence Marocaine de Coopération Internationale (A.M.C.I.)

« Recevez ma profonde gratitude. Merci de m'avoir offert cette possibilité d'étudier en terre chérifienne. »



A

Audrey Chancia MENGUÉ NGUÉMA

« Qu'aurait été ce parcours sans toi ? Tu as été l'une des pièces maîtresses de ce couronnement. Tu as donné de ton temps, ton énergie, tes conseils et même de tes finances ; Dieu seul sait combien de fois, tu t'es sacrifiée pour moi. Reçois à l'infini, ma profonde reconnaissance. » A travers toi, je tiens à remercier Maman Léopoldine, pour ses prières, Grâce Bénédicte, pour son affection et Y'a Gilles, pour ses encouragements. Que Dieu vous comble au-delà de votre espérance !

A

La Famille DJEMBI MAGANGA

En souvenir de l'amour et la considération que vous portez à mon égard. Aux bons réflexes reçus en votre sein, je tiens à vous témoigner, par ces mots, ma profonde affection et combien votre famille a été, pour moi, un oasis de paix ; j'y ai à maintes fois, recouvré mes forces intérieures.

A

Emmanuel Térance MOUENGA YOSSA

Par cette dédicace, je tiens à t'encourager pour ta vocation future. A certains moments, ce sera difficile mais, je sais que tu vas y arriver. J'ai confiance en toi. Que Dieu veille sur toi et sois en sûr, Il ne t'abandonnera jamais.



A

Tous mes frères et sœurs

A Micha, Loïc, Joana, Glenn, Feu Louis, Stevy, Dona, Arielle, Marcel, Phénola, Cyd-Orchidée, Célia, Jérémy-Daniel, Maëlys et Paul-Élysée. « Avec vous, j'ai partagé de très bons moments. Que Dieu fasse en sorte que vous fassiez mieux. J'espère avoir été un exemple pour vous. »

A


Toutes Mes Tantes et Tous Mes oncles

Une pensée spéciale à Maman Nathalie, Maman Yolande, Maman Christella, Maman Tatiana, Maman Marina, Maman Fatou, Maman Bettina, Maman Angélique et Tata Edwige ... Tonton Bertrand, Tonton Lié, Tonton Jean, Tonton Béranger et Tonton Bruce. « Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur. »

A

Tous Mes Cousins et Toutes Mes Cousines

Y'a Vanessa, Y'a Nancy, Y'a Kélia, Y'a Maéva, Déborah, Halphene, Nelly, Danicka, Stanislas, Dénisia, Dénise, Junior, Esther, Xavier, Armel, Samuel, Grace-Divine, Rahim, Luce, Lyam, Daniel, ... En souvenir de ces merveilleux moments passés avec vous, je vous dédie ce travail ; j'espère avoir été pour vous un exemple. Mon plus grand souhait est que vous fassiez mieux que moi.





A

Mes Maîtres de Stage

Aux Docteurs Ndiogou NDIAYE DIENG, Eric Hervé SIEHI, Ghislaine AKEREY AZIZET, Karen Flora ODOUNGA et Carine MBADINGA MBADINGA. « Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accueillie. Je vous dédie ce travail en guise de l'expérience que j'ai acquise auprès de vous. »

A

Mes Sœurs Du Mutema

Dr. Nelly-Michele DJIAGA, Dr. Katy PIRY-MOUSSAVOU, Dr. Esther NTOUTOUME, Judes BILOGO, Anery ESPIRITOS, Tadjane AGOH, Rachel MORRY et Jorelle IKOUBOU. « Belles à l'extérieur comme à l'intérieur. Merci pour tout le réconfort et les agréables moments passés. Je remercie le Bon Dieu, en ce qu'Il a permis, la croisée de nos chemins. Qu'Il vous accorde bonheur et santé. »

A

Tous Mes Amis

Une pensée spéciale à Rodna, Rebecca, Gertrude, Villerval, Jérôme, Henriette, Karl-Parfait, Erica, Marysca, Yasmine, Diane, Dr. Harris, Dr. Christian, Dr. Ludmila et Dr. Chelma... Du plus profond de mon cœur, Merci !





A


Tous Mes Anciens

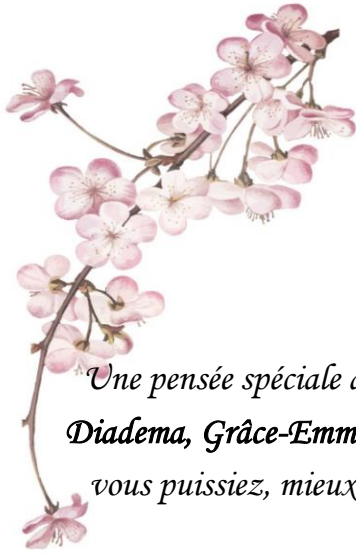
Une pensée spéciale aux Docteurs Magali MOKANDA, Tanguy OYABIGUI, Louis-Jaurès M'BENGA, Lourac MOUSSAVOU, LEKEBA MBENA, Ornella GONDJOUI, Pierre-Alain BOUMAH, Christian KOUAME, Klenan OUEDRAOGO, Léa OUBDA, Désiré MASSIMBO... et à Leddy OGANDAGA. « Merci d'avoir été pour moi des guides. Vos précieux conseils ne sont pas tombés dans l'oreille d'une sourde. Plus encore, ils m'ont permis d'être armée face aux vicissitudes de la vie ; d'avoir atteint mon objectif. Je vous souhaite pleins succès dans vos travaux respectifs et que le Seigneur vous comble de ses grâces. »

A

Tous Mes Promotionnaires

Une pensée spéciale aux Docteurs Obed OGALLA, Camille ANGOUE, Junior TCHANGO, Warren MABICKA, Atema RANDRIANIRINA, Harilianasoa RAVELONARIVO, Dominique ACHO, Karima SALIFOU, Fatou T'UO, Sandra DOSSA, Aicha DIALLO. « Qu'il me soit permis de vous témoigner à travers ce travail, mon affection et ma vive reconnaissance pour tous ces moments partagés. Je vous souhaite pleins succès et réussite dans vos différentes entreprises. »





A

Tous Mes Jeunes

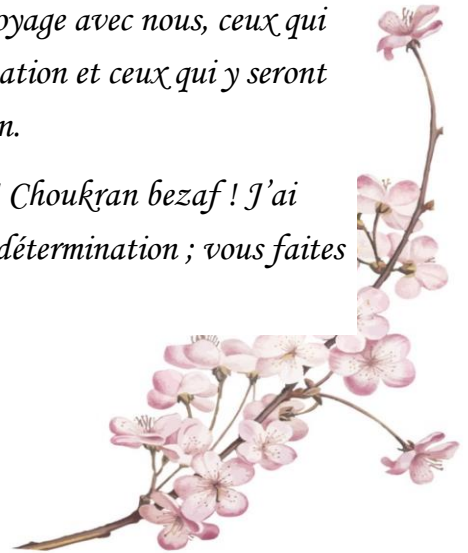
Une pensée spéciale aux Docteurs Yannick, Pharex, Roger, Marie-Josée, Jhislayne, Diadema, Grâce-Emmanuella et Monica. A Marcy. « Je vous dédie ce travail afin que vous puissiez, mieux que moi, atteindre vos objectifs. Que Dieu vous comble de ses grâces. »

« Souvent, la vie ne nous donne pas ce que l'on veut. Mais face à ses aléas, ses vicissitudes, elle nous proposera toujours des chemins d'espérance, traces de la gloire de Dieu dans notre histoire.

Ces chemins sont des voyages, des moments que l'on vit pleinement. Des voyages à travers lesquels on découvre, on s'ouvre au monde, on apprend, on fait le point, surtout, on garde le meilleur.

Tout ceci se fait avec d'autres voyageurs ; ceux qui prévoient faire chemin avec nous, mais nous laissent avant le départ, ceux qui débudent le voyage avec nous, ceux qui montent à mi-chemin, ceux qui descendent avant la destination et ceux qui y seront avec nous, peut-être même plus loin.

A tous et à chacun, je vous dis Merci ! Akewa M'polo ! Choukran bezaf ! J'ai énormément reçu de vous ! Vous êtes l'essence même de ma détermination ; vous faites partie de moi. » Dr. Mag








A

Notre Maître et Président du Jury :
Monsieur Le Professeur Hassan ERRIHANI,
Professeur d'Oncologie Médicale

« Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. C'est un honneur pour nous de vous compter parmi les signataires de cette thèse et de participer à son embellissement. Nous avons été profondément marqués par votre bienveillance et votre simplicité. Recevez l'expression de notre profonde gratitude et de notre considération distinguée. »






A

*Notre Maître et Rapporteur de Thèse :
Monsieur Le Professeur Saber BOUTAYEB,
Professeur d'Oncologie Médicale*

« C'est un privilège de vous avoir comme encadrant. Je sais ô combien j'ai mis votre patience à rude épreuve tout au long de l'élaboration de ce travail. Mais à maintes reprises, malgré vos multiples occupations, vous avez su faire preuve d'une grande pédagogie. Votre disponibilité et votre simplicité m'ont marqué à bien des égards. A vos côtés, j'ai pu affronter les difficultés avec aisance. Veuillez recevoir le témoignage de ma profonde admiration et de ma considération distinguée. »





A

*Notre Maître et Juge de Thèse :
Madame La Professeure Hind MRABTI,
Professeure en Oncologie Médicale*

« Nous vous remercions d'avoir accepté de signer et de juger ce travail. C'est un honneur pour nous d'avoir rencontrée une personnalité avec autant de simplicité et de bienveillance. Veuillez par ces quelques mots recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère admiration. »






A

Notre Maître et Juge de Thèse :

Monsieur Le Professeur Ibrahim EL GHISSASSI,

Professeur d'Oncologie Médicale

« L'honneur que vous nous faites en acceptant de signer et de juger cette thèse n'a d'égal que notre reconnaissance et notre gratitude. Veuillez agréer le témoignage de nos sincères admirations. »





A


*Toutes les personnes qui, de près ou de loin,
ont contribué à la réalisation de ce travail*

*Aux Docteurs LANNAZ, LKHOYAALI, NACIRI et OUGUELLIT « Merci
pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité lors des corrections effectuées
sur notre database. »*

*Au personnel de l'accueil de l'Hôpital Du Jour de l'Institut National
d'Oncologie « Merci pour votre accueil chaleureux; cela m'a profondément
marquée. J'espère le reproduire au mieux. »*

*A tous les patients qui ont participé à cette étude « Reconnaissance infinie. Sans
vous, ce travail ne serait pas possible. »*

*Aux Docteurs Bertrand COMPAORE, Abou SESSOUMA, Nelly-Michèle
DJLAGA TEUMA et Atema Famonjena RANDRIANIRINA. A Rachel
Naomie MORRY et l'Abbé Priscil NSOME MBEGHA. « Merci pour le temps
accordé et pour les efforts consentis en vue d'améliorer cette œuvre. »*





Liste des abréviations

Liste des abréviations

3E	: Elimination, Equilibre et Echappement
5-FU	: 5-Fluorouracil
A1	: Patients atteints du cancer du poumon et sous pembrolizumab
A2	: Patients atteints du cancer du poumon et sous atezolizumab
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire
ANAM	: Agence Nationale de l'Assurance Maladie
B1	: Patients atteints du mélanome et sous pembrolizumab
B2	: Patients atteints du cancer de la vessie et sous pembrolizumab
B3	: Patients atteints du cancer du col utérin et sous pembrolizumab
B4	: Patients atteints du cancer du côlon et sous pembrolizumab
B5	: Patients atteints du cancer du foie et sous atezolizumab
BCG	: Bacille Calmette et Guérin
BCR	: B-Cell Receptor
BHE	: Barrière Hémato-Encephalique
BRAF	: B-raf proto-oncogen
CAR-T	: Chimeric Antigen Receptor
CBPC	: Cancer Broncho-pulmonaire à Petites Cellules
CBNPC	: Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules
CCR	: Cancer Colorectal
CETEC	: Carcinome Epidermoïde de la Tête Et du Cou

CIM-0	: Classification Internationale des Maladies en Oncologie
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire
CMH	: Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CPA	: Cellule Présentatrice d’Antigène
CPS	: Score Positif Combiné
CSTN	: Cancer du Sein Triple Négatif
CTLA-4	: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CV	: Coefficient de variation
dMMR	: déficient MisMatch Repair
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
GCS	: Greffe de Cellules Souches
GCSH	: Greffe de Cellules Souches hématopoïétiques
GM-CSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
HER 2	: Epidermal Growth Factor Receptor 2
H/F	: Homme sur Femme
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPV 16-18	: Human Papillomavirus 16-18
HSV-1	: Herpès Simplex Virus 1
HTA	: Hypertension Artérielle
IARC	: International Agency for Research on Cancer
ICI	: Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaire

IFNα	: Interferon alpha
Ig	: Immunoglobuline
IgG	: Immunoglobuline de type G
IL-10	: Interleukine 10
IL-17	: Interleukine 17
INO	: Institut National d'Oncologie
LB	: Lymphocyte B
LHc	: Lymphome Hodgkin Classique
LT	: Lymphocyte T
LT CD4	: Lymphocyte T-Cluster de Différenciation 4
LT CD8+	: Lymphocyte T-Cluster de Différenciation 8 activé
LTH17	: Lymphocyte T-Helper 17
M	: Métastase
MSI-H	: Instabilité Microsatellitaire élevée
MSKCC	: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
N	: Nodule
NK	: Natural Killer
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds Ratio
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PD-1	: Programmed cell Death 1
PD-L1	: Programmed cell Death-Ligand1
PD-L2	: Programmed cell Death-Ligand2

PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PFS	: Progression Free Survival
PRR	: Pattern Recognition Receptor
RAMED	: Régime d'Assistance Médicale
RI	: Réponse Immunitaire
RT-PCR	: Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
RRx	: risque multiple par
SG	: Survie Globale
SI	: Système Immunitaire
SIV	: Simian Immunodeficiency Virus
T	: Tumeur
TAP1	: Transporter associated with Antigen Processing 1
TCR	: T-cell Receptor
TGFβ	: Transforming Growth Factors β
TNM	: Tumeur-Nodule-Métastase
TP53	: Tumor Protein 53
TPS	: Score de Proportion Tumorale
UICC	: Union Internationale Contre le cancer
UV	: Ultra-violet
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

A decorative header featuring a light beige background with a subtle, wavy pattern. The text "Liste des illustrations" is centered within a thin gold rectangular border. The border is adorned with delicate pink cherry blossom branches and scattered petals, extending from the top and bottom edges of the frame.

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les caractéristiques du cancer (20).....	10
Figure 2 : Schémas des réponses immunitaires (innée et adaptative) (37).....	17
Figure 3 : Cycle immunitaire antitumoral (37).....	18
Figure 4 : Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement (40).....	21
Figure 5 : flèche de l'immuno-oncologie (43).....	22
Figure 6 : Points de contrôle immunitaire(48).....	24
Figure 7 : Différentes co-stimulations des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (49).....	25
Figure 8 : Spectre des effets indésirables immunologiques des ICI (49).....	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Quelques répartitions de l'incidence mondiale des cancers selon le sexe,2020 (2) (8).....	6
Tableau 2 : Quelques exemples de biomarqueurs (9).....	7
Tableau 3 : Indications thérapeutiques du pembrolizumab en monothérapie (52).....	27
Tableau 4 : Indications thérapeutiques du pembrolizumab en association (52).....	28
Tableau 5 : Indications thérapeutiques de l'atezolizumab en monothérapie (54).....	29
Tableau 6 : Indications thérapeutiques de l'atezolizumab en association (54).....	30
Tableau 7 : Grade des effets indésirables évalués selon le système CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) (57).....	31
Tableau 8 : Principaux antécédents retrouvés chez nos patients	40
Tableau 9 : Les différents biomarqueurs selon le type de cancer.....	41
Tableau 10 : Répartition de la population selon le score du performance status	42
Tableau 11 : Nouvelles désignations des patients	44
Tableau 12 : Différents effets indésirables rencontrés.....	51
Tableau 13 : Résultats du test exact de Fisher/ Comparaison des ICI selon l'âge et la localisation du cancer	79
Tableau 14 : Résultats du test exact de Fisher/ Comparaison entre les patients ayant aucune toxicité et ceux ayant au moins une toxicité	79
Tableau 15 : Résultats du test exact de Fisher/ Comparaison entre les patients ayant une toxicité et ceux ayant au moins deux toxicités (Multitoxicité)	80

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition mondiale de l'incidence du cancer selon les types de cancers, 2020(2).	4
Graphique 2 : Répartition mondiale de la mortalité lié au cancer selon les types de cancers, 2020(2). 5	5
Graphique 3 : Répartition de la population selon l'âge.....	35
Graphique 4 : Répartition de la population selon le sexe.....	36
Graphique 5 : Répartition de la population selon l'âge et le sexe.....	36
Graphique 6 : Répartition de la population selon le type de cancer.....	37
Graphique 7 : Répartition du type de cancer selon le sexe	37
Graphique 8 : Répartition de la population selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase	38
Graphique 9 : Répartition de la population selon le foyer primitif et le type de métastases	38
Graphique 10 : Répartition de la population selon l'organisme de prise en charge	39
Graphique 11 : Répartition selon le nombre d'antécédents	39
Graphique 12 : Répartition des patients tabagiques selon le type de cancer.	41
Graphique 13 : Répartition des valeurs du biomarqueur PD-L1 dans le cancer du poumon.....	42
Graphique 14 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon la localisation du cancer.....	43
Graphique 15 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon la localisation du cancer.....	43
Graphique 16 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase Répartition des patients sous pembrolizumab selon la ligne thérapeutique	44
Graphique 17 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et la ligne thérapeutique	45
Graphique 18 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et le nombre de cures	46
Graphique 19 : Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase	47
Graphique 20 : Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et la ligne thérapeutique	48
Graphique 21 : Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et le nombre de cures	49
Graphique 22 : Répartition des patients ayant ou n'ayant pas de toxicité selon les inhibiteurs de checkpoint	50
Graphique 23 : Répartition des patients selon le type de toxicité.....	52
Graphique 24 : Répartition des patients ayant au moins une toxicité selon les inhibiteurs de checkpoint	53
Graphique 25 : Répartition des cas de toxicité sous pembrolizumab	54
Graphique 26 : Répartition de la toxicité sous atezolizumab.....	54
Graphique 27 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et le traitement reçu.....	55
Graphique 28 : Répartition de la toxicité selon la localisation du cancer primitif.....	56

Graphique 29 : Répartition de la toxicité de A1 selon le nombre de sites de métastase.....	56
Graphique 30 : Répartition de la toxicité de A2 selon le nombre de sites de métastase.....	57
Graphique 31 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon le nombre de sites de métastase.....	58
Graphique 32 : Répartition de la toxicité de B5 selon le nombre de sites de métastase.....	58
Graphique 33 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et la localisation du cancer..	59
Graphique 34 : Répartition des patients selon la toxicité et la ligne thérapeutique	60
Graphique 35 : Répartition de la toxicité de A1 selon la ligne thérapeutique	61
Graphique 36 : Répartition de la toxicité de A2 selon la ligne thérapeutique	61
Graphique 37 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon la ligne thérapeutique	62
Graphique 38 : Répartition de la toxicité de B5 selon la ligne thérapeutique.....	62
Graphique 39 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et la ligne thérapeutique	63
Graphique 40 : Répartition des patients selon la toxicité et le nombre de cycles.....	64
Graphique 41 : Répartition de la toxicité de A1 selon le nombre de cycles	65
Graphique 42 : Répartition de la toxicité de A2 selon le nombre de cycles	65
Graphique 43 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon le nombre de cycles	66
Graphique 44 : Répartition de la toxicité de B5 selon le nombre de cycles	66
Graphique 45 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et le nombre de cycles.....	67
Graphique 46 : Répartition des patients selon la toxicité et l'âge.....	68
Graphique 47 : Répartition de la toxicité de A1 selon l'âge.....	68
Graphique 48 : Répartition de la toxicité de A2 selon l'âge.....	69
Graphique 49 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon l'âge.....	69
Graphique 50 : Répartition de la toxicité de B5 selon l'âge	70
Graphique 51 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et l'âge.....	70
Graphique 52 : Répartition globale de la réponse au traitement.....	71
Graphique 53 : Répartition de la réponse selon la localisation du cancer	72
Graphique 54 : Répartition de la réponse selon la ligne thérapeutique.....	73
Graphique 55 : Répartition globale de la survie sans progression.....	74
Graphique 56 : Répartition de la survie sans progression selon la localisation du cancer.....	75
Graphique 57 : Répartition de la survie sans progression selon la ligne thérapeutique.....	76
Graphique 58 : Répartition de la survie globale.....	76
Graphique 59 : Répartition de la survie globale selon la localisation du cancer	77
Graphique 60 : Répartition de la survie globale selon la ligne thérapeutique	78



Introduction générale	1
I. Partie théorique	3
A. Le cancer	4
1. Définition et épidémiologie	4
1.1. Définition.....	4
1.2. Epidémiologie	4
1.2.1. Répartition.....	4
1.2.1.1. Dans le monde.....	4
1.2.1.2. Au Maroc.....	5
1.2.2. Facteurs de risque.....	6
1.2.2.1. Facteurs constitutionnels	6
1.2.2.2. Facteurs acquis	7
2. Carcinogénèse	9
2.1. Initiation	9
2.2. Promotion	9
2.3. Progression	9
2.4. Invasión	10
2.5. Dissémination	10
3. Diagnostic.....	11
3.1. Circonstances de survenue	11
3.1.1. Dépistage.....	11
3.1.2. Diagnostic précoce	11
3.1.3. Diagnostic tardif.....	11
3.2. Bilan paraclinique.....	11
3.2.1. Examen anatomo-pathologique.....	11
3.2.2. Bilan d'extension.....	11
3.3. Classification	12
3.3.1. La Classification Internationale des Maladies en Oncologie (CIM-0)	12
3.3.2. La classification TNM.....	12

4. Traitements	12
4.1. Traitements loco-régionaux.....	13
4.1.1. Chirurgie.....	13
4.1.2. Radiothérapie	13
4.1.3. Autres : Cryothérapie et Radiofréquence	13
4.2. Traitements systémiques	14
4.2.1. Chimiothérapie	14
4.2.2. Hormonothérapie.....	14
4.2.3. Thérapies Ciblées	14
4.2.4. Immunothérapie	14
B. La relation entre l'immunité et le cancer.....	15
1. Fonctionnement du Système Immunitaire.....	15
1.1. Réponse immunitaire innée	15
1.2. Réponse immunitaire adaptative	16
2. Système Immunitaire et cancer	17
2.1. Cycle immunitaire antitumoral.....	17
2.2. Mécanismes d'échappement.....	19
C. Immunothérapie anticancéreuse	22
1. Histoire	22
2. Classification	23
2.1. Immunothérapie non spécifique	23
2.2. Immunothérapie spécifique	23
2.2.1. Anticorps monoclonaux	23
2.2.2. Immunothérapie cellulaire.....	25
2.2.3. Virothérapie.....	25
2.2.4. Immunothérapie vaccinale	25
D. Inhibiteurs de checkpoint disponibles au Maroc	26
1. Pembrolizumab.....	26
1.1. Indications	26
2. Atezolizumab.....	28

2.1. Indications	29
3. Gestion des effets indésirables	30
II. Partie pratique	32
A. Matériels et méthodes	33
1. Type d'étude	33
2. Population de l'étude	33
2.1. Critères d'inclusion	33
2.2. Critères d'exclusion	33
3. Recueil des données	33
4. Analyse des données	34
B. Résultats	35
1. Caractéristiques de la population	35
1.1. Age	35
1.2. Sexe	36
1.3. Diagnostics retenus	37
1.4. Organismes de prise en charge	39
1.5. Antécédents des patients	39
1.6. Biomarqueurs	41
1.7. Score du performance status	42
2. Inhibiteurs de checkpoint reçus	43
2.1. Pembrolizumab	44
2.2. Atezolizumab	47
3. Objectif primaire : Toxicité des inhibiteurs de checkpoint	50
3.1. Selon l'inhibiteur de checkpoint reçu	52
3.2. Selon la localisation du cancer	55
3.3. Selon la ligne thérapeutique	59
3.4. Selon le nombre de cycles administrés	63
3.5. Selon l'âge	67
4. Objectif secondaire : Efficacité des inhibiteurs de checkpoint sur la population d'étude	71

4.1. Réponse aux inhibiteurs de checkpoint	71
4.1.1. Selon la localisation du cancer	72
4.1.2. Selon la ligne thérapeutique	73
4.2. Survie sans progression	74
4.2.1. Selon la localisation du cancer	74
4.2.2. Selon la ligne thérapeutique	75
4.3. Survie Globale	76
4.3.1. Selon la localisation du cancer	77
4.3.2. Selon la ligne thérapeutique	78
5. Analyse statistique exploratoire	79
C. Discussion	81
Conclusion	92
Résumés	94
Annexes	98
Bibliographie	102



Au regard des séquelles engendrées par le cancer au niveau humain, sociétal, moral et financier, certains se disent, à l'annonce d'un cancer prouvé histologiquement, qu'aucun traitement anticancéreux, qu'il soit loco-régional ou systémique, ne pourra stabiliser sa progression ou le régresser partiellement, voire complètement.

Penser ainsi, ce serait être en déphasage avec l'impact de ces traitements, en général, sur la réponse et la survie (sans progression et globale) ; de l'immunothérapie, particulièrement, qui via les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) a radicalement changé le paysage thérapeutique en oncologie.

Bien que les ICI aient prouvé à suffisance leur efficacité dans l'optimisation de la prise en charge des cancers, ils sont capables d'induire des toxicités immunologiques, fréquentes ou rares, réversibles ou irréversibles, touchant tous les organes.

Face à la croissance de leur domaine d'indications, l'incidence de ces effets indésirables devient accrue ; avec des degrés de sévérité pouvant, selon les cas, entraver la poursuite du traitement, faire recourir à des traitements correcteurs ou impacter le pronostic vital du patient.

Disponibles sur le marché marocain depuis 2017, les ICI, notamment le Pembrolizumab et l'Atézolizumab, ont été prescrits à des patients suivis à l'Institut National d'Oncologie (INO) pour des cancers histologiquement confirmés à partir de 2018. A l'instar de tout ce qui précède, des questions relatives à la tolérance des toxicités immunologiques taraudent notre esprit.

A ce jour, aucune publication résultant d'une réalité marocaine n'est indexée au profil de cette tolérance. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui a pour but d'étudier le profil de tolérance des patients sous ICI à l'INO de Rabat puis accessoirement, d'étudier l'efficacité de ces traitements sur cette population.

Il sera question, tout au long du corps de notre thèse, dans un premier temps, de présenter progressivement l'immunothérapie et les ICI disponibles au Maroc ; et dans un deuxième temps, de présenter amplement notre étude pratique.



I. Partie théorique

A. Le cancer

1. Définition et épidémiologie

1.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer désigne, d'une part, un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme ; et, d'autre part, la résultante de la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes (1).

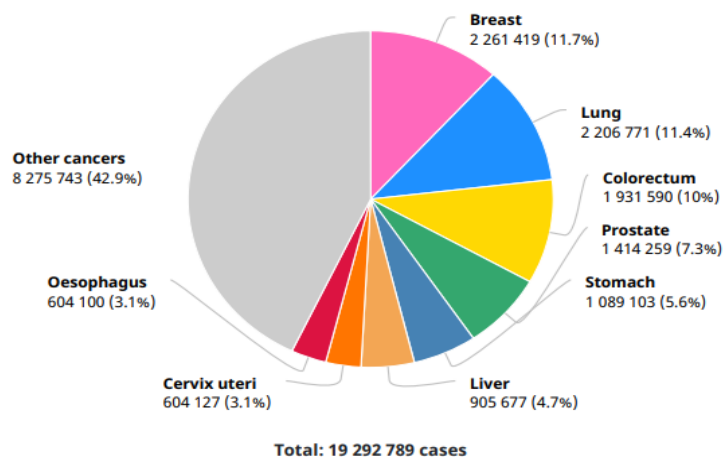
1.2. Epidémiologie

1.2.1. Répartition

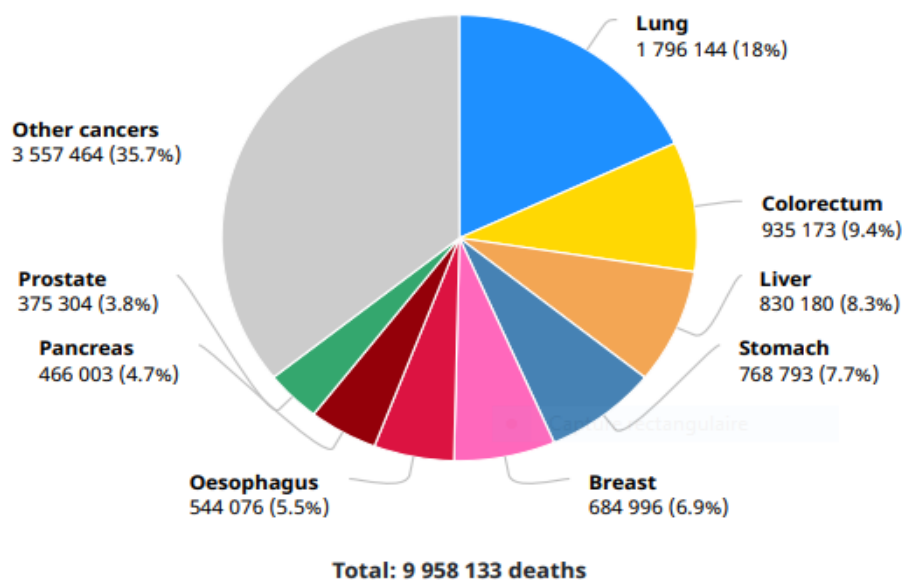
1.2.1.1. Dans le monde

Actuellement, le cancer est considéré comme un des problèmes majeurs de santé publique et une préoccupation croissante à l'échelon mondial. En effet, selon les dernières estimations publiées par International Agency for Research on Cancer (IARC) de l'OMS, 19,29 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde en 2020 (dont 5,7% pour l'Afrique) et 9,96 millions de personnes sont décédées d'un cancer (dont 7,1% pour l'Afrique) (2).

Ces chiffres renvoient aux proportions de trente-huit (38) types de cancer dont leurs répartitions sont mentionnées ci-dessous :



Graphique 1 : Répartition mondiale de l'incidence du cancer selon les types de cancers, 2020(2).



Graphique 2 : Répartition mondiale de la mortalité liée au cancer selon les types de cancers, 2020(2).

1.2.1.2. Au Maroc

Au Maroc, en 2020, environ 0,06 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués et 0,04 millions de personnes sont décédées d'un cancer. Toutefois, la probabilité de développer un cancer, avant 75 ans, était de 27,1% tandis que la probabilité d'en mourir était de 22,3% (3).

Pour lutter précocement et efficacement contre ce fléau, le Maroc a créé des dispositifs de surveillance continue et exhaustive des données nominatives sur les nouveaux cas résidant au sein de la zone couverte :

- Le registre de la région de Rabat ayant débuté le 1er octobre 1990, dont le plus récent est celui de 2009-2012 (4) (5).
- Le registre du Grand Casablanca ayant débuté le 1^{er} janvier 2004 (le plus grand de l'Afrique du Nord en terme de population observée), dont le plus récent est celui de 2008-2012 (5) (6).

1.2.2. Facteurs de risque

L'origine de cette multiplication incontrôlée n'est pas univoque, mais multifactorielle (7).

1.2.2.1. Facteurs constitutionnels

Il s'agit des éléments contre lesquels nous ne pouvons pas nous prémunir.

- L'âge :

Le risque de survenue s'accroît au fil des années. Bien qu'il soit vrai que les cancers apparaissent à tout âge, ils demeurent fréquents à partir de la soixantaine (7).

- Le sexe :

Les hommes sont plus disposés à en développer par rapport aux femmes. Toutefois, l'incidence de certains cancers dépend du type de cancer ; en voici des exemples :

Tableau 1 : Quelques répartitions de l'incidence mondiale des cancers selon le sexe, 2020 (2) (8).

Incidence dans le monde						
	Tous les cancers confondus	Cancer du Poumon	Cancer de la Thyroïde	Cancer de la Prostate	Cancer du Sein	Cancer du Col de l'utérus
Hommes	10 065 305	1 435 943	137 287	1 414 259	0	0
Femmes	9 227 484	770 828	448 915	0	2 261 419	604 100

- La prédisposition génétique

En oncologie, c'est l'existence de gènes anormaux qui favoriseraient le risque de développer un cancer par rapport au risque moyen de la population normale.

Ces gènes résultent des altérations subies, localement (mutation, délétion, insertion et réarrangement) ou d'un remaniement chromosomique (perte, duplication et translocation). Ils peuvent être présents dès la naissance ou acquis au cours de la vie (7).

Il en existe un grand nombre, mais nous ne présenterons que quelques-uns dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Quelques exemples de biomarqueurs (9)

	Rôles	Types d'altération	Quelques exemples de cancer
Gene TP53	Activation des gènes inducteurs de l'apoptose	Mutation	Cancer de l'endomètre, de la vessie et de la peau
Gene EGFR	Activation de l'expression des gènes de prolifération cellulaire	Mutation	Cancer du poumon
Gene ALK	Activation de la protéine tyrosine kinase du récepteur membranaire	Translocation ou Réarrangement	Cancer du cerveau, des testicules, de l'intestin grêle et du poumon
Gene ROS 1		Translocation ou Réarrangement	Cancer du poumon
Protéine PD-L1	Point de contrôle permettant au SI de détecter le soi du non-soi	Mutation Amplification	Cancer du poumon et de la vessie
BRAF V600	Implication dans la voie RAS/MPAK pour l'accroissement cellulaire et division	Mutation	Mélanome, Cancer colorectal
MSI-H	Réparation de l'ADN à l'intérieur des cellules	Mutation	Cancer colorectal
HER 2	Contrôle de la croissance des cellules présentes a la surface	Mutation Amplification	Cancer du poumon

1.2.2.2. Facteurs acquis

- Liés à l'environnement

-**Les polluants d'origine physique et chimique** tels que l'amiante (cancer de la plèvre et du poumon), les amines aromatiques (cancer de la vessie) et le rayonnement ionisant (cancer cutané) (10).

-**Les agents infectieux** notamment le virus HPV 16-18 (cancer du col utérin, du vagin, des amygdales, etc.), la bactérie *Helicobacter pylori* (cancer de l'estomac, lymphome gastrique) et le parasite *Schistosoma haematobium* (cancer de vessie épidermoïde et urothélial) (10).

- Liés au comportement

-**Le tabac** est le principal cancérogène dans le monde et était responsable d'environ 6 millions de décès en 2020. Son potentiel cancérigène dépend de la durée d'exposition, la consommation moyenne (en paquets/années) et l'association avec l'alcool (11).

C'est le premier facteur de risque de cancer du poumon (RRx10 à 15 pour un fumeur) et de cancer de la vessie. Il est également responsable d'autres cancers (ORL, œsophage, estomac, côlon, foie, pancréas, col de l'utérus, etc.) (11).

Par ailleurs, le tabagisme passif est aussi cancérigène, mais moins que pour l'actif (RRx1,2 pour les cancers bronchiques) (11).

-**L'exposition excessive aux ultraviolets du soleil** (UV naturels) **ou de cabines de bronzage** (UV artificiels) favorise, de façon cumulée, la survenue de 80% des cancers de la peau (12).

-**Certaines habitudes alimentaires** telles que l'excès de viande et de charcuterie (cancer colorectal) et, l'excès de sel et d'aliments salés (cancer de l'estomac) (7).

-**L'absence d'activité physique** associée à une augmentation de la sédentarité (cancer de l'endomètre, du côlon et du poumon). Indirectement, ces habitudes peuvent engendrer le surpoids, voire l'obésité (cancer du sein et du côlon) (13).

- Liés à l'histoire de l'individu

- **Les pilules combinées** favoriseraient une légère hausse de la survenue de cancers du sein, du col de l'utérus et du foie (14).

-**Les maladies inflammatoires et auto-immunes**, surtout celles qui sont chroniques favorisent un déficit immunitaire (lymphome) (7).

-**Quelques traitements** : la chimiothérapie (cyclophosphamide=cancer de la vessie) ou les immunosuppresseurs (lymphomes, cancers solides).

2. Carcinogenèse

La carcinogenèse, ou la cancérogenèse, désigne l'ensemble des événements qui permettent la transformation du tissu physiologique en tissu cancéreux. Cette conversion chronophage et anarchique des cellules anormales est basée sur une succession de modifications génétiques. Elle se déroule en cinq (05) étapes (15) (16) (17) (18) (19).

2.1. Initiation

L'exposition d'une cellule saine aux facteurs de risque occasionne une mutation ponctuelle de l'ADN, au niveau des gènes impliqués dans la croissance ou la différenciation. Donc, elle entretient un déséquilibre entre les proto-oncogènes (activation) et les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur (inactivation) qui, respectivement, stimulent et inhibent la division cellulaire. La cellule est dite immortelle.

A chaque point de contrôle, une correction ou une apoptose peut être déclenchée pour restaurer ces événements. En cas de défaillance, il y a un état pré-cancéreux avec accumulation de mutations irréversibles, conduisant à une prolifération clonale.

2.2. Promotion

L'expression d'une lésion génétique des cellules initiées est favorisée par des agents promoteurs (cytokines, facteurs de croissance, etc.) ; d'où l'expansion d'un clone d'une cellule anormale : la sélection clonale.

Ce clone va acquérir des caractéristiques favorables à la cancérogenèse : croissance exagérée, échappement à l'apoptose, néo-angiogenèse, prolifération illimitée, envahissement et altération des capacités de réparation de l'ADN.

2.3. Progression

Cette instabilité génétique va entretenir une accumulation de clones tumoraux et l'apparition de lésions pré-cancéreuses chez une population polyclonale. A ce niveau, on observe une augmentation rapide et inconstante du caractère malin des cellules dysplasiques transformées en cellules cancéreuses.

2.4. Invasion

La multiplication tumorale aboutit au développement local d'une tumeur. Cette invasion peut respecter (carcinome in situ) ou franchir (carcinome infiltrant) la membrane basale ; elle peut aussi se développer au sein d'un organe précis puis, s'étendre au niveau des organes avoisinants (envahissement local).

2.5. Dissémination

Invasives, les cellules tumorales se détachent de leur foyer primitif, migrent, s'infiltrent et se multiplient dans les tissus avoisinants pour former des métastases. Leur fréquence, leur délai d'apparition et leur voie de dissémination varient.

Les voies de dissémination métastasiqne sont la voie lymphatique, la voie sanguine et les cavités naturelles (pleurale, péritonéale, les espaces méningés, les voies urinaires ou une cavité articulaire).

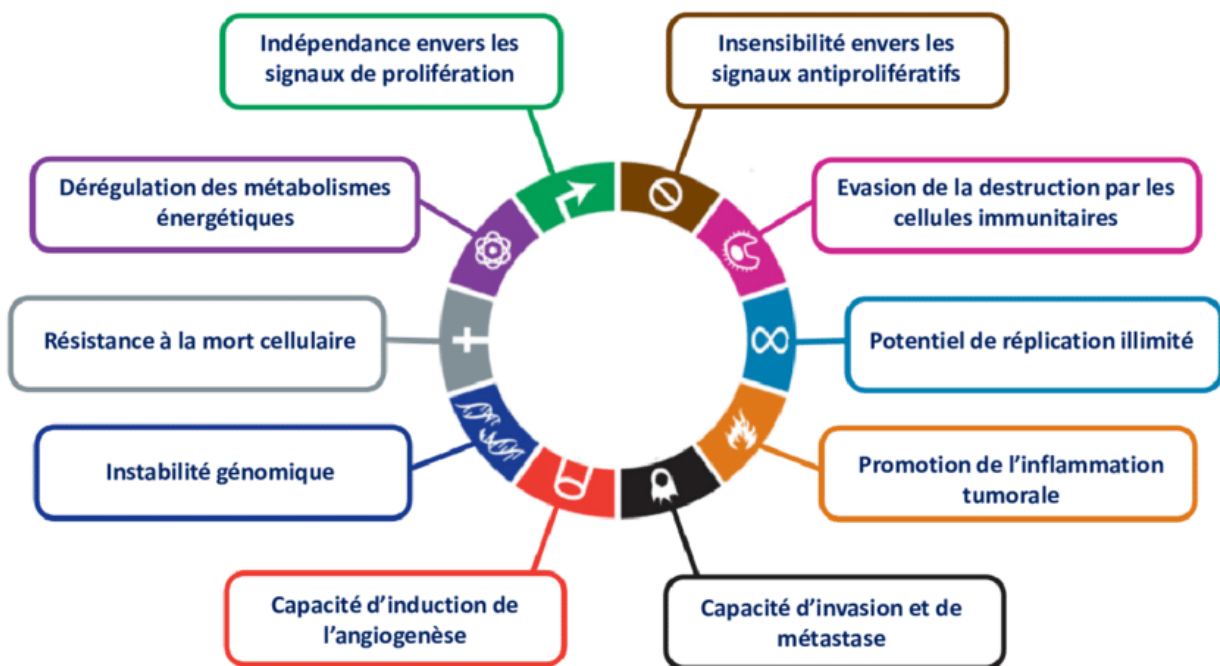


Figure 1 : Les caractéristiques du cancer (20).

3. Diagnostic

3.1. Circonstances de survenue

3.1.1. Dépistage

Le dépistage permet de détecter chez une personne des indices de foyers ou de lésions précancéreuses avant que ces derniers ne se développent cliniquement ; et de réaliser par la suite des examens complémentaires dans le but d'infirmer ou confirmer le diagnostic (le cancer du col de l'utérus et du sein) (21).

3.1.2. Diagnostic précoce

Le diagnostic précoce permet de constater des signes précurseurs et symptômes du cancer à un stade de curabilité afin de donner un traitement moins agressif, plus efficace et au temps opportun (21).

3.1.3. Diagnostic tardif

Contrairement au stade précédent, la découverte de l'état se fait à un stade avancé de la pathologie cancéreuse, lors d'une consultation ordinaire ou d'un malaise extrême.

3.2. Bilan paraclinique

3.2.1. Examen anatomo-pathologique

L'examen anatomo-pathologique permet d'étudier les tissus ou les cellules prélevés (par biopsie, frottis, etc.) sur un patient pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie cancéreuse (22).

3.2.2. Bilan d'extension

Le bilan d'extension permet de préciser l'état d'avancement de la pathologie cancéreuse grâce aux examens diagnostiques cliniques et complémentaires (23).

L'examen anatomo-pathologique et le bilan d'extension permettront de :

- Confirmer le caractère bénin ou malin
- Préciser le type, le grade histologique (différenciation) et le stade (degré de dissémination ou d'extension),

- Evaluer le pronostic (la survie du patient qui dépend de l'évolution habituelle de son état actuel et de ses antécédents),
- Déterminer le traitement qui sied (23).

3.3. Classification

Il existe une diversité de cancers pouvant être classés selon les modèles suivants :

3.3.1. La Classification Internationale des Maladies en Oncologie (CIM-0)

C'est une classification bi-axiale qui comporte 10 caractères alphanumériques :

- Quatre (04) pour le code topographique désignant la localisation de la tumeur, quel que soit son type d'évolution.
- Six (06) pour le code morphologique désignant l'enregistrement du type de cellules cancéreuses et leur activité biologique (24).

3.3.2. La classification TNM

Fréquemment utilisé en oncologie, c'est un système de classification des tumeurs de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) décrivant les cancers solides en désignant :

- T pour la taille de la tumeur et l'envahissement local (T0-T4)
- N pour le nombre, la taille et l'extension locale des nodules (N0-N3)
- M pour l'absence ou la présence des métastases (M0-M1)

De cette classification découle le stade pronostique mettant en évidence le degré de dissémination, du stade de carcinome in situ (Stade 0) au stade métastatique (Stade 4) (23).

4. Traitements

Les traitements anticancéreux, loco-régionaux ou systémiques, utilisés seuls ou associés entre eux, permettent de :

- ralentir la propagation de la tumeur et des métastases, ou de les réduire,
- diminuer les récurrences et
- prévenir et traiter les symptômes et, les complications.

Ce sont des traitements ayant de nombreux effets indésirables.

4.1. Traitements loco-régionaux

4.1.1. Chirurgie

En oncologie, la chirurgie permet l'ablation de la tumeur par des techniques diverses telles que la chirurgie conventionnelle, « mini-invasion », au laser, radiochirurgie stéréostatique et assisté par ordinateur (25).

Les effets indésirables survenant après ce traitement sont partiellement liés au type de chirurgie, à la zone opérée et à l'état de santé du patient ; en voici quelques-uns : la douleur, la rétention urinaire, la thrombose veineuse, l'hémorragie, le lymphœdème, la lésion d'un nerf, les infections et les troubles digestifs (nausée, vomissements et constipation) (26).

4.1.2. Radiothérapie

Elle consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules anormales par blocage de leur capacité à se multiplier, tout en préservant les tissus sains et organes avoisinants (27).

En pratique, il arrive qu'il y ait une atteinte des cellules normales qui, contrairement, aux cancéreuses, sont capables de se régénérer ; d'où la source d'effets indésirables, généraux ou spécifiques à un organe, à apparition rapide ou tardive. Nous pouvons en citer quelques-uns : la fatigue et les réactions inflammatoires (en général), érythème cutané (peau), céphalée et alopecie (tête), perte de la souplesse de la peau (tardif) (28).

4.1.3. Autres : Cryothérapie et Radiofréquence

La cryothérapie consiste à détruire les cellules cancéreuses par un froid intense, tandis que la radiofréquence le fait par la chaleur (29) (30).

Les effets indésirables survenant après ces traitements correspondent à ceux sus-mentionnés (28).

4.2. Traitements systémiques

4.2.1. Chimiothérapie

Elle consiste à administrer des médicaments qui tuent ou limitent la croissance des cellules cancéreuses, détectées ou non à l'imagerie, en détruisant leur matériel génétique lors de leur évolution anarchique et rapide (31).

Elle s'accompagne davantage de risques et d'effets indésirables, car elle détruit aussi les cellules saines à division cellulaire rapide ; notamment, celles du tube digestif, de la reproduction, à l'origine des cheveux et poils et de la moelle osseuse. Ainsi, on peut en lister quelques-uns : la fatigue, l'alopécie, les aphtes, les troubles hématologiques (baisse des leucocytes et des globules rouges) et digestifs (nausée, vomissement, diarrhée et constipation), etc. (32).

4.2.2. Hormonothérapie

Elle consiste à empêcher l'action des hormones stimulatrices de la croissance des cellules anormales. Elle s'emploie dans les cancers dits hormono-dépendants (cancer du sein, de l'endomètre et de la prostate) (33).

Cette privation hormonale, bien que très utile, peut induire des effets indésirables variables qui affectent la qualité de la vie des patients ; en voici quelques-uns : l'ostéoporose (tous sauf les anti-œstrogènes), la prise de poids, la dyslipidémie et troubles sexuels (34).

4.2.3. Thérapies Ciblées

Elle consiste à utiliser, sur le plan thérapeutique, le matériel génétique (peptide, anticorps, protéine recombinante) pour bloquer la propagation de la tumeur (35).

Ce traitement de précision induit aussi des effets indésirables qui, contrairement aux précédents traitements, sont moins marqués. Les plus courants observés sont la fatigue, les toxicités cutanées (acné et sècheresse cutanée), hématologiques (anémie et neutropénie), cardiaques (insuffisance cardiaque) et digestives (nausées, vomissements, diarrhées) (36).

4.2.4. Immunothérapie

Nous développerons, au mieux, ce traitement dans les volets suivants.

B. La relation entre l'immunité et le cancer

L'immunité est la capacité qu'à l'organisme d'user du soi pour se protéger et se défendre du non soi ; dans notre cas, il s'agit des cellules cancéreuses. Cette résultante de la prolifération anarchique de certaines cellules normales (soi) devenues anormales (non soi) échappe à ladite capacité de l'organisme.

1. Fonctionnement du Système Immunitaire

Le système immunitaire (SI) est l'ensemble des éléments qui interagissent pour provoquer une réponse immunitaire (RI), innée ou adaptative. Parmi ces éléments, nous avons :

- Les organes primaires (la moelle osseuse et le thymus) et secondaires (les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses),
- Les cellules de l'immunité innée (les macrophages, les cellules dendritiques, les polynucléaires, les mastocytes, les lymphocytes NK) et de l'immunité adaptative (les lymphocytes B et T),
- Les molécules telles que les récepteurs (PRR, BCR et TCR), les molécules de HLA de classe I et II, les immunoglobulines, le complément et les cytokines.

1.1. Réponse immunitaire innée

L'immunité innée ou non spécifique est un ensemble de moyens de défense activés immédiatement après l'invasion par un agent pathogène. Autrement dit, c'est la première ligne de défense de notre organisme qui, en l'absence d'immunisation préalable, entraîne une réponse maximale d'emblée ; elle s'active dès la naissance et ne dépend pas de l'antigène.

Durant cette RI, les barrières anatomiques notamment la peau et les muqueuses bloquent la majorité des pathogènes.

Toutefois, elles ne sont pas les seules composantes de cette réponse. Il y a aussi les molécules solubles (système du complément et les cytokines), les récepteurs membranaires et les cellules de l'immunité innée qui interviennent aux trois (03) étapes de ladite réponse :

- La reconnaissance des pathogènes,
- La phagocytose,

- Le déclenchement de la réaction inflammatoire.

Pour ce qui concerne l'apparition des tumeurs, l'immunité naturelle joue un rôle de sentinelle (18) (37) (38) (39).

1.2.Réponse immunitaire adaptative

L'immunité adaptative et spécifique est un ensemble de moyens de défense qui se mettent en place, progressivement, après la première invasion par un agent pathogène. En d'autres termes, c'est la deuxième ligne de défense de notre organisme qui s'acquière après que les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes, aient déjà rencontré l'agent pathogène à anéantir et soient instruits pour l'éjecter ; elle permet une réponse spécifique contre l'antigène, protéine issue de l'agent pathogène.

Ce sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui instruisent les lymphocytes, au niveau des ganglions lymphatiques, à devenir immunocompétents : c'est la sélection clonale. Au cours d'un nouveau contact, les lymphocytes vont s'activer et se proliférer : c'est l'amplification clonale.

Cette réponse s'appuie, d'une part, sur la médiation humorale : les lymphocytes B produisent des anticorps spécifiques à l'agent pathogène. Et d'autre part, sur la médiation cellulaire : les lymphocytes T CD4 produisent aussi les anticorps tandis que, les lymphocytes T CD8 reconnaissent et détruisent les cellules infectées par l'agent pathogène ou les cellules atteintes par le cancer, grâce à la libération des cytotoxines.

Toutefois, il y a des lymphocytes mémoires stockés dans les organes secondaires qui reconnaissent et neutralisent plus efficacement et rapidement les antigènes, lors d'un autre contact ; ils sont très sensibles et très réactifs (18) (37) (38) (39).

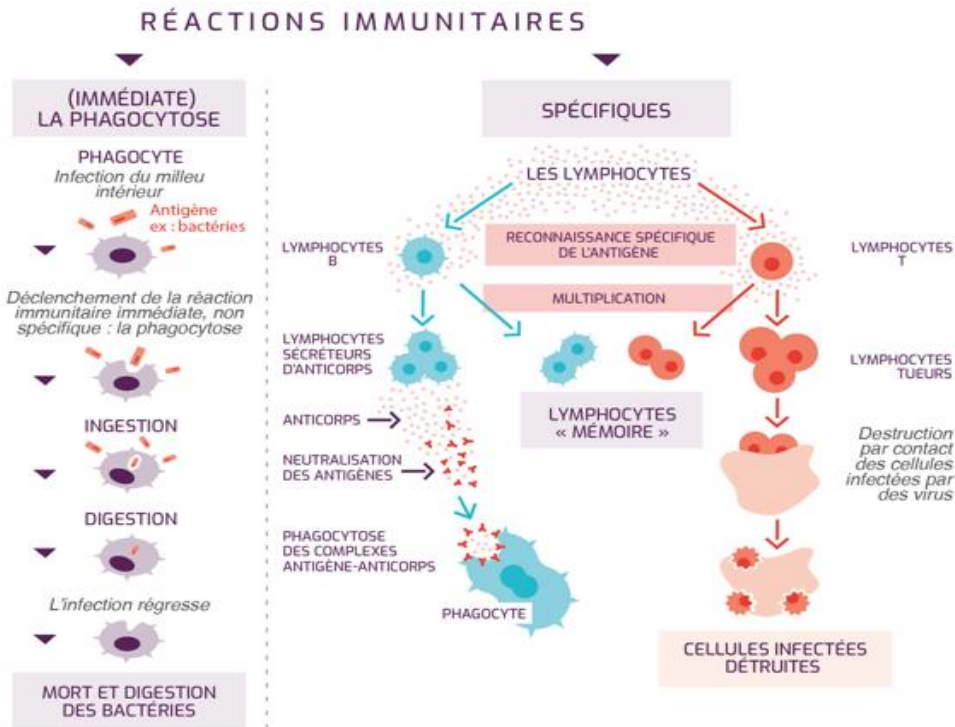


Figure 2 : Schémas des réponses immunitaires (innée et adaptative) (37).

2. Système Immunitaire et cancer

De ce qui précède, nous saisissons que le SI joue en 1^{ère} ligne le rôle de sentinelle, c'est-à-dire qu'il protège l'organisme des éléments étrangers et favorise la résolution rapide des mécanismes d'inflammation permettant l'oncogénèse. Aussi, il permet la reconnaissance puis, la destruction des cellules atteintes par le cancer, en 2^{ème} ligne.

Dans ce qui suit, nous expliciterons d'abord cela grâce au cycle immunitaire antitumoral. Ensuite, nous verrons que, face à un dysfonctionnement dudit cycle, la prolifération des tumeurs peut se poursuivre loin de toute atteinte.

2.1. Cycle immunitaire antitumoral

Face à une cellule cancéreuse, le système immunitaire réagit efficacement en diverses étapes correctement réalisées ; nous pouvons les résumer en 7 étapes, grâce au cycle immunitaire antitumoral. Ainsi, il suffit qu'au moins une de ces étapes soit déficiente, pour que le cycle s'interrompe et que le cancer progresse (18) (37).

Le cycle immunitaire antitumoral débute par la mort d'une cellule cancéreuse qui engendre la libération, dans l'environnement de la tumeur, de ses antigènes tumoraux.

Ces antigènes sont présentés par les CPA aux lymphocytes T qui vont les reconnaître et s'activer à l'intérieur des ganglions lymphatiques. Cette reconnaissance est rendue possible grâce aux points de contrôle (checkpoint) immunitaire.

Les lymphocytes T activés vont migrer, via les vaisseaux sanguins, vers les extrémités de la tumeur puis s'infiltrer. Dès que les lymphocytes T sont dans la tumeur, ils vont se fixer aux cellules cancéreuses. Ce qui aura pour conséquence de favoriser la survenue de la réponse immunitaire notamment la destruction de la cellule cancéreuse par lyse de sa membrane.

Lorsque cette cellule meurt, elle libère de nouveaux antigènes tumoraux qui vont encore activer les lymphocytes : le cycle recommence. Chaque cycle exécuté consolide la réponse immunitaire, donc l'immunité (18) (37).

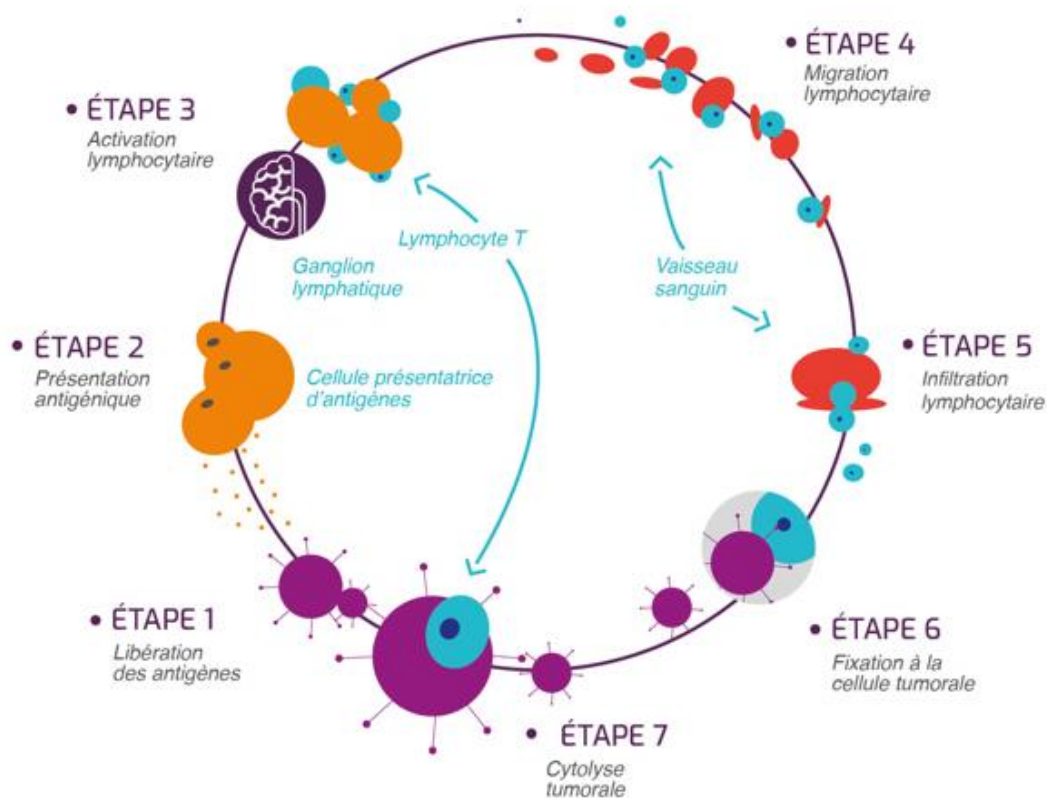


Figure 3 : Cycle immunitaire antitumoral (37).

2.2. Mécanismes d'échappement

Le cycle immunitaire antitumoral, lorsqu'il est correctement opéré, permet de prévenir l'oncogenèse. Toutefois, en dépit de ce phénomène de surveillance immunitaire, certaines cellules tumorales peuvent se proliférer.

Pour y remédier, la théorie d'immuno-surveillance antitumorale a été consolidée par la théorie d'immuno-édition ou théorie des « 3E ». C'est un concept qui met en évidence le rapport entre les cellules transformées et le SI. En effet, c'est lors des expériences de Schreiber et al., qu'il a été démontré, d'une part, le développement spontané des cancers chez des souris immuno-déficientes et, d'autre part, que ce développement chez des souris plutôt immuno-compétentes donnaient lieu à des mécanismes d'échappement au système immunitaire. Elle se déroule en 3 étapes : élimination, équilibre et échappement (40) (41).

- La phase d'élimination est marquée par la destruction de cellules tumorales dans l'organisme par les cellules immuno-compétentes ; comme cela a été souligné dans la théorie d'immuno-surveillance (40).

- Au cours de la phase d'équilibre, les cellules tumorales sont en dormance et cliniquement indécélables. Cet état d'équilibre dynamique est favorisé par l'immunité qui maintient les lésions primaires cancéreuses. C'est l'étape la plus longue de l'immuno-édition ; elle explique l'hypothèse de la longueur de la latence entre le début de la transformation des cellules jusqu'à l'échappement puis, l'expression de la malignité de la maladie (40).

- Enfin, la phase d'échappement qui survient quand les cellules transformées échappent à l'immuno-surveillance soit par immuno-sélection (le choix des variants cellulaires tumoraux non immunogènes), soit par l'immuno-subversion (le développement de mécanismes de délétion de la réaction immunitaire provoquant une tolérance de l'immunité par rapport à la tumeur) (40).

Les voies d'échappement par immuno-sélection favorisent la perte des molécules nécessaires à la reconnaissance des cellules tumorales par le SI ; nous pouvons citer (40):

- la perte de TAP1 ou des molécules du CMH de classe 1 par les cellules tumorales ; ce qui bloque leur élimination et favorise la progression tumorale ;

- la perte des antigènes tumoraux devenus indétectables par les cellules T CD8+ spécifiques de l'antigène ; ceci est favorisé par l'instabilité génomique au niveau des cellules tumorales,
- la perte de ligands activateurs des cellules NK ; ce qui favorise l'invisibilité des tumeurs pour les cellules de la RI innée.

En revanche, les voies d'échappement par immuno-subversion favorisent la modification de la RI en elle-même et l'induction des cellules immuno-suppressives qui bloquent les cellules effectrices ; parmi lesquels : (40).

- le blocage de la maturation des cellules dendritiques par des cytokines inhibitrices ou la perturbation de leur migration vers les ganglions lymphatiques par des dérivés lipidiques ; ce qui les rend incapables de provoquer une réaction immunitaire antitumorale,

- l'expansion des lymphocytes T régulateurs (une population des lymphocytes T CD4) au niveau du site tumoral avec une forte production des molécules inhibitrices telles que le TGF β ou les chimiokines ; ce qui engendre la suppression de l'immunité antitumorale à ce niveau,

- la forte production de l'IL-17 par les lymphocytes TH17 (une population des lymphocytes T CD4) au niveau du site tumoral ; ce qui induit la production de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), donc l'angiogénèse,

- la production de TGF β , d'IL-10 et de PGE2 ainsi que la sécrétion du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) par les macrophages ; ce qui favorise respectivement, l'inhibition de l'immunité antitumorale et la néoangiogénèse ; et

- la stimulation des cellules myéloïdes suppressives par des facteurs solubles et des microvésicules tumorales, au cours de la prolifération tumorale ; ce qui engendre l'inhibition la réaction immunitaire des lymphocytes T CD4 et CD8.

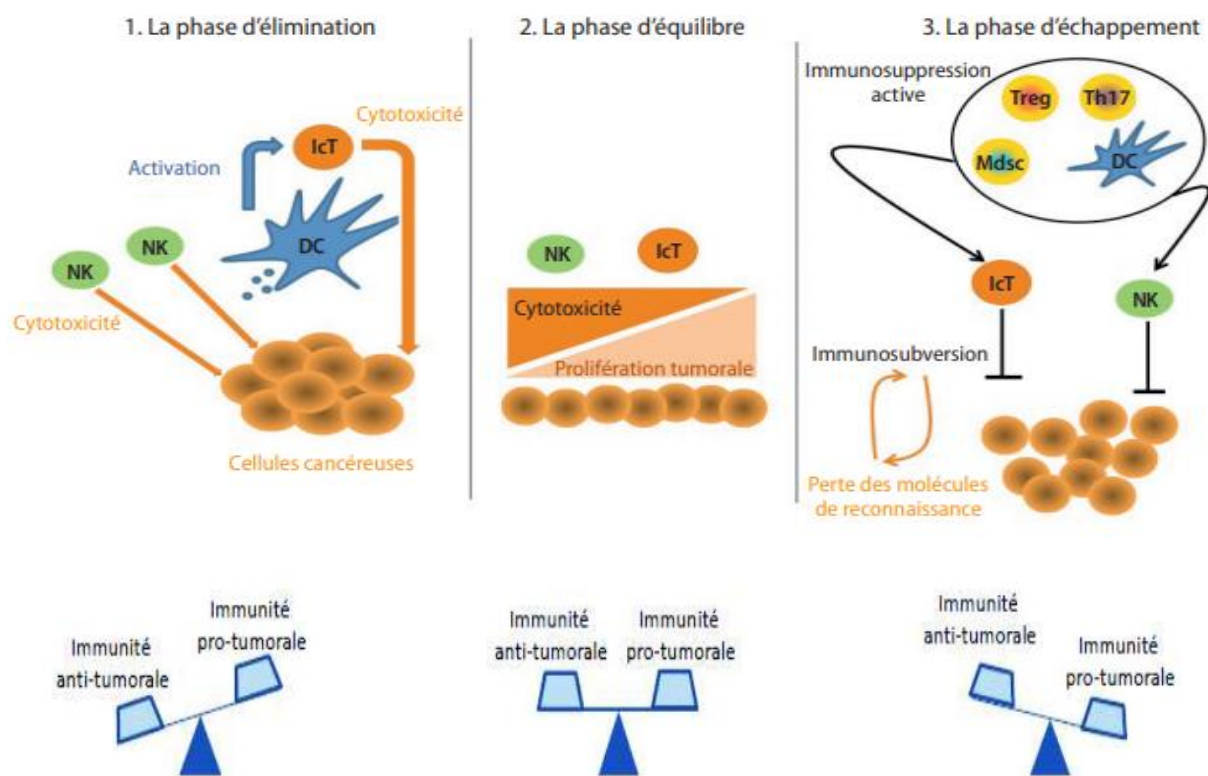


Figure 4 : Théorie de l'immunosurveillance et de l'échappement (40).

C. Immunothérapie anticancéreuse

Face à ce qui précède, nous saisissons que le développement d'un cancer est fortement associé à une réaction insuffisante de l'immunité car, les cellules tumorales utilisent, à leur dessein, les voies physiologiques d'inhibition de cette immunité, les points de contrôle immunitaire. C'est, d'ailleurs, l'une des cibles de l'immunothérapie anticancéreuse qui, en général, réveille le système immunitaire ; il rétablit une immunité antitumorale efficace.

1. Histoire

L'immunothérapie, née à l'aube du XXème siècle, est, dans les thérapies du cancer, une révolution récente mais qui découle d'un ancien concept : la théorie d'immuno-surveillance. En effet, c'est grâce à des injections intratumorales de bactéries, en 1957, par W.B. Coley, que l'articulation entre les observations cliniques et les procédures expérimentales a mis en évidence ladite thérapie (42).

Bien qu'elle ait stimulé de vifs espoirs et engouements, l'immunothérapie a connu, durant ce siècle, une certaine désillusion remettant en cause son efficacité et même l'existence d'une immunité antitumorale.

Mais, depuis plus d'une quinzaine d'années, un revers de médaille s'est opéré, en 2004, avec les observations expérimentales faites par R.D. Schreiber.

Les diverses avancées, en matière de savoirs et de technologies, ont favorisé son rendement et son extension jusqu'à nos jours ; révolution récente, elle est considérée comme la 4ème et le plus important pilier des thérapies du cancer (41).

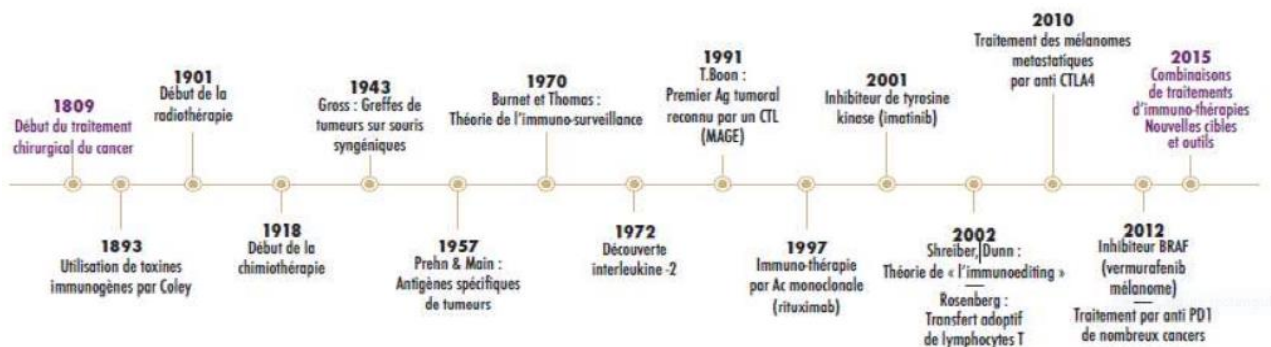


Figure 5 : flèche de l'immuno-oncologie (43)

Parmi ces avancées, nous pouvons citer l'impact de l'immunothérapie à base d'interleukine 21 (IL-21) et d'interféron alpha (IFN α) qui améliore la maturation des cellules NK dans le contrôle du VIH après un arrêt des antirétroviraux. En effet, ce nouveau pas dans la stratégie de rémission du VIH a été mis en évidence lors des expériences faites par des chercheurs du Yerkes National Primate Research Center et de l'Institut Pasteur de Georgie en mai 2021. Dans lesquelles, elles ont permis de réduire la quantité de virus de l'immunodéficience simienne (SIV), prototype animal de l'infection VIH (44).

2. Classification

2.1. Immunothérapie non spécifique

Elle **stimule l'activité générale du SI**, sans cibler spécialement la tumeur, par action locale ou systémique.

Localement, le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) qui, initialement, est contre la tuberculose, peut être administré dans certains cancers de la vessie (tumeurs non infiltrantes et métastatiques) en traitement adjuvant, après résection endoscopique. Le vaccin permettra de stimuler l'immunité et de limiter les rechutes.

Toutefois, sur le plan systémique, des cytokines notamment l'interféron alpha 2b et l'interleukine 2 recombinante, peuvent être administrées, respectivement, dans certains cas de leucémie et de myélome ainsi que dans des mélanomes, et, dans le cancer du rein avancé. (45)

2.2. Immunothérapie spécifique

Utilisée depuis les années 1990, elle cible spécifiquement la tumeur, par une action passive (anticorps monoclonaux, immunothérapie cellulaire et virothérapie) ou active (immunothérapie vaccinale).

2.2.1. Anticorps monoclonaux

Plus haut, nous avons mentionné que le SI produit des Ac ou immunoglobulines (Ig) pour la lutte contre le non soi, notamment les infections et les cancers.

Les Ac monoclonaux sont un type particulier de protéines immunitaires (Ig G) produites en laboratoire pour viser un seul Ag identifié sur les cellules tumorales, en vue de déclencher

une RI et de réduire la tumeur de façon spécifique. De par leur composition (murin, chimérique, humanisé et totalement humain), ils peuvent être utilisés en thérapie ciblée ou en immunothérapie.(46)

En immunothérapie, ils sont capables d'activer et de réactiver l'immunité antitumorale des LT en ciblant, au niveau des points de contrôle (checkpoint) immunitaire, les co-sigaux inhibiteurs entre les cellules tumorales ou les CPA et les LT. (45) (47)

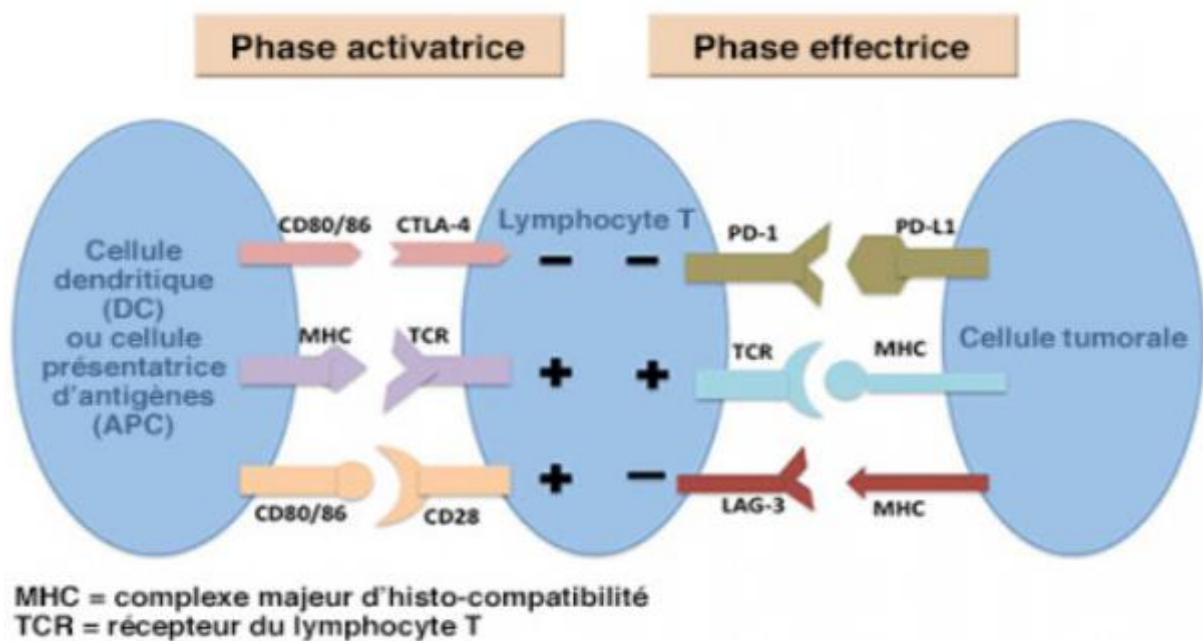


Figure 6 : Points de contrôle immunitaire(48).

Ces inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) sont :

- Anti CTLA-4 (Antigène 4 associé aux LT cytotoxiques),
- Anti PD-1 (Protéine de mort cellulaire programmée) et
- Anti PD-L1 (Ligand de la protéine de mort cellulaire programmée).

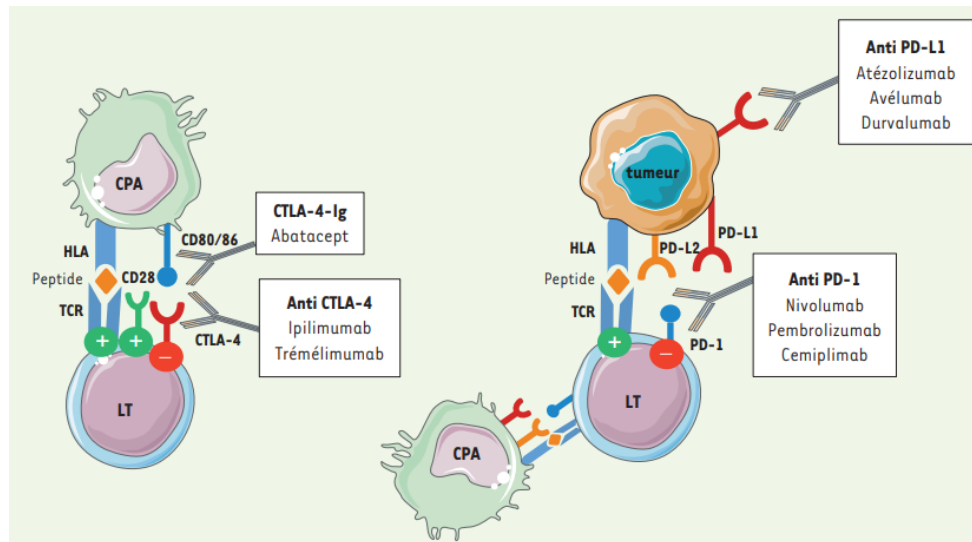


Figure 7 : Différentes co-stimulations des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (49).

2.2.2. Immunothérapie cellulaire

Elle s'est développée ces dernières années, tout d'abord au travers de la greffe (autologue et allogène) des cellules souches et de moelle osseuse. Ensuite, au travers de la thérapie par cellules T porteuses d'un récepteur chimérique antigénique (CAR-T). Les deux sont utilisés dans le traitement de la leucémie et certains lymphomes (50) (45).

2.2.3. Virothérapie

Elle utilise des virus modifiés qui vont cibler, au cours de leur attaque, les cellules tumorales. En effet, après leur administration, les virus modifiés vont se multiplier jusqu'à provoquer la lyse sélective de la cellule qu'ils ont infectée. Ils vont poursuivre leur action létale dans d'autres cellules cancéreuses ; ainsi, activer la réaction immunitaire antitumorale (51) (45).

C'est le cas des produits homologues ayant pour vecteur un tHerpes virus simple de type 1 (HSV-1) qui permettent de traiter le mélanome, en injection intra-tumorale. Ce vecteur va produire du Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) humain favorisant la réaction immunitaire (51).

2.2.4. Immunothérapie vaccinale

Elle permet, via les vaccins thérapeutiques, d'injecter des substances immunogènes dérivées des cellules cancéreuses : protéines recombinantes, peptides, acides nucléiques, cellules dendritiques chargées etc. Ainsi, administrées lorsqu'un cancer est histologiquement prouvé, elles **provoquent une réponse immunitaire efficace pour contrer ce dernier** (18).

D. Inhibiteurs de checkpoint disponibles au Maroc

Sur le marché pharmaceutique marocain, nous retrouvons comme ICI : le Pembrolizumab et l'Atezolizumab.

1. Pembrolizumab

Obtenu par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois, le pembrolizumab, classé comme étant antinéoplasique et immunomodulateur, est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1 ; c'est-à-dire qu'il se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2 (24).

C'est un médicament à usage hospitalier inscrit au tableau A et commercialisé, au Maroc à partir de 2017, sous KEYTRUDA® 100mg/4ml ; son prix hospitalier s'élève à 33044 dirhams, l'unité (25).

KEYTRUDA® 100mg/4ml est une solution injectable contenue dans un flacon à dose unique et destinée à être administrée par voie intraveineuse. C'est une solution limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre(52).

KEYTRUDA® est directement et complètement biodisponible, vu son administration par voie intraveineuse, avec un volume faible de distribution à l'équilibre (environ 6 L, coefficient de variation [CV] : 20 %) ; il ne se lie pas spécifiquement aux protéines plasmatiques. Son catabolisme n'est pas fait par des voies spécifiques et son métabolisme ne participe pas à sa clairance. Après la première dose, il a une demi-vie terminale de 17 jours tandis qu'à l'état d'équilibre, elle est de 22 jours (52).

1.1. Indications

Pour initier un traitement sous KEYTRUDA®, il faut d'abord faire un test PD-L1 (selon les indications) ou un test MSI-H/dMMR (cancer colorectal).

Ensuite, il est recommandé d'administrer chez les adultes 200 mg en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. A ce schéma posologique et pour cette population, KEYTRUDA® est indiqué dans le mélanome, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), lymphome de Hodgkin classique (LHc), carcinome urothélial, carcinome épidermoïde de la tête et du cou

(CETEC), carcinome à cellules rénales (CCR), cancer colorectal, cancer de l'œsophage et cancer du sein triple négatif (CSTN).

Chez les enfants de moins de 3 ans et atteints d'un LHc, il est plutôt recommandé d'administrer en monothérapie 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (52).

Voici ci-dessous, les spécificités de chaque indication :

Tableau 3 : Indications thérapeutiques du pembrolizumab en monothérapie (52).

Indications Thérapeutiques	Caractéristiques	
Monothérapie - Adultes uniquement		
Mélanome	Avancé (non résecable ou métastatique)	
	De stade III avec atteinte ganglionnaire ayant eu une résection complète <u>comme adjuvant</u>	
CBNPC	Métastatique dont le PD-L1 a un TPS $\geq 50\%$, EGFR négatif ou d'ALK négatif <u>en 1ère ligne</u>	
	Localement avancé ou métastatique dont le PD-L1 a un TPS $\geq 1\%$ avec au moins une chimiothérapie antérieure ; ceux ayant EGFR positif ou d'ALK positif doivent recevoir, primordialement, une thérapie ciblée	
Carcinome urothélial	Localement avancé ou métastatique	Avec une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine
		Inéligible à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont le PD-L1 a un CPS ≥ 10
CETEC	Métastatique ou récidivant	Non résecable dont le PD-L1 a un CPS ≥ 1 <u>en 1ère ligne</u>
		Dont le PD-L1 a un TPS $\geq 50\%$ et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine
Cancer colorectal	Métastatique avec une MSI-H ou une dMMR <u>en 1ère ligne</u>	
Monothérapie – Adultes et enfants ≥ 3		
LHc	En rechute ou réfractaire après échec d'une GCSH autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option	

Tableau 4 : Indications thérapeutiques du pembrolizumab en association (52)

Indications Thérapeutiques	Caractéristiques	
Association – Adultes uniquement		
CBNPC	Métastatique non-épidermoïde avec EGFR négatif ou ALK négatif	Avec chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, <u>en 1ère ligne</u>
	Métastatique épidermoïde	Avec carboplatine et au Paclitaxel ou au Nab-paclitaxel
CETEC	Métastatique ou récidivant non résecable dont le PD-L1 a un CPS \geq 1	Avec chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU), <u>en 1ère ligne</u>
CCR	Avec axitinib, <u>en 1ère ligne</u>	
Cancer de l'œsophage	Localement avancés non résecables ou métastatiques, dont le PD-L1 a un CPS \geq 10	Avec chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, <u>en 1ère intention</u>
CSTN	Localement récurrent non résecable ou métastatique, dont le PD-L1 a un CPS \geq 10 et sans chimiothérapie antérieure	Avec Chimiothérapie

2. Atezolizumab

Obtenu aussi par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois, l'atezolizumab, classé comme étant antinéoplasique et immunostimulateur, est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1. En d'autres termes, il se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, en n'affectant pas l'interaction PD-L2/PD-1 (54).

C'est un médicament à usage hospitalier inscrit au tableau A et commercialisé, au Maroc à partir de 2018, sous TECENTRIQ® 1200mg/20ml ; son prix hospitalier s'élève à 46600dhs, l'unité (55).

TECENTRIQ® 1200 mg/20ml est une solution injectable contenue dans un flacon à dose unique et destinée à être administrée par voie intraveineuse. C'est une solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre (54).

TECENTRIQ® est directement et complètement biodisponible, vu son administration par voie intraveineuse, avec un volume de distribution du compartiment central correspondant à 3,28 L tandis qu'à l'état d'équilibre, il correspond à 6,91 L. Il est éliminé par catabolisme. Sa clairance est de 0,200 L/jour et sa demi-vie d'élimination terminale est de 27 jours(54).

2.1. Indications

Pour initier un traitement sous TECENTRIQ®, il faut d'abord faire un test PD-L1 (carcinome urothélial, CSTN ou CBNPC).

Ensuite, il est recommandé d'administrer chez les adultes 1200 mg toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. A ce schéma posologique et pour cette population, TECENTRIQ® est indiqué dans le carcinome urothélial, CBNPC, cancer bronchique à petites cellules (CBPC), CSTN et carcinome hépatocellulaire (CHC) (54).

Voici ci-dessous, les spécificités de chaque indication :

Tableau 5 : Indications thérapeutiques de l'atezolizumab en monothérapie (54).

Indications Thérapeutiques	Caractéristiques
Monothérapie - Adultes uniquement	
Carcinome urothélial	Localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou inéligible au cisplatine et dont le PD-L1 \geq 5 %
CBNPC	Métastatique dont le PD-L1 \geq 50% sur les TC ou \geq 10 % sur les IC et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou ALK-positif <u>en 1ère ligne</u>
	Localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure ; ceux ayant un CBNPC avec EGFR mute ou ALK positif doivent recevoir, primordialement, une thérapie ciblée

Tableau 6 : Indications thérapeutiques de l'atezolizumab en association (54).

Indications Thérapeutiques	Caractéristiques		
Association – Adultes uniquement			
CBNPC	Avec EGFR muté ou ALK-positif, après échec des thérapies ciblées appropriées		Avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine
	Non épidermoïde métastatique	<u>En 1ère ligne</u>	
CBPC	De stade étendu		Avec carboplatine et à l'étoposide, <u>en 1ère ligne</u>
CHC	Avancé ou non résécable, sans traitement systémique antérieur		Avec bevacizumab
CSTN	Localement récurrent non résécable ou métastatique, dont le PD-L1 \geq 1% et sans chimiothérapie antérieure		Avec nab-paclitaxel

3. Gestion des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec l'immunothérapie, en particulier les ICI diffèrent de ceux observés en thérapie traditionnelle. En fait en oncologie, avec un système immunitaire élevé ou hyperactif, nous observons de nouveaux effets de nature auto-immune qui peuvent toucher tous les organes, être graves et parfois imprévisibles(56) .

Ils apparaissent généralement entre 3 à 6 mois après la première cure. Ils entraînent la nécessité de traitements symptomatiques et/ou de soins spécialisés (corticoïdes et/ou d'autres immunosuppresseurs). Aussi, en fonction du degré de sévérité, ils peuvent susciter une suspension ou un arrêt définitif du traitement. (49) (57)

Tableau 7 : Grade des effets indésirables évalués selon le système CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) (57).

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

La gestion de ces toxicités immunologiques est un volet crucial car, elle permet de contrôler la dysimmunité induite par perte de la tolérance vis-à-vis des auto-antigènes. Surtout qu'au travers de leur usage à une grande échelle, on note l'accroissement de l'incidence variée des effets fréquents (toxicités dermatologiques et digestives, puis les toxicités endocriniennes) ; et l'identification des effets rares (complications pulmonaires, neurologiques, cardiologiques, rénales, hématologiques et ophtalmologiques) (49). Aussi, La combinaison de différentes immunothérapies augmente le risque, la fréquence et la sévérité des toxicités de manière significative (57).

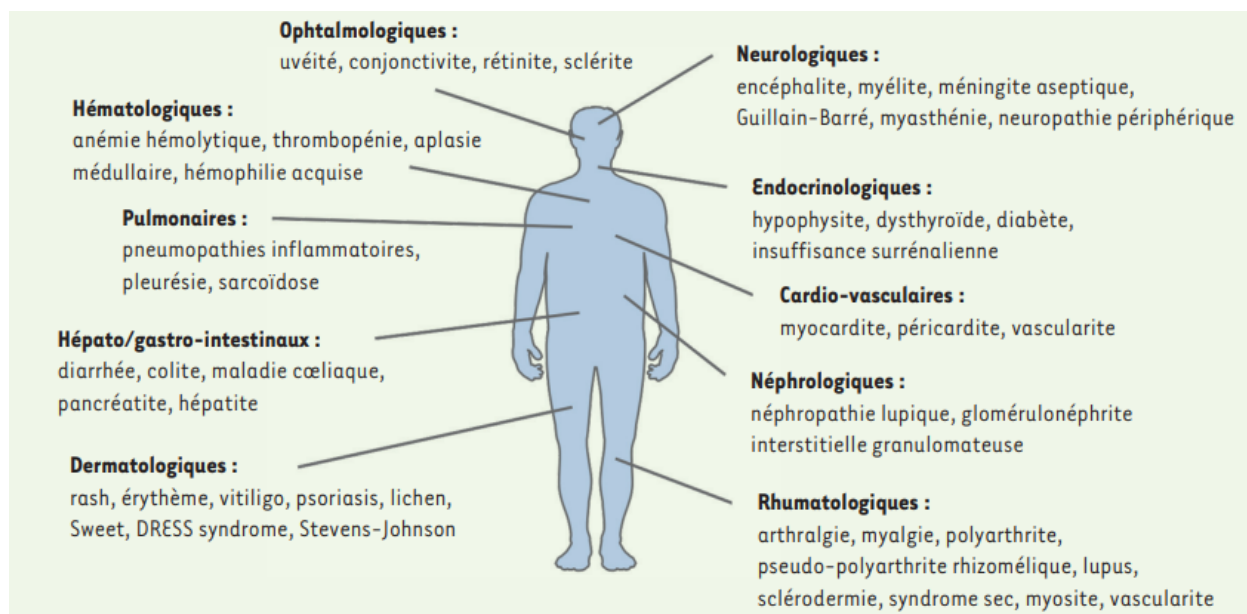


Figure 8 : Spectre des effets indésirables immunologiques des ICI (49)



A. Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat entre le 05/07/2018 et le 10/12/2021, soit une période d'environ quarante et un (41) mois.

2. Population de l'étude

2.1. Critères d'inclusion

Dans notre travail, les patients éligibles étaient ceux suivis à l'INO de Rabat pour des cancers histologiquement prouvés et traités par des inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

2.2. Critères d'exclusion

Par contre, nous avons exclus, de notre échantillon, ceux dont la prescription a été effectuée à l'INO de Rabat mais qui ont été perdus de vue ou qui ont changé de structure sanitaire avant la première évaluation post-immunothérapie.

3. Recueil des données

Pour le recueil des données, dans cette étude, nous avons réalisé une database (Annexe 1-6), sous forme de fichier Excel, spécifique à chaque indication de l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint ; notamment le cancer du poumon, le mélanome, le cancer de la vessie, le cancer du col de l'utérus, le cancer du côlon, le cancer du foie et le cancer de la sphère ORL.

Les données ont été recherchées au niveau du dossier patient sur le système d'information hospitalier utilisé à l'INO (ENOVA Santé). Ces différentes données portaient sur :

- l'identité des patients (noms et prénoms),
- leurs caractéristiques (sexe, âge, antécédents, couverture sociale, biomarqueurs et performance status),

- leurs prescripteurs,
- leurs diagnostics (classification histologique et la date du diagnostic),
- leurs traitements (l'inhibiteur de checkpoint reçu, la ligne thérapeutique, la date de début et le nombre de cures),
- le suivi (la réponse, le suivi sans progression et la toxicité).

4. Analyse des données

L'ensemble des données a été collecté sur notre database préétablie, comme susmentionnée.

Les méthodes statistiques utilisées ont été, en premier lieu, la représentation globale de l'échantillon réalisée sur Excel 2016, et en deuxième lieu, leur comparaison à travers le test exact de Fisher sur un logiciel statistique, BIOSSTATS TGV.

B. Résultats

1. Caractéristiques de la population

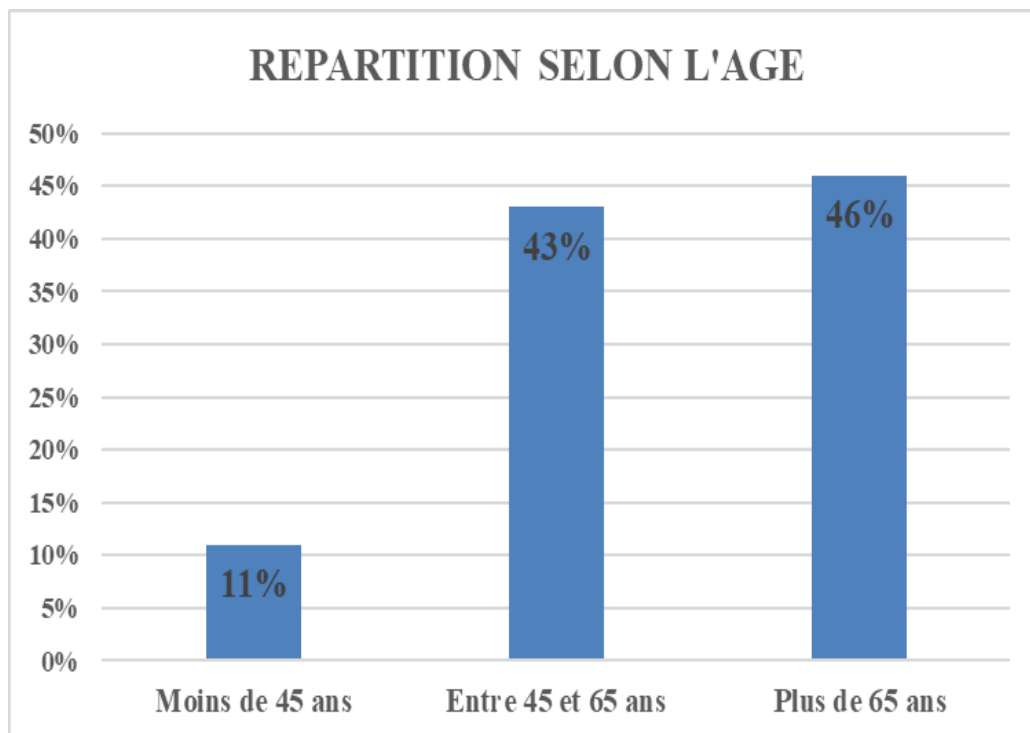
Entre le 05/07/2018 et le 10/12/2021, 38 patients atteints de cancers histologiquement prouvés ont été mis sous inhibiteurs de checkpoint immunitaire à l'INO.

Parmi ces 38 patients recensés, 35, soit 92,11% des patients sous inhibiteurs de checkpoint immunitaire, avaient un profil de tolérance évaluable.

1.1. Age

Dans notre travail, l'âge moyen des patients était de 61 ans. L'âge minimal était de 27 ans tandis que, l'âge maximal était de 76 ans.

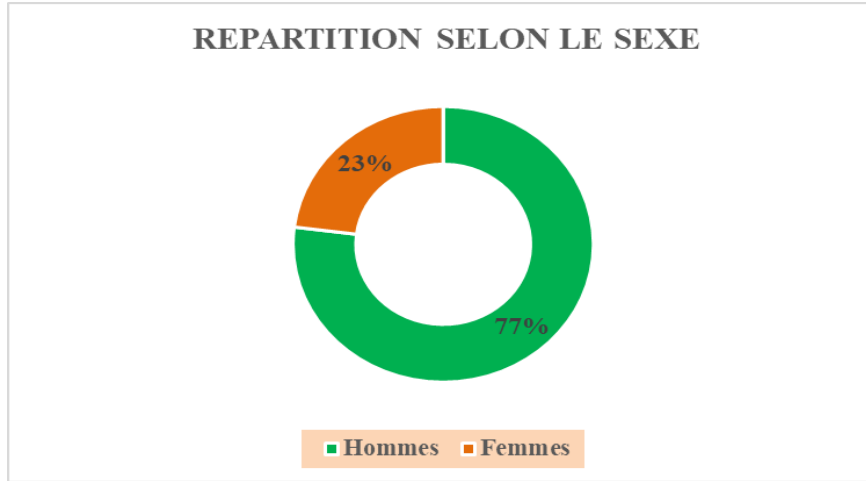
Sur 35 patients, 16 avaient un âge supérieur à 65 ans (soit 46%). En revanche, 19 avaient un âge inférieur à 65 ans (soit 54%). (Graphique 3)



Graphique 3 : Répartition de la population selon l'âge

1.2. Sexe

Notre échantillon était constitué de 08 femmes (équivalent à 23%) et de 27 hommes (équivalent à 77%), soit un sexe ratio (H/F) de 3,37. (Graphique 4)

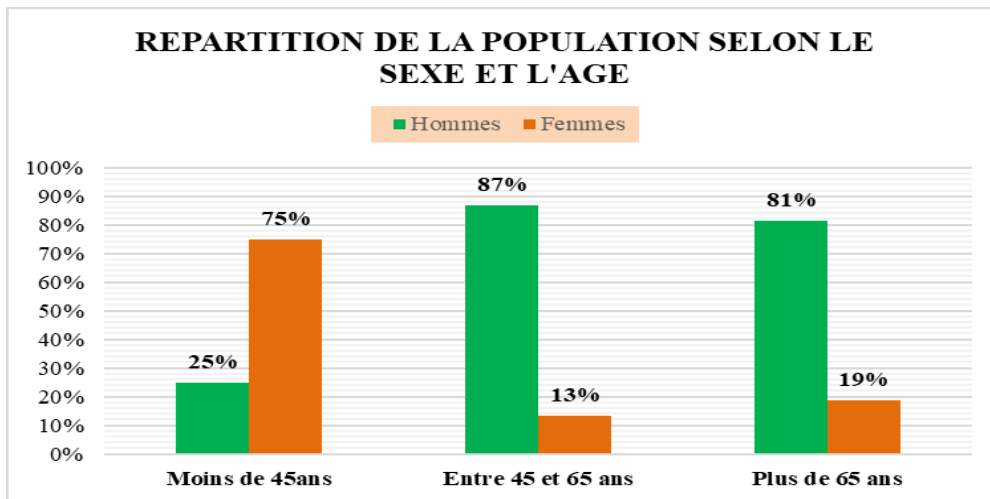


Graphique 4 : Répartition de la population selon le sexe

Répartition de la population selon le sexe et l'âge

Sur les 16 patients ayant plus de 65 ans, il y avait 13 hommes (soit 81%) et 3 femmes (soit 19%).

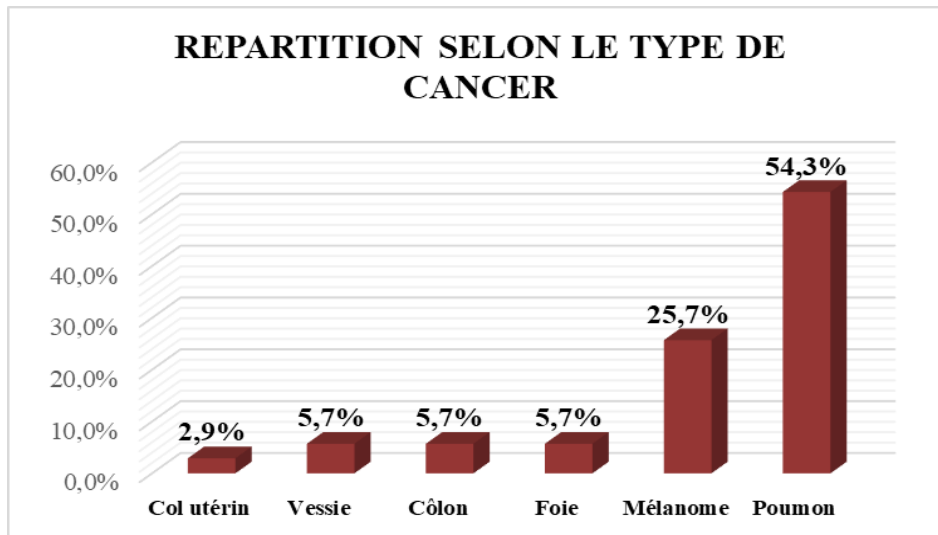
Aussi, parmi les 19 patients ayant moins de 65 ans, il y avait 14 hommes (soit 74%) et 5 femmes (soit 26%). (Graphique 5)



Graphique 5 : Répartition de la population selon l'âge et le sexe

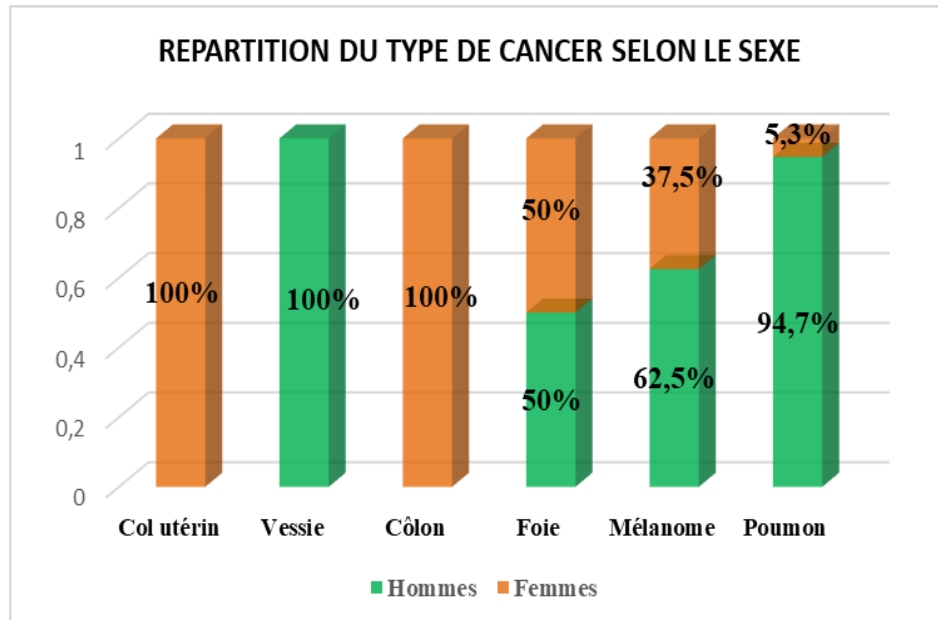
1.3. Diagnostics retenus

Nos patients étaient atteints, majoritairement, du cancer de poumon (19 sur 35 soit 54,3%, dont 18 hommes et 1 femme) et du mélanome (09 patients soit 25,7%, dont 6 hommes et 3 femmes). Toutefois, nous n'avons trouvé aucun cas pour les cancers de la sphère ORL. (Graphique 6-7)



Graphique 6 : Répartition de la population selon le type de cancer

Répartition du type de cancer selon le sexe

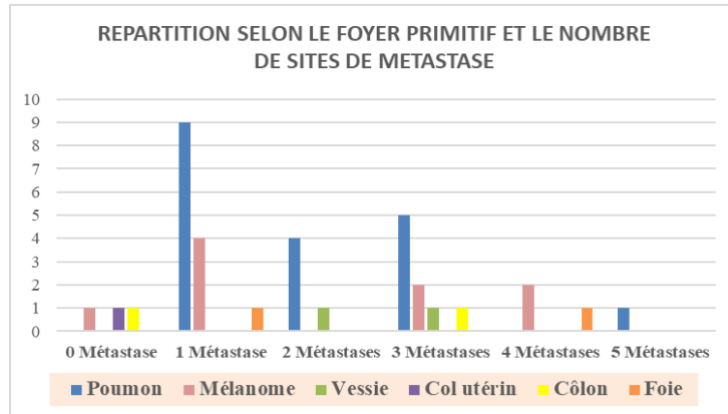


Graphique 7 : Répartition du type de cancer selon le sexe

Répartition de la population selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase

Il s'agissait, dans 91,4% des cas, de cancers métastasés, dont le plus réccurent était le cancer du poumon (59,4%) avec (Graphique 8) :

- Un site de métastase pour 9 patients (soit 47,4%)
- Trois sites de métastase pour 5 patients (soit 26,3%).

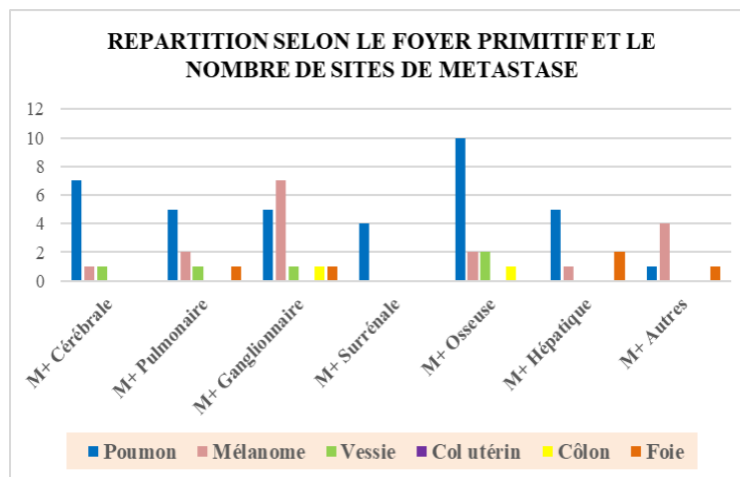


Graphique 8 : Répartition de la population selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase

Répartition de la population selon le foyer primitif et le type de métastases

Les sites de métastase les plus récidivants étaient (Graphique 9) :

- Des métastases osseuses dans le cancer du poumon pour 10 patients (soit 31,3%),
- Des métastases cérébrales dans le cancer du poumon pour 7 patients (soit 21,9%),
- Des métastases ganglionnaires dans le mélanome pour 7 patients (soit 21,9%).

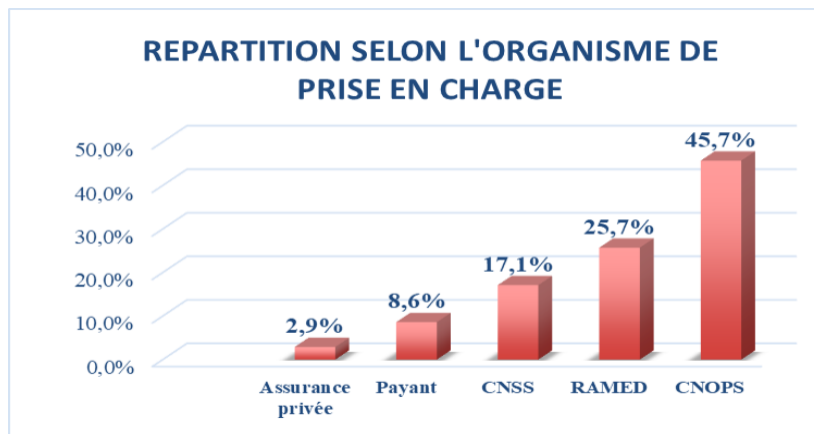


Graphique 9 : Répartition de la population selon le foyer primitif et le type de métastases

1.4. Organismes de prise en charge

Dans notre étude, plus de la moitié, 22 patients sur 35 (soit 62,8%), était prise en charge par le système d'Assurance Maladie Obligatoire (AMO). En effet, 16 patients étaient couverts par la Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) et 6 patients étaient couverts par la Caisse Nationale de sécurité sociale (CNSS).

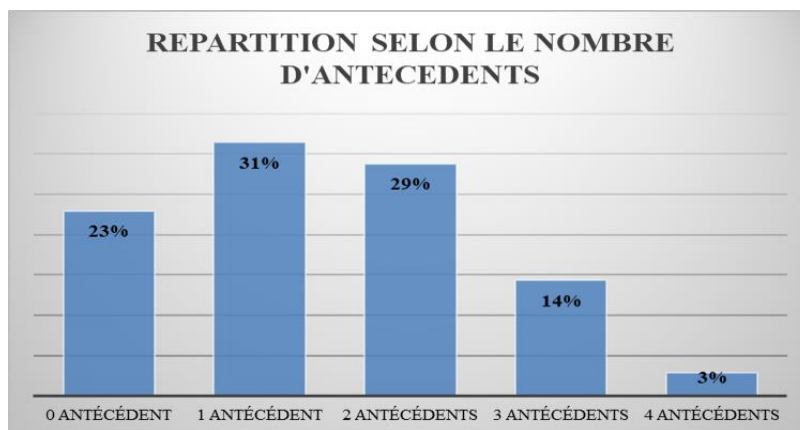
En revanche, il y avait 9 patients sur 35 (25,7%) couverts par le Régime d'Assistance Médicale (RAMED), 3 patients sur 35 (8,6%) payants et 1 patient sur 35 (2,9%) couvert par une assurance privée. (Graphique 10)



Graphique 10 : Répartition de la population selon l'organisme de prise en charge

1.5. Antécédents des patients

Sur un total de 35 patients, 8 patients (soit 23%) n'avaient aucun antécédent, tandis que 27 patients (soit 77%) en avaient au moins un. (Graphique 11)



Graphique 11 : Répartition selon le nombre d'antécédents

Les principaux antécédents retrouvés chez nos patients

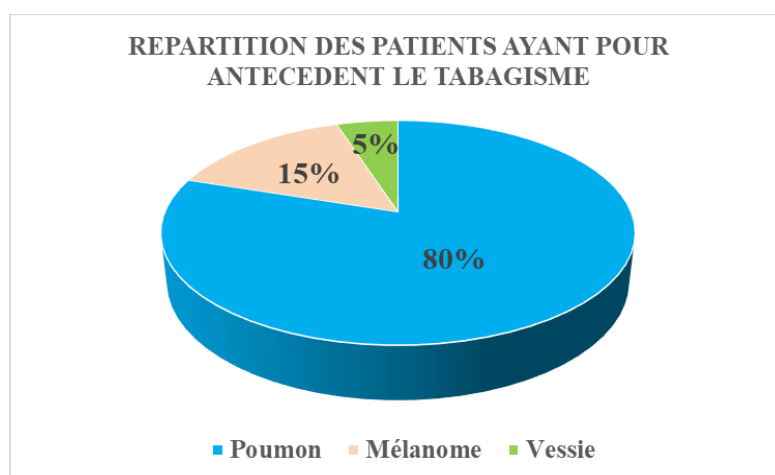
Les antécédents les plus récurrents étaient : le tabagisme pour 20 patients sur 35 (soit 57,1%), les antécédents familiaux et le diabète pour chacun, 5 patients sur 35 (soit 14,3%). Toutefois, aucun patient n'avait comme antécédent une maladie auto-immune. (Tableau 8)

Tableau 8 : Principaux antécédents retrouvés chez nos patients

Antécédents	Nombre de patients (N=35)	Pourcentages
Pas d'antécédents	8	22,9%
Tabagisme	20	57,1%
Antécédents familiaux	5 pour chaque antécédent	14,3%
Diabète		
HTA	3 pour chaque antécédent	8,6%
Maladies neurologiques		
Choc anaphylactique	2 pour chaque antécédent	5,7%
COVID		
Infections nosocomiales		
Insuffisance rénale		
Maladie chronique pulmonaire		
Maladies vasculaires		
Tumeurs bénignes		

Répartition des patients ayant pour antécédent le tabagisme

Les patients ayant pour antécédent le tabagisme avaient pour affections : le cancer du poumon (16 sur 20, soit 80%), le mélanome (3 sur 20, soit 15%) et le cancer de la vessie (1 sur 20, soit 5%). (Graphique 12)



Graphique 12 : Répartition des patients tabagiques selon le type de cancer.

1.6. Biomarqueurs

Au cours de leur prise en charge, une recherche de biomarqueurs a été faite selon le type de cancer ; les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

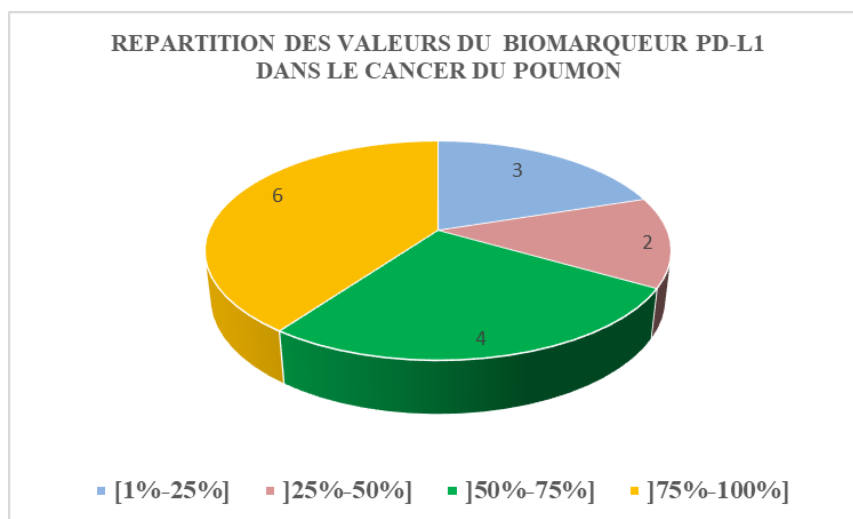
Tableau 9 : Les différents biomarqueurs selon le type de cancer

	Positifs	Négatifs	Non faits
Cancer du Poumon (N=19)			
EGFR	1	18	0
ALK	0	19	0
ROS	0	3	16
PD-L1 (TPS)	15	4	0
Mélanome (N=9)			
BRAF V600	3	1	5
Cancer de la vessie (N=2)			
PD-L1 (CPS)	2	0	0
Cancer du col utérin (N=1)			
PD-L1	1	0	0
Cancer du côlon (N=2)			
MSI-H	2	0	0

Répartition du biomarqueur PD-L1 dans le cancer du poumon

Pour le biomarqueur PD-L1 dans le cancer du poumon, le TPS maximal était 96 % tandis que le TPS minimal était 2% ; la valeur la plus récurrente du TPS était 70 % pour 3 patients.

Sur 15 patients ayant un TPS $\geq 1\%$, 11 patients ont des TPS $\geq 50\%$; soit 73,3% des patients atteints dudit cancer. (Graphique 13)



Graphique 13 : Répartition des valeurs du biomarqueur PD-L1 dans le cancer du poumon

1.7. Score du performance status

Au cours de leur prise en charge, leur autonomie a été évaluée grâce au score du performance status. D'après l'évaluation faite à leur dernière consultation, plus de la moitié, 20 patients sur 35, avaient un score égal à 1 (soit 57,1%). C'est-à-dire que leur activité physique était réduite mais, ils pouvaient mener un travail (58). (Tableau 10)

Tableau 10 : Répartition de la population selon le score du performance status

Scores	Nombre de patients (N=35)	Pourcentages
0	3	Soit 8,6%
1	20	Soit 57,1%
2	8	Soit 22,9%
3	3	Soit 8,6%
4	1	Soit 2,9%

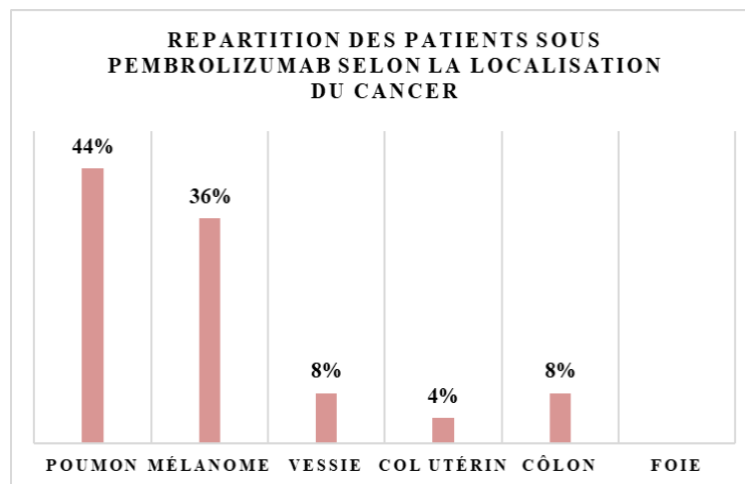
2. Inhibiteurs de checkpoint reçus

Sur toute notre population d'étude, 25 patients (soit 71,4%) étaient sous pembrolizumab, tandis que 10 patients (soit 28,6%) étaient sous atezolizumab.

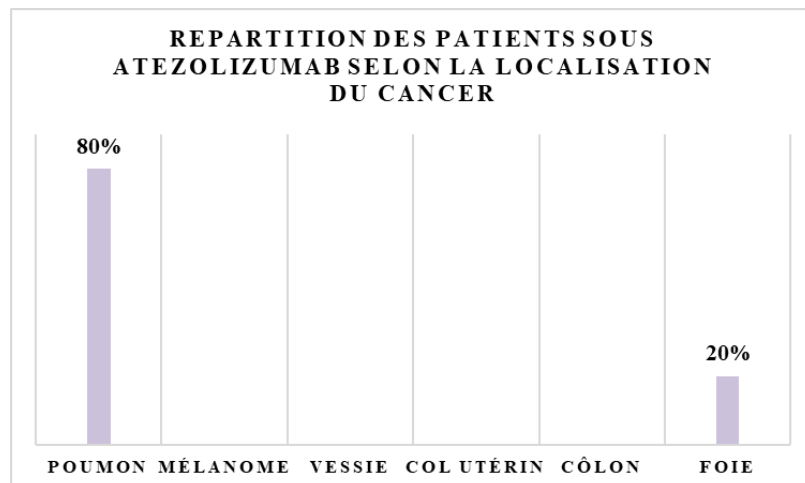
Répartition du traitement selon la localisation du cancer

Les patients sous pembrolizumab étaient, principalement, atteints du cancer du poumon (11 soit 44 %) et du mélanome (9 soit 36%). (Graphique 14)

En revanche, les patients sous atezolizumab étaient atteints du cancer du poumon (8 soit 80%) et de la vessie (2 soit 20%). (Graphique 15)



Graphique 14 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon la localisation du cancer



Graphique 15 : Répartition des patients sous atezolizumab selon la localisation du cancer

Pour la suite de notre travail, nous allons les désigner de la façon suivante (Tableau 11):

Tableau 11 : Nouvelles désignations des patients

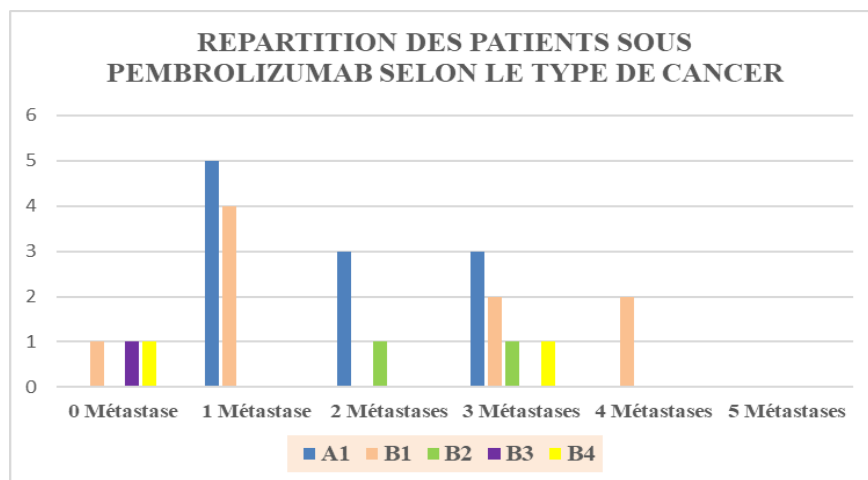
Désignations	Significations	
A1	Patients atteints du cancer du poumon	Mis sous pembrolizumab
B1	Patients atteints du mélanome	
B2	Patients atteints du cancer de la vessie	
B3	Patients atteints du cancer du col utérin	
B4	Patients atteints du cancer du côlon	Mis sous atezolizumab
A2	Patients atteints du cancer du poumon	
B5	Patients atteints du cancer du foie	

2.1. Pembrolizumab

Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase

Les patients sous pembrolizumab avaient, majoritairement, au moins une métastase (22 soit 88%).

Le nombre de sites le plus récidivant était 01 chez des patients ayant pour foyer primitif le cancer du poumon (5 patients soit 20%) et le mélanome (4 patients soit 16%). (Graphique 16)



Graphique 16 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase

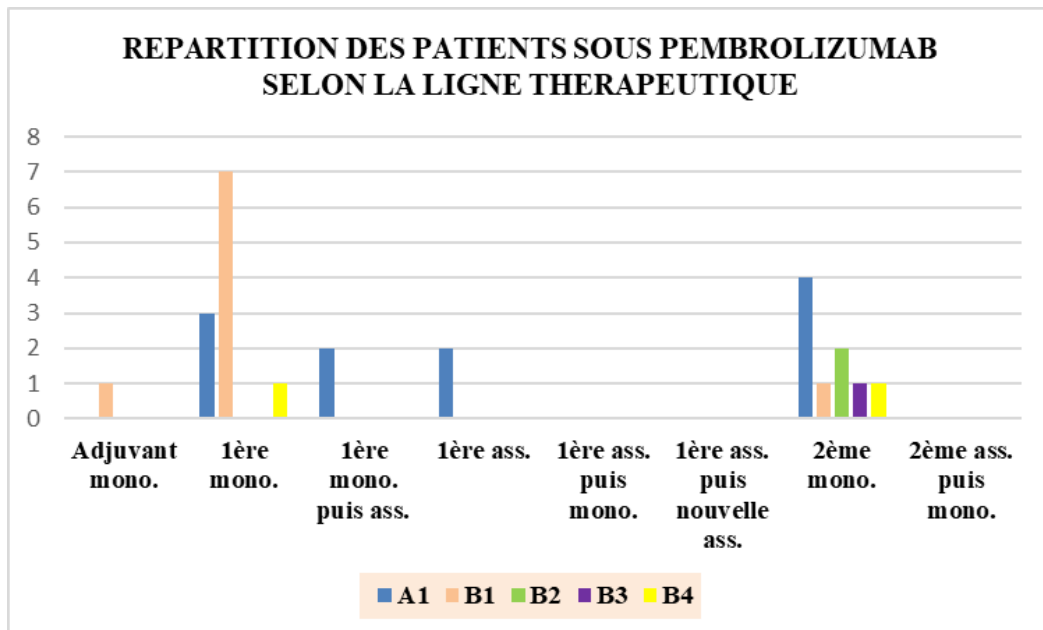
Répartition des patients sous pembrolizumab selon la ligne thérapeutique

Parmi eux, 15 patients ont reçu du pembrolizumab en 1ère ligne (soit 60%) et 10 l'ont reçu en 2ème ligne (soit 40%).

En 1ère ligne, 11 l'ont reçu en monothérapie (73,3%) et 4 en association (26,7%). Pour les associations, il s'agissait du pembrolizumab :

- avec du paclitaxel et de la carboplatine (2 soit 50%),
- avec de l'acide zolédronique, d'une part, et du pemetrexed associé à de la carboplatine, d'autre part, à la suite d'une monothérapie (2 soit 50%).

En 2ème ligne, 9 l'ont reçu après un traitement systémique (90%) et 1 en adjuvant (10%) ; l'ont tous reçu en monothérapie (Graphique 17).



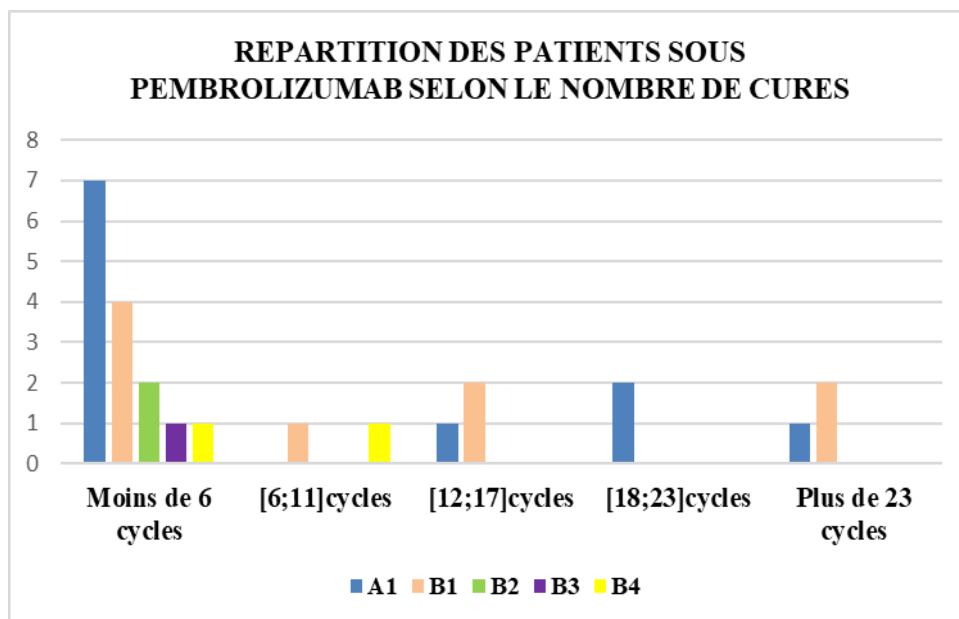
Graphique 17 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et la ligne thérapeutique

Répartition des patients sous pembrolizumab selon le nombre de cycles

Parmi les patients mis sous pembrolizumab, 15 ont reçu moins de 6 cycles (soit 60%) et 10 ont reçu au moins 6 cycles (soit 40%).

Toutefois, le nombre maximal était 63 cycles ; il s'agissait d'un patient mis sous pembrolizumab en 1ère intention dont l'affection est un mélanome métastasé (site ganglionnaire).

Aussi, le seul patient mis sous pembrolizumab en adjuvant a reçu 17 cycles ; il était atteint de mélanome. (Graphique 18)



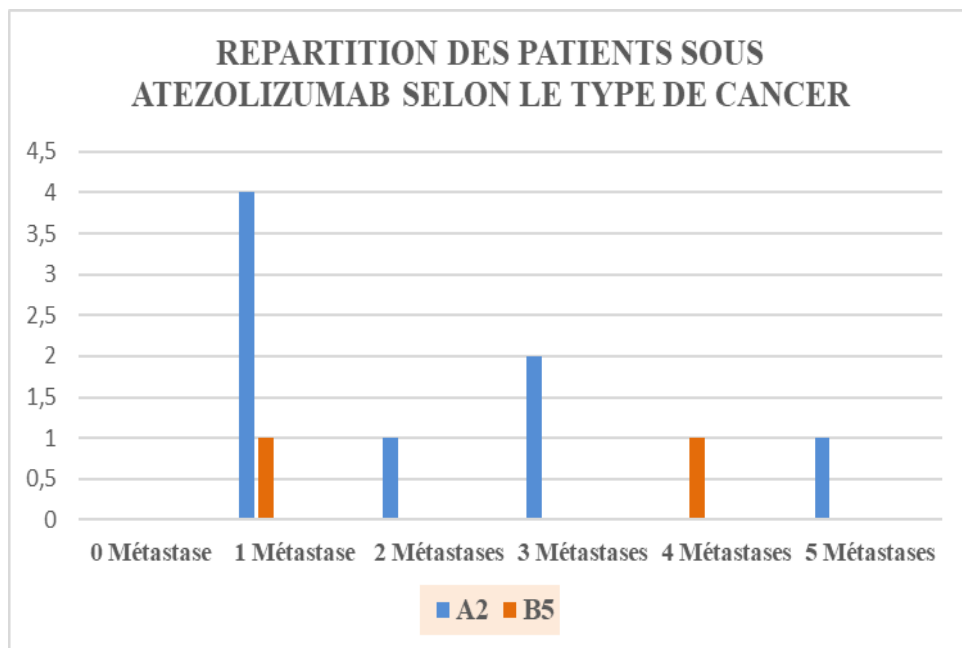
Graphique 18 : Répartition des patients sous pembrolizumab selon le foyer primitif et le nombre de cures

2.2. Atezolizumab

Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase

Les patients sous atezolizumab avaient au moins une métastase (10 soit 100%).

Le nombre de sites le plus récidivant était 01 chez des patients ayant pour foyer primitif le cancer du poumon (4 patients soit 40%) et du foie (1 patients soit 10%). (Graphique 19)



Graphique 19 : Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et le nombre de sites de métastase

Répartition des patients sous atezolizumab selon la ligne thérapeutique

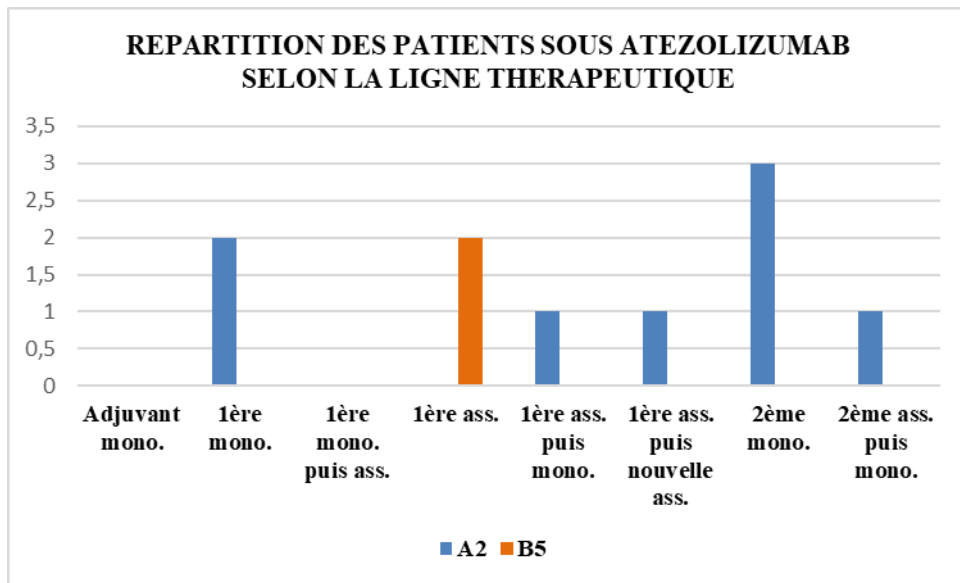
Parmi eux, 6 patients ont reçu de l'atezolizumab en 1ère ligne (soit 60%) et 4 l'ont reçu en 2ème ligne (soit 40%).

En 1ère ligne, 2 l'ont reçu en monothérapie (soit 33%) et 4 en association (soit 67%). Pour les associations, il s'agissait de l'atezolizumab :

- avec de la bevacizumab (2 soit 50%),
- avec du paclitaxel et de la carboplatine, puis monothérapie (1 soit 25%)
- avec du paclitaxel et de la carboplatine en 1ère ligne puis, avec de la bevacizumab en maintenance (1 soit 25%),

En 2ème ligne, 3 l'ont reçu en monothérapie (soit 75%) et 1 en association (soit 25%).

Pour l'association, il s'agissait de l'atezolizumab avec du paclitaxel et de la carboplatine puis monothérapie en maintenance (1 soit 2,9%). (Graphique 20)

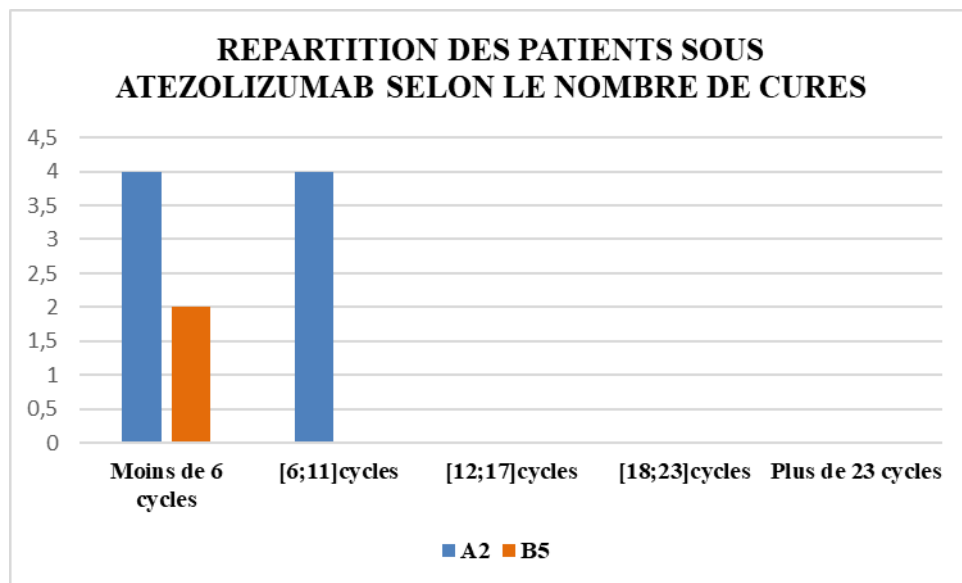


Graphique 20 : Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et la ligne thérapeutique

Répartition des patients sous atezolizumab selon le nombre de cycles

Parmi les patients mis sous atezolizumab, 6 ont reçu moins de 6 cycles (soit 60%) et 4 ont reçu plus de 6 cycles (40%).

Toutefois, le nombre maximal était 11 cycles ; il s'agissait d'un patient mis sous atezolizumab en 1ère intention dont l'affection est un cancer du poumon métastaté (site surrénalien). (Graphique 21)



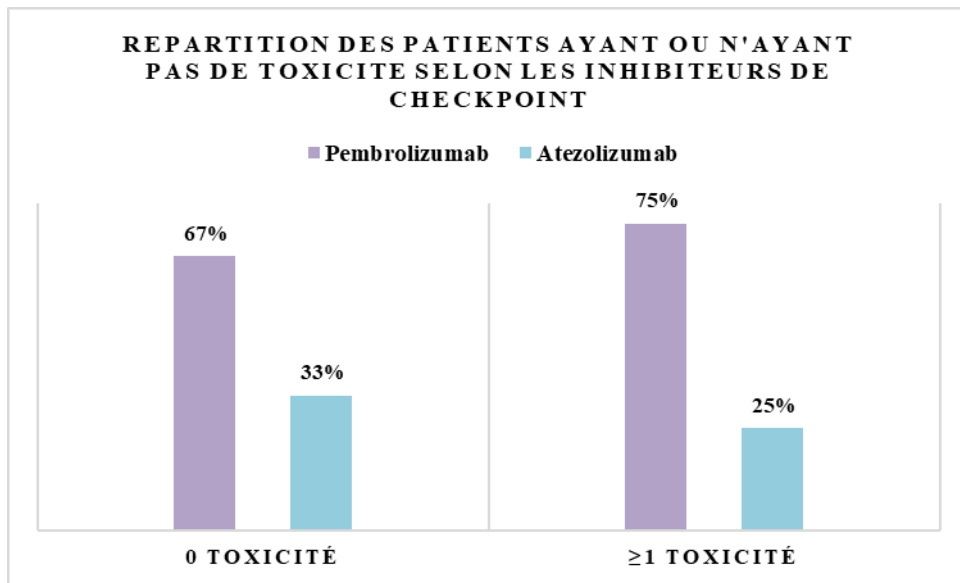
Graphique 21 : Répartition des patients sous atezolizumab selon le foyer primitif et le nombre de cures

3. Objectif primaire : Toxicité des inhibiteurs de checkpoint

Dans notre population d'étude, 15 patients (soit 43%) n'ont développé aucun effet indésirable, tandis que 20 patients (soit 57%) avaient au moins une toxicité.

Parmi les patients n'ayant aucune toxicité, 10 (soit 67%) étaient sous pembrolizumab et 5 (soit 33%) étaient sous atezolizumab.

En revanche, parmi ceux ayant au moins une toxicité, 15 (soit 75%) étaient sous pembrolizumab et 5 (soit 25%) étaient sous atezolizumab. (Graphique 22)



Graphique 22 : Répartition des patients ayant ou n'ayant pas de toxicité selon les inhibiteurs de checkpoint

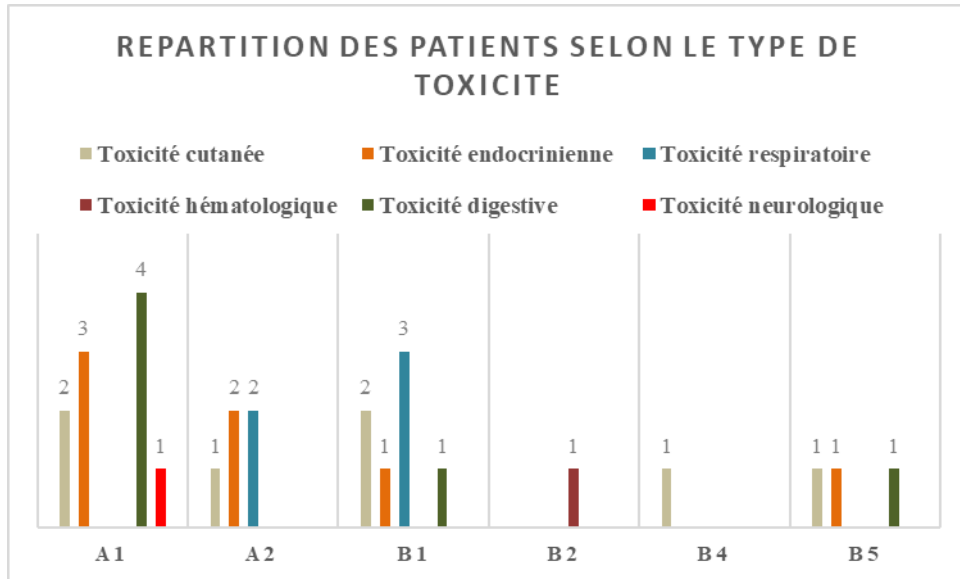
Répartition des cas de toxicités rencontrés

Chez les 20 patients ayant eu au moins une toxicité, nous avons rencontré 27 cas de toxicité (Tableau 12) ; dont l'un est suspecté d'avoir engendré un décès : une pneumopathie après une 2ème cure d'atezolizumab chez un patient de 76 ans ayant pour affection un cancer du poumon métastasé (site cérébrale). Il s'agissait de :

Tableau 12 : Différents effets indésirables rencontrés

	Nombre de cas (N=27)	Pourcentages	Différents effets indésirables
Toxicité cutanée	7	25,9%	Vitiligo (2) Prurit (3) Eruption cutanée (1) Intertrigo (1)
Toxicité endocrinienne	7	25,9%	Hyperthyroïdie (4) Hypothyroïdie (2) Insuffisance surrénalienne (1)
Toxicité digestive	6	22,2%	Diarrhée (2) Nausée (2) Constipation (1) Hépatite (1)
Toxicité respiratoire	5	18,5%	Pneumopathie (3) Sarcoïdose (1) Syndrome pseudo-grippal (1)
Toxicité hématologique	1	3,7%	Hémorragie cérébrale (1)
Toxicité neurologique	1	3,7%	Neuropathie (1)

Voici, ci-dessous, la répartition de la population d'étude selon le foyer primitif et le type de toxicité :



Graphique 23 : Répartition des patients selon le type de toxicité

Pour faciliter la lecture des différentes toxicités détaillées ci-dessus, nous allons les représenter selon l'inhibiteur de checkpoint immunitaire reçu, la localisation du cancer, la ligne thérapeutique, le nombre de cycle et l'âge.

3.1. Selon l'inhibiteur de checkpoint reçu

Répartition des patients ayant au moins une toxicité sous pembrolizumab

Parmi les patients mis sous pembrolizumab, 10 (soit 40%) n'avaient aucune toxicité et 15 (soit 60%) avaient au moins une toxicité.

Parmi les 15 patients ayant au moins une toxicité sous pembrolizumab, 11 (soit 73%) ont eu une seule toxicité et 4 (soit 27%) en ont au moins deux. (Graphique 24)

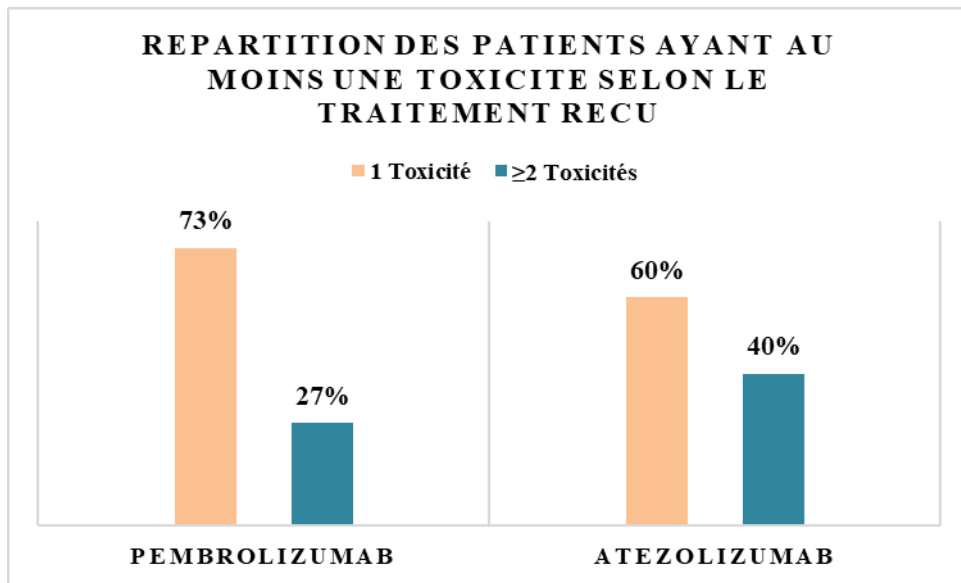
Sur les 27 cas de toxicité, 19 sont survenus sous pembrolizumab (soit 70,4%) ; les plus récidivants étaient : une légère hyperthyroïdie (3 cas soit 15,8%), le vitiligo et la diarrhée (2 cas pour chacun, soit 10,5%). (Graphique 25)

Répartition des patients ayant au moins une toxicité sous atezolizumab

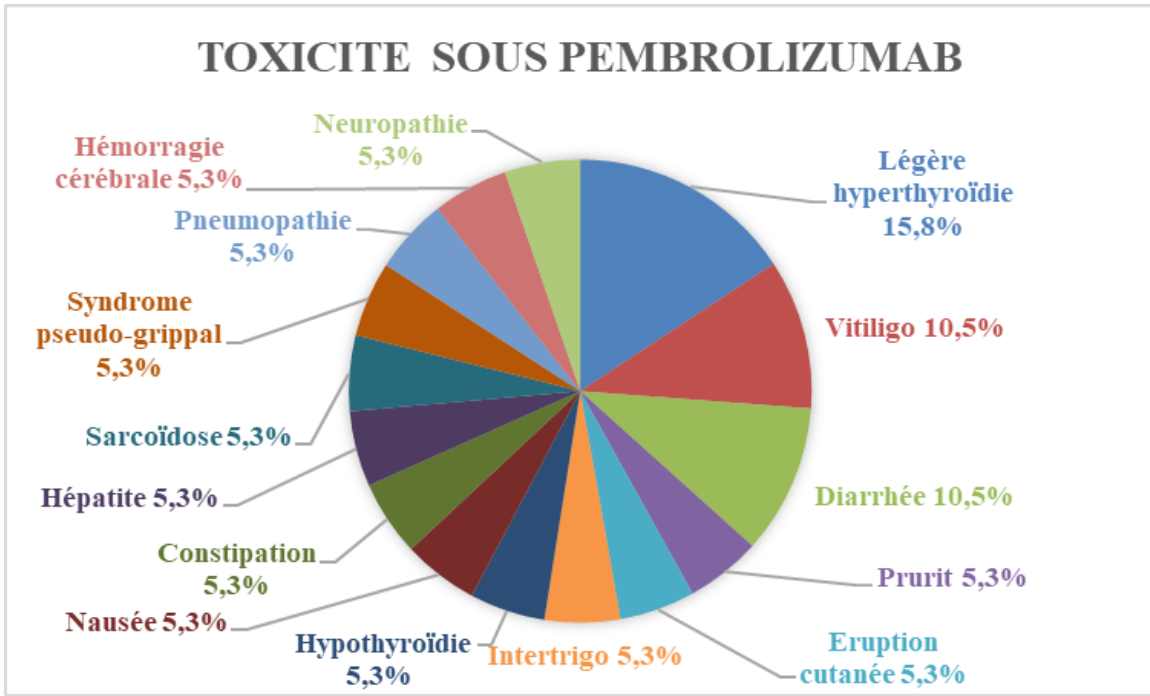
Parmi les patients mis sous atezolizumab, 5 (soit 50%) n'avaient aucune toxicité et 5 (soit 50%) avaient au moins une toxicité.

Parmi les 5 patients ayant au moins une toxicité sous atezolizumab, 3 (soit 60%) ont eu une seule toxicité et 2 (soit 40%) en ont au moins deux. (Graphique 24)

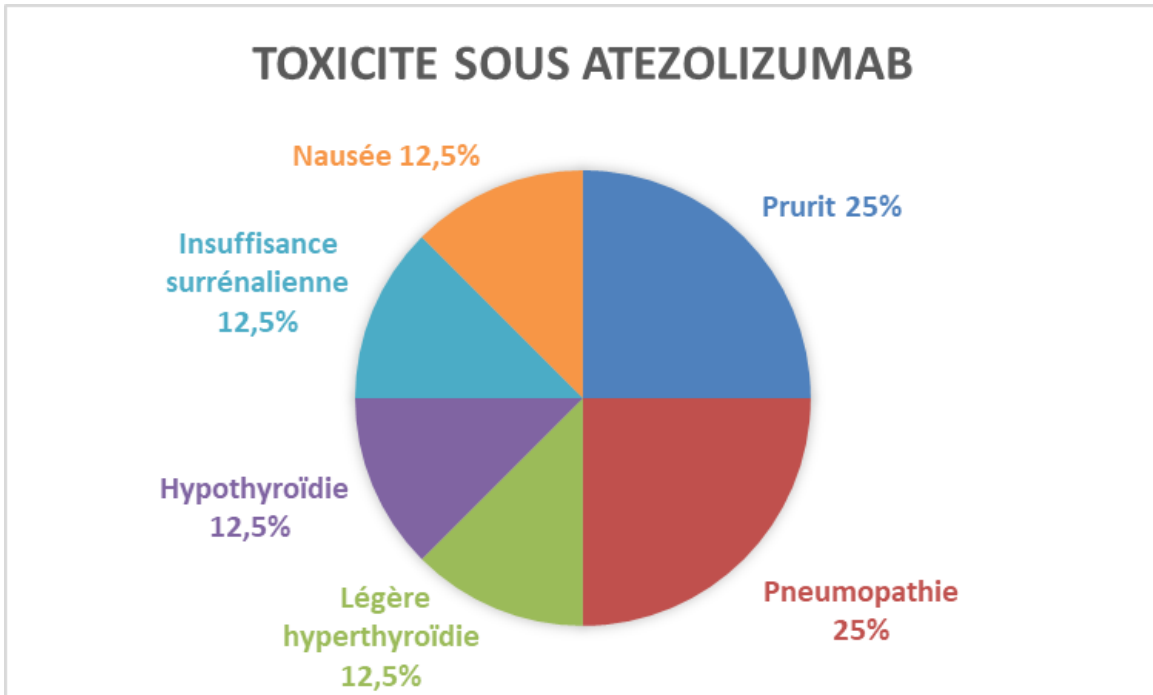
Sur les 27 cas de toxicité, 8 sont survenus sous atezolizumab (soit 39,6%) ; les plus récidivants étaient : le prurit et une pneumopathie (2 cas chacun, soit 25%). (Graphique 26)



Graphique 24 : Répartition des patients ayant au moins une toxicité selon les inhibiteurs de checkpoint



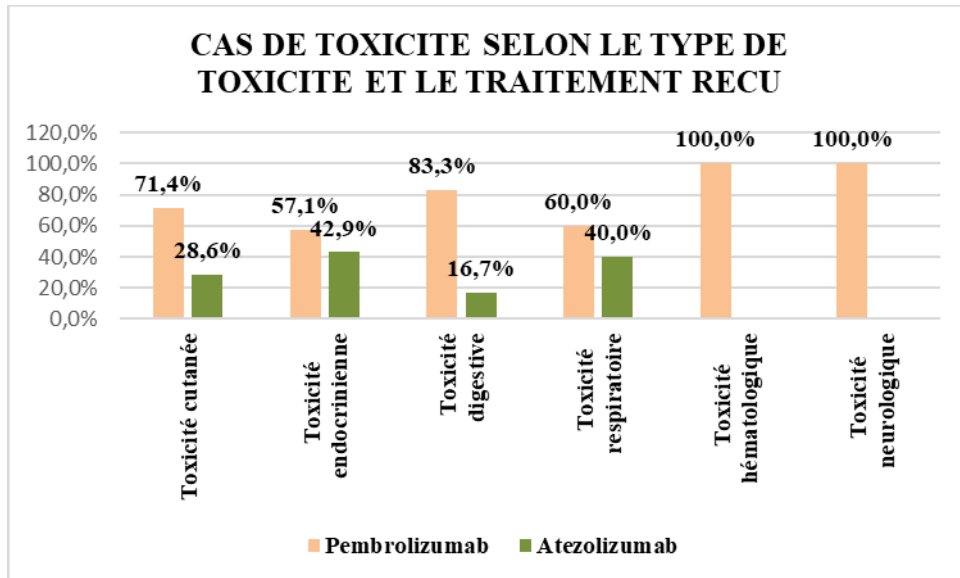
Graphique 25 : Répartition des cas de toxicité sous pembrolizumab



Graphique 26 : Répartition de la toxicité sous atezolizumab

Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et le traitement reçu

D'après le graphique ci-dessous, quel que soit le type de toxicité, le pembrolizumab engendre plus de cas de toxicités. Toutefois au niveau de type endocrinien et respiratoire, les écarts ne sont pas très importants comme les autres types.



Graphique 27 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et le traitement reçu

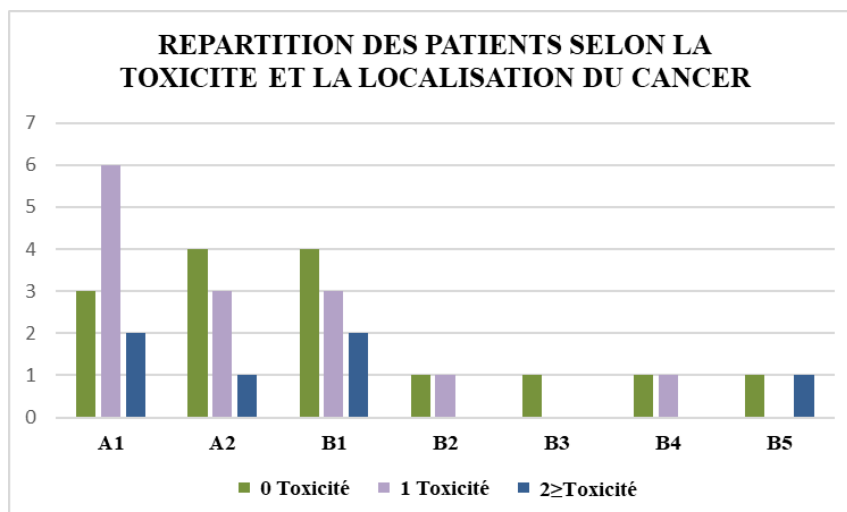
3.2. Selon la localisation du cancer

Sur toute notre population, 19 avaient pour cancer primitif le cancer du poumon (soit 54,3%) et 16 avaient plutôt d'autres cancers (soit 45,7%).

➤ **Cancer du poumon**

Parmi ceux atteints du cancer du poumon, 7 patients (soit 36,8%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 12 (soit 63,2%) en avaient au moins une.

Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 8 (soit 66,7%) avaient une seule toxicité et 4 (soit 33,3%) en avaient au moins deux. (Graphique 28)

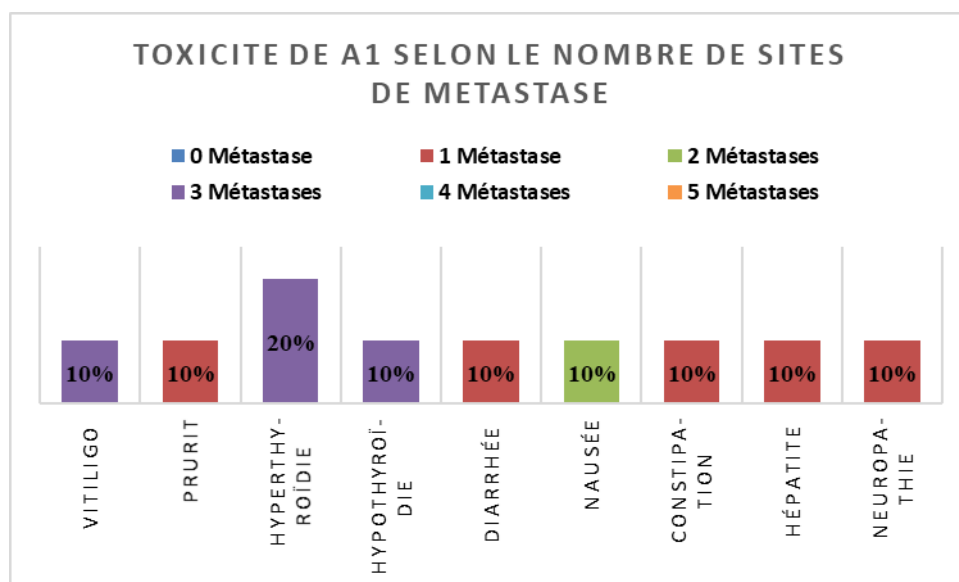


Graphique 28 : Répartition de la toxicité selon la localisation du cancer primitif

Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 15 (soit 55,6%) chez les patients atteints dudit cancer.

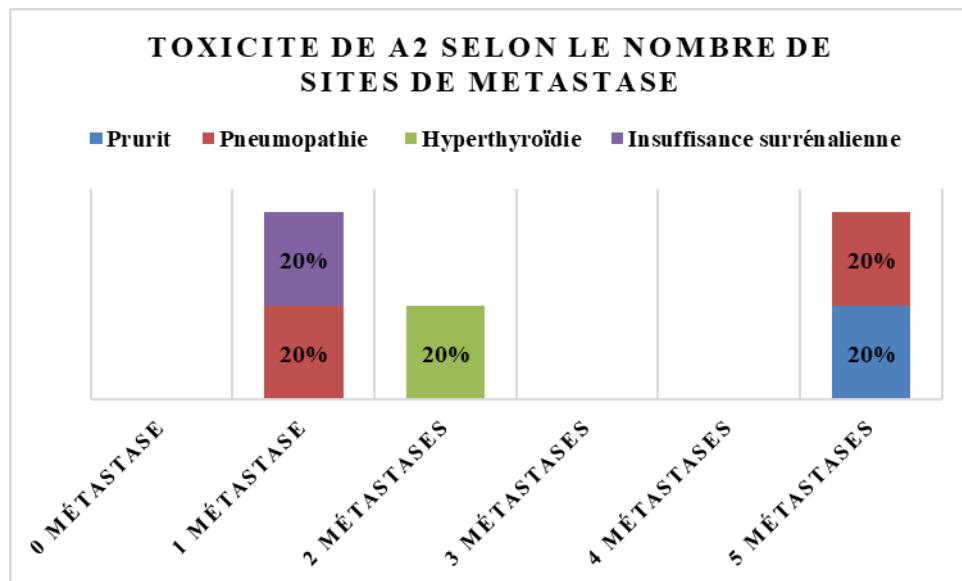
Répartition des cas de toxicité observés chez les patients atteints du cancer du poumon

Chez A1, c'est-à-dire, les patients atteints de cancer du poumon et mis sous pembrolizumab, nous avons rencontré 10 cas de toxicités sur 15 (soit 66,7%) ; les plus récidivants étaient d'origine digestive (4 cas sur 10, soit 40%) et endocrinienne (3 cas sur 10, soit 30%). (Graphique 29)



Graphique 29 : Répartition de la toxicité de A1 selon le nombre de sites de métastase

Chez A2, c'est-à-dire, les patients atteints de cancer du poumon et mis sous atezolizumab, nous avons rencontrés 5 cas de toxicités sur 15 (soit 33,3%) ; les plus récidivants étaient d'origine respiratoire (2 cas sur 5, soit 40%). (Graphique 30)



Graphique 30 : Répartition de la toxicité de A2 selon le nombre de sites de métastase

➤ Tous les autres cancers

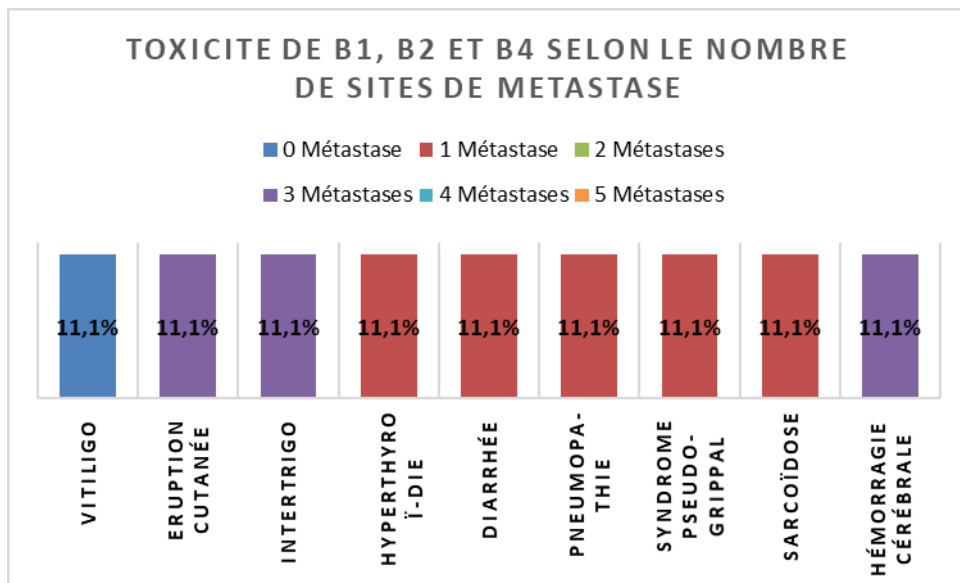
Parmi ceux atteints d'autres cancers, 8 patients (soit 50%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 8 (soit 50%) en avaient au moins une.

Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 5 (soit 62,5%) avaient une seule toxicité et 3 (soit 37,5%) en avaient au moins deux. (Graphique 28)

Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 12 (soit 44,4%) chez les patients atteints d'autres cancers.

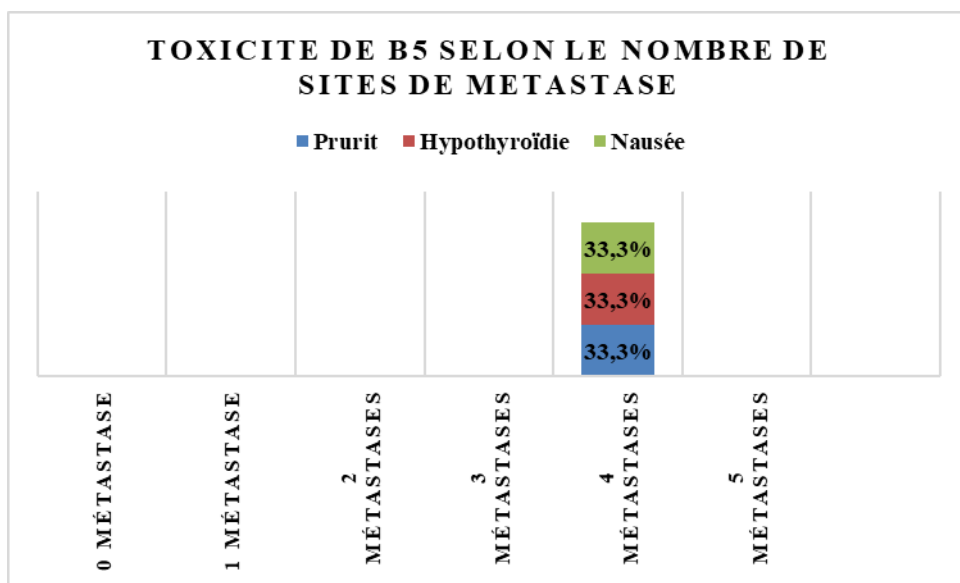
Répartition des cas de toxicité observés chez les patients atteints d'autres cancers

Chez tous les autres cancers mis sous pembrolizumab, c'est-à-dire, les patients atteints du mélanome (B1), du cancer de la vessie (B2) et du colon (B4), nous avons rencontré 9 cas de toxicités sur 12 (soit 75%). Les plus récidivants étaient d'origine cutanée (3 cas sur 9, soit 33,33%) et respiratoire (3 cas sur 9, soit 33,33%). (Graphique 31)



Graphique 31 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon le nombre de sites de métastase

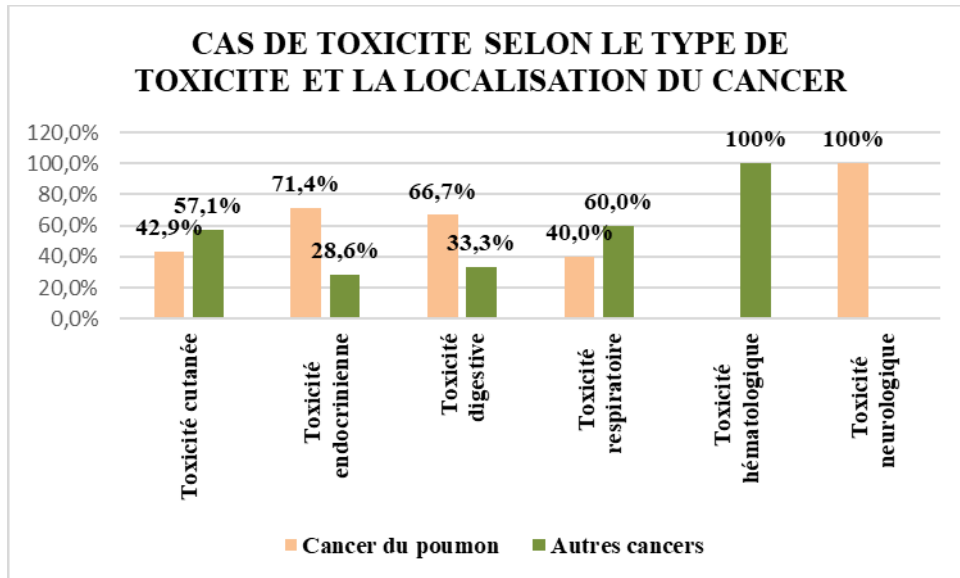
Chez tous les autres cancers mis sous atezolizumab, c'est-à-dire, les patients atteints du cancer du foie (B5), nous avons rencontrés 3 cas de toxicités sur 12 (soit 25%). (Graphique 32)



Graphique 32 : Répartition de la toxicité de B5 selon le nombre de sites de métastase

Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et la localisation du cancer

D'après le graphique ci-dessous, les toxicités fréquentes dans le cancer du poumon sont endocriniennes, digestives et neurologiques. Tandis que dans les autres cancers, les plus fréquentes sont cutanées, respiratoires et hématologiques. (Graphique 33)



Graphique 33 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et la localisation du cancer

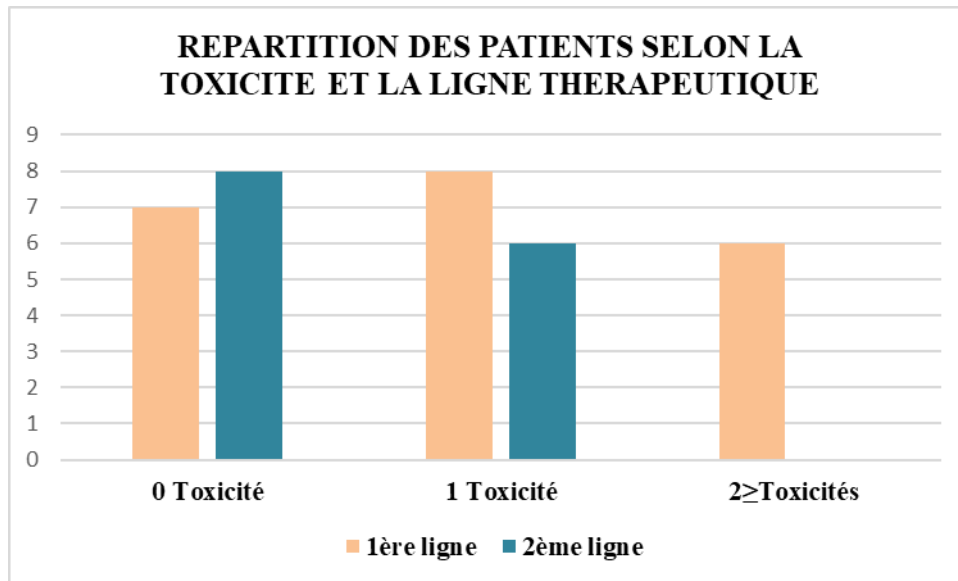
3.3. Selon la ligne thérapeutique

Sur toute notre population, 21 ont reçu le traitement en 1^{ère} ligne (soit 60%) et 14 l'ont reçu en 2^{ème} ligne (soit 40%).

➤ En 1^{ère} ligne

Parmi ceux ayant reçu le traitement en 1^{ère} ligne, 7 patients (soit 33,3%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 14 (soit 66,7%) en avaient au moins une.

Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 8 (soit 57,1%) avaient une seule toxicité et 6 (soit 42,9%) en avaient au moins deux. (Graphique 34)



Graphique 34 : Répartition des patients selon la toxicité et la ligne thérapeutique

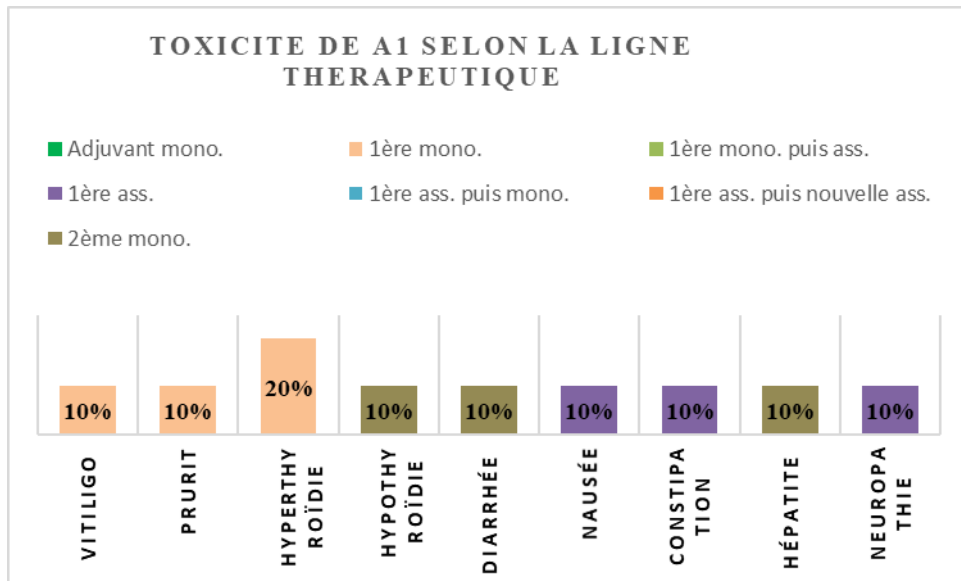
Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 21 (soit 77,8%) chez les patients ayant reçu le traitement en 1^{ère} ligne ; les plus récidivants étaient les pneumopathies (4 cas, soit 19%) et l'hyperthyroïdie (3 cas, soit 14,3%) (Graphique 35-38).

➤ **En 2^{ème} ligne**

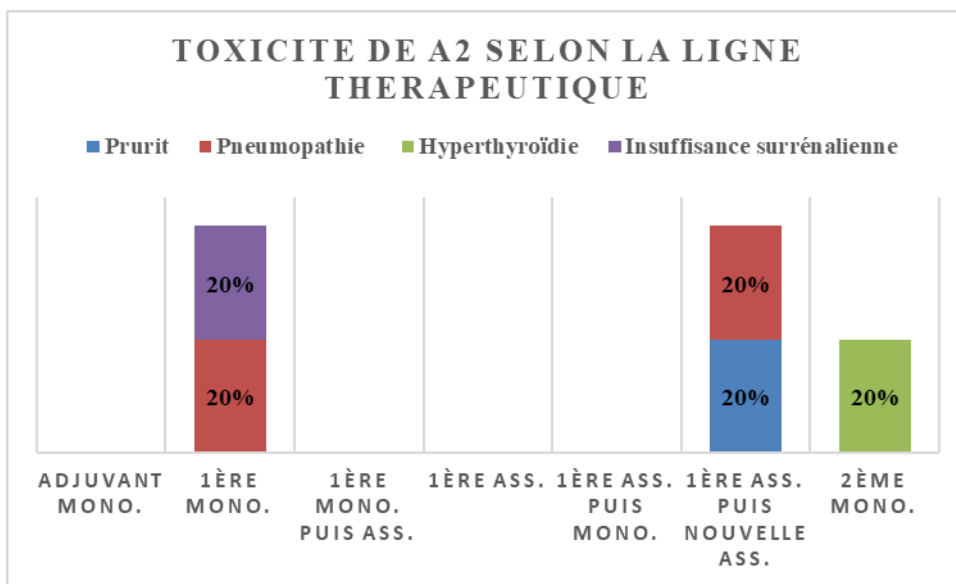
Parmi ceux ayant reçu le traitement en 2^{ème} ligne, 8 patients (soit 57,1%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 6 (soit 42,9%) en avaient au moins une.

Tous (6 soit 100%) avaient seulement une toxicité. (Graphique 34)

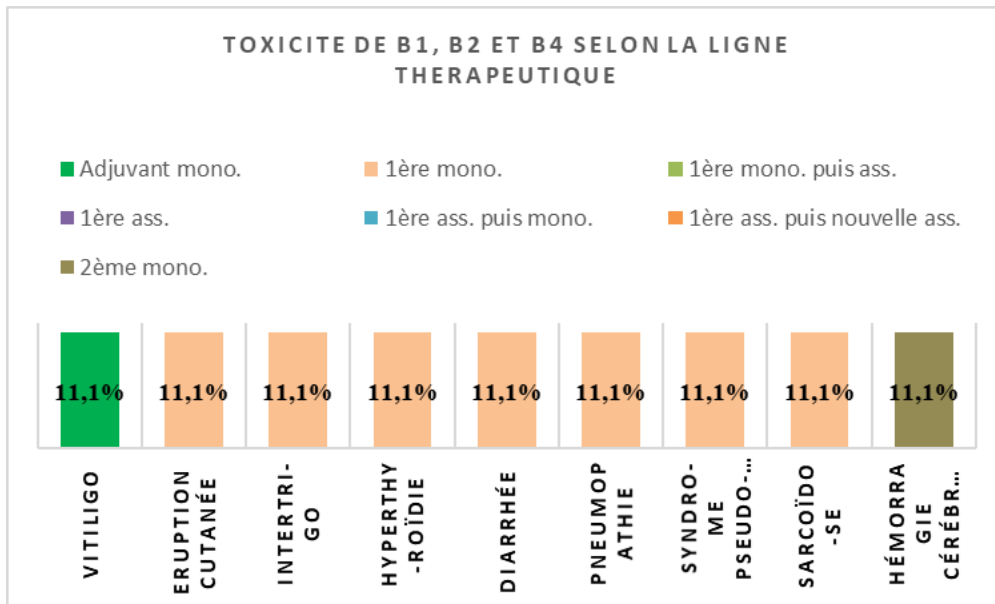
Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 6 (soit 22,2%) chez les patients ayant reçu le traitement en 2^{ème} ligne. (Graphique 35-38)



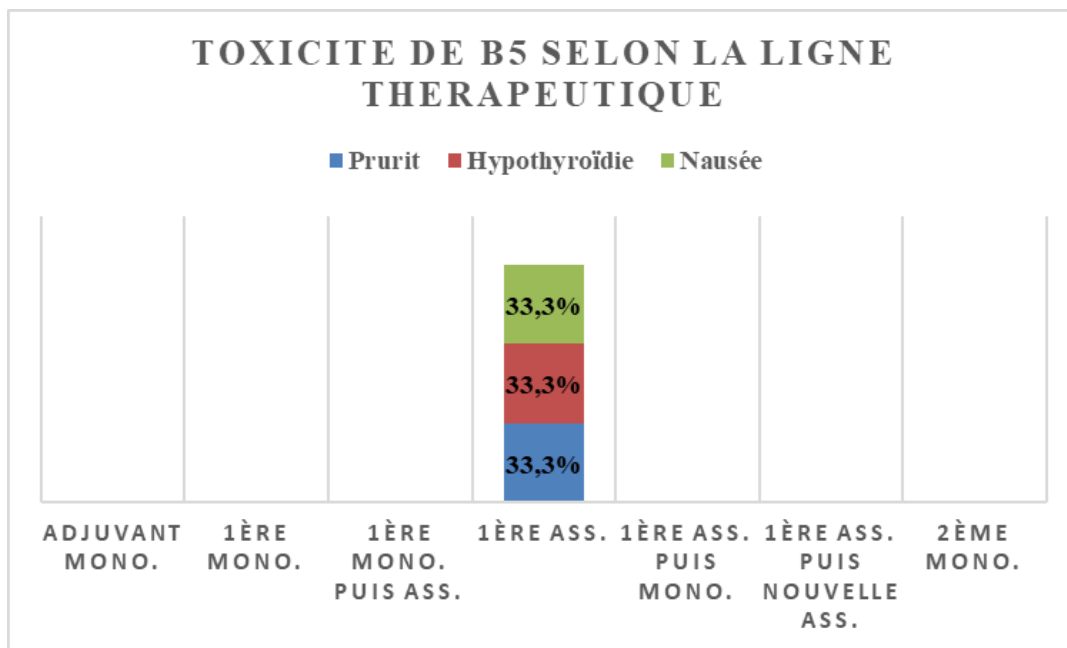
Graphique 35 : Répartition de la toxicité de A1 selon la ligne thérapeutique



Graphique 36 : Répartition de la toxicité de A2 selon la ligne thérapeutique



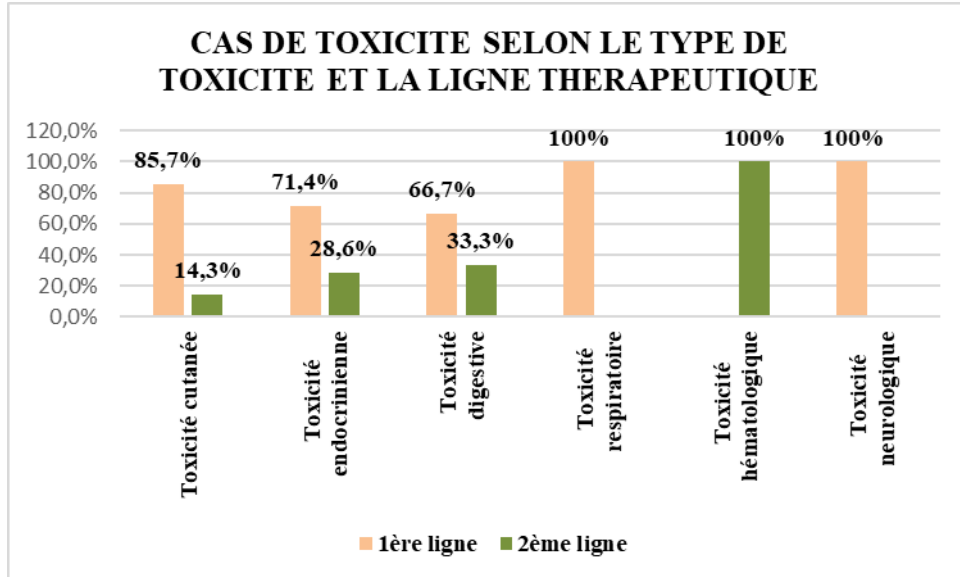
Graphique 37 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon la ligne thérapeutique



Graphique 38 : Répartition de la toxicité de B5 selon la ligne thérapeutique

Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et la ligne thérapeutique

D'après le graphique ci-dessous, quel que soit le type de toxicité, les toxicités les plus fréquentes sont observées en 1ère ligne. (Graphique 39)



Graphique 39 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et la ligne thérapeutique

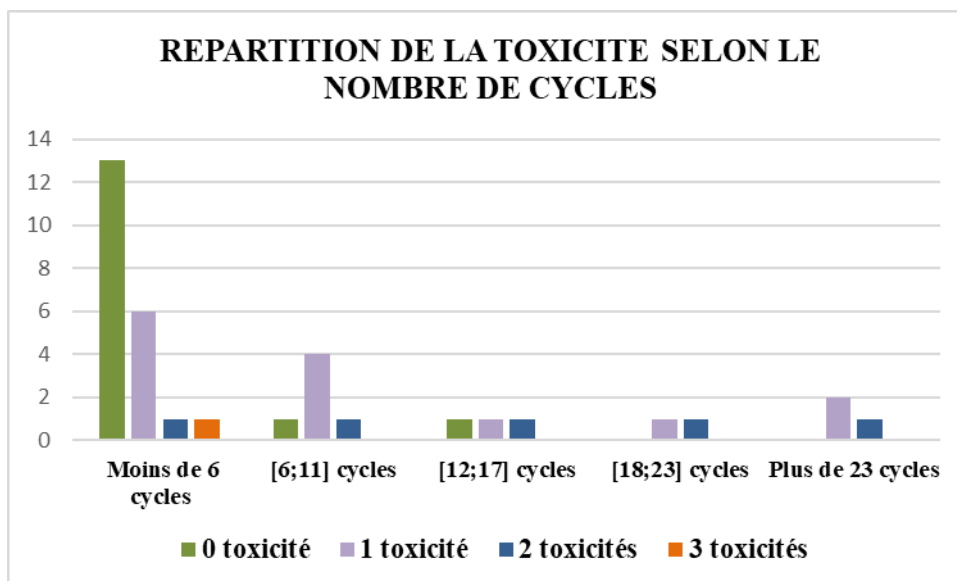
3.4. Selon le nombre de cycles administrés

Sur toute notre population, 21 ont reçu moins de 6 cycles (soit 60%) et 14 ont reçu au moins 6 cycles (soit 40%).

➤ Moins de 6 cycles

Parmi ceux ayant reçu moins de 6 cycles, 13 patients (soit 61,9%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 8 (soit 38,1%) en avaient au moins une.

Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 6 (soit 75%) avaient une seule toxicité et 2 (soit 25%) en avaient au moins deux. (Graphique 40)



Graphique 40 : Répartition des patients selon la toxicité et le nombre de cycles

Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 11 (soit 40,7%) chez les patients ayant reçu moins de 6 cycles (Graphique 41-44).

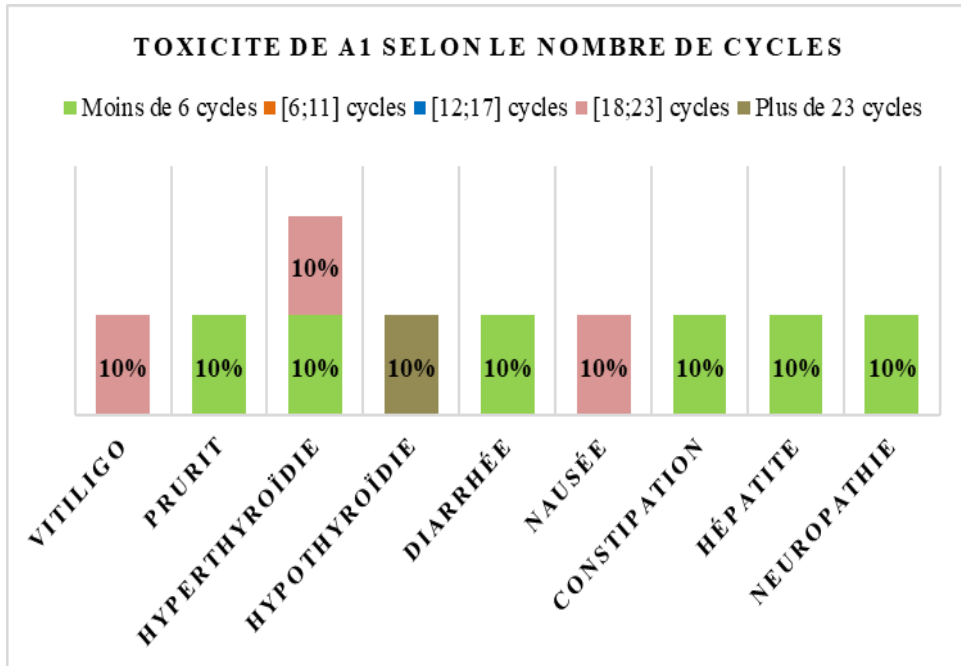
➤ **Au moins 6 cycles**

Parmi ceux ayant reçu au moins 6 cycles, 2 patients (soit 14,3%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 12 (soit 85,7%) en avaient au moins une.

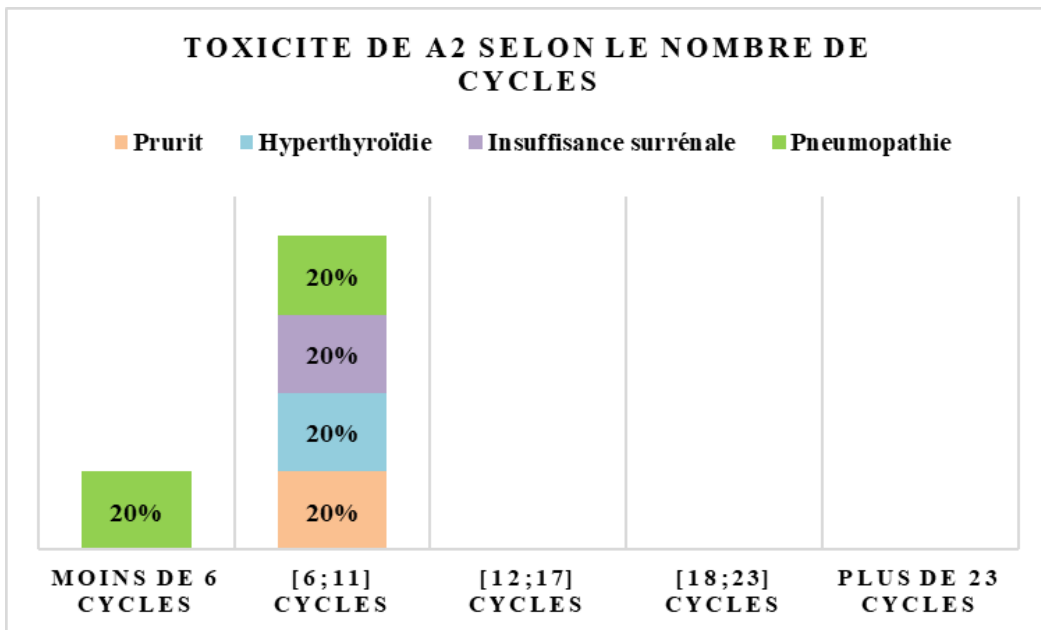
Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 8 (soit 66,7%) avaient une seule toxicité et 4 (soit 33,3%) en avaient au moins deux. (Graphique 40)

Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 16 (soit 59,3%) chez les patients ayant reçu au moins 6 cycles.

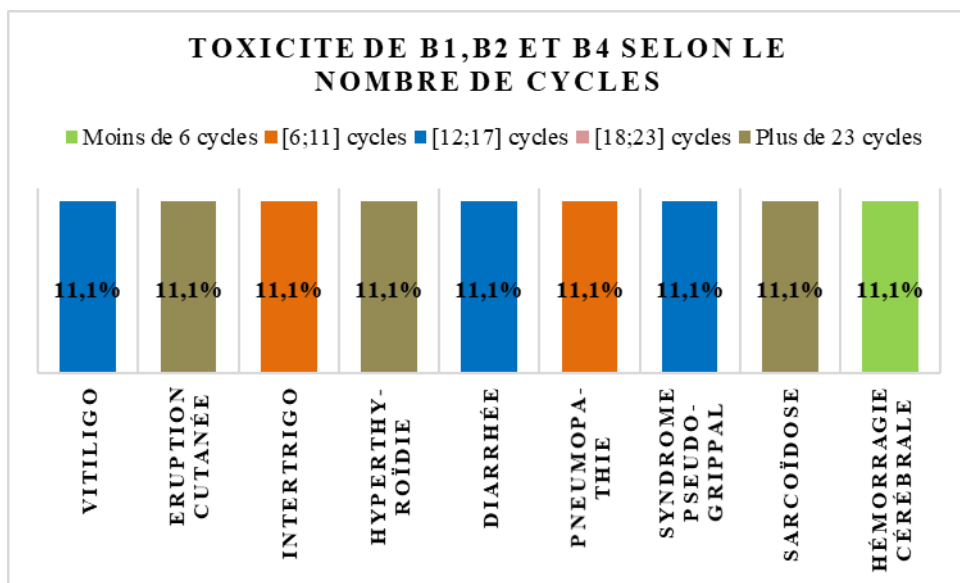
La répartition des cas de toxicité selon le nombre de cycles est représentée aux graphiques 41, 42, 43 et 44.



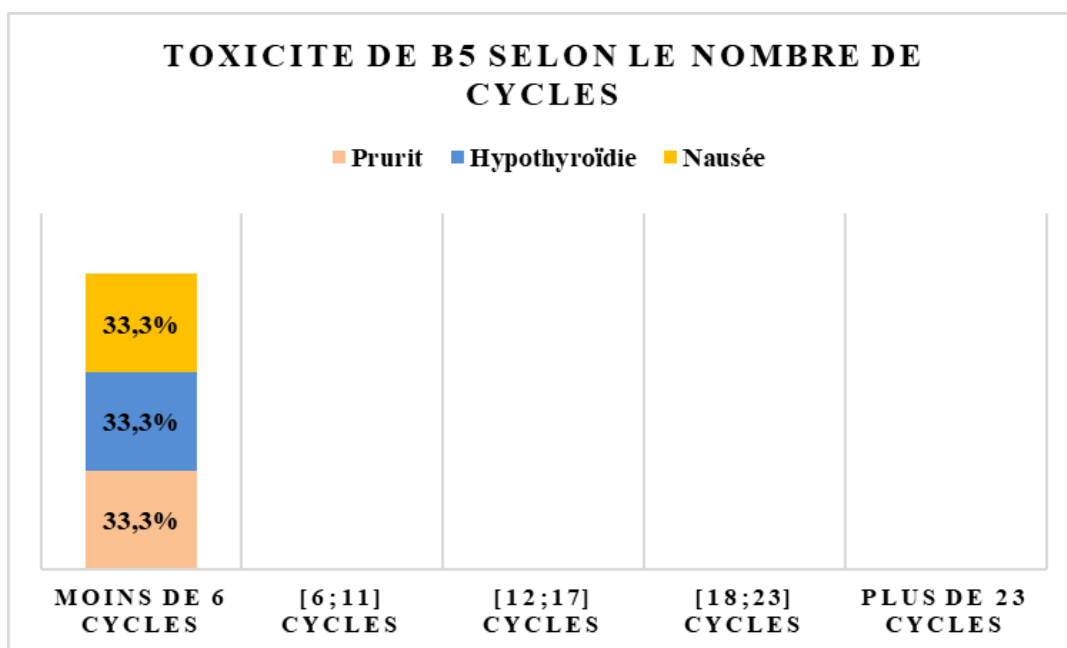
Graphique 41 : Répartition de la toxicité de A1 selon le nombre de cycles



Graphique 42 : Répartition de la toxicité de A2 selon le nombre de cycles



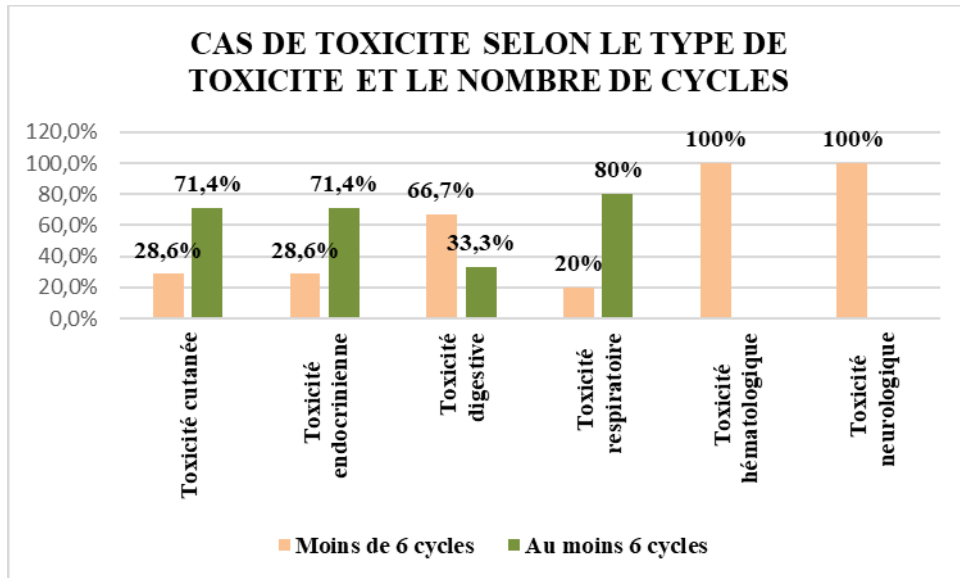
Graphique 43 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon le nombre de cycles



Graphique 44 : Répartition de la toxicité de B5 selon le nombre de cycles

Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et le nombre de cycles

D'après le graphique ci-dessous, les toxicités fréquentes chez les patients ayant reçu moins de 6 cycles sont de type cutané, endocrinien et respiratoire, tandis que ceux ayant reçu au moins 6 cycles est majoritairement de type digestif. (Graphique 45)



Graphique 45 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et le nombre de cycles

3.5. Selon l'âge

Sur toute notre population, 19 ont un âge inférieur ou égal à 65 ans (soit 54,3%) et 16 ont un âge supérieur à 65 ans (soit 45,7%).

➤ Patient ayant un âge ≤ 65 ans

Parmi ceux ayant reçu un âge inférieur ou égal à 65 ans, 7 patients (soit 36,8%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 12 (soit 63,2%) en avaient au moins une.

Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 9 (soit 75%) avaient une toxicité et 3 (soit 25%) en avaient au moins deux. (Graphique 46)

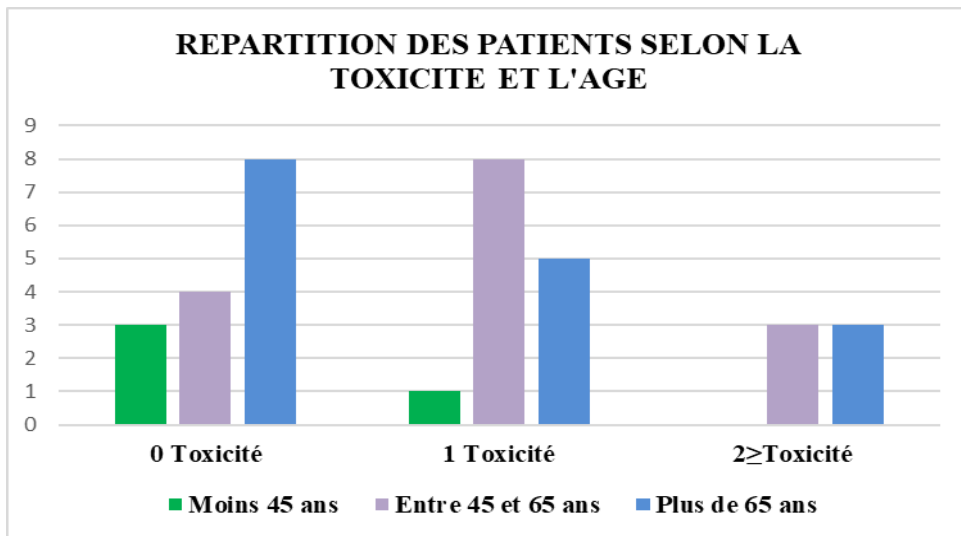
Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 1 (soit 55,6%) chez les patients ayant un âge inférieur ou égal à 65 ans (Graphique 47-50).

➤ **Patient ayant un âge > 65 ans**

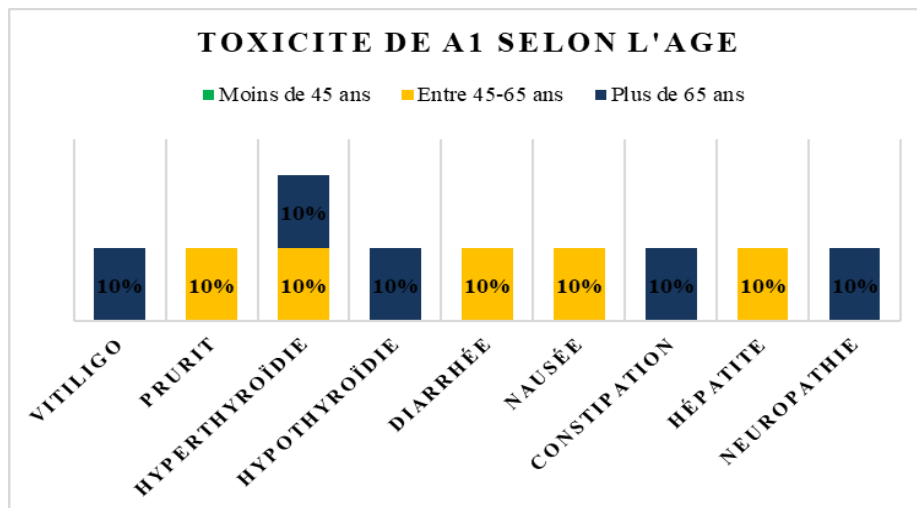
Parmi ceux ayant reçu un âge supérieur à 65 ans, 8 patients (soit 50%) n'avaient aucune toxicité, tandis que 8 (soit 50%) en avaient au moins une.

Parmi ceux ayant eu au moins une toxicité, 5 (soit 62,5%) avaient une toxicité et 3 (soit 37,5%) en avaient au moins deux. (Graphique 46)

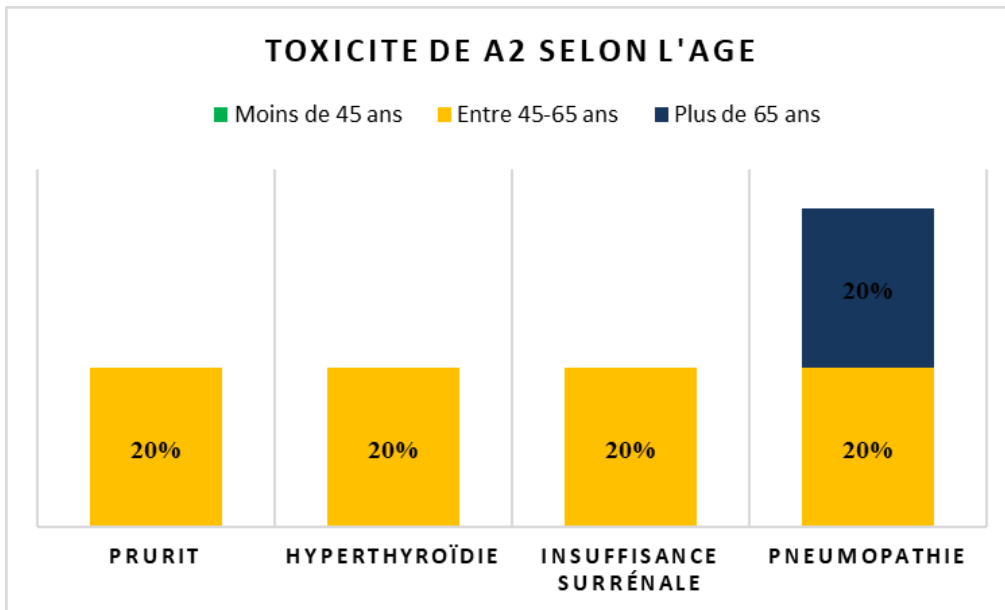
Sur les 27 cas de toxicités, nous en avons rencontré 12 (soit 44,4%) chez les patients ayant un âge supérieur à 65 ans (Graphique 47-50).



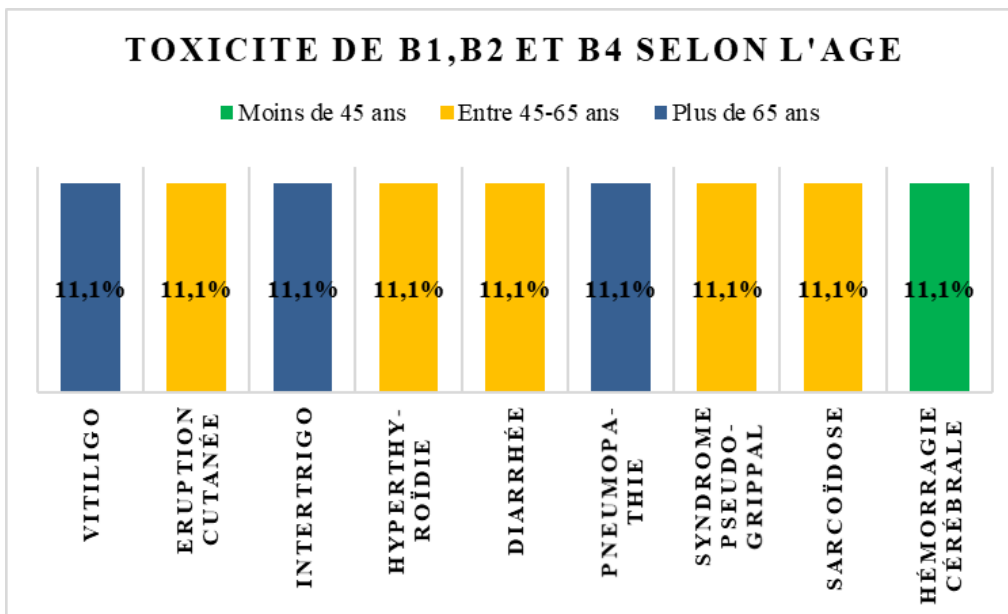
Graphique 46 : Répartition des patients selon la toxicité et l'âge



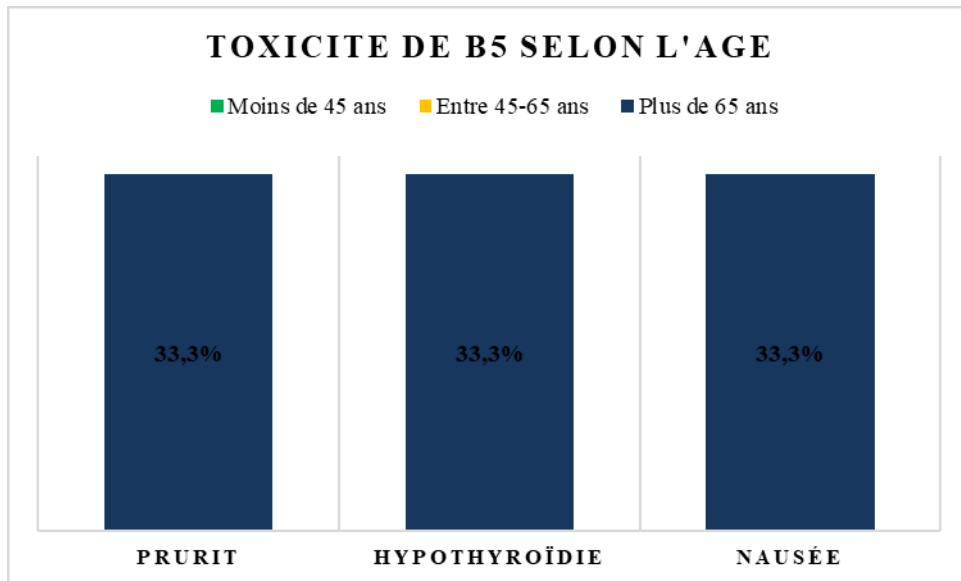
Graphique 47 : Répartition de la toxicité de A1 selon l'âge



Graphique 48 : Répartition de la toxicité de A2 selon l'âge



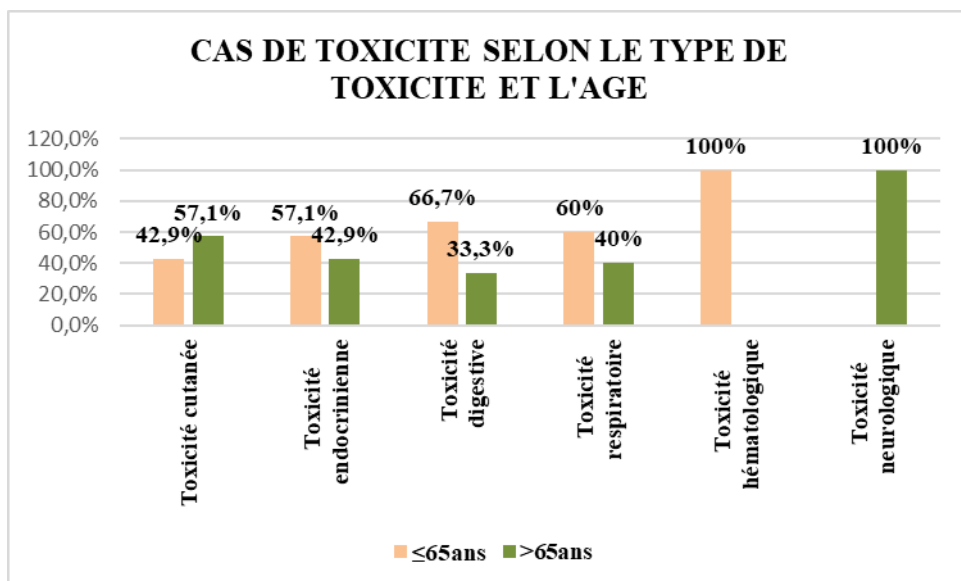
Graphique 49 : Répartition de la toxicité de B1, B2 et B4 selon l'âge



Graphique 50 : Répartition de la toxicité de B5 selon l'âge

Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et l'âge

D'après le graphique ci-dessous, les toxicités fréquentes chez les patients ayant un âge inférieur ou égal à 65 ans sont de type endocrinien, digestif et respiratoire, tandis que ceux ayant un âge supérieur à 65 ans est majoritairement de type cutané. (Graphique 48)



Graphique 51 : Répartition des cas de toxicité selon le type de toxicité et l'âge

4. Objectif secondaire : Efficacité des inhibiteurs de checkpoint sur la population d'étude

4.1. Réponse aux inhibiteurs de checkpoint

Dans notre étude, certains ont répondu positivement au traitement par :

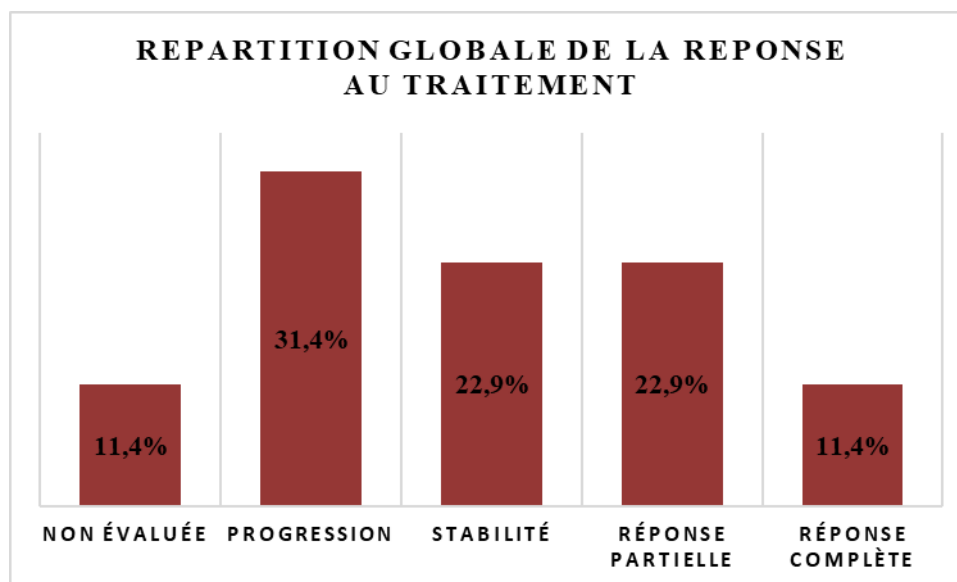
- une stabilité pour 8 patients (soit 22,9%),
- une réponse partielle pour 8 patients (soit 22,9%),
- une réponse complète pour 4 patients (soit 11,4%).

En revanche, 11 patients sur 35 (31,4%) n'ont pas répondu au traitement par une progression ; dont deux d'entre eux ont eu de grands intervalles libres sans cure (>1an).

Toutefois, 4 patients sur 35 (11,4%) n'ont pas eu une réponse évaluée. (Graphique 52)

Parmi nos patients, nous avons noté 10 décès (soit 28,6%) :

- 3 dont la réponse n'a pas été évaluée, y compris celui décédé après la toxicité,
- 6 après une progression de la maladie,
- 1 après une réponse partielle.



Graphique 52 : Répartition globale de la réponse au traitement

4.1.1. Selon la localisation du cancer

Dans notre étude, sur les 19 patients atteints du cancer du poumon, certains (12 soit 63%) ont répondu positivement par :

- une stabilité pour 5 (soit 26,3%),
- une réponse partielle pour 7 (soit 36,8%),

En revanche, 5 (soit 26,3%) d'entre eux n'ont pas répondu au traitement par une progression.

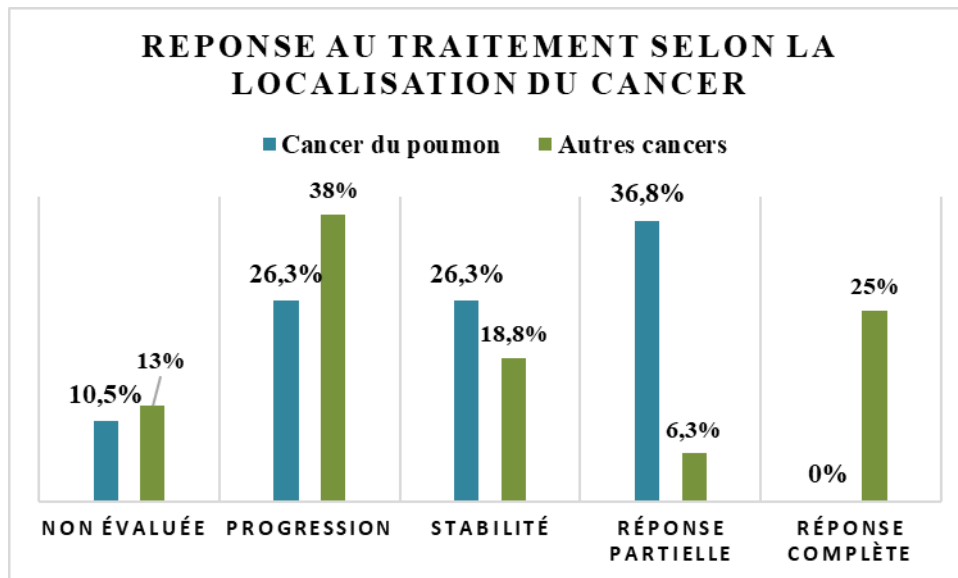
Toutefois, 2 (soit 10,5%) d'entre eux n'ont pas eu de réponse évaluée.

Pour ce qui est du reste c'est-à-dire, les 16 patients atteints d'autres cancers, certains (8 soit 50%) ont répondu positivement par :

- une stabilité pour 3 (soit 18,75%),
- une réponse partielle pour 1 (soit 6,25%),
- une réponse complète pour 4 (soit 25%),

En revanche, 6 (soit 37,5%) d'entre eux n'ont pas répondu au traitement par une progression.

Toutefois, 2 (soit 12,5%) parmi eux n'ont pas eu de réponse évaluée. (Graphique 53)



Graphique 53 : Répartition de la réponse selon la localisation du cancer

4.1.2. Selon la ligne thérapeutique

Dans notre étude, sur les 21 patients ayant reçu les inhibiteurs de checkpoint en 1ère ligne, certains (16 soit 76,2%) ont répondu positivement par :

- une stabilité pour 5 (soit 23,8%),
- une réponse partielle pour 7 (soit 33,3%),
- une réponse complète pour 4 (soit 19,1%).

En revanche, 4 (soit 19,1%) ont plutôt répondu négativement par une progression ; dont les 2 avec de grands intervalles sans cure.

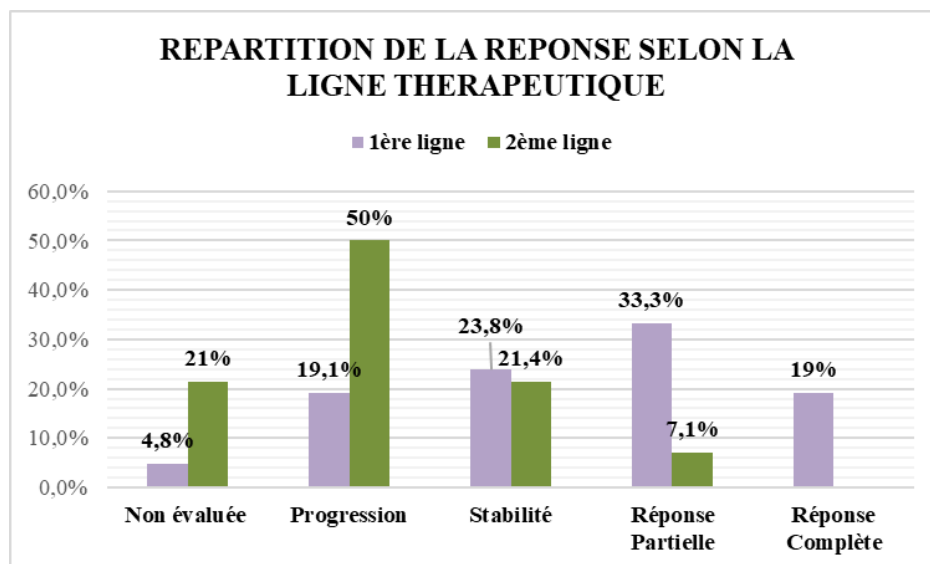
Toutefois, 1 (soit 4,8%) d'entre eux n'a pas eu de réponse évaluée.

Pour ce qui est du reste c'est-à-dire, les 14 patients ayant reçu les inhibiteurs de checkpoint en 2ème ligne, certains (5 soit 35,7%) ont répondu positivement par :

- une stabilité pour 3 (soit 21,4%),
- une réponse partielle pour 1 (soit 7,1%),

En revanche, 7 (soit 50%) ont plutôt répondu négativement par une progression.

Toutefois, 3 (soit 21,4%) parmi eux n'ont pas eu de réponse évaluée. (Graphique 54)



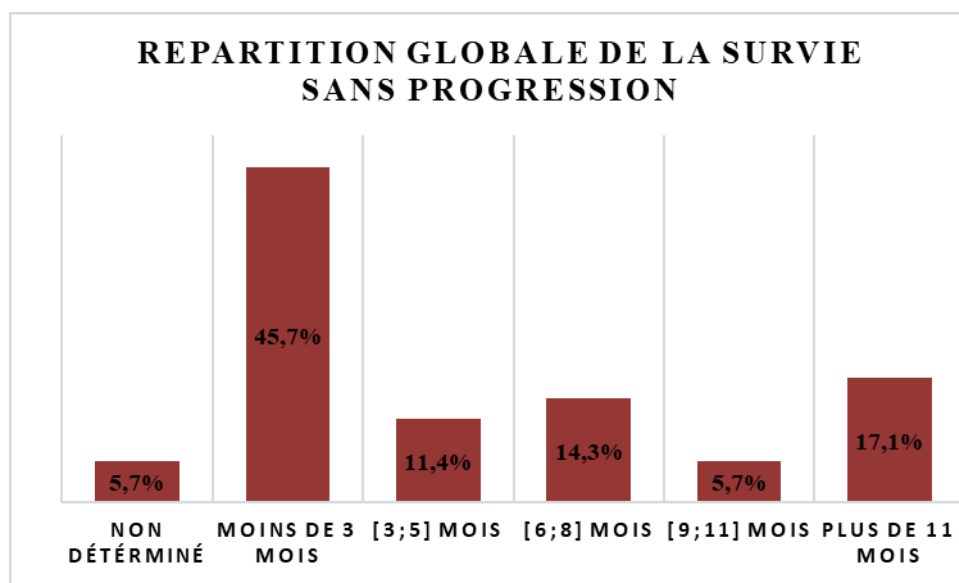
Graphique 54 : Répartition de la réponse selon la ligne thérapeutique

4.2. Survie sans progression

La survie sans progression (PFS), en moyenne, s'élève à environ 8 mois. Sa valeur maximale était 33,75 mois pour un patient.

Majoritairement, elle était inférieure à 3 mois (16 patients soit 45,7%), comprise entre 6 et 8 mois (5 patients soit 14,3%), et supérieure à 11 mois (6 patients soit 17,1%).

Toutefois, elle n'a pas été déterminée pour 2 patients (soit 5,7%). (Graphique 55)



Graphique 55 : Répartition globale de la survie sans progression

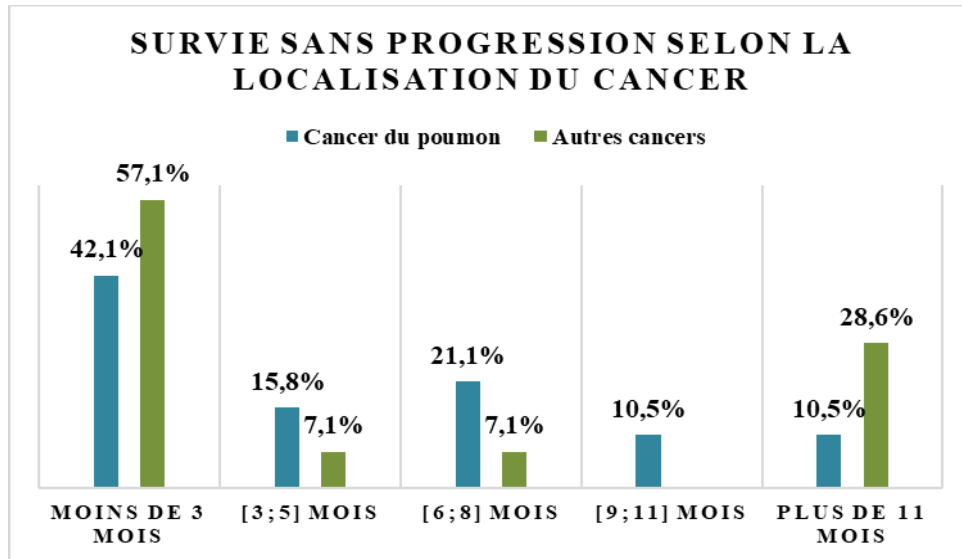
4.2.1. Selon la localisation du cancer

Parmi les 33 patients, il y avait 19 patients (soit 57,6%) atteints de cancer du poumon dont la PFS était :

- inférieure à 3 mois pour 8 (soit 42,1%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 9 (soit 47,4%),
- supérieure à 11 mois pour 2 (soit 10,5%).

Pour ce qui est du reste c'est-à-dire, les 14 patients d'autres cancers, la PFS était :

- inférieure à 3 mois pour 8 (soit 57,1%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 2 (soit 14,3%),
- supérieure à 11 mois pour 4 (soit 28,6%). (Graphique 56)



Graphique 56 : Répartition de la survie sans progression selon la localisation du cancer

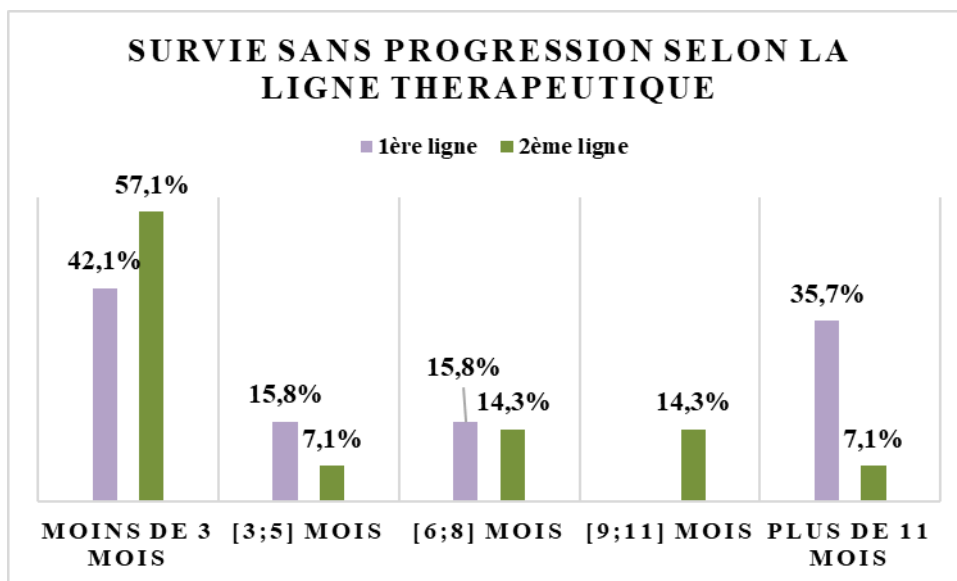
4.2.2. Selon la ligne thérapeutique

Parmi les 33 patients, les patients ayant reçus les inhibiteurs de checkpoint en 1^{ère} ligne (19 soit 57,6%) ont eu une PFS :

- inférieure à 3 mois pour 8 (soit 42,1%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 6 (soit 31,6%),
- supérieure à 11 mois pour 5 (soit 26,3%).

En revanche, les patients ayant reçus les inhibiteurs de checkpoint en 2^{ème} ligne (14 soit 42,4%) ont eu une PFS :

- inférieure à 3 mois pour 8 (soit 57,1%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 5 (soit 35,7%),
- supérieure à 11 mois pour 1 (soit 7,1%). (Graphique 57)



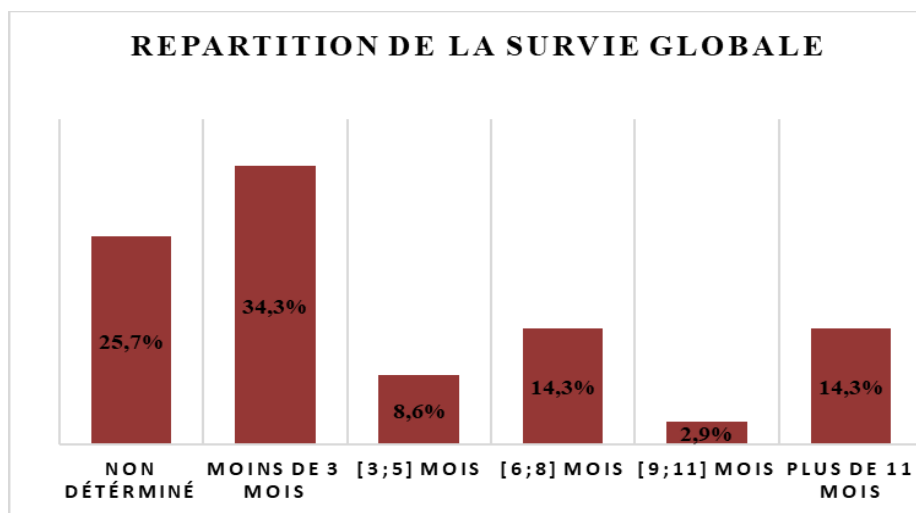
Graphique 57 : Répartition de la survie sans progression selon la ligne thérapeutique

4.3. Survie Globale

La survie globale (SG), en moyenne, elle s'élève à 9 mois. Sa valeur maximale était 39,75 mois pour un patient.

Majoritairement, elle était inférieure à 3 mois (12 patients soit 34,3%), comprise entre 6 et 8 mois (5 patients soit 14,3%) et supérieure à 11 mois (5 patients soit 14,3%).

Toutefois, elle n'a pas été déterminée pour 9 patients (soit 25,7%). (Graphique 58)



Graphique 58 : Répartition de la survie globale

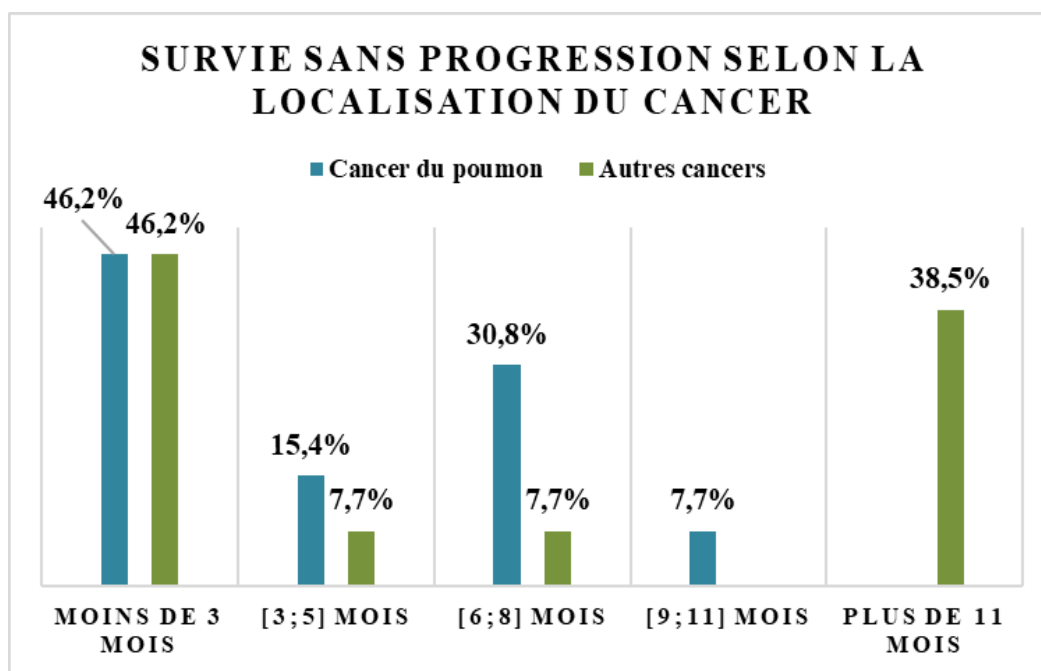
4.3.1. Selon la localisation du cancer

Parmi les 26 patients, il y avait 13 patients (soit 50%) atteints de cancer du poumon dont la SG était :

- inférieure à 3 mois pour 6 (soit 46,2%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 7 (soit 53,8%),

Pour ce qui est du reste c'est-à-dire, les 13 patients (soit 50%) d'autres cancers, la SG était :

- inférieure à 3 mois pour 6 (soit 46,2%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 2 (soit 15,4%),
- supérieure à 11 mois pour 5 (soit 38,5%). (Graphique 59)



Graphique 59 : Répartition de la survie globale selon la localisation du cancer

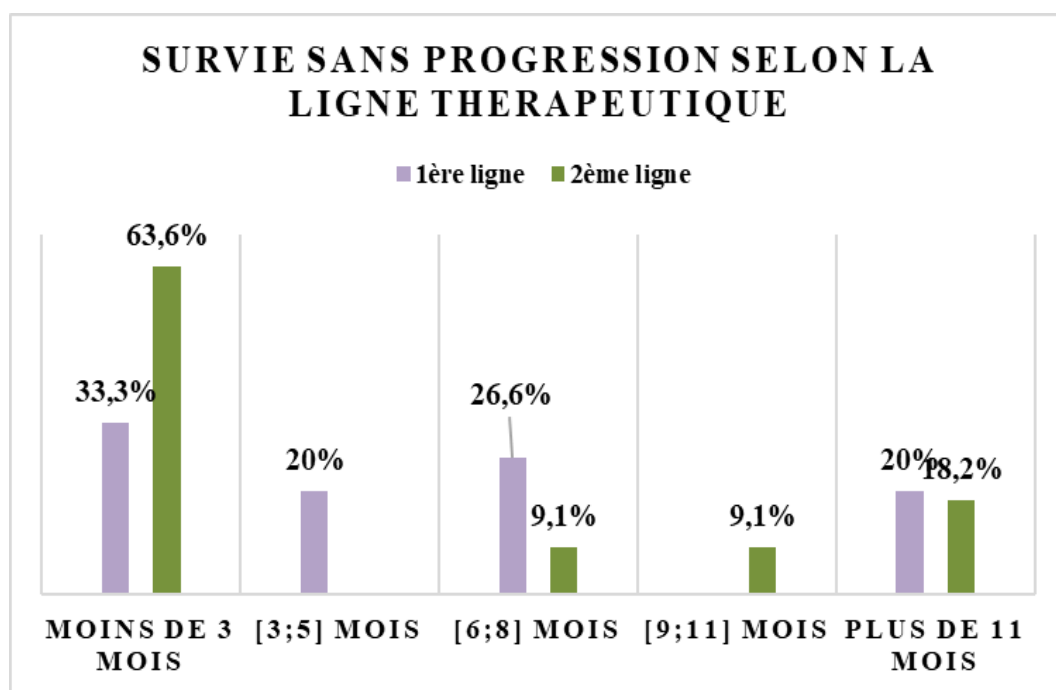
4.3.2. Selon la ligne thérapeutique

Parmi les 26 patients, les patients ayant reçus les inhibiteurs de checkpoint en 1^{ère} ligne (15 soit 57,7%) ont eu une PFS :

- inférieure à 3 mois pour 5 (soit 33,3%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 7 (soit 46,7%),
- supérieure à 11 mois pour 3 (soit 20%).

En revanche, les patients ayant reçus les inhibiteurs de checkpoint en 2^{ème} ligne (11 soit 42,3%) ont eu une PFS :

- inférieure à 3 mois pour 7 (soit 63,6%),
- comprise entre 3 et 11 mois pour 2 (soit 18,2%),
- supérieure à 11 mois pour 2 (soit 18,2%). (Graphique 60)



Graphique 60 : Répartition de la survie globale selon la ligne thérapeutique

5. Analyse statistique exploratoire

Pour notre analyse statistique, nous avons utilisé le test exact de Fisher et les résultats obtenus sont les suivants :

Tableau 13 : Résultats du test exact de Fisher/ Comparaison des ICI selon l'âge et la localisation du cancer

Items de la database	Pembrolizumab	Atezolizumab	p	OR	IC
	n	n			
Age			0,7	0,73	[0,12 ; 3,99]
≤65 ans	13	6			
>65 ans	12	4			
Localisation du cancer			0,07	0,21	[0,02 ; 1,33]
Cancer du poumon	11	8			
Autres cancers	14	2			

Tableau 14 : Résultats du test exact de Fisher/ Comparaison entre les patients ayant aucune toxicité et ceux ayant au moins une toxicité

Items de la database	0 Toxicité	≥1 Toxicité	P	OR	IC
	n	n			
Inhibiteurs de checkpoint			0,71	0,67	[0,11; 3,78]
Pembrolizumab	10	15			
Atezolizumab	5	5			
Localisation du cancer			0,50	0,59	[0,12; 2,74]
Cancer du poumon	7	12			
Autres cancers	8	8			
Ligne thérapeutique			0,18	0,38	[0,07; 1,85]
1 ^{ère} ligne	7	14			

2^{ème} ligne	8	6			
Nombre de cycles			0,006	9,08	[1,45 ; 104]
<6 cycles	13	8			
≥6 cycles	2	12			
Age			0,50	0,59	[0,12; 2,74]
≤65 ans	7	12			
>65 ans	8	8			

Tableau 15 : Résultats du test exact de Fisher/ Comparaison entre les patients ayant une toxicité et ceux ayant au moins deux toxicités (Multitoxicité)

Items de la database	1 Toxicité		≥2 Toxicités		p	OR	IC
	n	n					
Inhibiteurs de checkpoint					0,61	1,77	[0,10;22,85]
Pembrolizumab	11	4					
Atezolizumab	3	2					
Ligne thérapeutique					0,11	NC	NC
1^{ère} ligne	8	6					
2^{ème} ligne	6	0					
Age					0,64	1,74	[0,16; 18,7]
≤65 ans	9	3					
>65 ans	5	3					

C. Discussion

En guise de rappel, notre étude rétrospective descriptive et analytique porte sur 35 patients suivis à l'INO de Rabat pour des cancers histologiquement prouvés et traités par des ICI, classe thérapeutique nouvelle en immunothérapie anticancéreuse, entre le 05/07/2018 et le 10/12/2021.

Ces traitements ont des effets indésirables connus essentiellement immunologiques, fréquents ou rares. A ce jour, aucune publication résultante d'une réalité marocaine n'est indexée au profil de tolérance de ces toxicités. D'où la justification et l'utilité de notre travail qui a pour but d'étudier le profil de tolérance des patients sous ICI à l'INO de Rabat puis accessoirement, d'étudier l'efficacité de ces traitements sur cette population.

➤ Nos résultats

L'analyse épidémiologique fait ressortir une forte prédominance masculine (sexe ratio H/F= 3,37) et une légère prédominance des patients ayant un âge supérieur ou égal à l'âge moyen, 61 ans (60%). Aussi parmi les antécédents de nos patients, aucun patient n'avait une maladie auto-immune.

D'après la littérature, le vieillissement et la présence d'une maladie auto-immune (le principal facteur de risque clinique) sont des prédispositions favorables à une toxicité immunologique(59) (60) (56).

Sur un total 35 patients, 25 étaient mis sous pembrolizumab (71,4%) aux indications suivantes : cancer du poumon (44%), mélanome (36%), cancer de la vessie et côlon (8% chacun), cancer du col utérin (4%). Tandis que, 10 étaient mis sous atezolizumab (28,6%) aux indications suivantes : cancer du poumon (80%) et du foie (20%).

Une majorité a reçu moins de 6 cycles (71,4% sous pembrolizumab et 28,6% sous atezolizumab), tandis que le reste a reçu au moins 6 cycles avec pour maximum 65 cycles (71,4% sous pembrolizumab et 28,6% sous atezolizumab).

Certains les ont reçus en 1^{ère} ligne (71,4% sous pembrolizumab et 28,6% sous atezolizumab) et d'autres en 2^{ème} ligne (71,4% sous pembrolizumab et 28,6% sous atezolizumab).

Il s'agissait, d'une part, d'une monothérapie (50% en 1^{ère} ligne et 50% en 2^{ème} ligne) et d'autre part, d'association (88,9% en 1^{ère} ligne et 11,1% en 2^{ème} ligne).

D'après les résumés des caractéristiques des produits susmentionnés, les ICI ont été administrés dans les normes. En d'autres termes, les indications sont justifiées ; les prises en charge ont été faites aux posologies et aux précautions d'emploi recommandées. En plus, des biomarqueurs ont été recherchés pour contribuer à une meilleure de la réponse au traitement (52) (54). Toutefois, pour des raisons que nous détaillerons plus tard, le délai entre les cures n'a pas toujours été respecté.

Durant les différents schémas thérapeutiques, certains (57,1%) ont développé des toxicités.

- L'influence des ICI sur la toxicité

Sous pembrolizumab, 75% ont présenté au moins une toxicité, alors que sous atezolizumab, il s'agissait de 25%. A la suite de ces résultats, nous pouvons dire que l'atezolizumab est mieux toléré que le pembrolizumab.

Toutefois, nous pensons que l'écart constaté a été influencé par notre faible échantillon, non pas par celui de chaque sous-échantillon. Aussi d'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,71$). Un nombre important de la population d'étude nous permettra de consolider ou non l'assertion relevant de la littérature sur cet aspect.

De plus, les données concernant la monotoxicité (sous pembrolizumab 73% et sous atezolizumab 60%) et la multitoxicité (sous pembrolizumab 27% et sous atezolizumab 40%) nous permettent de dire que l'atezolizumab est plus pourvoyeur de multitoxicité. D'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,61$).

- L'influence de la localisation du cancer sur la toxicité

Certains patients atteints du cancer du poumon (soit 63,2%) ont présenté au moins une toxicité, alors que ceux ayant d'autres cancers représentaient 50%. A la suite de ces résultats, nous sommes tentés de dire que les patients atteints d'autres cancers ont mieux toléré les traitements que ceux atteints du cancer du poumon.

Toutefois, nous pensons que l'écart constaté a été influencé par l'hétérogénéité du sous-échantillon « autres cancers » représenté majoritairement par le mélanome (50%). Aussi d'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,5$). Un nombre important de chaque entité constituant ce sous-échantillon, nous permettrait d'avoir une conclusion plus juste sur ce point.

- L'influence de la ligne thérapeutique sur la toxicité

Certains patients ayant reçu le traitement en 1^{ère} ligne (soit 66,7%) ont présenté au moins une toxicité, alors que pour ceux l'ayant reçu en 2^{ème} ligne représentaient 42,9%. A la suite de ces résultats, nous sommes tentés de dire que les patients recevant le traitement en 2^{ème} ligne tolèrent mieux que ceux l'ayant reçu en 1^{ère} ligne.

De plus, d'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,18$). Un nombre important de la population d'étude nous permettra d'infirmier ou confirmer cet aspect.

Outre l'aspect précédent, les données concernant la monotoxicité (1^{ère} ligne 57,1% et 2^{ème} ligne 100%) et la multitoxicité (1^{ère} ligne 42,9%) nous permettent de dire que la 1^{ère} ligne est plus pourvoyeur de multitoxicité. D'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,11$).

Toutefois, nous pensons que les écarts constatés ont été influencés par le fait qu'il y ait plus d'associations (chimiothérapie, thérapie ciblée et chirurgie) en 1^{ère} ligne (9 soit 42,9%) qu'en 2^{ème} ligne (1 soit 7,1%). Aussi parmi les patients ayant reçu le traitement en association, nous avons retrouvé des toxicités (8 soit 29,6%) que chez des patients l'ayant reçu en 1^{ère} ligne (5 soit 50%).

- L'influence du nombre de cycles sur la toxicité

D'après les résultats du test exact de Fisher, une significativité positive ($p=0,006$) a été notée lorsqu'on compare les patients n'ayant eu aucune toxicité et ceux ayant eu au moins une toxicité, en fonction du nombre de cycles administrés. En effet, les patients ayant reçu au moins 6 cycles seraient plus susceptibles de développer au moins une toxicité (OR=9,1 ; IC à 95%=[1,5 ; 105]). Dans notre étude, c'était le cas de 12 patients (soit 34,3%). Cela signifierait que l'apparition des toxicités dépend fortement de l'accumulation des cycles et qu'elle deviendrait effective après l'administration de 6 cycles, soit 4 mois et demi.

De ce que révèle la littérature, l'apparition des toxicités immunologiques sous ICI est généralement constatée entre 3 et 6 mois (49) ; l'origine de son mécanisme est une hyperactivité de l'immunité. Ce qui soutient l'hypothèse précédente.

Toutefois de ce qui précède, nous ne pouvons pas affirmer que les patients ayant reçu moins de 6 cycles et n'ayant aucune toxicité (37,1%) tolèrent mieux le traitement ; vu qu'ils ont une période de traitement inférieure à 3 mois.

- L'influence de l'âge sur la toxicité

Certains patients ayant un âge inférieur ou égal à 65 ans (soit 63,2%) ont présenté au moins une toxicité, alors que pour ceux ayant un âge supérieur à 65 ans représentaient 50%. A la suite de ces résultats, nous sommes tentés de dire que les patients ayant un âge supérieur à 65 ans tolèrent mieux le traitement que ceux ayant un âge inférieur ou égal à 65 ans. D'après la littérature, peu importe l'âge chronologique des patients, les plus âgés tolèrent bien les ICI comme s'ils étaient administrés aux moins jeunes (61) (59) ; que cette tolérance est comparativement meilleure que celle des traitements traditionnels(62).

De plus, d'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,5$). Un nombre important des patients moins âgés, d'une part, et d'autre part, nous permettra de consolider ou non l'assertion relevant de la littérature sur cet aspect.

Outre l'aspect précédent, les données concernant la monotoxicité (≤ 65 ans : 75% et > 65 ans : 62,5%) et la multitoxicité (≤ 25 ans : % et > 65 ans : 37,5%) nous permettent de dire que ceux ayant un âge supérieur à 65 ans sont plus pourvoyeurs de multitoxicité. D'après les résultats du test exact de Fisher, nous obtenons des données proches de la significativité positive ($p=0,64$). D'après la littérature, le profil de tolérance se majore avec l'âge(61).

Toutefois, nous pensons qu'il est important de fixer un seuil d'âge. Dans notre cas, nous l'avons fixé à 65 ans comme recommandé par l'OMS et l'Agence Européenne du Médicament (61) mais aussi, parce que c'est la tranche d'âge la plus fréquente en oncologie(59); certains ont considéré comme tranche d'âge supérieure à 65 ans (63) (59) (62) (64) (65).

Nous pensons que si l'on avait 60 ans comme seuil d'âge, nous aurons pu conforter les résultats de la multitoxicité. Car, la vieillesse est liée à des changements du SI(63).

- Les différents types de toxicité immuno-induite

Chez ces patients, nous avons rencontré 27 cas de toxicité. Les toxicités fréquentes étaient d'origine cutanée (25,9%), endocrinienne (25,9%), digestive (22,2%) et respiratoire (18,5%), tandis que les toxicités rares étaient d'origine hématologique et neurologique (3,7% chacune). D'après la littérature, ce sont effectivement les toxicités plus fréquentes sous ICI sont les toxicités cutanées (40% des patients sous PD-1/L1), digestives et endocriniennes(66) (56). Mais, les toxicités respiratoires ont un taux d'apparition élevé par rapport à la littérature (3-5%) (68).

➤ Nos particularités

Durant notre étude, nous avons saisi quelques particularités que nous allons présenter dans les paragraphes suivants :

Les pneumopathies interstitielles sous ICI en période pandémie COVID-19

Les pneumopathies interstitielles ou pneumopathies infiltrantes diffuses sont des **pathologies du poumon qui affectent notamment l'interstitium**, tissu conjonctif assurant le soutien du poumon et disséminé entre les structures qui le composent. Il en existe plus d'une centaine notamment la sarcoïdose pulmonaire pouvant même engendrer des troubles cardiaques sur le long terme(67).

Parmi les causes favorisant cet état, nous saisissons des causes infectieuses telles que le virus respiratoire syncytial (*Human orthopneumovirus*), la bactérie de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) et le champignon de la pneumosystose (*Pneumocystis jirovecii*) ; mais aussi des causes relevant d'une exposition aux produits toxiques ou médicamenteux (67).

Dans notre étude, nous avons noté 4 cas de pneumopathie (14,8%) dont 1 cas de sarcoïdose pulmonaire (3,7%) et 1 cas de décès attribuable directement à la toxicité immuno-induite (3,7%). La pneumopathie interstitielle et l'hyperthyroïdie sont les effets secondaires ayant la plus grande fréquence d'apparition (14,8% chacune). Selon la littérature, cette toxicité pulmonaire immuno-induite est rare ; sa fréquence d'apparition est comprise entre 3 et 5% (68). De ce premier constat, il est important que nous puissions porter une plus grande attention sur cet effet en instaurant, lors des différents suivis post-immunothérapie, des bilans de routine pouvant prévenir ou prendre en charge précocement cette affection.

D'après la littérature, leur incidence diffère en fonction de l'ICI administré (PD-1>>PD-L1) (69) et varie entre 0 et 10% (70), mais ne diffère pas en fonction de la ligne thérapeutique employée (68) ; aussi, ceux qui ont reçu l'ICI en association sont plus exposés que ceux l'ayant reçu en monothérapie(69). Dans notre étude, la fréquence d'apparition des cas est répartie de façon disproportionnée en fonction l'ICI (8% pembrolizumab et 20% atezolizumab) ; c'est différent de de l'assertion de la littérature. Ils ont tous reçu l'ICI en 1ère ligne [23,1% en monothérapie et 12,5% en association (1^{ère} association puis nouvelle association)].

Certains (4,8%) ont reçu moins de 6 cycles et d'autres (21,4%) ont reçu plus de 6 cycles. L'un des patients ayant reçu plus de 6 cycles (soit plus de 23 cycles de pembrolizumab en monothérapie) est celui ayant eu la sarcoïdose pulmonaire ; celui ayant eu moins de 6 cycles d'atezolizumab en monothérapie est le patient décédé.

Les patients ayant développé des pneumopathies étaient atteints de cancer du poumon et du mélanome. D'après la littérature, la majorité des pneumopathies immuno-induites rencontrée au cours d'une série du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) était survenue sur des mélanomes ou des cancers du poumon (68). Nous avons eu 01 décès : un patient atteint d'un cancer du poumon. D'après la littérature, elles sont plus fréquentes dans les cancers du poumon avec une mortalité pouvant dépasser 20% (69).

Lors de leur admission en pleine pandémie COVID-19, les patients manifestaient des symptômes qui s'apparentaient à ceux de la COVID-19. Dans l'urgence des tests PCR ont été effectués pour infirmer ou confirmer ladite affection ; ils ont tous été négatifs. D'autres examens ont été effectués pour confirmer ou infirmer une autre origine infectieuse ; les résultats étaient aussi négatifs. Il a donc été confirmé qu'il s'agissait de toxicité pulmonaire immuno-induite. Face à la similitude des signes cliniques et radiologiques, il est urgent et important que nous fassions une distinction entre la pneumopathie interstitielle immuno-induite et celle survenant lors d'une infection à COVID-19 ; car, ils n'ont pas les mêmes schémas thérapeutiques.

Cet aspect qui taraude notre esprit a été développé dans la littérature (69) et il en ressort que le diagnostic d'une pneumopathie immuno-induite est confirmé après l'exclusion d'autres maladies ; celui de la COVID-19 doit être posée par RT-PCR, test d'amplification isotherme ou test sérologique.

Les signes cliniques les plus fréquents relevant d'une immuno-induction sont la dyspnée, suivie de la toux, de la fièvre et 33 % des cas sont asymptomatiques ; tandis que ceux relevant d'une infection à COVID-19 sont la fièvre, suivie de la toux, de la fatigue, de la production d'expectorations et de l'essoufflement (69).

Aussi, les signes radiologiques relevant d'une immuno-induction sont la distribution bilatérale des opacités en verre broyé avec ou sans consolidation dans les poumons postérieurs et périphériques ; également, ceux relevant d'une infection à COVID-19 sont des opacités de verre broyé, des opacités réticulaires, des consolidations (69).

L'hémorragie cérébrale dans un cancer de la vessie pourvoyeur de métastase cérébrale

L'hémorragie cérébrale est un **saignement** survenant **brutalement**, par rupture d'un petit vaisseau, et favorisant un **hématome** à l'intérieur même du cerveau. Sa prise en charge doit être effectuée en urgence(71).

Parmi les causes favorisant cet état, nous pouvons citer les troubles de la coagulation immuno-induits apparaissant chez des patients mis sous ICI ; c'est le cas dans notre étude. En effet, nous avons saisi le cas d'un patient ayant moins de 45 ans suivi pour un cancer de la vessie métastasé (cérébrale, pulmonaire et osseuse) et ayant reçu moins de 6 cycles de pembrolizumab en 2ème ligne, monothérapie. Il a répondu négativement au traitement par une progression au niveau de la métastase cérébrale qui s'est suivie par un décès.

Ce cas est particulier parce que nous notons, d'abord, un cancer de la vessie qui pourvoie une métastase cérébrale. D'après la littérature, c'est très rare. En effet, les cancers reconnus comme pourvoyeurs de métastases cérébrales sont le cancer du poumon (soit 50%), le cancer du sein (soit 17%) et le mélanome (soit 10%) (72) (73). Dans notre étude, le cancer du poumon était, aussi, le plus pourvoyeur de métastases cérébrales (77,8%) suivi du mélanome et du cancer de la vessie (11,1% chacun). Dans la plupart des cas, ces métastases engendrent une importante morbi-mortalité (73).

Aussi, à un stade avancé, la barrière hémato-encéphalique (BHE), protégeant initialement le cerveau contre les substances circulantes potentiellement cytotoxiques, n'est plus efficace. Cela est dû au relâchement des jonctions serrées entre capillaires par l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et de l'initiation de l'angiogenèse.

Ensuite, les toxicités hématologiques sous ICI sont très rares (moins de 1%) (49) (68) et ne sont pas caractérisées de façon approfondie (74). Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé des études relatant la survenue d'une hémorragie, surtout chez des patients ayant pour foyer primitif, le cancer de la vessie, et foyer secondaire, la métastase cérébrale, engendrée par la prise d'ICI.

Pour ce qui est de la cause du décès, il aurait été judicieux de déterminer l'imputabilité afin de savoir si c'était l'évènement indésirable ou la progression de la métastase cérébrale qui a engendré le décès.

➤ **Nos points forts**

Notre travail est la **première étude locale** portant sur la tolérance des patients aux ICI disponibles sur le marché marocain (pembrolizumab et atezolizumab) puis accessoirement, leur efficacité sur cette même population.

De par son caractère **rétrospectif**, elle nous permet d'avoir un recul sur le suivi des patients sous ICI à l'INO, ainsi que celui du système d'information hospitalière, ENOVA. Ce système utilisé à l'INO nous permet d'avoir une claire vision sur les divers dossiers patients.

Aussi, grâce à elle, nous saisissons **une significativité positive** entre les patients ayant eu aucune toxicité et ceux ayant eu au moins une toxicité, en fonction du nombre de cycles administrés.

De plus, elle nous permet de constater **l'importance du diagnostic différentiel** lors de symptômes orientant vers **une pneumopathie interstitielle** survenant chez des patients mis sous ICI. En effet, il faut, en plus de l'origine tumorale et bactérienne, suspecter une origine virale notamment celle liée à la **COVID-19**, avant de confirmer ou infirmer qu'il s'agit d'une toxicité.

Enfin, nous saisissons **le rôle du pharmacien** dans la prise en charge des patients sous ICI notamment **au niveau de la pharmacovigilance**.

➤ **Nos points faibles**

Notre travail a été effectué sur **un faible effectif** : 35 patients ayant des cancers histologiquement prouvés et traités sous ICI, avec un profil de tolérance évaluable. Cela est dû au fait que les ICI disponibles sur le marché marocain sont des traitements très onéreux et non remboursables. Toutefois, il est possible d'avoir des tickets d'exonération en fonction des prérogatives de l'Agence Nationale d'Assurance Maladie (ANAM). C'est une agence qui encadre et régule le système AMO mais aussi, elle gère les ressources du RAMED(75).

Dans notre étude, nous avons 62,8 % pris en charge par le système AMO et 25,7% pris en charge par RAMED. Malgré ces tickets d'exonération et malgré l'efficacité des ICI sur leur état pathologique, certains ont préféré changer de protocole thérapeutique car, le protocole sur le long terme était au-dessus de leurs moyens financiers ; ou ont été mal-observants avec de grands intervalles sans prise du traitement. Ce qui est l'une des raisons du nombre important des patients ayant reçu moins de 6 cycles (60%) et de l'exclusion des patients ayant changés de structure sanitaire, car ils disposaient d'une mutuelle ayant un meilleur ticket d'exonération.

Durant notre collecte d'informations, nous avons pu noter **assez de données manquantes** dans ENOVA au niveau de l'évaluation post-immunothérapie mais aussi, au niveau de la notification et la gestion des toxicités.

Pour ce qui concerne les données manquantes au niveau de l'évaluation post-immunothérapie, nous avons dû exclure un patient car nous ne disposons pas de ses données sur la plateforme de son évaluation, surtout de son bilan thyroïdien. Aussi, nous n'avons pas pu déterminer pour plusieurs patients la PFS (5,7%) et de la SG (25,7%). Pour la SG, vu le caractère rétrospectif de notre étude, nous étions dans l'incapacité de nous rassurer que certains patients étaient bel-et-bien en vie. Donc, nous l'avons déterminé pour ceux dont le décès était confirmé et ceux dont la dernière consultation était proche de notre date de fin d'étude.

Au niveau de la notification et de la gestion des toxicités, nous n'avons pas pu disposer, sur la plateforme, pour un bon nombre de patients, de données relatives au degré de sévérité, à l'évolution des effets indésirables avec ou sans traitement correcteur, à la notion d'imputabilité, à l'arrêt ou le prolongement de l'ICI. Avec ces données, nous aurons pu avoir une meilleure évaluation du profil de tolérance de nos patients.

Enfin, le fait d'avoir **assez de patients ayant reçu moins 6 cycles** (60%) limite notre évaluation du profil de tolérance de toute la population car, au travers des analyses statiques effectuées, nous avons accepté l'hypothèse selon laquelle l'apparition des effets indésirables dépend de l'accumulation des cycles et qu'elle est effective à partir de 6 cycles.

➤ **Nos recommandations**

A la suite des points forts et faibles observés dans notre étude, nous proposons les recommandations suivantes afin d'optimiser et sécuriser la prise en charge des patients sous ICI à l'INO :

-Un programme d'immunothérapie à l'INO dont les missions seront l'accélération du développement clinique de ce traitement et le renforcement de la recherche translationnelle sur ces nouveaux arsenaux thérapeutiques ; afin qu'un nombre plus important en soit bénéficiaire.

-Une database prospective car, nous pensons qu'avec un échantillon plus important, les valeurs proches de la significativité positives que nous avons trouvées pourraient devenir positives. (Tableau 15 et 16)

-Une notification des effets indésirables sur les fiches mises à disposition par la pharmacie hospitalière pour l'occasion (Annexe 7), pour que le personnel puisse le notifier au centre de pharmacovigilance et aider à la détermination de l'imputabilité.

-Une création de la rubrique de pharmacovigilance sur le système ENOVA pour que les données relatives à la notification et la gestion des effets indésirables soient clairement distinctes.

-Une sensibilisation à plus grand échelle quant au diagnostic différentiel de la pneumopathie interstitielle survenant après une prise d'ICI et celle survenant lors d'une COVID-19, grâce à des tests de PCR ou antigéniques.



Les ICI sont des traitements systémiques qui, depuis leur insertion dans l'histoire de l'immuno-oncologie, ont fait montre d'une grande efficacité dans la prise en charge des patients cancéreux ; que ce soit dans le monde, en général, ou à l'INO de Rabat, en particulier.

Ces bienfaits au niveau humain, sociétal et moral ne doivent pas nous faire négliger la croissance des apparitions des toxicités qui constituent l'une des pièces d'achoppement de cette classe thérapeutique.

Par rapport à cela, notre étude, premier profil réel de tolérance sous ICI à l'INO de Rabat, a révélé que les patients ayant reçus au moins 6 cycles développent au moins une toxicité. Et qu'il faut, en plus des toxicités fréquentes, porter plus d'attention sur les toxicités rares notamment la pneumopathie en cette période de pandémie COVID-19.

Ainsi, la prise d'ICI nécessite d'énormes actions dans le suivi thérapeutique et doit être effectué de concert avec plusieurs personnels de santé notamment, le pharmacien de par sa casquette de pharmacovigile ; tout ceci dans le but d'optimiser et de sécuriser au mieux la prise en charge sous ICI.

Aussi, l'importance de l'aspect financier demeure une autre pièce d'achoppement, malgré les aides apportées par les organismes d'assurance maladie ; ce qui favorise l'inobservance chez certains.

Au regard des résultats apportés par cette étude, nous recommandons fortement la mise en place du database prospective, voire une étude prospective qui mettra de la lumière sur nos points d'ombre ; pour améliorer l'étude de l'influence des ICI, de la localisation du cancer, de la ligne thérapeutique, des associations, l'âge sur la toxicité.



RESUME

Titre : Etude du profil de tolérance des patients sous immunothérapie à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat : cas des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI)

Auteur : NGUEMA-MIPAKA Magaly-Gwen-Farnely

Rapporteur : Pr. BOUTAYEB Saber

Mots clés : Profil de tolérance – Immunothérapie – Inhibiteurs de checkpoint

Objectifs : Le but de notre travail est d'étudier le profil de tolérance des patients sous ICI à l'INO de Rabat, puis accessoirement, d'étudier l'efficacité de ces traitements sur cette population.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique sur 35 patients suivis à l'INO de Rabat pour des cancers histologiquement prouvés et traités par des ICI, entre le 05/07/2018 et le 10/12/2021.

Résultats : L'âge moyen est de 61 ans ; le sexe-ratio H/F=3,37. Aucune maladie auto-immune comme antécédent. Le cancer du poumon est la localisation la plus fréquente (54,3%), suivie par le mélanome (25,7%), le cancer de la vessie, du colon, du foie (5,7% chacun), et du col de l'utérus (2,9%).

Ils ont reçu du pembrolizumab (71,4%) et de l'atezolizumab (28,6%) majoritairement moins de 6 cycles (60%) en 1ère ligne (60%). Parmi eux, 57,1 % ont développé une toxicité (75% sous pembrolizumab et 25% sous atezolizumab) en ayant reçu principalement au moins 6 cycles (60% ; $p=0,006$) en 1ère ligne (70% ; $p=0,18$). Nous avons relevé 27 toxicités dont l'une (la pneumopathie) a été mortelle.

La réponse au traitement était principalement positive : réponses complète (11,4%), stabilité et réponse partielle (22,9% chacune) ; elle n'a pas été déterminée pour 4 cas (11,4%).

Conclusion : Notre étude, premier profil réel de tolérance sous ICI à l'INO de Rabat, a révélé que les patients ayant reçus au moins 6 cycles développent au moins une toxicité. Et qu'il faut, en plus des toxicités fréquentes, porter plus d'attention sur les toxicités rares notamment la pneumopathie en cette période de pandémie COVID-19.

ABSTRACT

Title: Study of the tolerance profile of patients undergoing immunotherapy at the National Institute of Oncology (INO) in Rabat: case of immune checkpoint inhibitors (ICI)

Author: NGUEMA-MIPAKA Magaly-Gwen-Farnely

Rapporteur: Pr. BOUTAYEB Saber

Key words: Tolerance profile - Immunotherapy - checkpoint inhibitors

Objectives: The aim of our work is to study the tolerance profile of patients undergoing ICI at INO of Rabat, and as secondary endpoint, to assess the effectiveness of these treatments on this population.

Materials and methods: This is a retrospective descriptive and analytical study of 35 patients followed at INO of Rabat for histologically proven cancers and treated with ICI, between 05/07/2018 and 10/12/2021.

Results: The mean age was 61 years; sex ratio M/F=3.37. No autoimmune disease as history. Lung cancer was the most common location (54,3%), followed by melanoma (25,7%), bladder, colon, liver (5,7% each), and cervical (2,9%).

They received pembrolizumab (71,4%) and atezolizumab (28,6%), mostly less than 6 cycles (60%) in first-line treatment. Among them, 57.1% developed toxicity (75% with pembrolizumab and 25% with atezolizumab), having received mainly at least 6 cycles (60%; $p=0,006$) in 1st line (70%; $p=0,18$). There were 27 toxicities, one of which (lung disease) was fatal.

The response to treatment was mainly positive: complete response (11,4%), stability and partial response (22,9% each); it was not determined for 4 cases (11,4%).

Conclusion: Our study, the first real profile of tolerance under ICI at INO Rabat, revealed that patients having received at least 6 cycles develop at least one toxicity. In addition to frequent toxicities, more attention should be paid to rare toxicities, especially pneumopathy, in this period of COVID-19 pandemic.

ملخص

العنوان : دراسة مواصفات سلامة المرضى الخاضعين للعلاج المناعي في المعهد الوطني للأورام في الرباط : حالة مثبتات نقاط التفتيش المناعية

من طرف : نغويما-ميباكا ماغالي-غوين-فارنلي

المقرر : الأستاذ بالطبيب صابر

الكلمات الرئيسية: تعريف مواصفات السلامة - العلاج المناعي - مثبتات نقاط تفتيش

الأهداف : الهدف من عملنا هو دراسة مواصفات سلامة المرضى تحت مثبتات نقاط تفتيش المناعة في المعهد الوطني للأورام في الرباط ، و بالتالي دراسة فعالية هذه العلاجات في هذه الفئة من السكان.

المواد والطرق: إنها دراسة وصفية تحليلية رجعية ل35 مريضا متابعين في المعهد الوطني للأورام في الرباط من أجل سرطانات مثبتة تشريحيًا ومعالجة بمثبات نقاط التفتيش المناعية بين 2018/07/05 و 2021/12/10.

النتائج: متوسط العمر هو 61 عاما ؛ النسبة الجنسية H/F=3,37. لا يوجد خلفية لأي مرض مناعة ذاتية. سرطان الرئة هو الأكثر شيوعا (54,3%) ، يليه سرطان الجلد (25,7%) ، وسرطان المثانة والقولون والكبد (5,7%)، وسرطان عنق الرحم (2,9%) في المائة).

لقد تلقوا بيمبروليزوماب (71,4%) وأتيزوليزوماب (28,6%) في الغالب أقل من 6 دورات (60%) في الخط الأول (60%). فيما بينهم، 57,1% قد طوروا سمية (75% في بيمبروليزوماب و25% في أتيزوليزوماب) تلقوا في الغالب أكثر من 6 دورات (60%؛ p=0.006) في الخط الأول (70%؛ p=0.18). وجدنا 27 سميات من بينها (أمراض الرئة) كانت قاتلة.

الاستجابة للعلاج كانت في معظمها إيجابية: استجابة تامة (11,4%)؛ استقرار واستجابة جزئية (22,9% لكل منهما) ولم يتم تحديدها ل 5 حالات (11,4%).

الخلاصة: وقد كشفت دراستنا، وهي أول دراسة حقيقية لمدى سلامة المرضى تحت مثبتات نقاط التفتيش المناعية في المعهد الوطني للأورام في الرباط، أن المرضى الذين تلقوا أكثر من 6 دورات قد أصيبوا بسمية واحدة على الأقل. و أنه من الضروري بالإضافة إلى السميات المتكررة ، إيلاء المزيد من الاهتمام إلى السميات النادرة وخاصة اعتلال الرئة في هذا الوقت من الوباء كوفيد-19.



Nom	Prénom	Sexe	Age	Organisme	Date diagnostic	Histologie	EGFR	ALK	ROS	PD_L1	Tabagisme	HTA	Diabète	Auto-immunité	Autres
M+	M+	M+	M+	M+	M+	M+	Ligne thérapeutique	DCI	Date	Nombre de cycles					
Réponse	PFS	SG	Tox. Cutanée	Tox. Endocrinienne	Tox. Digestive	Tox. Respiratoire	Tox. Hématologique	Tox. Neurologique							

Annexe 1 : Les différents items du feuillet intitulé « Cancer du Poumon » dans notre database

Nom	Prénom	Sexe	Age	Organisme	Date diagnostic	Histologie	BRAF V600	Tabagisme	HTA	Diabète	Auto-immunité	Autres
M+	M+	M+	M+	M+	M+	M+	Ligne thérapeutique	DCI	Date	Nombre de cycles		
Réponse	PFS	SG	Tox. Cutanée	Tox. Endocrinienne	Tox. Digestive	Tox. Respiratoire	Tox. Hématologique	Tox. Neurologique				

Annexe 2 : Les différents items du feuillet intitulé « Mélanome » dans notre database

Nom	Prénom	Sexe	Age	Organisme	Date diagnostic	Histologie	PD-L1 (CPS)	Tabagisme	HTA	Diabète	Auto-immunité	Autres
M+	M+	M+	M+	M+	M+	M+	Ligne thérapeutique	DCI	Date	Nombre de cycles		
Réponse	PFS	SG	Tox. Cutanée	Tox. Endocrinienne	Tox. Digestive	Tox. Respiratoire	Tox. Hématologique	Tox. Neurologique				

Annexe 3 : Les différents items du feuillet intitulé « Cancer de la Vessie » dans notre database

Nom	Prénom	Sexe	Age	Organisme	Date diagnostic	Histologie	PD-L1 (CPS)	Tabagisme	HTA	Diabète	Auto-immunité	Autres
M+	M+	M+	M+	M+	M+	M+	Ligne thérapeutique	DCI	Date	Nombre de cycles		
Réponse	PFS	SG	Tox. Cutanée	Tox. Endocrinienne	Tox. Digestive	Tox. Respiratoire	Tox. Hématologique	Tox. Neurologique				

Annexe 4 : Les différents items du feuillet intitulé « Cancer du Col de l'utérus » dans notre database

Nom	Prénom	Age	Sexe	Organismes	Date diagnostic	Localisation	Biomarqueurs	Tabagisme	HTA	Diabète	Auto-immunité	Autres
-----	--------	-----	------	------------	-----------------	--------------	--------------	-----------	-----	---------	---------------	--------

M+ cérébrale	M+ Poumon	M+ Ganglionnaire	M+ Surrénalienne	M+ Osseuse	M+ Autres	Ligne thérapeutique	DCI Immunothérapie	Date C1	Nombre de cycles
--------------	-----------	------------------	------------------	------------	-----------	---------------------	--------------------	---------	------------------

Réponse	PFS	SG	Tox. Cutanée	Tox. Endocrinienne	Tox. Digestive	Tox. Respiratoire	Tox. Hématologique	Tox. Neurologique
---------	-----	----	--------------	--------------------	----------------	-------------------	--------------------	-------------------

Annexe 5 : Les différents items du feuillet intitulé « Cancers Digestifs » dans notre database

Nom	Prénom	Age	Sexe	Organismes	Date diagnostic	Localisation	Tabagisme	HTA	Diabète	Auto-immunité	Autres
-----	--------	-----	------	------------	-----------------	--------------	-----------	-----	---------	---------------	--------

M+ cérébrale	M+ Poumon	M+ Ganglionnaire	M+ Surrénalienne	M+ Osseuse	M+ Autres	Ligne thérapeutique	DCI Immunothérapie	Date C1	Nombre de cycles
--------------	-----------	------------------	------------------	------------	-----------	---------------------	--------------------	---------	------------------

Réponse	PFS	SG	Tox. Cutanée	Tox. Endocrinienne	Tox. Digestive	Tox. Respiratoire	Tox. Hématologique	Tox. Neurologique
---------	-----	----	--------------	--------------------	----------------	-------------------	--------------------	-------------------

Annexe 6 : Les différents items du feuillet intitulé « Cancers de la Sphère ORL » dans notre database



**DÉCLARATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES AUX
MÉDICAMENTS, VACCINS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ**

Patient : Date : Fiche N° 013523 /16

Nom et prénom : Age : Poids en Kg : Localité ou ville :	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Si grossesse ; âge gestationnel : Tél :	Antécédents et terrain :
--	--	--------------------------

Événement(s) indésirable(s) :

Description clinique et para clinique de l'événement indésirable :

Date d'apparition : / / si non **Délai d'apparition après la prise :** Heures / / Jours / / Mois / /

Diagnostics différentiels éliminés :

Conduite adoptée : Arrêt du médicament Réduction de la dose administrée Traitement correcteur : précisez
Hospitalisation Prolongation d'hospitalisation

Evolution de l'événement : Favorable Séquelles Sujet non encore rétabli Décès Inconnue

Médicaments et autres produits de santé pris par le patient (par ordre de suspicion décroissant)

Nom de spécialité et présentation	Posologie et voie d'administration	Numéro de lot	Date de début	Date d'arrêt	Indication	Modalités de Dispensation et de prise ¹⁾

¹⁾ Précisez si, Prescription médicale : 1 Auto médication : 2 Erreur médicamenteuse : 3 Produit défectueux : 4

Si Vaccin : Nombre de prise : Lieu de vaccination : Secteur Public Privé Campagne de vaccination

Si Plante médicinale : Quantité : Partie utilisée : Prise en : Infusion Décoction Macération

Autres :

- **Médicament ou produit de santé ré administré :** Oui Non lequel :

- **Réapparition de l'événement indésirable :** Oui Non décrivez :

Observation relevée par :

Nom et Prénom : Tél : Email :

Médecin Spécialité Dentiste Pharmacien Infirmier Autre :

Lieu d'exercice : CHU Public Privé Délégation

Région : Ville :

Signature :

Transmettre par Courrier : Rue Lamfedel Cherkaoui BP 6671 - Rabat Institut- Madinat AL Irfane -Rabat -Maroc

Tél : 05 37 77 71 74 /67/69 **0801 000 180** Fax : 05 37 77 71 79 - Email : CNPV.El@gmail.com - Site : www.capm.ma

CNPV Version 2015

**Annexe 7 : Fiche de notification d'effets indésirables du Centre Antipoison et de
Pharmacovigilance du Maroc**



- [1]. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer. [cité 31 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2]. International Agency for Research on Cancer. All cancers. [cité 23 décembre 2021]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
- [3]. International Agency for Research on Cancer. Morocco. [cité 31 janvier 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
- [4]. Institut de Recherche sur le Cancer. Régistre populationnel. [cité 23 décembre 2021]. Disponible sur: <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel>
- [5]. Chbani L, Hafid I, Berraho M, Mesbahi O, Nejjari C, Amarti A. Epidemiological and pathological features of cancer in Fez Boulemane region, [Morocco]. East Mediterr Health J. 1 mars 2013;19(03):263-70.
- [6]. Régistre des Cancers de la Région du Grand Casablanca et Fondation LALLA SALMA. Régistre des Cancers. [cité 23 décembre 2021]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
- [7]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Cancer : les facteurs de risque. [cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/facteurs-risque-cancer>
- [8]. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. [cité 23 décembre 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- [9]. Aurélien Marabelle et Daniel Olive. Anticorps thérapeutiques. [cité 19 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19545.pdf>
- [10]. Centre de Lutte Contre le Cancer Leon Berard. Expositions environnementales : Vue d'ensemble. [cité 29 décembre 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/189-Vue-densemble.ce.aspx>

- [11]. Centre de Lutte Contre le Cancer Leon Berard. Risque tabagisme passif, tabac, cancer du poumon, cancer du fumeur, tumeur de la plèvre. [cité 10 février 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/267-tabac.ce.aspx>
- [12]. Centre de Lutte Contre le Cancer Leon Berard. Rayons du soleil et risque de cancer. [cité 30 décembre 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/268-Rayons-du-soleil.ce.aspx>
- [13]. Centre de Lutte Contre le Cancer Leon Berard. Activité physique et risque de cancer. [cité 30 décembre 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/178-activite-physique-et-cancer.ce.aspx>
- [14]. Institut National du Cancer de France. Pilules contraceptives et risque de cancers - Traitements hormonaux. [cité 30 décembre 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Traitements-hormonaux/Pilules-contraceptives>
- [15]. Khalissa BOUZAHAR née DEFFAR. Mécanismes de l'oncogénèse. :91.
- [16]. Jayr C, Muret J. Mécanismes de l'oncogénèse et principe des traitements anticancéreux : implication pour l'anesthésiste. Prat En Anesth Réanimation. décembre 2010;14(6):347-66.
- [17]. Souhaila El GAZZANE. Immunothérapie anticancéreuse. [cité 10 février 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/17855/1/M842019.pdf>
- [18]. Petel P. Progrès dans le traitement du cancer par immunothérapie. 2019;86.
- [19]. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. Immunity. juillet 2013;39(1):1-10.
- [20]. Centre de Haute Energie-Innovation contre le cancer. Différents types de cancers. [cité 4 janvier 2022]. Disponible sur: <https://che-nice.com/pathologies/>
- [21]. Fondation LALLA SALMA. Détection précoce. [cité 29 décembre 2021]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/fr/detection_precoce

- [22]. Institut National du Cancer de France. Définition examen anatomopathologique. [cité 26 novembre 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/E/examen-anatomopathologique>
- [23]. Fondation québécoise du cancer. Classification TNM. [cité 24 novembre 2021]. Disponible sur: <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>
- [24]. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, et al. Classification internationale des maladies pour l'oncologie / Rédacteurs, April Fritz ... [et al]. Int Classif Dis Oncol [Internet]. 3rd ed. 2008 [cité 24 novembre 2021]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43859>
- [25]. Institut National du Cancer de France. Dans quels cas a-t-on recours à la chirurgie ? - Traitements. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie>
- [26]. Institut National du Cancer de France. Effets secondaires - Chirurgie. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Effets-secondaires>
- [27]. Institut National du Cancer de France. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
- [28]. Institut National du Cancer de France. Effets secondaires - Radiothérapie. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Effets-secondaires>
- [29]. Institut National du Cancer de France. Définition radiofréquence. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/radiofrequence>
- [30]. Institut National du Cancer de France. Définition cryothérapie. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cryotherapie>

- [31]. Institut National du Cancer de France. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
- [32]. Institut National du Cancer de France. Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles ? - Chimiothérapie. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles>
- [33]. Institut National du Cancer de France. Qu'est-ce que l'hormonothérapie - Traitements. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Hormonotherapie>
- [34]. Société canadienne du cancer. Les effets secondaires de l'hormonothérapie. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/hormone-therapy/side-effects-of-hormone-therapy>
- [35]. Institut National du Cancer de France. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
- [36]. Institut National du Cancer de France. Médecine de précision : effets indésirables - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Effets-indesirables>
- [37]. Les entreprises du médicament. L'immunothérapie. [cité 4 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/limmunotherapie>
- [38]. 38. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Immunothérapie : les différentes stratégies. [cité 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/immunotherapie/immunotherapie-strategies>

- [39]. Chatenoud L. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique? médecine/sciences. 1 décembre 2002;18(12):1183-4.
- [40]. Ghiringhelli F. surveillance immune antitumorale et échappement. 2013;5.
- [41]. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme? Bull Cancer (Paris). novembre 2016;103:S122-6.
- [42]. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie: Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. médecine/sciences. décembre 2019;35(12):937-45.
- [43]. Anquetil M. Immunothérapie en cancérologie. :40.
- [44]. Pasteur research pasteur fr-Institut. Immunothérapie permettant à des cellules du système immunitaire inné de contribuer au contrôle du VIH après un arrêt du traitement antiviral. Research. [cité 19 janvier 2022]. Disponible sur: <https://research.pasteur.fr/fr/news/immunotherapie-permettant-a-des-cellules-du-systeme-immunitaire-inne-de-contribuer-au-controle-du-vih-apres-un-arret-du-traitement-antiviral/>
- [45]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Immunothérapie : les différentes stratégies. [cité 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/immunotherapie/immunotherapie-strategies>
- [46]. Encyclopædia Universalis. ANTICORPS. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/anticorps-monoclonaux/>
- [47]. Club Rhumatismes et inflammations. Immunothérapie-Chap 5. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_5.pdf
- [48]. InfoCancer - Arcagy-GINECO. Immunothérapie - Les points de contrôles immunologiques. [cité 15 février 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-points-de-contr-les-immunologiques.html/>

- [49]. Kostine M, Marabelle A, Schaeffer T, Kfoury M. Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. *médecine/sciences*. décembre 2019;35(12):949-56.
- [50]. Bristol Meyer Squibb. La thérapie cellulaire CAR-T, une forme d'immunothérapie en plein essor. [cité 19 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.bms.com/fr/media/life-and-science/science/cancer-therapie-cellulaire-car-t-forme-immunotherapie-en-plein-essor.html>
- [51]. InfoCancer - ARCAGY - GINECO. Immunothérapie - Vaccins [Internet]. [cité 11 janvier 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-vaccins.html/>
- [52]. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques de KEYTRUDA®. [cité 16 novembre 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
- [53]. Médicament.ma. Résumé des caractéristiques de KEYTRUDA® 100 MG / 4 ML, Solution à diluer pour perfusion. [cité 16 novembre 2021]. Disponible sur: <https://medicament.ma/medicament/keytruda-100-mg-4-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion/>
- [54]. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques de TECENTRIQ®. [cité 16 novembre 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf
- [55]. Médicament.ma. Résumé des caractéristiques de TECENTRIQ® 1200 MG / 20 ML, Solution à diluer pour perfusion. [cité 16 novembre 2021]. Disponible sur: <https://medicament.ma/medicament/tecentriq-1200-mg-20-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion/>
- [56]. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne*. janvier 2020;41(1):37-45.

- [57]. Perrinjaquet C, Zaher M, Ferraro D, Comte D, Trueb L, Zimmermann S, et al. Side effects of immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management. *Rev Med Suisse*. 15 mai 2019;15:1010-6.
- [58]. Organisation Mondiale de la Santé. Score-OMS. [cité 15 février 2022]. Disponible sur: <http://aspm-reseauwouspel.fr/docprof/Score-OMS.pdf>
- [59]. Daste A, Domblides C, Gross-goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. 1 septembre 2017;82:155-66.
- [60]. Ricordel C, Le Guen Y, Léna H. Gestion des toxicités de l'immunothérapie: Management of immunotherapy toxicities. *Rev Mal Respir Actual*. 1 septembre 2021;13(2, Supplement 1):2S258-65.
- [61]. Goldzak G. Sécurité et efficacité des immunothérapies de type inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité chez les patients de plus de 70 ans atteints de cancers. :93.
- [62]. Elias R, Morales J, Rehman Y, Khurshid H. Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults. *Curr Oncol Rep*. 10 juin 2016;18(8):47.
- [63]. Alkharabsheh O, Kannarkatt P, Kannarkatt J, Karapetyan L, Laird-Fick HS, Al-Janadi A. An overview of the toxicities of checkpoint inhibitors in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 1 septembre 2018;9(5):451-8.
- [64]. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Pharmacology of Anticancer Drugs in the Elderly Population. *Clin Pharmacokinet*. 1 décembre 2003;42(14):1213-42.
- [65]. Herin H, Aspeslagh S, Castanon E, Dyevre V, Marabelle A, Varga A, et al. Immunotherapy phase I trials in patients Older than 70 years with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. 1 mai 2018;95:68-74.

- [66]. Haanen JB a. G, 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†. *Ann Oncol.* 1 juillet 2017;28:iv119-42.
- [67]. Ooreka. Pneumopathie interstitielle : symptômes, traitement. [cité 12 février 2022]. Disponible sur: [//bronchite.ooreka.fr/astuce/voir/598501/pneumopathie-interstitielle](http://bronchite.ooreka.fr/astuce/voir/598501/pneumopathie-interstitielle)
- [68]. Campedel L, Assoun S, Bécourt S, Nguyen O, Ledoux F, Doucet L, et al. Toxicités sévères des immunothérapies du cancer. Maizel J, Vinsonneau C, éditeurs. *Médecine Intensive Réanimation.* novembre 2018;27(6):522-36.
- [69]. Chang H-L, Wei P-J, Wu K-L, Huang H-L, Yang C-J. Checkpoint inhibitor pneumonitis mimicking COVID-19 infection during the COVID-19 pandemic. *Lung Cancer.* 1 août 2020;146:376-7.
- [70]. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 1 mars 2017;35(7):709-17.
- [71]. Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph. Hémorragie cérébrale. [cité 11 février 2022]. Disponible sur: <https://www.hpsj.fr/specialites/neuro-vasculaire/pathologies/hemorragie-cerebrale/>
- [72]. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent Trends in Epidemiology of Brain Metastases: An Overview. *ANTICANCER Res.* 2012;8.
- [73]. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* février 2015;19(1):3-9.
- [74]. Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* janvier 2019;6(1):e48-57.
- [75]. Agence Nationale d'Assurance Maladie. Espace Bénéficiaires RAMED. [cité 10 février 2022]. Disponible sur: <https://anam.ma/anam/espace-beneficiaires-ramed/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2022
أطروحة رقم: 31

دراسة مواصفات سلامة المرضى الخاضعين للعلاج المناعي في المعهد الوطني للأورام في الرباط

حالة مثبتات نقاط التفتيش المناعية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرفه

السيدة ماغالي - غوين - فارنلي نغويما - ميكاكا
المزودة في 06 دجنبر 1997 بمواندا (الكابون)

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : تعريف مواصفات السلامة؛ العلاج المناعي؛ مثبتات نقاط تفتيش

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد حسن الريحاني

مشرف

أستاذ في علم الأورام الطبية

السيد صابر بوطيب

عضوة

أستاذ في علم الأورام الطبية

السيدة هند مرابطي

عضو

أستاذة في علم الأورام الطبية

السيد ابراهيم الغيساسي

أستاذ في علم الأورام الطبية