



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 355

LES NOUVELLES IMMUNOTHERAPIES : PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Ichraq DOUKKALI

Née le 08 Avril 1996 à Kénitra

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Immunothérapie; Oncologie; Effets secondaires

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed ICHOU

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Tarik MAHFOUD

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Mohamed Réda KHMAMOUCHE

Professeur Assistant d'Oncologie Médicale

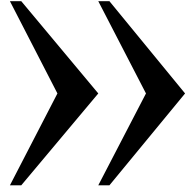
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

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

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

**Enseignant militaire*

Mars 1994

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

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

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

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

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*

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

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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

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

**Enseignant militaire*

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE 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. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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*
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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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

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

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

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

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI 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 Nouredine
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. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

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 Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
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 *

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
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

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

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
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI 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 *

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
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

**Enseignant militaire*

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 *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

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

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU 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*

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.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

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

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

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*

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

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*

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

Novembre 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

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. SAOUAB 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 Abbas	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*



Dédicaces



À ALLAH

*Le très Haut, le très Grand,
Le Clément, L'Omniscient, L'Omnipotent,
Le tout Puissant, Le très Miséricordieux
Qui m'a comblé de ces bienfaits
Qui m'a béni de ses grâces
Je dois à ALLAH ce que je suis devenue.*

Au

Prophète Mohammed messenger de Dieu :

*Que la grâce et la bénédiction d'Allah soient sur toi, Sur ta famille, sur tes
compagnons fidèles.*

Et tous ceux qui suivront la voie de la vérité jusqu'au dernier jugement



A ma chère maman :

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener
à bien mes études au cours de ce long parcours.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, pour
transmettre ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me
donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*J'espère pouvoir réaliser en ce jour un de tes rêves et être digne de ton éducation, ta
confiance, tes repères et bases que tu m'as inculquées.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Que Dieu le Tout-
puissant te préserve du mal, te comble de santé et de bonheur.*

A Mon cher Papa :

*Je te remercie de ton constant soutien de tes encouragements et d'être un précieux
modèle. Merci de m'avoir supportée, encouragée et d'avoir fait de moi ce que je suis.*

*Je te dois ce que j'étais hier, ce que je suis aujourd'hui, ce que je serai demain
et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le Tout-puissant te préserve du mal,
te comble de santé et de bonheur.*





A La mémoire de mes grands-parents

*Vous resterez à jamais vivants dans mon cœur et gravés dans mon esprit.
Puisse Dieu, le Très Haut, vous bercer dans sa clémence, sa sainte miséricorde et de
vous accueillir dans son éternel paradis auprès des prophètes et des saints.*

A mon cher oncle Najeme Mustapha

*Je tiens à exprimer ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour ton soutien, et
tes encouragements. Je te dédie ce travail et je te souhaite tout le bonheur du
monde.*

A mon cher oncle Najeme Farid :

*En ce jour mémorable, je saisis l'opportunité d'exprimer mon admiration depuis
mon enfance et jusqu'à ce jour vous êtes mon exemple dans le professionnalisme, le
savoir-faire et la compétence.*

*C'est un plaisir de suivre vos pas dans ce noble métier. Ton soutien inconditionnel,
tes encouragements et tes conseils indéfectibles ont été pour moi un stimulus et une
inspiration tout au long de mon cursus médical.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant santé, bonheur et prospérité dans votre
vie personnelle et professionnelle.*





A ma chère Naima Mhaidar :

Ta douceur et ton élan chaleureux m'ont illuminé, ton allégresse et ta spontanéité m'ont enchanté. Merci d'avoir montré tant de complaisance à mon égard.

Puisse Allah, le très Haut, bénir ta petite et grande famille, et vous protéger.

A Abdelmajid et Amal Malek :

J'aimerais exprimer mes remerciements pour votre bienveillance et assistance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

À toute ma famille. Trouvez dans ce travail le témoignage de ma gratitude profonde et ma considération la plus sincère que j'ai pour vous.

A mon amie oumaima outani

En témoignage de l'amitié qui nous uni et les souvenirs des moments que nous avons passés ensemble. Je te remercie pour ton renfort, et d'être une sœur du coeur.

Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de réussite et de joie.





A mon amie Inès Alami :

En souvenir des bons moments que nous avons passés ensemble, en souvenir des moments difficiles durant la pandémie.

Un grand merci pour ton soutien et ta gentillesse. Je te souhaite santé, bonheur et réussite.

A mes amis Hajar et Achraf :

En cette occasion, j'aimerais exprimer mes remerciements pour votre générosité de partager avec tous les étudiants les ouvrages et les explications des cours qui sont d'une aide précieuse pour passer les examens. Veuillez trouver dans ce travail mes vœux de succès, et de bonheur. Que Dieu vous bénisse et vous protège.





A

Tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.

A

Tous ceux qui ont pour mission cette noble tâche de soulager les gens et apaiser leurs souffrances.

A

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

A

Tous les patients cancéreux qui combattent la maladie. Que la force et l'apaisement vous accompagnent sur le chemin de guérison.





Remerciements



*Notre maître et Président de thèse, Monsieur le Colonel Major Mohamed ICHOU
Professeur d'oncologie médicale à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

*Nous sommes considérablement sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en
acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines
vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre haute
considération, de notre grande estime et de notre profonde gratitude.*

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements.





Notre maître et Rapporteur de thèse, Monsieur le médecin Lt-colonel RACHID

TANZ

Professeur d'oncologie médicale

HMIMV Rabat

*Malgré vos multiples préoccupations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; je
vous en suis profondément reconnaissante.*

*Vous m'avez laissé la liberté nécessaire à la réalisation de ce travail tout en
gardant un œil avisé.*

*A travers ces quelques lignes, je saisis cette occasion pour vous remercier
chaleureusement pour votre gentillesse, et votre disponibilité dont vous avez fait
preuve tout au long de la l'accomplissement de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos sincères
remerciements.*





A Notre maître Juge de thèse

Monsieur le médecin Lt-colonel Mahfoud TARIQ

Professeur d'oncologie médicale

HMIMV RABAT

*L'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger ce travail, n'a d'égale que
notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Nous sommes vivement touchés par votre bienveillance et la spontanéité de votre
accueil.*

*Veillez accepter, chère Maître, l'assurance de notre grand respect et notre sincère
admiration. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma grande gratitude et
mon immense respect.*





A Notre maître Juge de thèse

Monsieur Le Professeur EL Ghissassi Ibrahim

Professeur d'ONCOLOGIE médicale

I.N.O CHU RABAT

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury
Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites et de soumettre notre
travail à vos grandes compétences.*

*Accepter l'expression de notre dévouement, notre profonde considération et notre
admiration.*

*Je voudrais vous transmettre, à travers ce remerciement, l'expression de mes
respects les plus dévoués.*





A Notre membre d'honneur

Monsieur KHMAMOUCHE MOHAMED REDA

Professeur ASSISTANT D'ONCOLOGIE médicale

HMIMV RABAT

Nous vous remercions sincèrement de l'attention que vous portez à cette thèse.

Je voudrais vous transmettre, à travers ce remerciement, l'expression de mes respects les plus dévoués. Que ce travail soit l'occasion de vous adresser ma grande reconnaissance et ma grande estime.





*Liste
des abréviations*

Abréviations

Ac	: Anticorps
Ac Mo	: Anticorps Monoclonaux
ACT	: Transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques
ADCC	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADL	: Echelle d'autonomie et dépendance
Ag	: Antigène
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANA	: Anticorps antinucléaires
ANCA	: Auto-anticorps anti-cytoplasmiques de neutrophiles
Anti-CCP	: Anticorps anti-peptide citrulliné cyclique
AVQ	: Activité de la vie quotidienne
BCG	: Bacille de clamette –guerin
CART	: Récepteur antigénique chimérique
CAT	: Transfert adoptif de lymphocytes T
CBNPC	: Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complément
CMH	: Complexe Majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CPK	: Créatine phosphokinase
CPNPC	: Cancer du poumon non à petites cellules
CRP	: Protéine C réactive
CTCAE	: Critères de terminologie commune pour les événements indésirables
CTLA4	: Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
EBV	: Epstein-Barr virus
EMA	: Agence européenne du médicament
FDA	: Food and Drug Administration
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HPV	: Virus du papillome humain
IDR	: Intradermoréaction
IFN γ	: Interferon Gamma

IFN-α	: Interferon Alpha
Ig	: Immunoglobulines
IL2	: Interleukine 2
IL4	: Interleukine 4
IPCI	: Inhibiteurs de Points de Contrôle Immunitaire
IRA	: Insuffisance rénale aigue
IRAE	: Effets indésirables liés à l'immunité
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IrRC	: Immune-related response criteria
IV	: Intraveineux
LH	: Hormone lutéinisante
LT reg	: Lymphocytes T régulateurs
LT	: Lymphocyte T
MAI	: Maladie auto-immune
NIA	: Néphrite interstitielle aiguë
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
NSIP	: Pneumopathie interstitielle non spécifique
PD1	: Protéine 1 de mort cellulaire programmée
PD-L1	: Ligand 1 de la mort cellulaire programmée
PHS	: Pneumopathie d'hypersensibilité
PL	: Ponction lombaire
SNC	: Système nerveux central
T CD4	: Lymphocytes T cytotoxiques possède la protéine CD4
TAA	: Antigènes associés aux tumeurs
TCD8	: Lymphocytes T cytotoxiques possède la protéine CD8
TCR	: Récepteur des cellules T
Th	: Lymphocytes T helper
TIL	: Lymphocytes infiltrants la tumeur
TNF	: Facteur de Nécrose Tumorale
TNF-α	: Facteur de Nécrose Tumorale Alpha
TSH	: La thyroestimuline,
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



*Liste
des illustrations*

Liste des Figures

Figure 1 : Le cycle immunitaire anti-tumoral	6
Figure 2 : Réponse immunitaire anti-tumorale	7
Figure 3 : Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire	10
Figure 4 : Constitution d'un anticorps.	21
Figure 5 : Immunothérapie du cancer. L'ensemble du spectre de l'immunothérapie passive et active du cancer est résumé. L'immunothérapie active du cancer comprend la capture de l'antigène tumoral par les CPA (1), la présentation de l'épitope (peptide) aux cellules T CD4+ (2), la libération de cytokines (3), l'activation des lymphocytes B (4) et la production d'anticorps (5), conduisant à la lyse des cellules tumorales, y compris différentes alternatives (passives) comme l'ADCC (6), le CDC (7) ou l'attaque non spécifique par les lymphocytes T cytotoxiques	23
Figure 6 : Interaction des cellules T avec les cellules dendritiques et les cellules tumorales :21	25
Figure 7 : Blocage de la réponse immunitaire par deux couples moléculaires PDL-1 /PD-1 et B7 /CTLA4	26
Figure 8 ::Mécanisme d'action de l'Ipilimumab	28
Figure 9 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire – PD1	30
Figure 10 : Principales thérapeutiques ciblant la co-stimulation.	31
Figure 11 :La fabrication des CAR-T cells	38
Figure 12 :Principe de la CAR-T cell therapy	39
Figure 13 :Effets secondaires les plus fréquents (tous grades confondus)	47
Figure 14 : Effets indésirables d'urgence liés au système immunitaire pour les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.	49
Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires médiés par les anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1	51
Figure 16 : Incidence globale des toxicités, tous grades de sévérité, induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires par organe	61

Figure 17 : cinétique Cinétique des effets indésirables liés à l'ipilimumab	62
Figure 18 : Résultats de l'examen physique d'un effet indésirable d'origine immunitaire Éruption maculopapuleuse érythémateuse localisée sur la main	64
Figure 19 : Vitiligo induit sous traitement anti-PD-1 reçu pour un mélanome métastatique .	64
Figure 20 : Un patient de 55 ans a présenté une diarrhée de grade 3 après trois cycles de pembrolizumab pour un mélanome métastatique. a. La coloscopie a montré un érythème modéré étendu et une granularité au niveau du rectum. L'examen histologique a révélé une augmentation des cellules inflammatoires chroniques ; l'aspect général était similaire à une colite collagène. b. Une zone s'étendant du sigmoïde distal au sigmoïde proximal présentant un érythème modéré étendu et une granularité.	66
Figure 21 : Hypophysite auto-immune apparue sous anticorps anti-CTLA-4	69
Figure 22 :Pneumonie sous durvalumab (Imfinzi)	71
Figure 23 : Synovite radio-ulnaire distale et ténosynovites des fléchisseurs et extenseurs observée sous traitement anti-PD-1	72
Figure 24 : Effets neurologiques des immunothérapies	74
Figure 25 : Toxicité cardiovasculaire des IPCIs.	76
Figure 26 : La prise en charge générale des irAE	82
Figure 27 : Les cinq piliers de la gestion de la toxicité de l'immunothérapie.....	85
Figure 28 : Prise en charge de la toxicité cutanée.	96
Figure 29 Algorithmes de prise en charge des effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique	99
Figure 30 : Un homme de 60 ans atteint d'un mélanome métastatique s'est présenté avec une toux après quatre cycles de pembrolizumab. La tomодensitométrie a montré des changements interstitiels sous pleuraux étendus dans les deux poumons, compatibles avec une pneumonie. Il a été traité par prednisolone orale avec une bonne réponse clinique.....	112
Figure 31 : Algorithme de traitement proposé pour la myocardite associée aux inhibiteurs de points de contrôle. Immunitaire	116

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs des checkpoints immunitaires	16
Tableau 2 : Comprendre la nomenclature des AcMo	22
Tableau 3 : Anticorps ciblant l'axe PD-1 /PL1 et faisant l'objet d'une étude clinique pour le cancer	33
Tableau 4 : Immunothérapies ciblant les molécules de costimulation inhibitrices et activatrices approuvées par la Food Drug Administration (FDA), ou ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par Agence européenne du médicament ..	34
Tableau 5 : Tableau des mécanismes de la résistance primaire et d'adaptation à l'immunothérapie	43
Tableau 6 : Grade des effets indésirables évalués selon le système CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event).....	54
Tableau 7 : Grades de sévérité des principales toxicités liées aux inhibiteurs de « checkpoints » immunitaires selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event)	57
Tableau 8 : Résultats physiques associés à la localisation anatomique de l'irAE (94)	75
Tableau 9 . Études décrivant les effets immunologiques des inhibiteurs de checkpoint chez des patients porteurs de maladies auto-immunes.	87
Tableau 10 : Exemple de test compagnon développés pour AntiPDL1 et AntiPD1	89
Tableau 11 : Algorithme de prise en charge de diarrhée /colite	98
Tableau 12 : Algorithme de prise en charge d'hépatite	102
Tableau 13 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les dysthyroïdies	105
Tableau 14 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les hypophysites	106
Tableau 15 : Prise en charge de pneumonie selon les grade	111
Tableau 16 : Algorithme proposé pour la prise en charge de cardiopathie associée à l'ICI. .	115
Tableau 17 : Gestion des réactions immunitaires à la perfusion selon CTCAE	120



Sommaire

Introduction	1
Système immunitaire et cancer	3
I) Réponse immunitaire anti-tumorale	4
II) Expression antigénique des tumeurs.....	7
III) Etapes du Contrôle du système immunitaire sur les cellules tumorales	8
3.1) Elimination.....	9
3.2) Equilibre (Immunosélection)	9
3.3) Echappement tumoral (Immunosubversion)	9
Place de l’immunothérapie en oncologie	11
I) Définition de l’immunothérapie	12
II) Indications de l’immunothérapie	12
III) Mode d’administration de l’immunothérapie	17
IV) Contre-indications de l’immunothérapie	18
V) Types d’immunothérapie et leurs mécanismes d’action	20
A) Immunothérapie passive	20
1) Les anticorps monoclonaux	20
a) Structure des Ac Mo	20
b) Nomenclature des AcMo	21
c) Mécanisme d’action des Ac Mo	22
2) Les nouvelles immunothérapies	24
2.1) Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (Check Point inhibitors)	24
a) Définition	24
b) Les voies de contrôle immunologique	26

c) La combinaison des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : ..	35
B) Immunothérapie adoptive	36
1) CAT (Transfert Adoptif des lymphocytes T)	36
a) CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T Cells)	36
C) Immunothérapie active	40
1) Vaccins qui préviennent le cancer	40
2) Vaccin thérapeutique	40
3) Efficacité clinique limitée des vaccins anti- tumoraux	41
VI) Résistance à l'immunothérapie	42
A) Les facteurs intrinsèques	44
B) Les facteurs extrinsèques	44
VII) Les effets secondaires de l'immunothérapie	46
A) Spectre des toxicités immunologiques	46
B) Physiopathologie des effets secondaires	50
1) Effets dits « on-target » : expression d'antigènes tumoraux dans les tissus sains et cross-réactivité	51
2) Effets dits « off-target »	52
2.1) Effets secondaires dits « off-target » induits par une réponse cytokinique pro-inflammatoire.....	52
a) Réponse lymphocytaire Th1	52
b) Réponse lymphocytaire Th17.....	53
C) Grading des effets secondaires	53
D) Les effets secondaires liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires	58
1) Incidence des effets secondaires	58
1.1) L'incidence des effets secondaires de l'Ipilimumab	58

1.2) L'incidence des effets secondaires des anti-PD1 /PDL1	59
1.3) L'incidence en cas de combinaison d'anti-PD1 et d'anti-CTLA4	59
2) Cinétiques des effets secondaires	62
3) Classification des toxicités par système	63
a) Peau	63
b) Tube digestif	65
c) Foie	66
d) Pancréas	67
e) Système endocrinien	67
f) Appareil respiratoire	70
g) Muscles et articulations	72
h) Système nerveux	73
i) Cœur	75
j) Œil	77
k) Hématologie	77
l) Reins	78
VIII) La prise en charge des effets secondaires liés aux nouvelles immunothérapies	80
A) La gestion des toxicités.....	80
1) Les recommandations actuelles	80
2) Les médicaments mis en place pour la gestion des toxicités :	83
B) La conduite à tenir générale devant un effet indésirable de l'immunothérapie.....	85
1) Prévenir	85
2) Anticiper	88
3) Détection	90

4) Traitements	91
4.1) Les effets indésirables dermatologiques	92
a) Eruption maculo-papuleuse	92
1. Dermocorticoïdes classe forte	93
2. Dermocorticoïdes classe très forte.....	93
b) VITILIGO	94
4.2) TOXICITES GASTRO-INTESTINALES	97
4.3) Toxicité hépatique	100
4.4) Endocrinopathies	102
a) Les dysthyroïdies	103
b) Hypophysite.....	105
4.5) Toxicités pulmonaires	108
4.6) Cardiotoxicité	112
4.7) Toxicité neurologique	117
4.8) Néphrotoxicités	118
4.9) Effets musculo-squelettique	119
4.10) Réaction d'hypersensibilité au cours de perfusion	119
IX) Évaluation de la réponse à l'immunothérapie	120
X) Reprise du traitement d'IPCI après une toxicité auto-immune	122
XI) Conséquences des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic oncologique	122
Conclusion	124
Résumés	126
Références	130



Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par une prolifération anarchique et désordonnée des cellules au sein d'un organe ou d'un tissu du corps et qui échappent aux mécanismes d'homéostasie tissulaire. Ces cellules dérivent dans la majorité des cas d'une seule cellule monoclonale et se multiplient avec une perte progressive de la différenciation et forment des masses appelées « Tumeurs » qui envahissent les tissus voisins en détruisant les capsules de séparation provoquant ainsi des métastases.

La stimulation du système immunitaire pour défendre le corps contre la croissance des cellules cancéreuses fait intervenir les différents effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale depuis la phase initiale de la tumorigenèse, à l'infiltration tumorale jusqu'à un stade avancé déterminant ainsi le pronostic.

Les données scientifiques ont montré clairement l'implication de ce système immunitaire dans l'évolution du cancer. De ce fait plusieurs recherches ont mis en avant des traitements qui se fondent sur l'immunothérapie qui a passé avec succès les épreuves de la Médecine fondée sur les faits avec un taux d'efficacité très significatif dans la régression tumorale qu'elle devient ainsi une stratégie officiellement indiquée dans le protocole thérapeutique pour plusieurs types de cancer. En revanche un lien a été établi entre l'immunothérapie et l'apparition de certains effets toxiques indésirables sur l'ensemble de l'organisme ce qui nécessite une surveillance rapprochée d'état de santé pour chaque patient et une prise en charge adéquate en cas de détection d'éventuels effets secondaires.



*Systeme immunitaire
et cancer*

I) Réponse immunitaire anti-tumorale :

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre toute agression antigénique bactérienne, virale ou tumorale.

Dans le cas du cancer les mécanismes immunitaires œuvrent pour éliminer les cellules tumorales par la mise en jeu d'une réponse immunitaire anti-tumorale qui activent principalement deux systèmes de défense :

L'immunité innée

Et l'immunité acquise

L'immunité innée est la première ligne de défense immédiate et non spécifique à l'agent pathogène par présence d'abord de barrière biologique (peau et muqueuse) puis l'intervention d'une composante cellulaire faite de polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules NK et les cellules dendritiques. Ce type de réponse immunitaire implique en conséquence l'initiation et la modulation de l'immunité adaptative qui se développe contre les antigènes des cellules tumorales de façon spécifique via la voie d'activation de cellules effectrices, notamment de lymphocytes T CD8 qui repèrent l'antigène spécifique présenté par CPA à l'aide du CMH ce qui va permettre l'acquisition de la fonction cytotoxique et la libération de perforine, de granzyme et de cytokines pro-inflammatoires tels que TNF- α ou L'IFN $-\gamma$.

L'action des lymphocytes TCD8 est simultanée aux Lymphocytes T CD4 ou T helpers (Th) avec leurs différentes sous populations vont libérer des cytokines pro-inflammatoires types IL2 et IFN γ par les lymphocytes Th1 en association à la production de TNF et des ligaments qui se fixent sur les récepteurs cibles pour la lyse des cellules puis des cytokines anti-inflammatoires IL4 principalement libérer par les lymphocytes Th2.

Ces lymphocytes T forment les effecteurs cellulaires essentiels pour le contrôle et l'élimination des tumeurs.

Lymphocytes T régulateurs LT reg ont une action immunosuppressive qui inhibe l'activation des cellules effectrices par conséquent la tolérance immunitaire aux antigènes du soi. Cette population de lymphocytes T exprime CD4 et CD 25 (récepteur à l'Il-2).

L'immunité acquise à médiation humorale qui est spécifique mais tardive son effecteur majeur est le lymphocyte B qui synthétise les Anticorps qui peuvent capter l'antigène, l'internaliser et grâce aux cellules dendritiques, le produit est présenté aux LT qui s'activent et secrètent les cytokines ce qui entraîne la lyse des cellules cibles par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Cette réponse dite adaptative est appariée d'une réponse mémoire qui permet la réactivation du système immunitaire en cas d'éventuelle rencontre avec l'antigène tumoral.

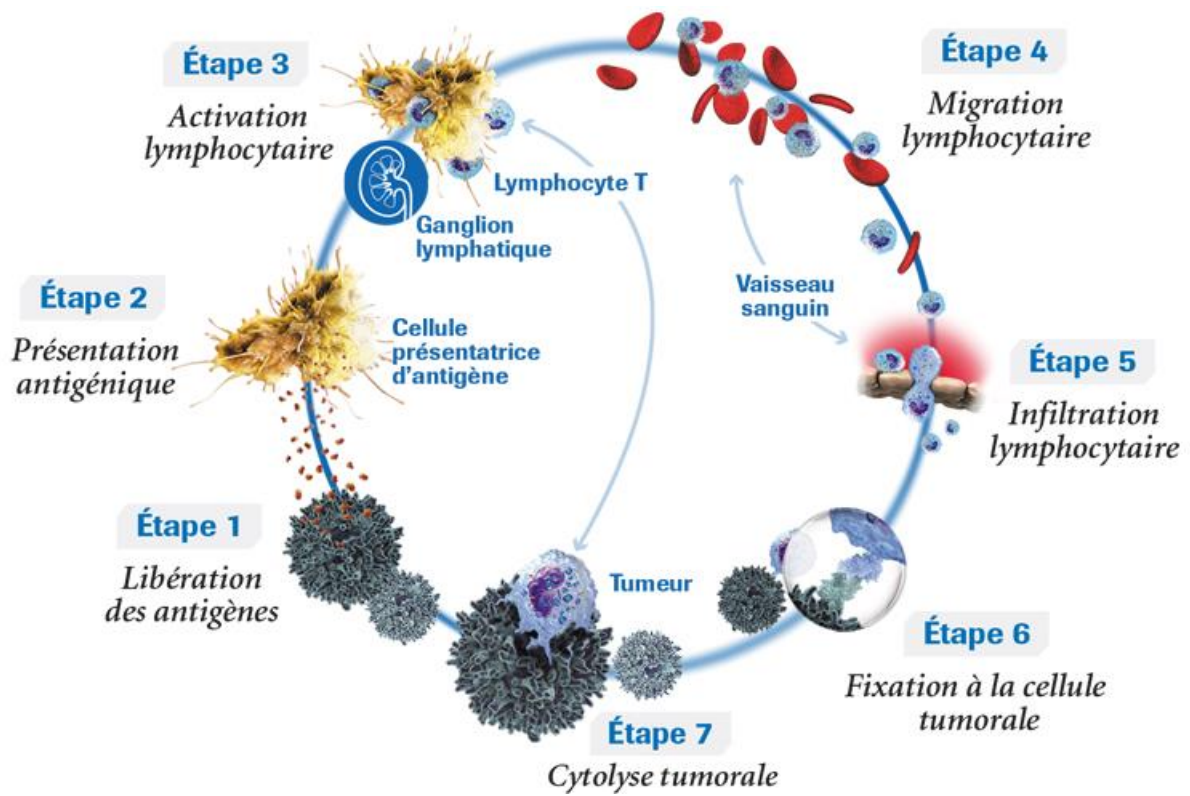


Figure 1 : Le cycle immunitaire anti-tumoral

Composé de 7 étapes qui permettent au système immunitaire de lutter contre le cancer réalisé par deux chercheurs Roche (1)

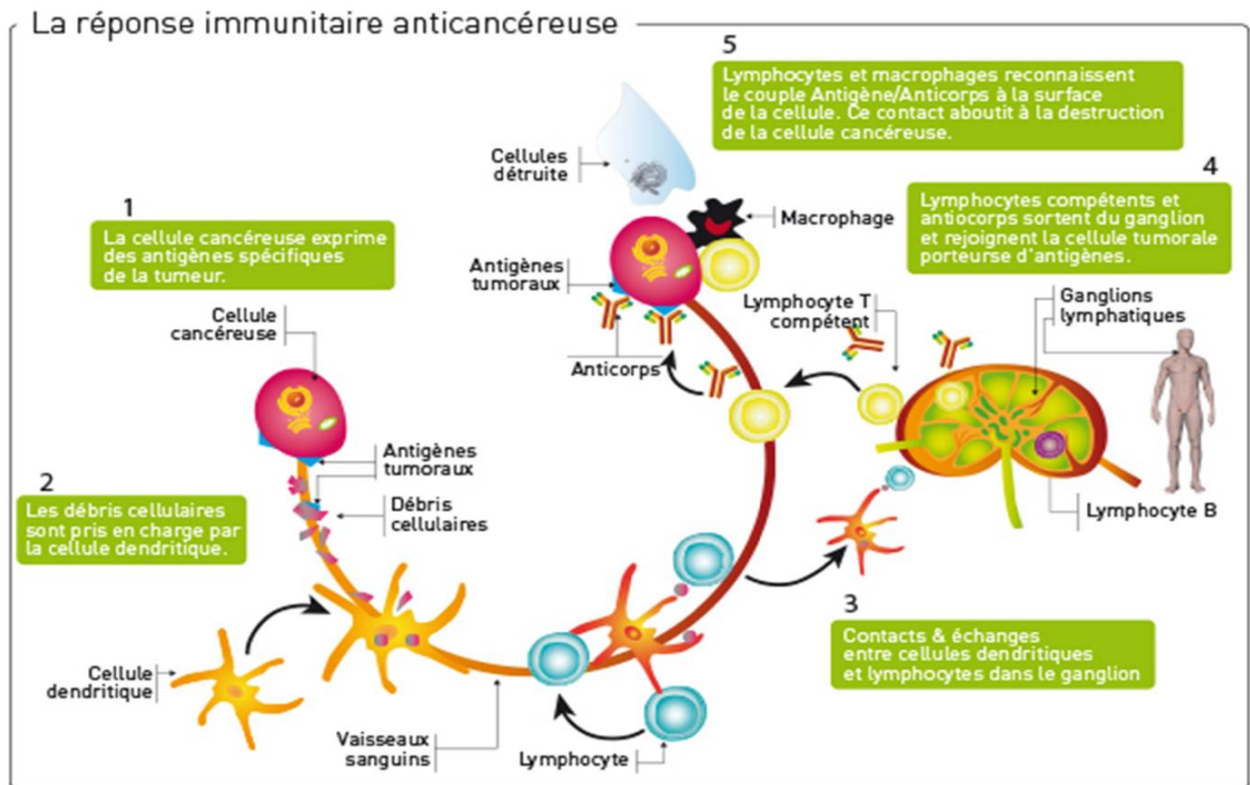


Figure 2 : Réponse immunitaire anti-tumorale (2)

Légende de la figure 2 :

La cellule dendritique se comporte comme une sentinelle ; elle patrouille dans la circulation sanguine, reconnaît les corps étrangers (antigène tumoraux par exemple), les prend en charge et va les présenter aux lymphocytes dans le ganglion. Les lymphocytes se comportent comme des soldats. Certains d'entre eux les LB vont fabriquer des anticorps contre ces corps étrangers, d'autres, les LT, après leur rencontre avec les cellules dendritiques et les antigènes vont se mobiliser et devenir compétents pour reconnaître l'ennemi, le couple antigène/anticorps présent à la surface de la cellule tumorale. En collaboration avec les macrophages, les lymphocytes détruiront la cellule tumorale.

II) Expression antigénique des tumeurs

Les cellules cancéreuses expriment à leur surface des molécules appelées antigènes qui provoquent une réaction immunitaire.

Le premier antigène tumoral chez l'homme a été découvert par le groupe de Thierry Boon en 1991. (3)

A l'issue de ce travail, une plénitude d'antigènes tumoraux associés aux tumeurs (TAA) a été isolés. (4)

On peut les classer en cinq groupes :

- Antigène onco-foetale exprimé par les cellules tumorales exemple : Alpha-foetoprotéine, l'antigène carcino-embryonnaire et sur des cellules germinales (cellules testiculaires et placentaires)
- Antigène spécifique des tumeurs : ces Ag sont associés à la différenciation d'un type de tissu particulier et sont présents aussi bien sur les cellules normales.
- Antigène mutés : exprimé exclusivement par les cellules tumorales suite à des mutations de néo-antigènes.
- Antigènes surexprimés par les cellules tumorales : sont les plus abondants ; Ils dérivent d'une protéine ubiquitaire. Ces antigènes sont faiblement exprimés par les cellules normales mais sont surexprimés par les cellules tumorales après dérégulation des parties de transcription ou de traduction.
- Antigènes viraux provoquant des tumeurs vitro-induites tels que : le lymphome de Burkitt et le cancer naso-pharyngé par EBV, le carcinome cervical par papilloma virus, et le carcinome hépatocellulaire par le virus d'hépatite B.

III) Etapes du Contrôle du système immunitaire sur les cellules

tumorales

Depuis la fin du 19^{ème} siècle, des chercheurs ont proposé l'existence d'une réponse immunitaire contre les tumeurs, puis ont proposé un modèle pour expliquer la nature de cette interaction en se basant sur le modèle de l'immunosurveillance qui se divise en trois phases :

Elimination- Equilibre-Echappement tumoral « 3E ». (5)

3.1) Elimination

Au cours de cette phase les acteurs du système immunitaire notamment les NK, les macrophages, les IFN γ et les chimiokines sont recrutés et activés au site tumoral à fin d'éradiquer la tumeur grâce à leurs effets antiprolifératif et apoptotique.

Ce mécanisme d'interactions immunitaires induit un contrôle tumoral qui peut aboutir à l'élimination de la tumeur.

3.2) Equilibre (Immunosélection)

Cette période de latence étant la plus longue des trois phases, pouvant s'étaler sur plusieurs années chez l'homme. (6)

Les cellules tumorales qui échappent à la phase d'élimination entrent en équilibre avec l'hôte mais continuent de progresser. Durant ce processus des mutations génétiques peuvent survenir avec génération de sous -clones tumoraux résistante au système immunitaire.

3.3) Echappement tumoral (Immunosubversion)

Les variantes qui ont survécus jusqu'à cette phase ayant acquis une insensibilité à l'élimination finissent par proliférer de façon incontrôlée en développant un mécanisme d'échappement à l'immunosurveillance.

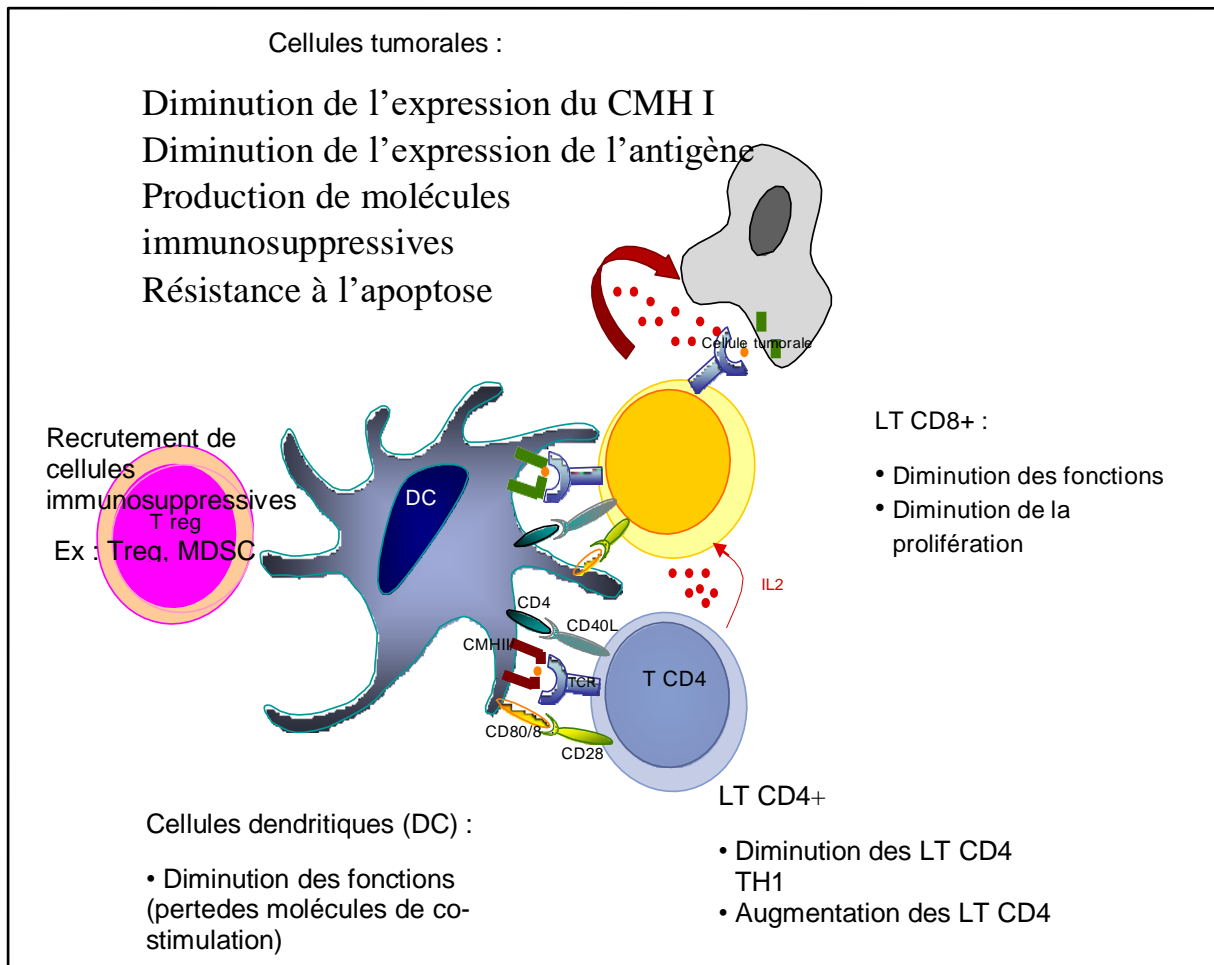


Figure 3 : Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire (7)

Il existe de nombreux mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire, soit directement liés au microenvironnement tumorale, soit liés à la régulation de la réponse immunitaire de la tumeur. Les cellules tumorales peuvent restreindre la présentation de l'antigène (Ag). Les tumeurs peuvent détourner la fonction des CD8+LT, des cellules dendritiques et des CD4+LT à leur profit, en induisant des cellules immunosuppressives : LT rég ; TCR (récepteur des cellulesT) ; CMH pour bloquer la réaction immunitaire anti-tumorale.



*Place de
l'immunothérapie
en oncologie:*

I) Définition de l'immunothérapie :

L'immunothérapie en cancérologie a été découverte en 1970 avec le début de la thérapie du cancer de la vessie pour lequel a été la première indication d'une immunothérapie par BCG (Bacille de clamette –guerin).

Ainsi, l'immunothérapie est désormais considérée comme la quatrième modalité thérapeutique du cancer qui prend son essor après les approches conventionnelles : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui n'agit pas directement sur la tumeur mais sur le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie. (8) Dans le cas du cancer, elle ne s'attaque pas directement à la tumeur, mais stimule les cellules immunitaires impliquées dans sa reconnaissance et sa destruction.

L'immunothérapie implique l'utilisation de modalité thérapeutique qui conduisent à une manipulation du système immunitaire en stimulant la réponse anti-tumorale de l'hôte qui augmente le nombre de cellules effectrices tels que : Les cytokines, et en modulant les points de contrôle immunitaire.

II) Indications de l'immunothérapie :

L'immunothérapie renforce le système immunitaire et l'aide à attaquer les cellules tumorales. On a recours à l'immunothérapie dans le but de :

- Interrompre ou ralentir la croissance du cancer.
- Empêcher le cancer de se propager à d'autres organes.
- Aider le système immunitaire à être plus efficient à détruire les cellules tumorales.

- Administrer des toxines, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie, directement aux cellules cancéreuses. (9)
- Ce que l'on attend de l'immunothérapie des cancers est l'éradication des cellules néoplasiques sans affecter les cellules normales, et cela quelle que soit leur localisation, notamment dans les métastases. L'idée d'amplifier sur le plan qualitatif et quantitatif, *in vitro* ou *in vivo*, les effecteurs de la réponse immunitaire anti tumorale est le concept de base.
- Les stratégies thérapeutiques sont variées ; elles ont toutes pour objectif de lever l'anergie des cellules potentiellement réactives en les stimulant dans des conditions optimisées. Le traitement des tumeurs par immunisation peut être actif ou passif, selon qu'il s'agit d'induire *in vivo* chez le malade la réponse immunitaire ou bien d'apporter au patient des effecteurs cytotoxiques de « suppléance ». Parmi ces traitements, certains ont fait leurs preuves. C'est le cas de l'injection de cytokines, comme par exemple l'IL-2 et l'IFN- α qui sont devenues le traitement de référence dans les cancers du rein métastatiques.

D'autres sont en cours d'évaluation clinique. C'est le cas des thérapies cellulaires ainsi que des vaccinations contre le cancer qui suscitent de vrais espoirs car les résultats expérimentaux obtenus à ce jour ont été très significatifs. (10)

La « Food and Drug Administration » (FDA) et l'agence européenne du médicament (EMA) ont donné leur approbation de certains inhibiteurs de points de contrôle présentés au tableau ci-dessous.

Cible	Molécule	Indication	Approbation
CTLA4	Ipilimumab	2 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique Traitement adjuvant mélanome stade III	EMA (07/2011) + FDA (03/2011) FDA (10/2015)
PD1	Nivolumab	1 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique 2 ^{ème} ligne cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde et non épidermoïde métastatique 2 ^{ème} ligne carcinome rénal à cellules claires métastatique Maladie de Hodgkin réfractaire 2 ^{ème} ligne carcinome épidermoïde tête et cou récurrent ou métastatique 3 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique 2 ^{ème} ligne cancer colorectal métastatique 2 ^{ème} ligne carcinome hépatocellulaire	EMA (06/2015) + FDA (12/2014) EMA (07/2015 et 04/2016) + FDA (10/2015) EMA (04/2016) + FDA (11/2015) EMA (10/2016) + FDA (05/2016) EMA (03/2017) + FDA (11/2016) EMA (04/2017) + FDA (02/2017) FDA (08/2017) FDA (09/2017)
		1 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique	EMA (05/2015) +

PD1	Pembrolizumab	<p>2^{ème} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique (PD8L1 > 1%)</p> <p>2^{ème} ligne carcinome épidermoïde tête et cou récurrent ou métastatique</p> <p>Maladie de Hodgkin réfractaire ou en rechute</p> <p>1^{ère} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique (PD8L1 > 50%)</p>	<p>FDA (09/2014)</p> <p>EMA (06/2016) + FDA (10/2015)</p> <p>EMA (05/2018) + FDA (08/2016)</p> <p>EMA (03/2017) + FDA (03/2017)</p> <p>EMA (12/2016) + FDA (10/2016)</p>
-----	---------------	---	--

		1 ^{ère} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique en combinaison avec pemetrexed et carboplatine	FDA (05/2017)
		2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (05/2017)
		2 ^{ème} ligne cancer métastatique avec MSI ou MMR déficient	FDA (05/2017)
		3 ^{ème} ligne cancer de la jonction gastrique ou cancer gastro-œsophagien	FDA (09/2017)
PD8L1	Atezolizumab	2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (06/2017)
		2 ^{ème} ligne cancer bronchique non à petites cellules métastatique	FDA (10/2016)
PD8L1	Avelumab	2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (05/2017)
		2 ^{ème} ligne carcinome de Merkel métastatique	FDA (05/2017)
PD8L1	Durvalumab	2 ^{ème} ligne carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	FDA (05/2017)
CTLA84	Ipilimumab +	1 ^{ère} ligne mélanome avancé ou métastatique	EMA (04/2016) + FDA (09/2015)
+ PD1	Nivolumab	1 ^{ère} ligne carcinome rénal à cellules claires (risque intermédiaire ou faible)	FDA (04/2018)

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (11)

En total Les IPCI sont aujourd'hui autorisés pour le traitement de 8 grands types de cancers, en monothérapie ou en association à d'autres traitement anti-cancéreux (par exemple chimio- et/ou radiothérapie) ou autres IPCI : (12)

- Cancers dermatologiques (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers pulmonaires (anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers rénaux (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers urothéliaux (anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers hématologiques : Lymphome de Hodgkin (anti-PD-1) ;
- Cancers de la tête et du cou (anti-PD-1) ;
- Cancers du sein (anti-PD-L1) ;
- Cancers hépatiques (anti-PD-L1).

III) Mode d'administration de l'immunothérapie :

On peut administrer l'immunothérapie de différentes façons : sous forme de pilule ou de gélule par voie orale, par voie intraveineuse ou par voie topique.

Certains médicaments d'immunothérapie ne peuvent être administrés qu'en milieu hospitalier. D'autres peuvent être pris en ambulatoire.

L'immunothérapie se déroule selon un protocole établi par l'oncologue.

Chaque séance de traitement est habituellement constituée d'une période de traitement suivie d'une période de récupération. (13)

Exemples de protocole d'administration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : (14)

- **L'ipilimumab** est administré en IV durant 90 minutes, suivi d'une période de repos de 3 semaines. Le traitement complet comprend 4 injections.
- **Le pembrolizumab** est administré en IV durant 30 minutes. L'injection se fait toutes les 3 à 6 semaines, tant que l'efficacité du traitement est observée avec une tolérance acceptable.
- **Le nivolumab** est également administré en IV durant 60 minutes, toutes les 2 à 4 semaines, tant que l'efficacité du traitement est observée avec une tolérance admissible.

IV) Contre-indications de l'immunothérapie :

Il existe des contre-indications relatives à l'immunothérapie qui doivent être prises en compte au cours de processus de thérapie.

Les quatre contre-indications techniques relatives à l'immunothérapie sont : (15)

- **La grossesse** : L'immunothérapie n'est pas dangereuse pour la mère ou le fœtus, et il n'y a pas d'augmentation des effets indésirables de la poursuite de l'immunothérapie pendant la grossesse.

Cependant, il existe un risque hypoxique potentiel pour le fœtus si la mère enceinte présente une anaphylaxie. Parce que les plus grands risques d'anaphylaxie surviennent généralement soit au début de l'immunothérapie, soit à des doses très élevées, il est prudent de ne pas initier l'immunothérapie pendant

la grossesse, ni de la poursuivre pendant la grossesse. (15)

- L'existence d'un dérèglement immunitaire établi, comme dans les maladies auto-immunes. Il a été signalé qu'une maladie auto-immune peut se déclencher chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes, les symptômes prodromiques de l'auto-immunité peuvent être interprétés à tort comme des symptômes d'allergie, il semble prudent de ne pas les traiter intentionnellement avec l'immunothérapie.

- La prise concomitante d'autres médicaments en particulier : les b-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine car ses médicaments favorisent les effets cardiaques, respiratoires et cutanés des réactions d'hypersensibilités. (15)

- Enfin, l'infection par le VIH peut constituer une contre-indication à l'immunothérapie. Il existe des raisons théoriques de penser que la stimulation immunitaire des personnes infectées par le VIH n'est pas désirable, parce qu'elle peut accélérer la progression de la maladie. En outre, il n'est pas du tout certain que l'immunothérapie soit efficace pendant une infection par le VIH.

Les avantages de l'immunothérapie doivent toujours être mis en balance avec ces contre-indications par une évaluation des risques/ bénéfiques car elle implique un engagement important en temps et en ressources, ainsi qu'un certain degré de risque.

V) Types d'immunothérapie et leurs mécanismes d'action :

A) Immunothérapie passive :

Immunothérapie passive est appelée ainsi car ne stimule pas directement le système immunitaire du patient à répondre à la maladie. Plutôt, elle consiste à injecter des molécules et cellules ex-vivo mais similaires aux Ac propres du système immunitaire et qui sont dirigés soit contre les Ag exprimés par les cellules tumorales soit contre le microenvironnement tumoral immunosuppresseur.

Elle regroupe les anticorps monoclonaux thérapeutiques et le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (ACT)

1) Les anticorps monoclonaux :

a) Structure des Ac Mo :

Les anticorps humains sont répartis en 5 groupes d'immunoglobulines : IgA, IgG, IgM, IgD et IgE.

Les IgG sont la classe utilisée en immunothérapie et sont subdivisés en 4 sous-classes (IgG1 à IgG4).

La structure générale des anticorps est similaire : Chaque anticorps est composé de 4 chaînes polypeptidiques analogues par paire :

2 chaînes légères (Kappa ou lambda)

2 chaînes lourdes (alpha, gamma, mu, epsilon)

Les chaînes lourdes sont reliées entre elles par des multiples ponts disulfures et chaque chaîne légère est reliée à une chaîne des chaînes lourde par des points disulfures et des liaisons non covalentes.

Plus d'une région de liaison de l'Ac à son antigène : Fab (fragment antigen-binding)

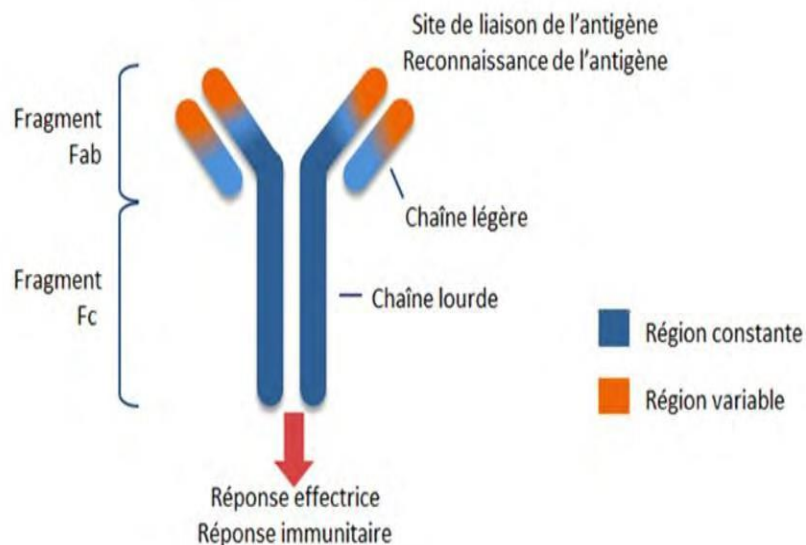


Figure 4: Constitution d'un anticorps. (16)

b) Nomenclature des AcMo :

Il existe différents types d'AcMo, avec une nomenclature spécifique (-suffixe) selon l'origine de leurs parties variables et constantes. Les premiers AcMo étaient d'origine entièrement murine (-momab). Puis ont suivi les AcMo chimériques, où les fragments constants sont d'origine humaine tandis que les fragments variables sont d'origine murine (-ximab). Il existe aussi des Ac humanisés où la quasi-totalité de la structure est d'origine humaine. Enfin, on peut aussi trouver des AcMo intégralement humains (-mumab). (17)

<ul style="list-style-type: none"> • mab 	<ul style="list-style-type: none"> • o-mab : murin (1975) : tositu momab , ibritu momab • Xi-mab : chimériques homme/souris (1984) : ritu ximab, cetu ximab • Zu-mab : humanisés (1988-91) : alemtu zumab , trastu zumab , bevaci zumab • u-mab : humains (1994-99) : ofatu mumab 	<ul style="list-style-type: none"> • -ba- : maladies bactériennes • -ki- : interleukine • -vi- : maladies virales • -li- : immunomodulateur • -tu- : tumeur • etc.
--	---	---

Tableau 2 : Comprendre la nomenclature des AcMo (18)

c) Mécanisme d'action des Ac Mo :

Les anticorps monoclonaux peuvent agir comme une sérothérapie contre trois cibles différentes :

- Les antigènes tumoraux
- Les récepteurs des cellules tumorales
- Les ligands exprimés par les cellules tumorales

Les mécanismes d'action des AcMo sont variés en générant différentes réactions :

- Des réactions immunitaires via l'activation du complément ou cytotoxicité dépendante du complément (CDC).
- Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC)

AcMo est capable de se lier de façon spécifique à un Ag surexprimé par la tumeur formant un complexe immun visant une neutralisation systémique des Ag.

- Un effet direct par blocage des signaux d'activation essentiels à la prolifération et/ou la survie des cellules.

- Une internalisation et induction de l'apoptose.

AcMo attire des molécules du microenvironnement tumoral comme des cytokines ce qui favorise l'activité anti-tumorale

- Un effet antiangiogénique qui consiste à bloquer la vascularisation de la tumeur par l'arrêt de la transmission du signal de croissance.

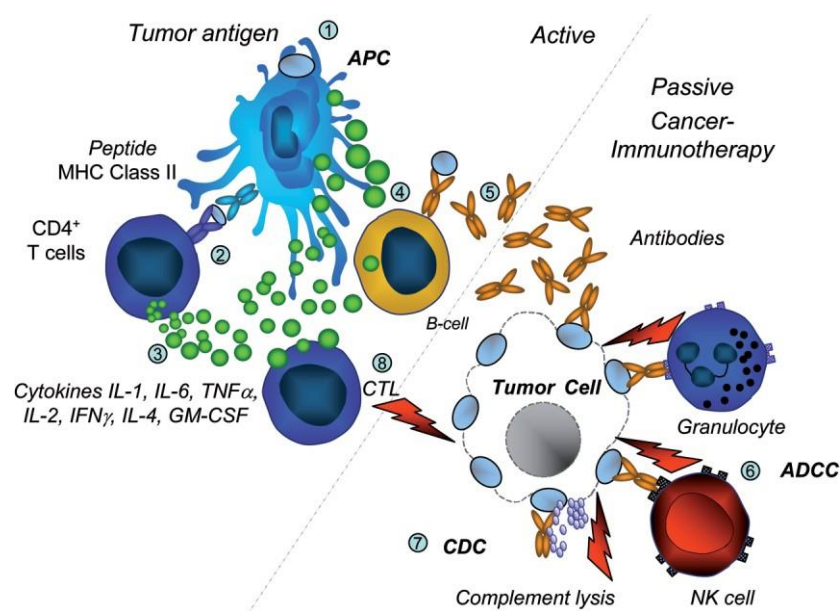


Figure 5 : Immunothérapie du cancer. L'ensemble du spectre de l'immunothérapie passive et active du cancer est résumé. L'immunothérapie active du cancer comprend la capture de l'antigène tumoral par les CPA (1), la présentation de l'épitope (peptide) aux cellules T CD4+ (2), la libération de cytokines (3), l'activation des lymphocytes B (4) et la production d'anticorps (5), conduisant à la lyse des cellules tumorales, y compris différentes alternatives (passives) comme l'ADCC (6), le CDC (7) ou l'attaque non spécifique par les lymphocytes T cytotoxiques (8). (19)

2) Les nouvelles immunothérapies :

2.1) Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (Check Point inhibitors) :

a) *Définition* :

Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont des anticorps monoclonaux qui bloquent les protéines spécifiques des points de contrôle, permettant ainsi aux cellules immunitaires d'attaquer les cellules cancéreuses et rétablir une immunité efficace. On y a recours pour traiter plusieurs types de cancer.

A la rencontre du LT et CPA, un ensemble d'interactions surviennent pour orienter la réponse immunitaire, qui peut soit s'activer entraînant la mort des cellules cancéreuses, soit s'inactiver induisant une tolérance immunologique des antigènes du soi.

Cette homéostasie est assurée par des molécules appelés Check points immunitaires ou modulateurs de l'immunité. En fait ce sont des protéines exprimées à la surface des LT, des CPA ou sur des cellules tumorales et sont présenter en deux groupes :

- Des *récepteurs co-activateurs* renforcent l'immunité tels que : CD25, CD27, OX40,) qui appartient à la famille des récepteurs au TNF (TNF-R).
- Des *récepteurs co-inhibiteurs* qui freinent l'immunité tels que : (CTLA-4, PD-1) appartenant à la famille (famille B7) ; Ce sont des protéines de surface, considérées comme ligands de récepteurs lymphocytaires, membres de la famille CD28. Elles sont exprimées à la surface, des cellules de l'immunité, des CPA, des cellules du micro-environnement tumoral ainsi que sur les cellules malignes de tumeurs solides et des hémopathies malignes.

Les points de contrôles immunologiques (20)

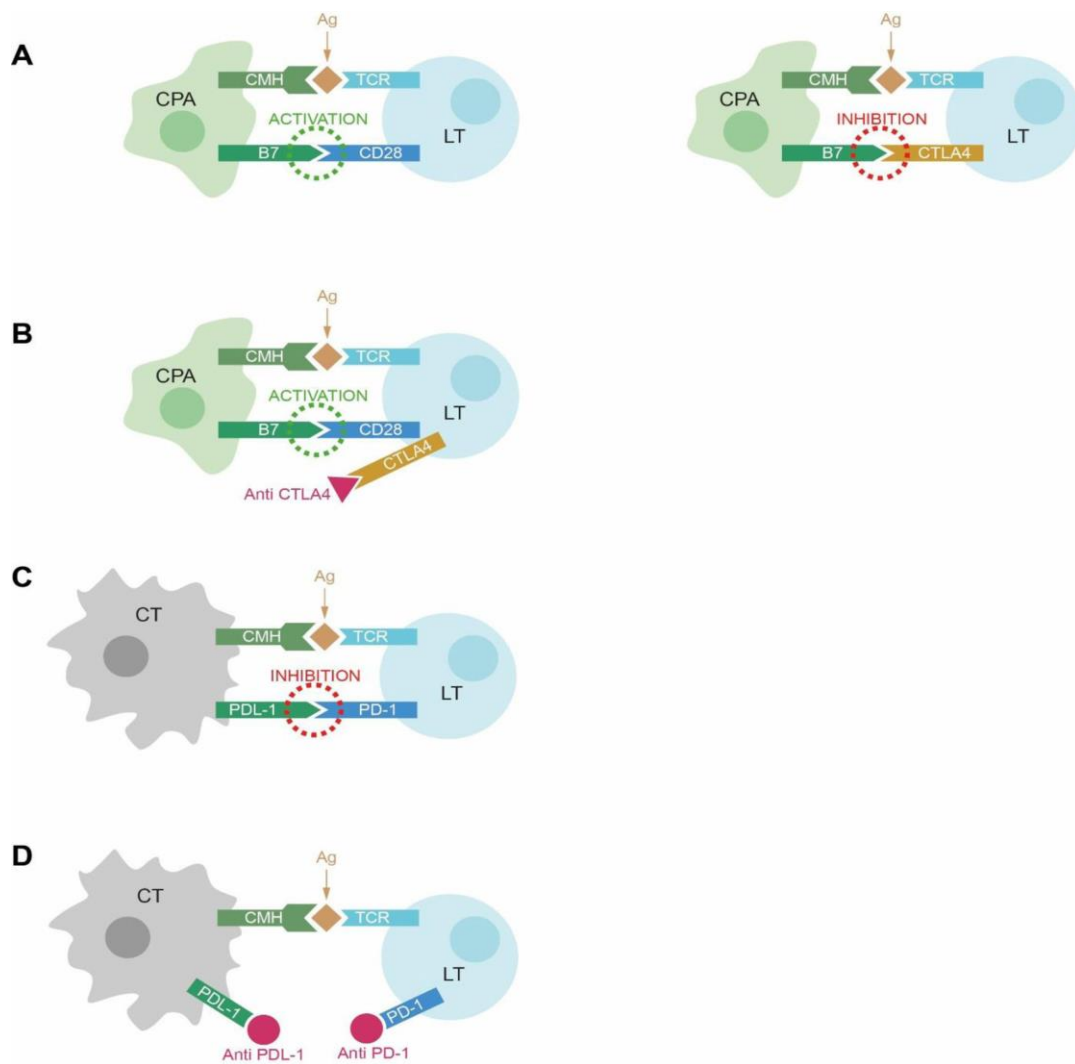


Figure 6 : Interaction des cellules T avec les cellules dendritiques et les cellules tumorales :21

Légende : A. Les points de contrôle immunitaires CTLA-4 et PD-1/PD-L1. A. À l'état physiologique, après présentation de l'antigène par le CMH du CPA au récepteur du lymphocyte T, il y a activation parallèle du corécepteur activateur CD28 par le B7 du lymphocyte T qui amplifie l'activation lymphocytaire. Le CTLA-4, corécepteur inhibiteur, va entrer en compétition avec le CD28 dans sa liaison au B7 afin de réguler la réponse immunitaire.

B. L'utilisation d'anti-CTLA-4 permet d'inhiber le signal inhibiteur et donc d'activer la réponse immunitaire.

C. À l'état physiologique, la protéine PD-L1 exprimée par les CPA va se fixer sur le récepteur PD-1 des lymphocytes T afin de réguler négativement la réponse immunitaire et d'éviter ainsi une activation excessive. La cellule tumorale est capable d'exprimer PD-L1 et d'ainsi inhiber la réponse immunitaire et permettre la progression tumorale.

D. L'utilisation d'anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 va permettre de restaurer la réponse immunitaire

b) Les voies de contrôle immunologique :

- CTLA-4 (protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques)
- PD-1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée)
- PD-L1 (ligand 1 de la mort cellulaire programmée)

L'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires présente une cible pharmacologique dans l'arsenal des thérapies anti-cancéreuses. Qui connaît l'un des plus grands succès des thérapies contre le cancer au cours ces dernières années.

Ces nouvelles immunothérapies ont pour objectif premier de rétablir un microenvironnement empêchant la progression tumorale avec une réponse immunitaire anti-tumorale effective. De ce fait, les voies co-inhibitrices s'avèrent être des cibles clés.

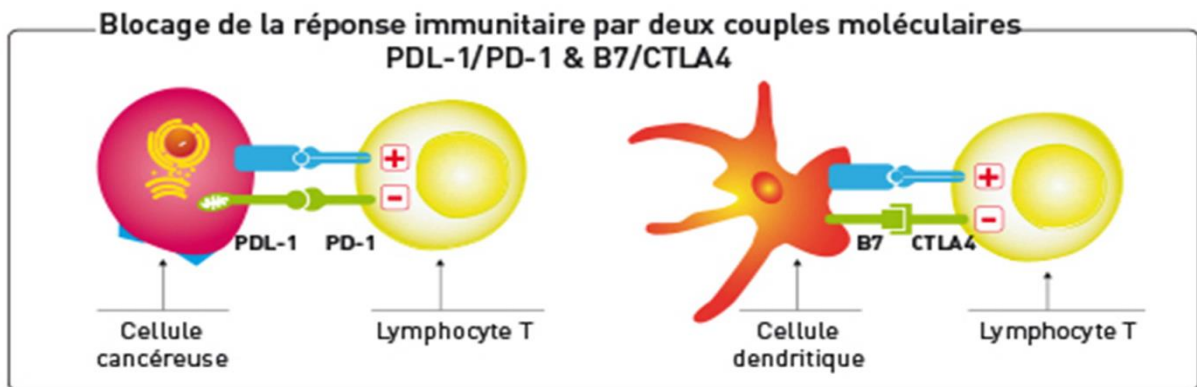


Figure 7 : Blocage de la réponse immunitaire par deux couples moléculaires PDL-1 /PD-1 et B7 /CTLA4 (22)

Légende de la figure 2 :

Les interactions entre cellules se font par l'intermédiaire de couples moléculaires. Certains couples activent le système immunitaire (+), d'autres le bloquent et l'inhibent (-). Les couples moléculaires (CTLA4/B7 entre cellules dendritiques et lymphocytes T et PDL1 et PD1 entre cellules tumorales et lymphocytes T) inhibent la réponse immunitaire. Ce sont ces verrous que l'immunothérapie essaie de lever pour améliorer la réponse immunitaire contre les cellules tumorales.

Voie de CTLA4 :

CTLA4 :

Un antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) stockée dans des compartiments intracellulaires du LT et dont le rôle physiologique est de limiter l'activation du système immunitaire en bloquant l'interaction avec le récepteur B7 présent à la surface de la CPA. En plus d'une diminution de l'expression de l'IL-2 par le LT, qui va conduire à la perte progressive de ses fonctions effectrices. (23)

AntiCTLA4 :

Le mécanisme d'action repose sur le blocage de l'attachement du CTLA4 au récepteur B7, cette stratégie permet de maintenir la fonction anti tumorale des cellules T.

IPILIMUMAB :

En 2011, la FDA des États-Unis a approuvé IPILIMUMAB comme la première immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle pour le traitement du cancer. Son mode d'action est de bloquer l'attachement moléculaire du

CTLA-4 au récepteur B7 entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T. C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 utilisé seul ou en association avec la chimiothérapie ce qui a produit des réponses anti-tumorales durables et une survie prolongée chez les patients atteints d'un mélanome avancé. (23)

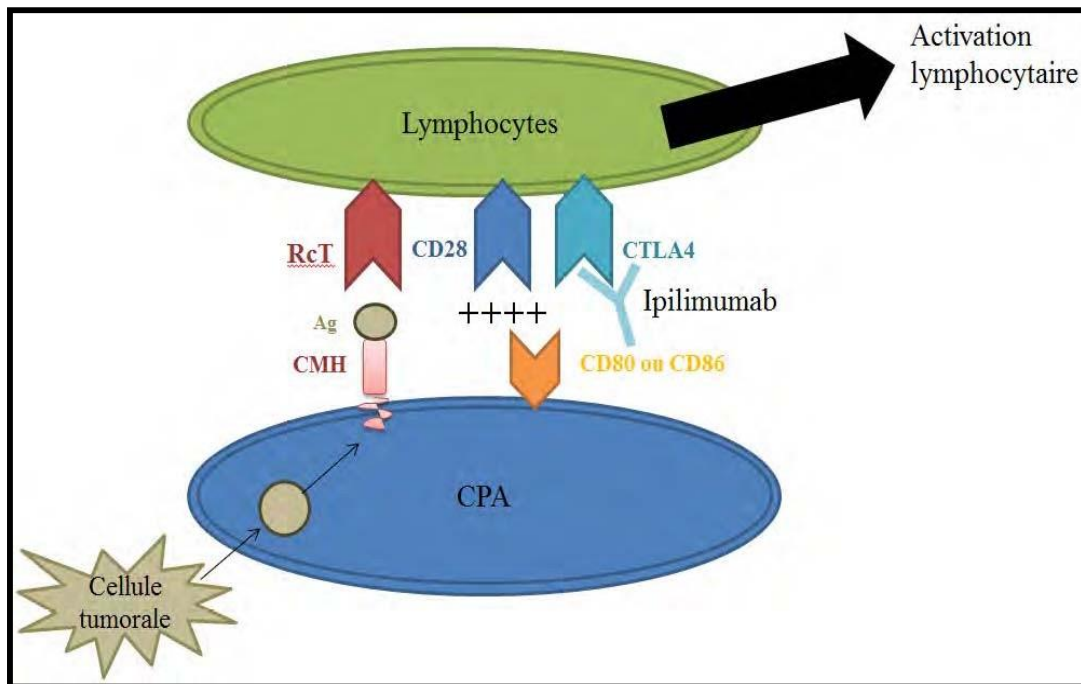


Figure 8 ::Mécanisme d'action de l'Ipilimumab (24)

Depuis lors, la FDA a homologué autres inhibiteurs de points de contrôle en raison de leur capacité à améliorer l'efficacité des réponses immunitaires.

- Un autre anticorps monoclonal ciblant CTLA4, (**tremelimumab**), un anticorps bispécifique, indiqué en traitement du myélome. Le traitement est prometteur dans les premiers essais cliniques.

Voie PD1 et PDL1

Le récepteur PD1 (Programmed Cell Death)

Il a été découvert par Tasaku Honjo en 1992, c'est un récepteur à la surface des lymphocytes T mais aussi des lymphocytes B, des monocytes et des cellules présentatrices d'antigènes.

C'est une molécule de co-stimulation membre de la famille CD28 des régulateurs des lymphocytes T. (21)

Anti PD1 :

Le premier AntiPD1 mis sur le marché est le Nivolumab (Opdivo ®). Un anticorps monoclonal humain de type IgG4 Il a tout d'abord obtenu son AMM dans le mélanome avancé en 2015, puis dans des indications de nombreux cancers comme le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), le carcinome à cellules rénales, le lymphome de Hodgkin classique, le cancer épidermoïde de la tête et du cou et enfin le carcinome urothélial.

Autre exemple d'AntiPD1 est le Pembrolizumab (Keytruda ®). Il a également eu son AMM initialement dans le mélanome avancé puis dans les cancers bronchiques non à petites cellules ainsi que le lymphome de Hodgkin. (25)

Le PDL1 est son ligand

Le PDL1 (Programmed Cell Death Ligand 1) :

Comme son nom l'indique, se lie au récepteur PD1 et inhibe la réaction immunitaire.

De nombreuses tumeurs expriment PD-L1, notamment le mélanome, le carcinome des cellules rénales, les cancers du poumon, les cancers de la tête et du cou, les tumeurs malignes gastro-intestinales, le cancer de la vessie, le cancer de l'ovaire et les tumeurs malignes hématologiques. (26)

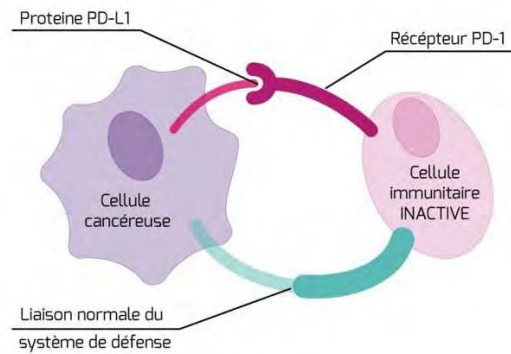


Figure 9: Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire – PD1 (27)

La liaison entre le ligand PDL1 et PD1 des lymphocytes infiltrants la tumeur (TIL) déclenche un signal inhibant transitoirement ou définitivement les capacités cytotoxiques des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL). Cette interaction PD1/PD-L1 est d'abord un mécanisme physiologique visant à réduire l'auto-immunité.

De plus, il a également été démontré que cette interaction augmente la prolifération des cellules T-régulatrices (Treg) infiltrant la tumeur, ce qui supprime davantage les réponses immunitaires effectrices (28)

L'axe PD-1/PD-L1 peut en effet générer un dysfonctionnement des LT en favorisant leur anergie et épuisement in vitro et in vivo, mais aussi impacter leurs capacités prolifératives et de motilité, ainsi que provoquer une diminution de leur production en molécules effectrices cytotoxiques, mettant à mal leur aptitude à détruire les cellules anormales (29)

Un des objectifs thérapeutiques a donc été de développer un anti-PD1 qui se fixe aux récepteurs PD1 des lymphocytes et empêche ainsi l'effet inhibiteur et restaure l'activité anti-tumorale.

Anti PD-L1 :

Les inhibiteurs de points de contrôle qui bloquent PD-L1 comprennent :

- Atezolizumab
- Avelumab
- Durvalumab

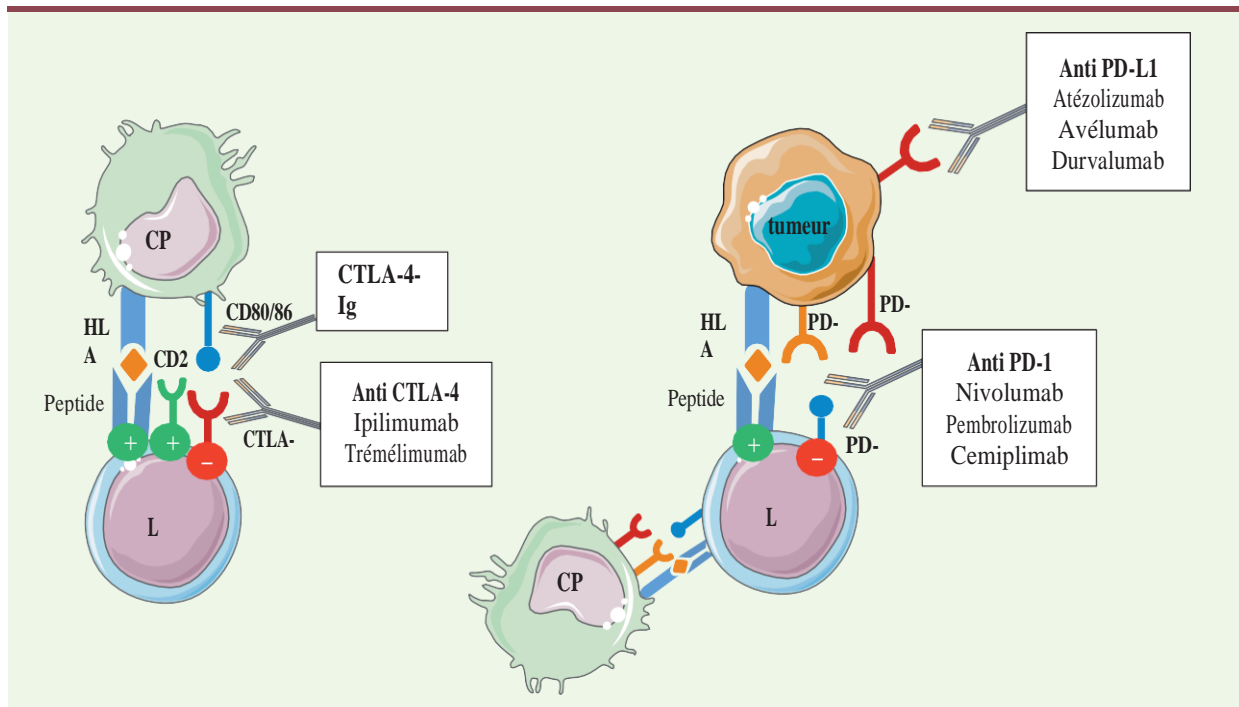


Figure 10 : Principales thérapeutiques ciblant la co-stimulation. (105)

Les différentes indications des IPCI :

L'atezolizumab (AntiPDL1) est un traitement pour :

- Cancer du poumon
- Certains cancers du foie
- Cancer des voies urinaires

Avelumab est un traitement pour cancer cutané type carcinome à cellules

de Merkel (MCC) qui s'est propagé à d'autres parties du corps. C'est également un traitement pour certains cancers des cancers urothéliaux.

Le durvalumab est un traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Le Nivolumab (antiPD1) : indiqué pour le mélanome, du cancer du poumon non à petites cellules, lymphome hodgkin, cancer épidermoïde de la tête et le cou, et cancer urothélial.

Le Pembrolizumab (antiPD1) : le mélanome, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), lymphome hodgkin, cancer épidermoïde de la tête et le cou, cancer des reins à cellules claires, et cancer urothélial.

*Ces molécules sont pour l'instant indiquées dans des cancers avancés ou métastatiques, à l'exception des mélanomes, pour lesquels un anti- PD-1 et un anti-PD-L1 sont aussi autorisés après l'opération des tumeurs localisées. (30)

Cible	Anticorps	Structure moléculaire	Développement clinique phase	Types de tumeurs en cours d'évaluation
PD-1	Nivolumab (BMS-936558)	Entièrement humain IgG4	Phase III	Mélanome, RCC, NSCLC, HNSCC

	Pembrolizumab (MK-3475)	Humanisé IgG4	Phase III	Mélanome, NSCLC
	Pidilizumab (CT-011)	Humanisé IgG1	Phase II	HEME, Mélanome
PD-L1	BMS-936559	Entièrement humain IgG4	Phase I	Tumeurs solides avancées
	MPDL3280A	Entièrement humain IgG1	Phase I Phase II	Mélanome, RCC, NSCLC URO
	MEDI4736	Entièrement humain IgG1	Phase I Phase III	Tumeurs solides avancées NSCLC
	MSB0010718C	Entièrement humain IgG1	Phase I Phase II	Tumeurs solides avancées

Tableau 3 : Anticorps ciblant l'axe PD-1 /PL1 et faisant l'objet d'une étude clinique pour le cancer (31)

Cible	Anticorps	Laboratoire	Indication	Étape
<i>Anticorps bloquant les molécule de co-inhibition</i>				
CTLA-4	Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	Mélanomes métastatiques Multiples localisations	FDA-AMM Phase I-III
	Tremilimumab	Medimmune, Pfizer	Mésothéliomes malins avancés Mélanome, foie, colôn, poumon	FDA-AMM Phase I-III
PD-1	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Mélanomes métastatiques en monothérapie ou en association à l'ipilimumab	
L'ipilimumab	FDA-AMM		CBNPC (CE) localement avancés et métastatiques	FDA-AMM
			CBNPC (ADC) localement avancés et métastatiques	FDA-AMM
			Carcinomes à cellules rénales avancées	FDA-AMM
		Pembrolicumab	Pembrolicumab	Maladie de Hodgkin Mélanomes métastatiques CBNPC localement avancés et métastatiques surexprimant PD-L1
PD-L1	Pidilizumab AMP-224	Curetech Amplimmune, GlaxoSmithKline	Multiples localisations Multiples localisations	Phase I-II Phase I
	AMP-514 Atézolizumab (MPDL3280A)	Amplimmune Genentech, Roche	Multiples localisations Carcinomes urothéliaux	Phase I FDA
	BMS-936,559 (MDX1105)	Bristol-Myers Squibb	CBNPC Multiples localisations	FDA Phase I-III Phase I
	Durvalumab (MED4736)	Medimmune, AstraZeneca	Multiples localisations	Phase I-III
PD-L2 LAG-3	Avelumab (MSB0010718C)	Merck KGaA, EMD Serono et Pfizer	Pfizer Multiples localisations	Phase I-III
	AMP-224 MP-321	GlaxoSmithKline Immutep	Multiples localisations Mélanome, sein, rein, pancréas	Phase I Phase I/II
B7-H3	BMS-986,016 MGA 271	Bristol-Myers Squibb Macrogenics	Multiples localisations Mélanome, prostate	Phase I
<i>Anticorps agonistes ciblant les molécule de co-activation</i>				
OX-40	anti-Ox40 MEDI0562, MEDI6469, MEDI6	Agonix Medimmune, AstraZeneca	Multiples localisations Multiples localisations	Phase I-II Phase I-II
	Lirilumab (BMS-663,513) PF-05082,566	Bristol-Myers Squibb Pfizer	Multiples localisations, lymphomes Multiple localisations, lymphomes	Phase I Phase I
CD27	CDX-1127	Celldex therapeutics	Lymphomes, multiples localisations	Phase I-II
GITR	TRx518	GITR Inc.	Mélanome, tumeurs solides	Phase I
ICOS	GSK3359609	GlaxoSmithKline	Multiples localisations	Phase I

Tableau 4: Immunothérapies ciblant les molécules de costimulation inhibitrices et activatrices approuvées par la FDA, ou ayant reçu l'AMM par l'Agence européenne du médicament (32)

NSCLC : non-smallcellungcarcinoma ; EC : epidermoidcarcinoma ; ADC : adenocarcinoma ; CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules ; CE : carcinome épidermoïde ; ADC : adénocarcinome.

c) *La combinaison des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires :*

Des études précliniques ont démontré des résultats bénéfiques de l'association anti-CTLA-4 et anti-PD-1 pour de nombreux cancers.

Chez l'homme, dans le mélanome, un co-traitement par anti-CTLA-4 et anti-PD-1 augmente le taux de réponse jusqu'à 50–60 %. (33)

Plusieurs essais cliniques évaluent actuellement l'innocuité et la tolérance de l'anti-CD137 en association avec le nivolumab chez les patients atteints de tumeurs solides de stade avancé et métastatique.

Le mécanisme actuellement proposé pour expliquer la synergie de l'ipilimumab et du nivolumab est que l'anti-CTLA-4 amplifie la prolifération des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes et favorise l'infiltration tumorale et la fonctionnalité des lymphocytes T amplifiés. (34)

D'autres essais cliniques testent, le récepteur TIGIT comme un nouveau checkpoint potentiellement synergique avec des anti-PD-1/PD-L1 dans des études précliniques. (35)

Des études sont actuellement en développement. Une autre classe de checkpoint se développe dans la classe des activateurs des IPCI.

Parmi ces molécules, on peut noter que les activateurs de CD137, de GITR, de CD40 ou encore de CD134 montrent un effet thérapeutique en synergie avec des anti-PD1 chez la souris. Un de ces agonistes, l'anticorps anti-CD137 (4-1BB), a été testé en phase I, mais cette étude a été interrompue parce que des cas d'hépatotoxicité sévères ont été observés. (36)

Ceci insinue que l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle doivent être évaluée en clinique avec précaution.

B) Immunothérapie adoptive :

Les thérapies cellulaires adoptives, connues sous le nom transfert adoptif de cellules. Ces traitements consistent à stimuler les cellules effectrices cytotoxiques en laboratoire puis les réinjecter dans l'organisme du patient pour cibler les cellules tumorales et ainsi pouvoir les attaquer.

1) CAT (Transfert Adoptif des lymphocytes T)

Une première approche, le **transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants** (TIL pour tumour-infiltrating lymphocytes), consiste à prélever des lymphocytes T sélectionnés d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur, de façon spécifique, les cultiver in vitro, puis les stimuler par des antigènes tumoraux et enfin réintroduits chez le patient.

a) CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T Cells)

Une approche plus récente consiste non plus seulement à sélectionner des cellules immunitaires mais à les modifier génétiquement. Il s'agit du transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés, appelés aussi **CAR-T**. Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface. On parle de récepteur antigénique chimérique, CAR.

Ces récepteurs permettront aux cellules modifiées, alors appelées CAR-T, de repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales. Ces cellules, une fois modifiées, sont cultivées en laboratoire jusqu'à ce qu'elles prolifèrent par

millions puis sont réinjectées dans le corps du patient où elles continuent de se multiplier. Grâce à leurs récepteurs, elles vont alors pouvoir reconnaître et d'attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses.

Une telle approche a permis d'amener le taux de réponse clinique à plus de 50% chez des patients métastatiques, faisant de cette approche le traitement le plus efficace à l'heure actuelle, toutes modalités confondues. La nouveauté est le rajout, avant la réinjection des cellules d'une chimiothérapie dont le but n'est pas une toxicité pour les cellules tumorales, mais paradoxalement, pour les lymphocytes du patient. L'élimination des LT permet en effet d'empêcher l'action des cellules T rég qui limitent la ré expansion massive du greffon. (37)

Le premier CAR-T cell est un anti-CD19 dans la leucémie réfractaire. Les premiers résultats étaient impressionnants avec plus de 90% de rémission complète chez les patients. (38)

D'autres indications sont en cours d'étude pour renforcer le potentiel de cette approche hautement personnalisée.

Malgré des résultats très encourageants dans le traitement de certaines hémopathies malignes, les résultats des essais sur les tumeurs solides sont assez décevants notamment des toxicités très importantes ont été rapportées.

Des recherches sont actuellement menées pour mieux comprendre la réponse immunitaire induite par ces cellules T génétiquement modifiées et ainsi permettre une administration plus sûre de ce genre de thérapies.

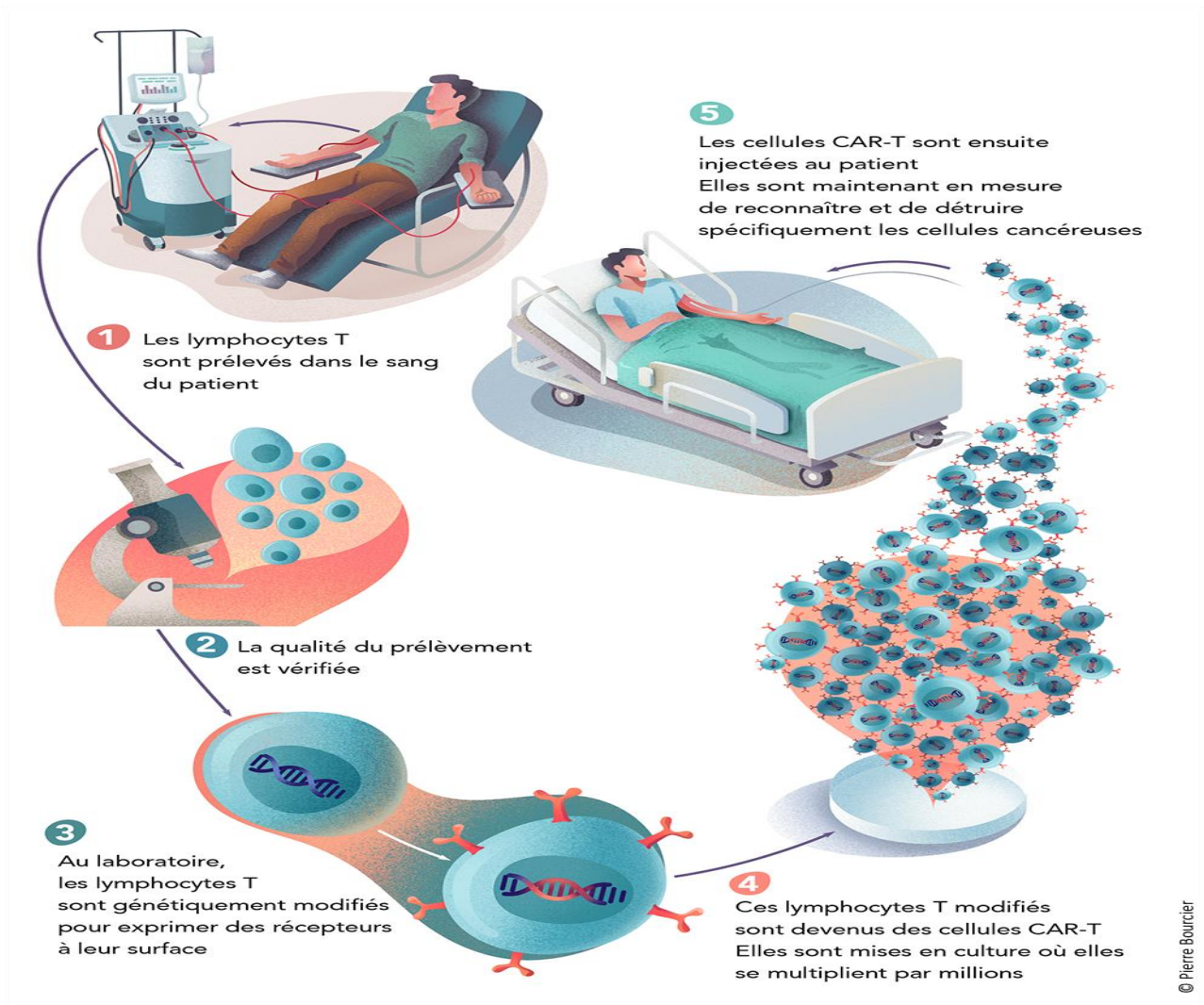


Figure 11 :La fabrication des CAR-T cells (39)

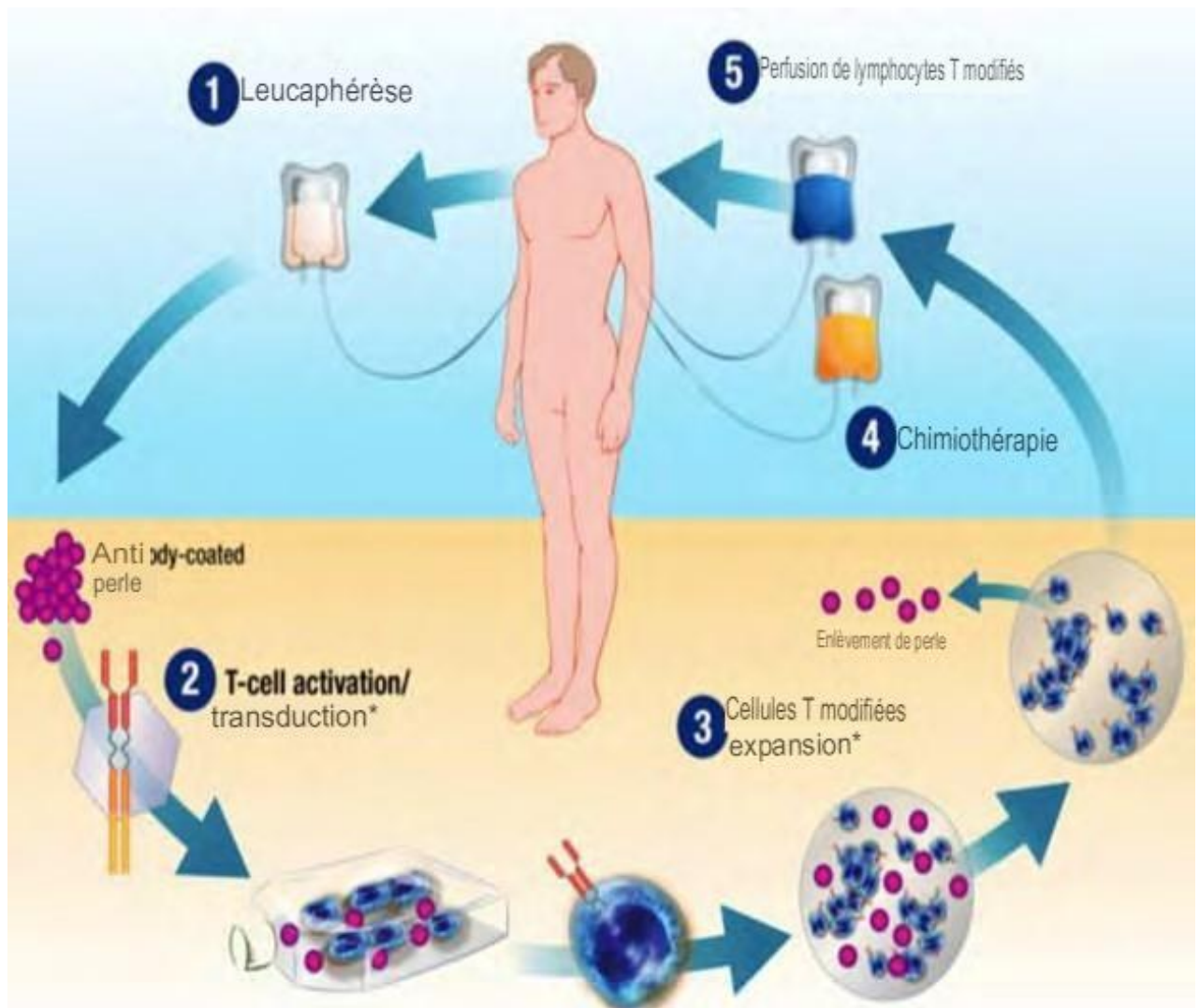


Figure 12 :Principe de la CAR-T cell therapy (40)

C) Immunothérapie active

1) Vaccins qui préviennent le cancer

Les vaccins préventifs contre le cancer sont dirigés notamment contre deux virus :

Papillomavirus (HPV) oncogénique responsable des infections liés à des états précancéreux ; cancer du col de l'utérus, le cancer de l'oropharynx, le cancer de l'anus. Son vaccin a démontré son efficacité chez des patientes non encore infectées par le virus HPV et sont donc particulièrement indiqués chez des adolescentes et adolescents avant l'âge de 14 ans (41) et le virus de l'hépatite B (HBV) responsable de l'hépatite qui risque d'évoluer chez certains patients à un cancer du foie ; Son vaccin anti-hépatite B peut réduire l'incidence de ce type de cancer.

Ces deux vaccins prophylactiques ne sont efficaces que chez des patients non encore infectés par le virus, car les anticorps induits à la suite de la vaccination empêcheront l'entrée du virus dans les cellules, mais pas l'élimination des cellules déjà infectées (42).

2) Vaccin thérapeutique :

Au début des années 1990, avec la découverte des Ag tumoraux reconnues par le système immunitaire, se sont développés des vaccins pour inhiber la croissance de cancers associés ou non à des virus et déjà établis chez les patients. Dans ces derniers cas, on parle de vaccins thérapeutiques, car ciblant des tumeurs déjà présentes.

3) Efficacité clinique limitée des vaccins anti- tumoraux

À ce jour, le seul vaccin thérapeutique anti-cancer ayant démontré son efficacité dans des essais de phase III est le vaccin Provenge (sipuleucel) reposant sur l'administration de cellules du patient mononucléées autologues sensibilisées avec une protéine recombinante dérivée de la phosphatase acide prostatique et couplée au GM-CSF (un adjuvant favorisant la différenciation et le recrutement des cellules dendritiques). Ce vaccin a reçu une AMM par la FDA chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, mais asymptomatique ou avec une faible charge tumorale ; il augmente la durée de vie des patients de quatre mois (43).

La vaccination a ouvert la voie à de très nombreux essais cliniques associant des vaccins thérapeutiques à des anticorps anti-PD1/PD-L1 ou anti-CTLA4. (44)

Une équipe Inserm a par exemple développé un vaccin thérapeutique anti cancer universel (UCPVax pour *Universal Cancer Peptide*) : l'approche consiste à injecter dans le sang des patients des fragments de télomérase, une protéine fortement exprimée par les cellules cancéreuses. Ces fragments de protéine déclenchent une réaction immunitaire qui stimule spécifiquement les lymphocytes T CD4, chefs d'orchestres de la réponse anti tumorale. Ce vaccin est testé en association avec un anticorps anti-PD1 dans le cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique (essai de phase II). (45)

VI) Résistance à l'immunothérapie :

Malgré le progrès des approches d'immunothérapie en oncologie notamment le blocage des points de contrôle immunitaire, certains patients ne répondent pas au traitement et présentent une résistance primaire, tandis que d'autres ont montré une réponse initiale mais développent au cours du temps une résistance secondaire et rechutent.

Résistance primaire du fait de mutations, la cellule tumorale se met à exprimer naturellement les ligands inhibiteurs, comme par exemple le PD-L1.

Résistance secondaire se produit lorsque la tumeur est attaquée, la libération de cytokines inflammatoires ($\text{IFN}\gamma$) par les cellules immunes dans le micro environnement favorise l'expression de ligands inhibiteurs à la surface des cellules tumorales. (21)

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette résistance :

Les Cellules tumorales intrinsèques	L'absence de protéines antigéniques	Faible charge mutationnelle Absence d'antigène virale absence d'antigène tumorale
	Absence d'antigène de présentation	la suppression de B2M silence HLA
	L'exclusion génétique des cellules T	Signalisation oncogène MAPK Expression PDL1 par stabilisé du transcriptase d'oncogène b-caténane mésoenchymateuse
	L'insensibilité pour les cellules T	Les mutations dans l'interféron gamma voie signalisation
Les Cellules tumorales extrinsèques	Absence de cellules T	Manque des cellules T spécifiques de l'antigène Tc
	Inhibiteurs immunitaires de points de contrôle	VISTA, LAG-3, TIM-3
	Les Cellules immunosuppressives	Tas, Tregs

Tableau 5 : Tableau des mécanismes de la résistance primaire et d'adaptation à l'immunothérapie (46)

Les facteurs intrinsèques et extrinsèques aux cellules tumorales qui contribuent aux mécanismes de résistance :

A) Les facteurs intrinsèques :

- La raison la plus directe pour laquelle une tumeur ne répondrait pas à un traitement par points de contrôle immunitaire est le manque de reconnaissance par les cellules T en raison de l'absence d'antigènes tumoraux (47).

- Mutations dans la machinerie de l'expression et présentation des antigènes sur la surface restreinte par le CMH, (telles que le protéasome ou les transporteurs associés), les bêta-2-microglobuline (B2M), qui est nécessaire pour les molécules HLA de classe I et de transport de la cellule de surface, et sa carence conduit à un manque de CD8 T (48).

- Potentiel des voies de signalisation peut induire l'exclusion des cellules T effectrices et leur inhibition par augmentation des transcrits de PD-L1. Ou par L'expression des alternatives des points de contrôle immunitaire co-inhibiteurs (49)

- Défauts dans l'infiltration cellulaire T. Une infiltration réduite de cellules T a conduit à la résistance au blocage de PD-1 chez les patients atteints de mélanome. (50)

B) Les facteurs extrinsèques :

Ces mécanismes extrinsèques relatifs aux cellules tumorales entraînent une résistance primaire et/ou adaptative font intervenir des composants autres que les cellules tumorales dans le microenvironnement tumoral, notamment les Tregs, les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), les macrophages M2 et d'autres points de contrôle immunitaire inhibiteurs, qui

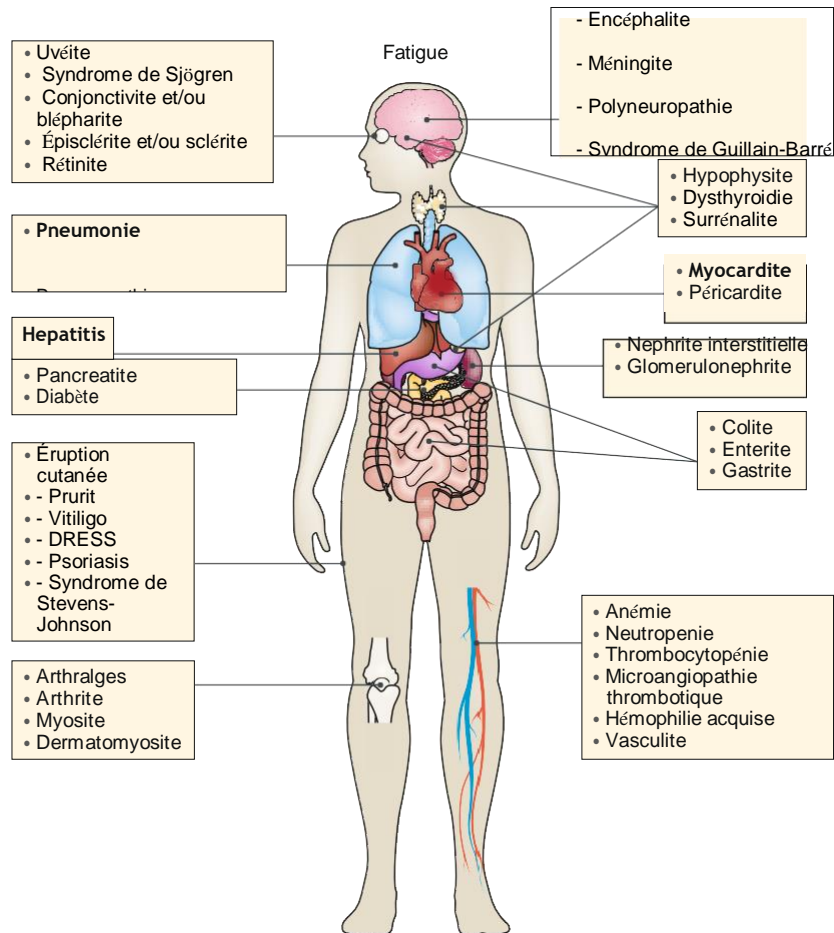
peuvent tous contribuer à l'inhibition des réponses immunitaires anti tumorales.

Les Tregs, qui peuvent être identifiés par l'expression du facteur de transcription FoxP3, jouent un rôle central dans le maintien de l'auto- tolérance (51). L'existence de lymphocytes T suppresseurs capables de réguler à la baisse les réponses immunitaires des lymphocytes T antigéniques a été identifiée pour la première fois il y a près de quarante ans chez des souris thymectomisées, létalement irradiées et dont la moelle osseuse avait été reconstituée (52). On sait que les Tregs suppriment les réponses des lymphocytes T effecteurs (Teff) en sécrétant certaines substances chimiques sont en cours pour tester l'association de l'inhibition du CSF-1R et des inhibiteurs de points de contrôle.

Néanmoins, le taux de réponse à l'immunothérapie varie de manière significative selon les patients. Pour améliorer encore l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, il sera tout d'abord souhaité de sélectionner les répondeurs potentiels et leur donner les traitements à temps, afin de générer une efficacité clinique optimale, vu que son coût reste très élevé et même inaccessible pour la majorité des patients.

VII) Les effets secondaires de l'immunothérapie :

A) Spectre des toxicités immunologiques :



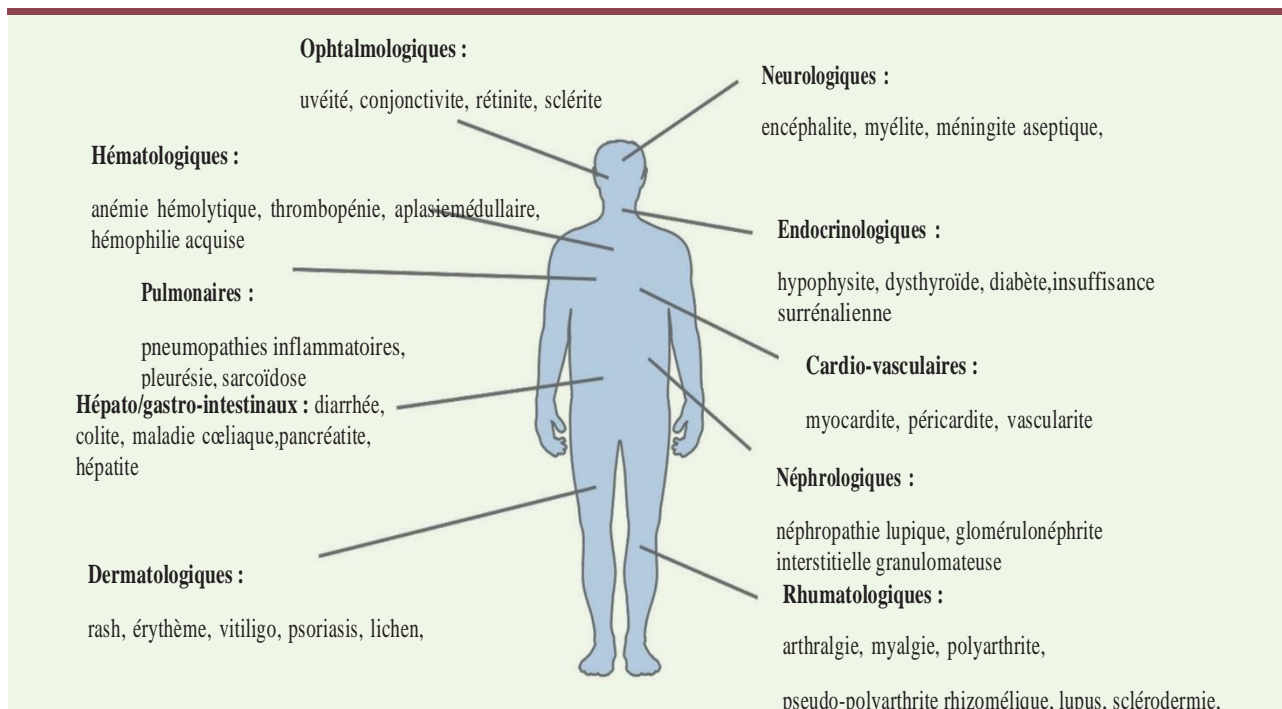


Figure 13 : Effets secondaires les plus fréquents (tous grades confondus) (53)

Légende fig 13 | Le spectre des irAEs par organe ou organes affectés. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) favorisent l'activation et l'expansion des LT. En raison de la diversité de la population de lymphocytes T et de la capacité de ces cellules à s'infiltrer dans la plupart des organes, les IPCI peuvent provoquer un large éventail d'effets indésirables liés au système immunitaire (irAE), qui peuvent affecter pratiquement tous les organes. Les organes les plus fréquemment touchés et les irAE spécifiques les plus courants sont mis en évidence dans des encadrés. Les irAE contribuant à la plupart des décès sont mis en évidence en gras. DRESS, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques.

La réponse immunitaire démesurée induite par les nouvelles immunothérapies entraîne un ensemble des effets secondaires définis sous le nom effets indésirables liés à l'immunité (irAE), leur gravité peut varier de légère à fatale en fonction de plusieurs facteurs dont l'organe cible, la posologie et la durée d'exposition aux ICI, l'état de santé du patient, le type et le stade du cancer.

Comme les IPCI stimulent les cellules immunitaires, tous les organes du corps peuvent être touchés : la peau, le système digestif, les poumons, système endocrinien, les yeux, les reins et le système nerveux.

Nombreux évènements dysimmunitaires ont été observés après utilisation des anticorps anti-CTLA-4, puis avec les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ainsi qu'avec leur combinaison.

CTLA-4 intervient lors de l'initiation de la réponse immune dans les organes lymphoïdes, au niveau des lymphocytes T naïfs, mais aussi en périphérie, au niveau des lymphocytes Trég, ce qui explique le spectre large et la fréquence plus élevée d'irAE observés avec anticorps anti-CTLA-4 chez jusqu'à 85 % des patients après un traitement par ipilimumab. (54)

La voie PD-1/PD-L1, quant à elle, régule l'activation lymphocytaire T au niveau périphérique ainsi qu'au sein du microenvironnement tumoral, ce qui restreint le spectre et la fréquence des irAE qui lui sont associés qui peut arriver jusqu'à 70 % après un traitement par des inhibiteurs de l'axe PD1. (55)

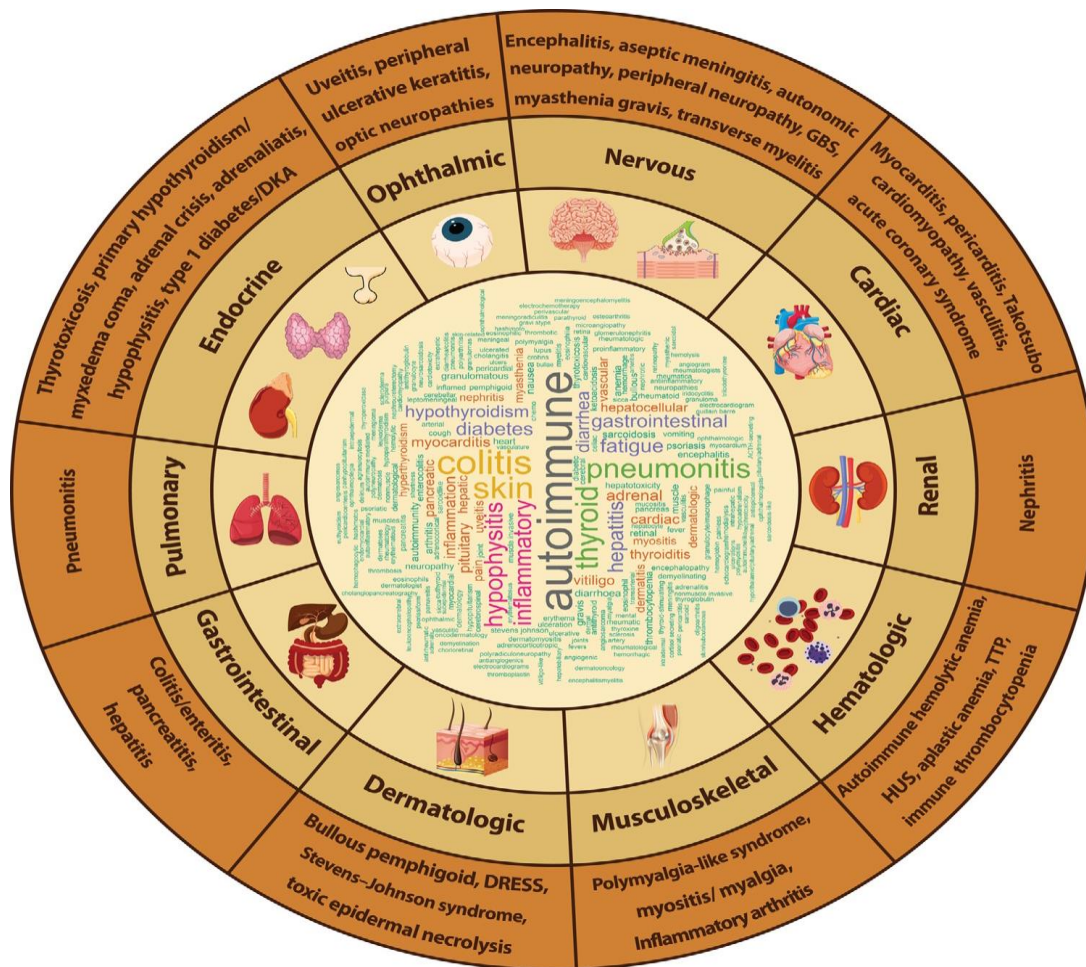


Figure 14 : Effets indésirables d'urgence liés au système immunitaire pour les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.(56)

Sur la base du résumé des publications pour différents inhibiteurs de points de contrôle immunitaires approuvés (jusqu'au 31 décembre 2019).

Abréviations : DKA : acidocétose diabétique ; DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms ; GBS : syndrome de Guillain-Barré ; HUS : syndrome hémolytique et urémique ; TTP : purpura thrombocytopénique thrombotique.

B) Physiopathologie des effets secondaires :

Les nouvelles immunothérapies basées sur les inhibiteurs de points de contrôle visent à déverrouiller les LT anergiques médiés par les récepteurs CTLA4, PD1 et son ligand PDL1 et restaurer l'activité immunitaire générant une réponse effectrice spécifique des Ag tumoraux mais aussi responsable d'une activité immunitaire dans les tissus non tumoraux à l'origine des effets secondaires atteignant tous les systèmes.

On évoque plusieurs hypothèses physiopathologiques tentent d'expliquer les effets non désirables de l'immunothérapie répartis en deux groupes :

- Toxicités causés par une réponse cellulaire T effectrice dirigée contre des antigènes, soit d'origine tumorales dans les tissus non tumoraux (effets on-Target), soit d'origine non tumorale (effets off-Target).
- Toxicités causées par une réponse cytokinique pro-inflammatoire dans les tissus normaux est surtout remarquée chez les patient ayant reçu une thérapie par cellules T CAR, qui peut entraîner entre autres, de la fièvre, la tachycardie, une hypotension et une éruption cutanée. Ce syndrome est causé par la libération importante et rapide de cytokines dans le sang par les cellules immunitaires affectées par l'immunothérapie. (57)
- Le syndrome de libération de cytokines (SRC) est une réaction inflammatoire systémique potentiellement mortelle qui est observée après la perfusion d'agents ciblant différents effecteurs immunitaires. Les patients affectés développent généralement de la fièvre, des frissons, une hypotension et une tachycardie pendant ou immédiatement après l'administration du médicament. (58)

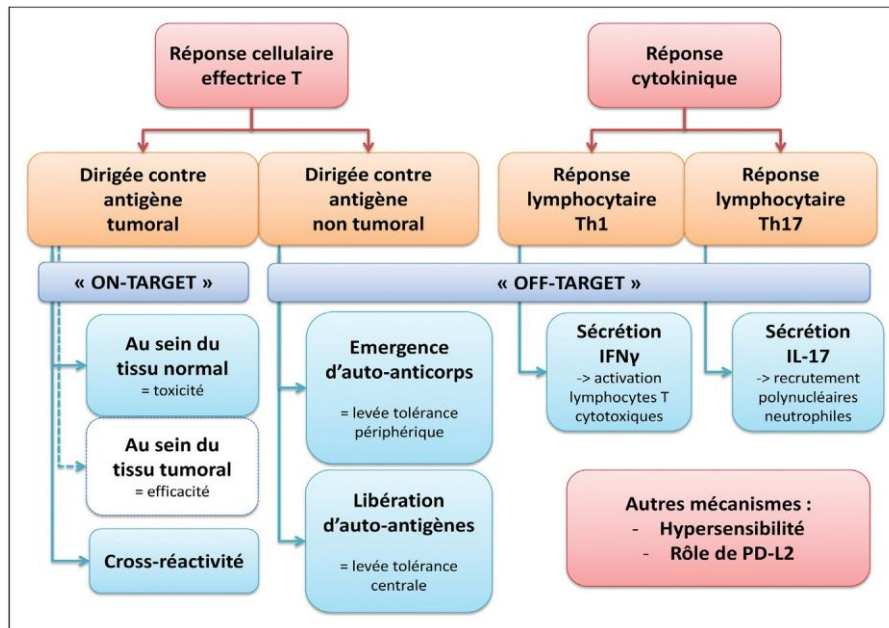


Figure 15: Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires médiés par les anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 (57)

1) Effets dits « on-target » : expression d'antigènes tumoraux dans les tissus sains et cross-réactivité

La prolifération et l'activation lymphocytaire T accrues induites par les IPCI provoquent une réponse immunitaire spécifique contre les antigènes de tumeur, dont les antigènes associés aux tumeurs (ou « *Tumor Associated Antigens* », TAA), à l'origine de l'activité antitumorale au sein du tissu tumoral. Mais certains antigènes de tumeur sont également présents dans les tissus normaux, et l'activation des lymphocytes T spécifiques de ces antigènes dans ces tissus non tumoraux est à l'origine d'une toxicité dite « *on-target* ». (57)

Par exemple les rashes cutanés induits par les anti-CTLA-4 dans les mélanomes métastatiques sont associés à une infiltration lymphocytaire cutanée dermique composée de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène Melan-A/MART-1. Ce TAA a été identifié comme un antigène tumoral associé

au mélanome, mais il est également exprimé à un niveau moindre par les mélanocytes normaux, pouvant expliquer les toxicités cutanées en lien avec les anti-CTLA-4, via la levée d'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de Melan-A/MART-1. (59)

2) Effets dits « off-target » :

Apparition d'auto- anticorps préexistants et libération accrue d'auto-antigènes (mécanismes d'« epitope spreading », diversification du répertoire des lymphocytes).

Les ICPI induisent une diminution du nombre des lymphocytes Treg qui médient entre autres leurs fonctions immunosuppressives via l'expression constitutive et l'engagement de CTLA-4. Il a ainsi été observé chez des patients atteints d'un mélanome métastatique traités par ticilimumab, un anti-CTLA-4, une réduction significative du nombre des lymphocytes Treg. (60)

Une étude prospective a montré un risque augmenté de 44 % de survenue d'effets secondaires liés à l'immunité chez des patients traités par anti-PD-1 et présentant une maladie auto- immune préexistante. (61)

2.1) Effets secondaires dits « off-target » induits par une réponse cytokinique pro-inflammatoire

a) Réponse lymphocytaire Th1

L'utilisation des ICPI induit une inversion du ratio Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1 à activité anti tumorale. Or, une hyper activation lymphocytaire Th1 est en cause dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-immunes (62) par la libération de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et TNF α), qui accentue l'activation de lymphocytes T CD8 $^{+}$ cytotoxiques responsables de lésions des tissus sains.

b) Réponse lymphocytaire Th17

Les lymphocytes Th17 sont présents au niveau des barrières anatomiques, principalement du système digestif, des poumons et de la peau. Ils sont impliqués dans la défense antimicrobienne via le recrutement de polynucléaires neutrophiles et jouent un rôle prépondérant dans le maintien de l'homéostasie vis-à-vis du microbiote (63), en interaction étroite avec les LT régulateurs. En pathologie, ils favorisent le développement de maladies auto-immunes (64) et probablement des entérocolites décrites sous IPCI, qui est l'effet secondaire le plus décrit dans la littérature actuellement. (65)

Il a ainsi été montré que le blocage de CTLA-4 induisait une augmentation du nombre des lymphocytes Th17 circulants de patients traités par un anticorps anti-CTLA-4, le tremelimumab, pour un mélanome métastatique. (66)

Malgré ces premières informations, les mécanismes physiopathologiques des différents IRAEs restent mal connus et continuent à être étudiés, notamment grâce à l'utilisation de modèles murins.

C) Grading des effets secondaires :

La définition des grades de sévérité, par symptôme et par organe, est fondée sur la classification *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) du *National Cancer Institute*. Pour certaines toxicités, cette classification mérite d'être réévaluée régulièrement (67).

Une gradation des effets secondaires est réalisée de façon standardisée selon l'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (68)

Classée de 1 à 5 : (68)

Grade 1 = léger, asymptomatique, pas d'intervention thérapeutique ;

Grade 2 = modéré, traitement local ou non invasif ;

Grade 3 = sévère ou médicalement significatif, mais ne mettant pas en jeu immédiatement le pronostic vital mais nécessitant une hospitalisation ;

Grade 4 = mise en jeu du pronostic vital, intervention urgente requise ;

Grade 5 = décès lié à l'événement indésirable.

Sévérité des effets indésirables et conséquences sur l'immunothérapie

A(I)VQ : activités (instrumentales) de la vie quotidienne.

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 AIVQ	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		

Tableau 6 : Grade des effets indésirables évalués selon le système CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event).(68)

A(I)VQ : activités (instrumentales) de la vie quotidienne.

Grades de sévérité des principales toxicités liées aux inhibiteurs de « checkpoints » immunitaires selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event)

Type de toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Colite	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique Ou à l'imagerie uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles	Douleurs abdominales sévères ; modification des habitudes de défécation ; nécessitant un traitement médical ; signes péritonéaux	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Cytolyse hépatique	$N < X < 3 N$	$3 N < X < 5 N$	$5 N < X < 20 N$	$> 20 N$	-
Diarrhées	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Défaillance hépatique	-	-	Astérisis ; encéphalopathie légère ; interférant	Encéphalopathie modérée à sévère ; coma ; mise en jeu	Décès

			avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	du pronostic vital	
Dermatite bulleuse	Asymptomatique ; bulles couvrant < 10 % de la surface corporelle	Bulles couvrant 10–30 % de la surface corporelle ; bulles douloureuses ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Bulles couvrant > 30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Bulles couvrant > 30 % de la surface corporelle ; associées à une déshydratation ou des anomalies électrolytiques ; nécessitant une surveillance dans un service de soins intensifs ou de grands brûlés	Décès
Éruption maculopapuleuse	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés	Macules/papules couvrant 10–30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec symptômes associés ; interférant	–	–
<i>(Suite page suivante)</i>					

Tableau 2 (suite)					
Type de toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	(ex. : prurit, brûlures, raideur)	(ex. : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; éruption couvrant plus de 30 % de la surface corporelle avec un sans symptômes minimes	avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
Hypothyroïdie	Asymptomatique ; diagnostic clinique ou biologique ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement hormonal thyroïdien de substitution ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	–
Hyperthyroïdie	Asymptomatique ; diagnostic clinique ou biologique ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; indication de traitement suppressif de la fonction thyroïdienne ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Myocardite	Asymptomatique avec des anomalies biologiques ou à l'imagerie	Symptômes lors d'une activité ou d'un effort légers ou modérés	Symptômes au repos ou lors d'une activité ou d'un effort minimes avec intervention indiquée	Mise en jeu du pronostic vital avec nécessité d'une intervention urgente de type support hémodynamique ou traitement intraveineux continu	Décès
Pneumopathie	Asymptomatique ; diagnostic clinique ou à l'imagerie ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex. : trachéotomie ou intubation)	Décès

Tableau 7 : Grades de sévérité des principales toxicités liées aux inhibiteurs de « checkpoints » immunitaires selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) (21)

X : transaminases hépatiques

D) Les effets secondaires liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires :

1) Incidence des effets secondaires :

1.1) L'incidence des effets secondaires de l'Ipilimumab : (69)

Ipilimumab (Yervoy®) Anticorps anti-CTLA-4 :

L'ipilimumab a été le premier IPCI à démontrer un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de mélanome métastatique. Des IRAEs de tout grade peuvent survenir jusqu'à 80 % chez des patients traités par l'ipilimumab, et 10 à 30 % d'entre eux sont généralement considérés comme graves définis comme étant de grade 3-4 selon les critères de terminologie commune des événements indésirables (CTCAE) de l'institut national du cancer. Dans un essai de phase III comparant l'efficacité d'une dose de 10 mg/kg d'ipilimumab à celle d'une dose de 3 mg/kg administrée selon le même schéma chez des patients atteints d'un mélanome de stade avancé préalablement traité, les patients du groupe ipilimumab à forte dose présentaient une prévalence accrue d'événements indésirables de grade ≥ 3 (37 % contre 18 %). Ce résultat suggère que le risque d'IRAE chez les patients recevant de l'ipilimumab est dose-dépendant.

Incidence des effets secondaires total : 60-85 % à dose (3 mg/kg)

- 10-27 % : grades 3 et 4
- Toxicité cutanée : première à se développer
- Début variable mais souvent premières 8 à 12 semaines
- Toxicité est « dose dépendante » (69) (70)

1.2) L'incidence des effets secondaires des anti-PD1 /PDL1 : (69)

Anti-PD1/PDL1 : nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab

Anticorps anti-PD-1

Par rapport aux anticorps anti-CTLA-4, les IRAEs liés aux anticorps anti-PD-1 (tels que le nivolumab ou le pembrolizumab) sont moins fréquents et différents par leur spectre d'atteinte des organes. Environ 10 % des patients recevant des anticorps anti-PD-1 présentent des irAE de grade ≥ 3 . Les toxicités occasionnelles de tout grade chez 5 à 20 % des patients. Les données concernant les patients recevant des anticorps anti-PD-1 indiquent que la plupart des irAE surviennent au cours des 6 premiers mois de traitement.

- Effet secondaire le plus rapporté : fatigue (Anti-PD1 : 16-37 %)
(Anti-PDL1 : 12-24 %)
- Effets secondaires immuns

Nivolumab : Grade 3-4 mélanome : 12-20 %

Grade 3-4 néo poumon : 7-10 %

Pembrolizumab : Grade 3-4 : 13-16 %

1.3) L'incidence en cas de combinaison d'anti-PD1 et d'anti-CTLA4 (70) (71)

L'association d'un anticorps anti-CTLA-4 et d'un anticorps anti-PD-1 augmente à la fois l'incidence et la sévérité des IRAEs. Par exemple, un essai de phase II comparant l'efficacité de l'ipilimumab plus nivolumab à celle de l'ipilimumab seul chez des patients atteints de mélanome de type BRAF-wild a révélé une incidence beaucoup plus élevée de toxicités de grade ≥ 3 dans le

groupe de l'association (54 % contre 24 %)23. Les IRAE avaient également tendance à se produire plus tôt au cours du traitement par l'association ipilimumab plus nivolumab par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. (69) (70)

95 % des patients ont eu des effets secondaires dont 55% de grade 3 et 4 (70)

- Incidence plus fréquente
- Toxicité sévère
- Temps d'apparition plus long


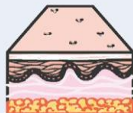



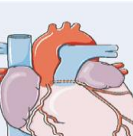

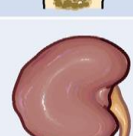
Organe	Étiologies des toxicités	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1
	Pneumopathie interstitielle diffuse	De 1% à 5%	Peu décrit	6,6%
	Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale	De 37,4 à 41,9%	De 43,7 à 58,7%,	Jusqu'à 71,3%
	Hypophysite Dysthyroïdie Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne	Hypophysite : <1% Dysthyroïdies: 6-18%	Hypophysite : 1-17% Dysthyroidies : 6%	Hypophysite : 8% Dysthyroïdies : 22%
	Diarrhées Entérocolites	15%	30%	35 à 40%
	Hépatite auto-immune	5 à 10 %	<4%	10 à 20%
	Myocardite	0,09%	Plusieurs cas rapportés	0,027%
	Arthralgies Polyarthrite	5%	5 à 10%	Jusqu'à 10%
	Néphrite interstitielle Néphrite granulomateuse	1%	1%	Jusqu'à 6%

Figure 16 : Incidence globale des toxicités, tous grades de sévérité, induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires par organe (72)

2) Cinétiques des effets secondaires :

Il est important de savoir le moment d'apparition des effets secondaires certains surviennent au début ou après quelques jours du traitement et disparaissent à la fin du traitement, mais certains effets peuvent persister au-delà de la période de traitement. D'autres effets peuvent apparaître des mois ou des années plus tard.

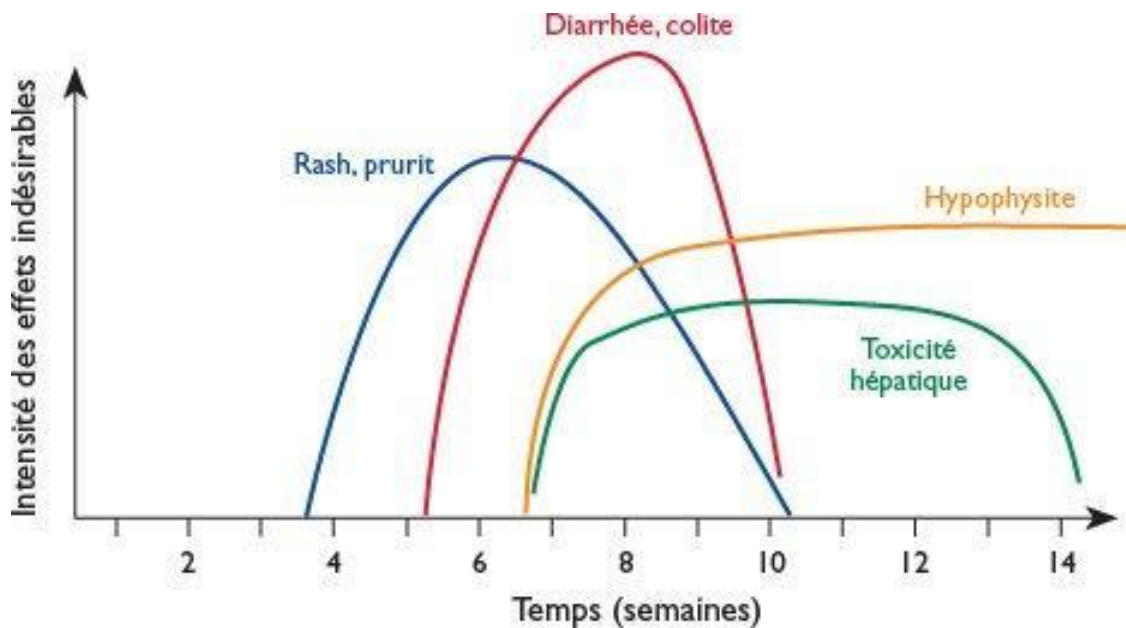


Figure 17 : Cinétique des effets indésirables liés à l'ipilimumab (73)

Le délai médian d'apparition des toxicités

La chronologie de survenue des effets indésirables les plus fréquents a été étudiée avec l'ipilimumab : les effets cutanés semblent s'étaler selon une fenêtre allant de 3^{ème} à la 10^{ème} semaines après le début du traitement, les effets gastro-intestinaux entre 5^{ème} et 10^{ème} semaines, hépatiques entre 7^{ème} et 14^{ème} semaines, alors que la fenêtre de survenue des effets endocriniens commencerait à la 7^{ème} semaine de traitement et se poursuivrait selon une phase de plateau pour la fin du traitement.

3) Classification des toxicités par système :

Les organes préférentiellement touchés sont les suivants :

a) Peau :

La toxicité cutanée est la plus fréquente et d'apparition rapide en quelques semaines survient dans 45 % avec l'ipilimumab et 35% avec le nivolumab et le pembrolizumab elle présente un large éventail d'effets indésirables. On observe le plus souvent des rashes, érythémateux, maculo-papuleux, touchant avec prédilection le tronc et les extrémités, le prurit, un vitiligo chez les patients atteints de mélanome métastatiques traduisant une réponse immunitaire lymphocytaire T cytotoxique dirigée contre des antigènes exprimés par les mélanocytes malins mais également par les mélanocytes non tumoraux de la peau et parfois des phanères. Il pourrait donc s'agir là d'un marqueur d'efficacité de la molécule. Autres manifestations ont été observées mais rares sont le psoriasis induit, la xérose cutanée, une aggravation de dermatoses inflammatoires préexistantes telles que le psoriasis et des toxidermies plus sévères de type nécrolyse épidermique toxique voire le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse reste exceptionnel. (74)



**Figure 18 : Résultats de l'examen physique d'un effet indésirable d'origine immunitaire
Éruption maculopapuleuse érythémateuse localisée sur la main (74)**



**Figure 19 : Vitiligo induit sous traitement anti-PD-1 reçu pour un mélanome
métastatique (75).**

b) Tube digestif :

La toxicité gastro-intestinale se manifeste principalement par des colites inflammatoires avec diarrhées de grade parfois très sévère >3 , de douleurs abdominales, d'hématochézie, de fièvre, vomissements, et des lésions anales (fissures, fistules, abcès), ont été décrites au cours des essais cliniques avec l'ipilimumab, d'intensité proportionnelle à la dose administrée.

Avec une médiane d'apparition de 8 semaines après l'introduction de l'IPCI. (76)

Les diarrhées peuvent être aqueuses ou glairo-sanglantes qui nécessitent une culture de selles standard et une recherche de *Clostridium*, ainsi qu'un bilan biologique permettant d'évaluer les répercussions caractéristiques à savoir : anémie, élévation CRP, baisse d'albumine, association avec élévation de la calprotectine débattue.

En fonction de la gravité des symptômes un examen endoscopique (une rectosigmoïdoscopie plus d'une biopsie) doivent être réalisé pour confirmer l'aspect endoscopique des lésions. Les analyses histologiques et immunologiques des biopsies ont montré une différence entre les colites induites sous traitement par anticorps anti-CTLA-4 (infiltrat T CD4⁺, forte sécrétion de TNF- α) et celles sous anticorps anti-PD-1 (infiltrat T CD8⁺, forte proportion de lymphocytes T rég au sein de la population ICOS [*inducible T-cell costimulator*] CD4⁺). (77)

Un scanner abdominal peut être demandé si perforation coliques avec péritonites qui surviennent chez des patients à un stade métastatique avancé.

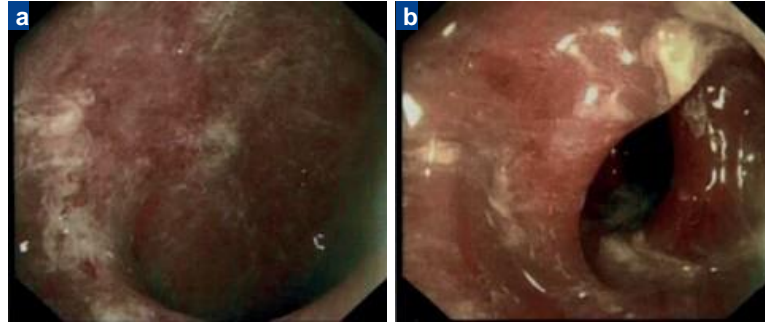


Figure 20 : Un patient de 55 ans a présenté une diarrhée de grade 3 après trois cycles de pembrolizumab pour un mélanome métastatique. a. La coloscopie a montré un érythème modéré étendu et une granularité au niveau du rectum. L'examen histologique a révélé une augmentation des cellules inflammatoires chroniques ; l'aspect général était similaire à une colite collagène. b. Une zone s'étendant du sigmoïde distal au sigmoïde proximal présentant un érythème modéré étendu et une granularité. (78)

c) Foie :

Hépatite souvent asymptomatique d'où l'intérêt de faire un bilan hépatique avant de commencer l'immunothérapie avec une surveillance hebdomadaire au cours du traitement.

Une élévation des transaminases (ASAT et ALAT) ainsi de la bilirubine est fréquemment notés,

Une exploration des autres étiologies est effectuer pour éliminer les hépatotoxicité par alcool, phytothérapie, auto-immune ou virale par une sérologie virale (VHA/VHB/VHC) un panel auto-immun (ANA, IgG totales, anti-LKM1, anti- actine, anti-mitochondries), et échographie doppler des vaisseaux hépatiques.

Tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être suspendus.

d) Pancréas :

Pancréatite décrite sous anticorps anti CTLA-4 généralement asymptomatique découverte par une élévation de la lipasémie.

e) Système endocrinien :

L'ensemble des organes endocriniens peuvent être la cible des effets dysimmunitaires tant avec les anti-CTLA-4 qu'avec les anti-PD-1.

La thyroïde : une revue systématique et une méta-analyse ont analysé l'incidence des événements endocriniens indésirables provoqués par les agents anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 présentaient une incidence plus élevée de dysfonctionnement de la thyroïde, en particulier d'hypothyroïdie. (79)

Près de 20 % des patients recevant des anticorps anti-PD-1 présentent un dysfonctionnement thyroïdien, qui survient généralement au début du traitement, avec une apparition médiane de 6 semaines après la première perfusion.

L'événement le plus fréquent était l'hypothyroïdie (environ 5,9 % de l'incidence), tandis que l'hyperthyroïdie n'a été décrite que chez 1,0 à 4,7 % des patients. (80)

L'association du nivolumab à l'ipilimumab a présenté l'incidence la plus élevée d'hyperthyroïdie 10 % et d'hypothyroïdie 17 %, tous grades confondus, (81) même avant la première dose du traitement. Au départ, seuls 3/51 patients étaient hypothyroïdiens. 10 patients sur 48 ont eu besoin d'un THS en raison de l'apparition d'une nouvelle hypothyroïdie. Un dysfonctionnement thyroïdien a été mise évidence chez 8/10 patients présentant des anticorps anti-thyroïdiens (80 % vs 8 %, $p < 0,0001$). Le dysfonctionnement de la thyroïde s'est développé

tôt pendant le traitement (médiane : 42 jours), et 6 patients sur 10 ont été confrontés à une hyperthyroïdie temporaire antérieure à l'hypothyroïdie avec une rémission ultérieure. (82)

Il convient avant de commencer le traitement par IPCI, d'évaluer la fonction thyroïdienne par un dosage sérique de TSH et FT4 puis réévaluée toutes les 8 semaines pendant toute la durée du traitement.

L'hypophyse : l'hypophysite peut être expliquée par le fait que l'hypophyse exprime de façon ectopique l'antigène CTLA-4 sur la surface de ses cellules endocriniennes qui devient donc une cible pour l'anti-CTLA-4.

L'inflammation auto-immune de l'hypophyse induit généralement des changements structurels : une hypophyse élargie ou œdématisée, ce qui entraîne des céphalées, qui sont l'un des premiers symptômes, plus des perturbations hormonales.

La modification mesurée de la taille de l'hypophyse est d'environ 5 mm. (83).

Il est important d'évaluer avec prudence le bilan hormonal basal au début de l'immunothérapie et de réaliser un questionnaire concernant les symptômes suspects d'hypophysite (hypoglycémie, céphalées, faiblesse, nausées, fatigue, hypotension) et de mesurer la glycémie (avant chaque cycle), de la TSH, de la thyroxine libre (FT4), des électrolytes et du cortisol matinal (9 h), car l'hypopituitarisme et le cancer peuvent avoir des symptômes et des résultats de laboratoire communs. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse et un bilan endocrinien complet (hormone folliculo-stimulante/hormone lutéinisante, estradiol/testostérone, IGF-1, prolactine, TSH,

FT4, cortisol (9h), ACTH doivent être réalisés en cas de symptômes de compression (défauts visuels, céphalées) et/ou d'hypophysite cliniquement suspecte. (84)

L'incidence de l'hypophysite augmente avec les doses plus élevée. Elle était de 1,8 à 3,3 % chez les patients traités par de faibles doses d'ipilimumab (< 3 mg/kg) et de 4,9 à 17 % avec des doses > 3 mg/kg (jusqu'à 9 mg/kg). (84)

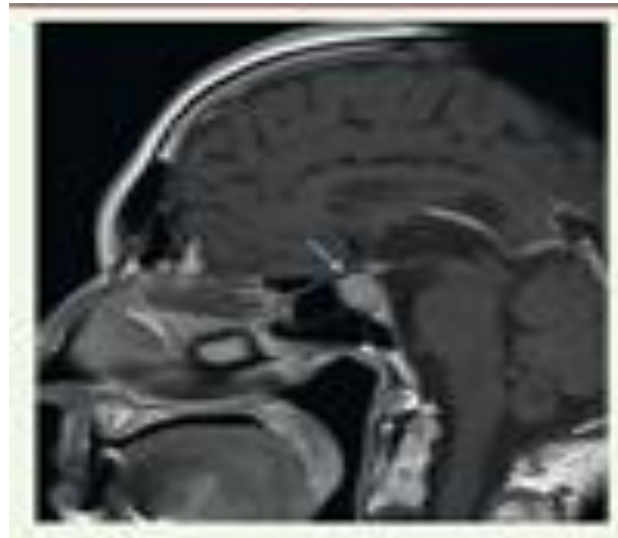


Figure 21 : Hypophysite auto-immune apparue sous anticorps anti-CTLA-4 (85).

Surréalite et des insuffisances surrénaliennes : liées au traitement par ipilimumab (86) ont été décrites, même si elles ne sont qu'occasionnelles. Elles sont diagnostiquées devant une suspicion clinique, un taux de cortisol à 9h <250 nmol/ ou une cortisolémie aléatoire <150 nmol/litre, une ATCH élevée en regard, en l'absence de métastases surrénaliennes bilatérales.

Diabète insulino-dépendant : le diagnostic de diabète sucré doit être évoqué devant un syndrome polyuropolydipsique d'apparition brutale, associé à un amaigrissement, et des troubles digestifs et doit être confirmé en urgence par la

mesure de la glycémie. Le diabète **immunoinduit** est défini par l'apparition rapide d'une hyperglycémie (à jeun > 1,26 g/L à 2 reprises ou > à 2g/L) en dehors de toute hyperglycémie préexistante et de toute corticothérapie. Une fois le diagnostic posé, une insulinothérapie doit être débutée en urgence en coordination avec le diabétologue. La corticothérapie ne doit pas être utilisée dans cette indication. La survenue d'un diabète sucré ne contre indique pas la poursuite de l'immunothérapie qui pourra être momentanément suspendue à la phase aiguë. Le diabète est en général définitif et nécessite une prise en charge adaptée au long cours. (87)

f) Appareil respiratoire :

Les toxicités pulmonaires surviennent environ 5 % des patients sous traitement par anticorps anti-PD-L1 et 10 % en cas de combinaison, mais potentiellement graves.

Les points d'appels cliniques principaux sont la toux et la dyspnée. Une TDM thoracique peut montrer des images variables allant d'une pneumopathie organisée cryptogénique (POC), verre dépoli isolé, pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) ou une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS). Le délai médian d'apparition des symptômes est de 2,8 mois (de 9 jours à 19,2 mois), les symptômes les plus courants étant la dyspnée (53 %), la toux (35 %), la fièvre (12 %) et les douleurs thoraciques (7 %). (88)

Les pneumopathies immuno-induite restent un diagnostic d'élimination, il faut écarter les pathologies cardio-pulmonaires courantes (œdème aigu du poumon, cardiopathies coronariennes, embolie pulmonaire...) ; Des examens complémentaires sont recommandés comprennent : Une radiographie pulmonaire, la tomodensitométrie à haute résolution est l'imagerie privilégiée

pour la pneumopathie, un bilan sanguin complet, des échantillons d'expectoration et un dépistage des infections opportunistes (78). Une preuve histologique par la réalisation d'une bronchoscopie avec lavage broncho alvéolaire permet d'effectuer des prélèvements microbiologiques et cytologiques appropriés sont d'un intérêt majeur afin d'éliminer des causes tumorales, infectieuses virales ou bactériennes (*Pneumocystis jirovecii*, virus respiratoires, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* et *Mycoplasma pneumoniae*) avant d'envisager l'arrêt du traitement par IPCI.

Des cas de granulome de type sarcoïdose ont été rapportés sous IPCIs (89)

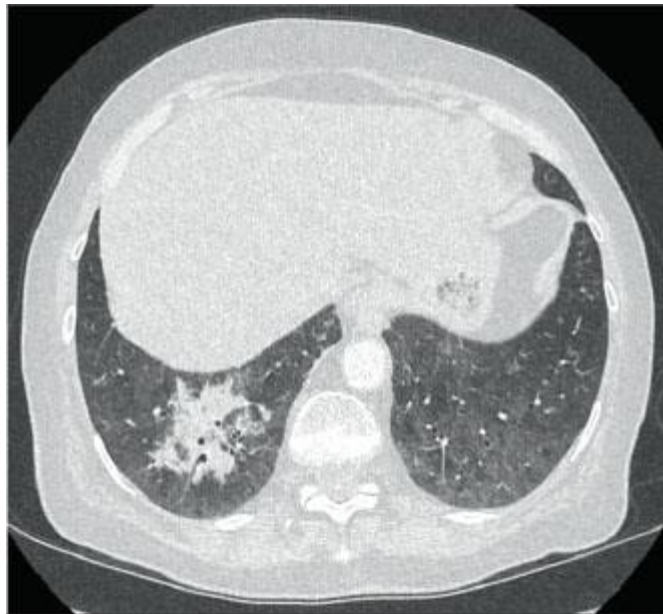


Figure 22 :Pneumonie sous durvalumab (Imfinzi) (90)

L'image combine des plages d'aspect en verres dépoli et de condensations.

g) Muscles et articulations :

Les maladies musculo-squeletiques font partie des effets indésirables peu fréquent mais très variés cliniquement : des arthralgies, des myalgies, syndrome sec, vascularite, lupus, sclérodermie, syndrome de sicca et myosite. Dans certains cas il s'agit d'une authentique pathologie rhumatologique ou systémique (Gougerot-Sjögren, PR [polyarthrite rhumatoïde], vascularite à ANCA [auto-anticorps anti-cytoplasmiques de neutrophiles]).

L'évaluation clinique comprend un examen physique rhumatologique, des tests biologiques tels que : la CRP, le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps antinucléaires (ANA) et les anticorps anti-peptide citrulliné cyclique (anti-CCP) et une imagerie des articulations touchées pour évaluer les signes d'arthrite inflammatoire. (91)



Figure 23 : Synovite radio-ulnaire distale et ténosynovites des fléchisseurs et extenseurs observée sous traitement anti-PD-1 (90)

h) Système nerveux :

Les complications neurologiques sont rares et ont un spectre de toxicités large peuvent aller de céphalées modérées à une encéphalite grave.

La myosite est le principal IRAE neurologique décrit et semble plus fréquente avec les anti-PD1/L1 qu'avec les anti-CTLA-4.

L'électroneuromyographie et la biopsie musculaire sont des examens utiles pour distinguer la myasthénie grave de la myosite nécrosante et permettent de différencier les patients présentant des symptômes similaires. Les CPK sont généralement élevées (> 1000UI/L) et l'EMG montre une atteinte myogène. La présentation peut être modérée et se résumer à des myalgies comme elle peut être plus sévère avec un déficit musculaire des ceintures, une faiblesse axiale ou une atteinte oculomotrice par un ptosis.

Des troubles neurologiques type neuropathies inflammatoires, syndromes de Guillain-Barré, encéphalites, d'origine auto-immune peuvent être diffuses ou focales, aiguës ou subaiguës, et les patients présentant de tels symptômes peuvent présenter des déficits moteurs ou sensoriels.

Les effets impliquant le SNC sont inhabituels et se présentent sous deux comorbidités :

L'encéphalite un évènement rare mais potentiellement grave du SNC peut se manifester par une altération de vigilance, une confusion. La ponction lombaire trouve une hyperprotéinorachie et une légère pleiocytose à prédominance lymphocytaire, sans cellules anormales (92)

Le deuxième effet affectant le SNC est la méningite qui doit être suspecter devant tout syndrome méningé, la PL révèle une méningite aseptique avec hypercellularité et hyperprotéinorachie (93)

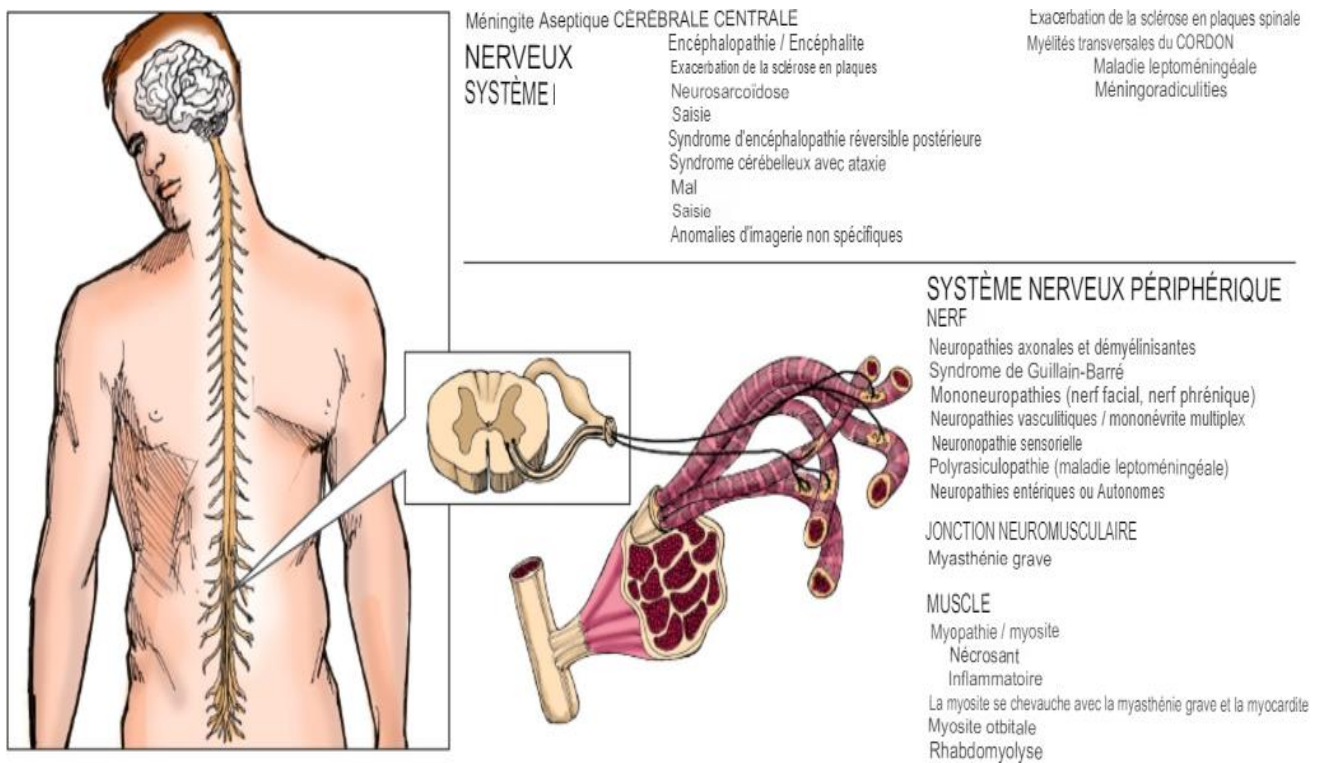


Figure 24 : Effets neurologiques des immunothérapies (94)

Symptômes physiques	Cerveau	Myélopathie	Racine nerveuse/nerf périphérique	Jonction NM	Myopathie
Douleur	Généralement absent	Variable, mal de dos	Aucun/variable, crampes musculaires	Aucun	En général, aucune, myalgies
Fonction intestinale et vésicale	Normale	Dysfonctionnement souvent présent	Normale	Normal	Normal
Fonction des nerfs crâniens	Variable, peut être impliqué	Normal	Habituellement normal, peut être impliqué dans une neuropathie.	Ptose, muscles extra-oculaires anormaux, faiblesse bulbaire.	Normale
Faiblesse	Variable, généralement unilatérale	Variable, généralement symétrique	Segmentaire dans la radiculopathie, Habituellement distal > proximal dans la neuropathie	Variable (oculaire, bulbaire, cou et membre proximal > distal)	Variable (oculaire, bulbaire, cou et membre proximal > distal)
Fonction sensorielle	Variable, peut être impliqué	Variable, peut avoir un niveau sensoriel	Variable dans la radiculopathie, généralement anormale dans la neuropathie.	Normal	Normal
Tonalité	Augmentation de	Augmentation de	Normal ou diminué	Normal	Normale
Orteils/Babinski	Haut/présent	Haut/présent	En baisse/absent	En baisse/absent	En baisse/absent
Reflexes	Augmentation de	Augmentation de	Habituellement diminué	Normal ou diminué	Normal ou diminué

Tableau 8 : Résultats physiques associés à la localisation anatomique de l'irAE (94)

i) Cœur :

Les toxicités cardiaques sont potentiellement fatales, isolées (péricardite, diminution de fraction d'éjection, des arythmies) ou compliquant certaines myosites. Il s'agit principalement de la myocardite, à rechercher absolument en cas de suspicion, par un dosage de la troponine, un ECG, voire une échographie ou une IRM cardiaque.

Elle survient habituellement dans les 6 premières semaines de traitement par IPCI et peut se révéler par une dyspnée ou une douleur thoracique.

Les premières données suggèrent que les myocardites associées aux IPCI peuvent se manifester par diverses formes d'arythmie, notamment la fibrillation auriculaire, des arythmies ventriculaires et des troubles de la conduction. (95)

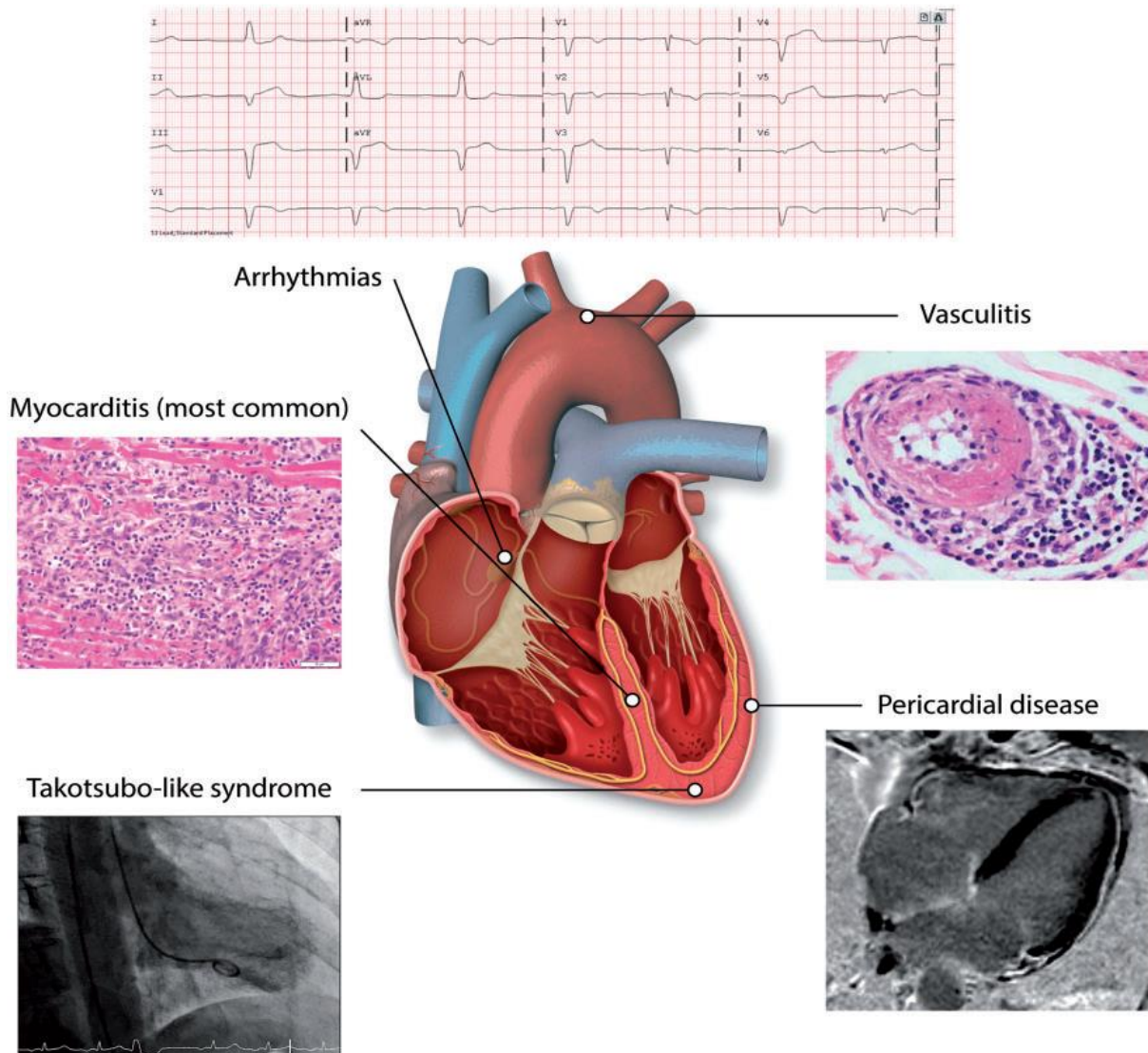


Figure 25 : Toxicité cardiovasculaire des IPCIs.

La toxicité cardiovasculaire des IPCI peut prendre la forme d'une myocardite, d'une maladie péricardique ou d'une vascularite. Ces présentations ne se chevauchent presque jamais. Plus rarement, elle peut également se présenter sous la forme d'un syndrome de type Takotsubo et d'autres dysfonctionnements non inflammatoires du ventricule gauche.

Angiographie du syndrome de Takotsubo reproduite avec la permission d'Elsevier d'Anderson et Brooks.

j) Œil :

Des uvéites, kératites, épisclérites, inflammations orbitaires, maladies rétinienne ou choroïdiennes ont été rapportées.

Des données provenant de petites séries de patients ont révélé une association entre la myosite oculaire et la maladie thyroïdienne, cette dernière en l'absence d'auto-anticorps anti-récepteur TSH qui caractérisent typiquement l'orbitopathie de l'hyperthyroïdie de Basedow.

Les symptômes de ces patients étaient réfractaires aux stéroïdes et ont nécessité des médicaments immunosuppresseurs supplémentaires pour obtenir une rémission partielle de l'ophtalmoplégie.

Une orbitopathie associée à la maladie de Basedow sans hyperthyroïdie a également été signalée, ce qui souligne l'importance du dépistage de l'altération de la motricité oculaire et des signes d'alerte de l'inflammation pendant le traitement par les IPCI.

k) Hématologie :

Contrairement aux autres thérapies anticancéreuses, les IRAE hématologiques chez les patients recevant des IPCI sont rares. Malgré cette

rareté, une variété de manifestations a été décrites. Soulignant l'existence d'une diaphonie entre l'immunité cellulaire et humorale et l'auto tolérance médiée par les cellules Treg, des cas d'anémie hémolytique médiée par des anticorps, de purpura thrombocytopénique thrombotique, d'hémophilie A acquise, de neutropénie auto-immune et de thrombocytopénie auto-immune ont tous été rapportés.

Un rôle causal des anticorps anti-PD-1 dans l'aplasie médullaire sévère médiée par les cellules T CD8+ a également été suggéré dans une série de patients âgés et difficilement traités.

1) Reins :

De vastes essais cliniques de phase II et de phase III ont permis d'estimer l'incidence globale des lésions rénales aiguës (IRA) à 2,2 %, avec une fréquence accrue lors du traitement combiné ipilimumab/nivolumab (4,9 %) par rapport à la monothérapie (ipilimumab, 2 %, nivolumab, 1,9 %, pembrolizumab, 1,4 %) (96)

Un irAE rénal doit être suspecté chez tout patient qui développe une nouvelle IRA après une exposition aux IPCI. Les signes et les symptômes apparaissent généralement dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, avec une médiane d'apparition des symptômes de 3 mois ; cependant, une fourchette de 3 semaines à 9 mois a été signalée (96)

Il s'agit principalement de néphrites tubulo-interstitielles aiguës, mais une atteinte granulomateuse est parfois retrouvée. Une néphrite lupique a été rapportée sous ipilimumab.

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est l'IRAE est noté avec une pathogénie sous-jacente qui diffère de celle des autres formes de NIA liées aux médicaments, dans laquelle une réaction d'hypersensibilité retardée est impliquée par opposition à une perte d'autotolérance, comme cela est plus fréquemment observé chez les patients recevant des IPCI.

Les patients peuvent présenter des lésions correspondant à une glomérulo-néphrite (en raison de la présence de complexes immuns, d'une maladie à changement minimal ou, dans un cas, d'une néphrite lupique) ou même à une microangiopathie thrombotique (MAT).

Une surveillance régulière de la créatinine doit être effectuée chez tout patient cancéreux pour exclure d'abord les causes potentielles d'IRA, telles que l'infection, la déshydratation, l'obstruction des voies urinaires et l'exposition aux néphrotoxines communs comme les AINS. Les patients présentant une élévation persistante de la créatinine laissant présager une insuffisance rénale doivent être adressés à un néphrologue.

VIII) La prise en charge des effets secondaires liés aux nouvelles immunothérapies :

A) La gestion des toxicités :

Dans ce travail nous allons présenter les points essentiels auxquels les praticiens seront confrontés lors de la prise en charge des patients atteints de cancer et traités par les nouvelles immunothérapies précisément par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire qui ont révolutionné la thérapie anticancéreuse cependant leur action sur le système immunitaire a provoqué un large spectre des effets indésirables.

➤ La prise en charge des toxicités est pluridisciplinaire et collaborative entre les oncologues et les différents spécialistes et prestataires de soins dans l'objectif de contrôler la dysimmunité induite sans perdre l'efficacité anti-tumorale.

➤ La pratique clinique de gestion des effets secondaires reste en grande partie prospective, en effet plusieurs travaux et études sont en cours pour harmoniser les algorithmes et les stratégies consensuelles de gestions des effets indésirables.

➤ La prise en charge des irAE s'appuie sur le grade défini par cette classification et les stratégies thérapeutiques reposent sur les protocoles de gestion des toxicités qui ont été développés par les laboratoires pharmaceutiques au cours des essais cliniques.

1) Les recommandations actuelles :

Il existe actuellement trois recommandations internationales pour la gestion des irAE :

- Les recommandations de l'ESMO (*European society of medical oncology*)

- Les recommandations de la SITC (*Society for immunotherapy of cancer*)
- Les recommandations de l'ASCO (*American society of clinical oncology*)

Ces lignes directrices fournissent des algorithmes de traitement généraux et complets pour la plupart des IRAEs les plus fréquents, avec des directives claires concernant le type de médicaments immunosuppresseurs à utiliser et la durée du traitement en fonction de la gravité de l'irAE, après avoir écarté d'autres diagnostics différentiels tels que les complications infectieuses, la progression tumorale, l'embolie pulmonaire, les événements cardiaques, l'épanchement pleural et autres. (97)

Il n'existe pas de données prospectives sur ces toxicités, et les lignes directrices ou les recommandations sont actuellement basées sur la gestion des symptômes à partir des essais cliniques en cours. (98)

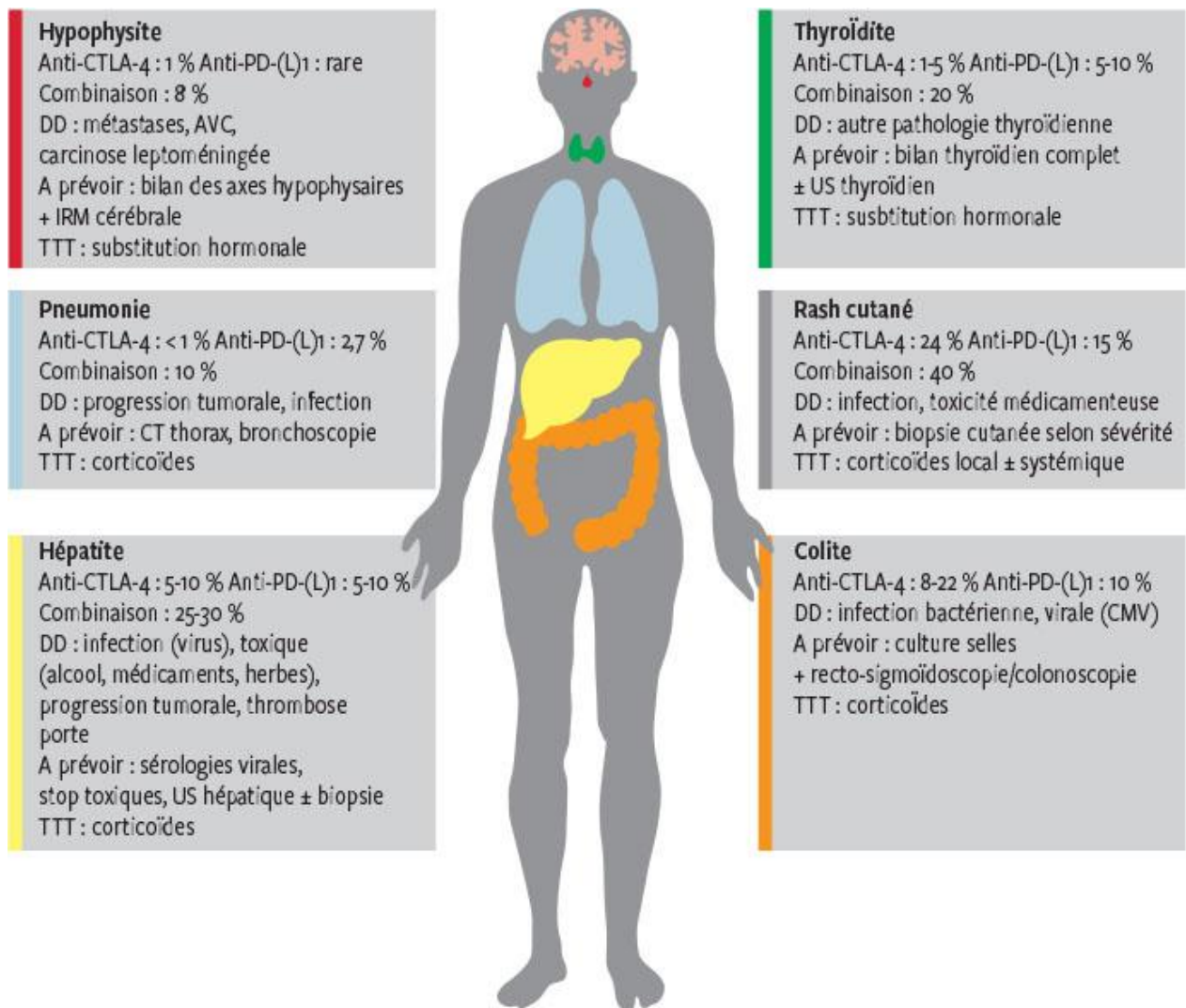


Figure 26 : La prise en charge générale des IRAE (96)

2) Les médicaments mis en place pour la gestion des toxicités :

La corticothérapie est le traitement de 1^{re} intention pour les irAE de grade 2. La caractéristique des effets indésirables immuno-induits est la sensibilité à la corticothérapie et aux autres traitements immunomodulateurs (99).

La dose recommandée varie entre 0,5 et 1 mg/Kg selon chaque type d'irAE. Par exemple, une dose inférieure ou égale à 20 mg/j d'équivalent du corticoïde prednisone est généralement suffisante pour les irAE rhumatologiques, en complément d'éventuels gestes locaux, si besoin.

Pour les irAE de grade 3, notamment dermatologiques, digestifs, pulmonaires, rénaux, hématologiques et neurologiques, la corticothérapie proposée est de 1 à 2 mg/Kg par voie intraveineuse. (100)

Compte tenu de la demi-vie longue des IPCI (4 à 6 semaines), les corticoïdes doivent être poursuivis pendant au moins 2 à 3 mois. (101)

Les effets secondaires de la corticothérapie sont bien connus et comprennent une prise de poids, une hyperglycémie, une hypertension, une gastrite, une ostéoporose, des infections opportunistes et une sensibilité cutanée. Par conséquent, lors du traitement d'un IRAE rénal par de fortes doses de stéroïdes, il convient d'envisager l'administration conjointe d'un supplément de calcium, de potassium et de vitamine D, des inhibiteurs de pompe à protons et des règles hygiéno-diététique notamment un régime hypoglycémique et pauvre en sels.

Les autres traitements immunosuppresseurs. Le recours à d'autres traitements immunosuppresseurs (traitements conventionnels ou biologiques) peut être nécessaire en cas de persistance ou d'aggravation des IRAE sous corticothérapie, ou en cas de corticorésistance. On définit la résistance aux corticoïdes par l'absence d'amélioration après 1 semaine de traitement. (102)

Les molécules utilisées dépendent du type d'IRAE : le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et la salazopyrine sont les traitements conventionnels les plus utilisés pour les IRAE rhumatologiques, avec un possible sur-risque de réaction d'hypersensibilité pour la salazopyrine dans cette situation. (103) (104)

Le mycophénolate mofétil est également utilisé dans certains cas d'hépatites, pneumopathies immuno-induites, myosites et la sclérodermie. (105)

L'infliximab a été le premier traitement biologique utilisé dans le traitement des colites sévères par les gastro-entérologues. Les données concernant les anticorps anti-TNF- α sont rassurantes pour un usage ponctuel (1 ou 2 perfusions), Un essai clinique oncologique de phase I associant IPCI et anti-TNF-alpha est en cours. Réclamant d'apporter des informations sur l'efficacité de ce traitement et les risques de cette association, utile pour la gestion des irAE sévères. Certains patients ont reçu du tocilizumab pour des IRAE variés, soit à la dose de 4 mg/kg en IV, avec une amélioration dans 80% des cas, soit à la dose de 162 mg bimensuel par voie sous-cutanée pour des atteintes rhumatologiques (106).

Avant l'initiation des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, il faut exclure toute infection associée, les patients doivent être soumis à un test de dépistage de la tuberculose par le quantiféron ou l'IDR. Une prophylaxie antibiotique doit être envisagée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients exposés à long terme à des médicaments immunosuppresseurs, avec une prise orale de triméthoprime/sulfaméthoxazole (400 mg par jour). L'arrêt des corticostéroïdes se fait par une diminution progressive des doses sur une période d'au moins un mois.

B) La conduite à tenir générale devant un effet indésirable de l'immunothérapie

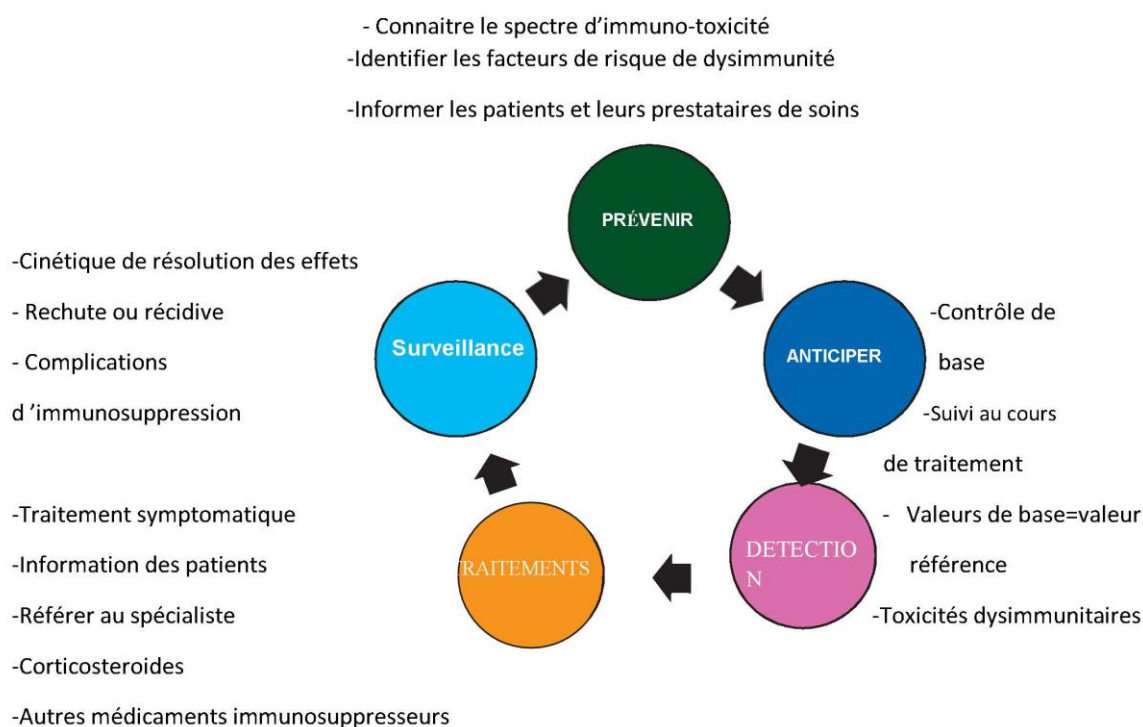


Figure 27 : Les cinq piliers de la gestion de la toxicité de l'immunothérapie. (107)

Les grands principes de la prise en charge des toxicités liées aux immunothérapies reposent sur 5 piliers proposés en 2015 à l'institut Gustave-Roussy : prévenir, anticiper, détecter, traiter, et surveiller.

1) Prévenir :

Informez toute l'équipe soignante ainsi que le patient, et son entourage qui peuvent être amenés à se retrouver en première ligne devant un effet

indésirable des différentes toxicités liées à l'immunothérapie. Afin de ne pas tarder la prise en charge et aggraver l'effet indésirable, il convient de prévenir que tout symptôme inhabituel, ou exacerbation d'un symptôme préexistant doit faire suspecter un effet indésirable lié à l'immunothérapie et doit être rapidement signalé au médecin traitant pour optimiser la prise en charge.

Il faut recommander aux patients de ne pas avoir recours à l'automédication.

Rechercher des facteurs de risque

Il est recommandé avant de commencer l'immunothérapie, de chercher tout antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune touchant tous les organes : Cutané : psoriasis ; Digestif : rectocolite hémorragique, maladie de crohn ; Respiratoire : pneumopathie interstitielle, sarcoidose ; Rhumatologique : polyarthrite rhumatoïde, lupus ; Endocrinien : diabète, dysthyroïdie ; Neurologique : myasthénie ; Oculaire : uvéite, sclérite. Et les infections virales : virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus des hépatites B et C [VHB et VHC]

Terrains de risques de développer les effets indésirables :

Maladie inflammatoire ou auto-immune préexistante : Du fait d'un risque théorique d'aggravation de la maladie inflammatoire ou de poussée de maladie auto-immune, plusieurs séries rétrospectives révèlent qu'environ la moitié des patients ont présenté soit des irAE classiques, soit des exacerbations de la pathologie inflammatoire préexistante, généralement bien contrôlés par une corticothérapie ou par l'optimisation du traitement immuno-modulateur.

	Patients	IPICI reçu	MAI active au début de l'ICI	Pousse MAI	Autre IRAE
Menzies et al. 2017	52 Mélanomes MAI ou IRAE sous ipilimumab	Pembrolizumab Nivolumab	15 (29 %)	20 (38 %) Grade 3-4 : 3 (6 %) STOP ICI définitif : 2 (4 %)	15 (29 %) Grade 3 : 5 (10 %) STOP ICI définitif : 4 (8 %)
Leonardi et al. 2018	56 CBNPC, MAI	Pembrolizumab Nivolumab	10 (18 %)	13 (23 %) Grade 3-4 : 2 (13 %) STOP ICI définitif : 0	21 (38 %) 6 (26 %) STOP ICI définitif : 8
Danlos et al., 2018	45 mélanome, CBNPC, Autres, MAI	Pembrolizumab Nivolumab Avelumab	30 (56,6 %)	Non connu	20 (44,4 %) Grade 3-4 : 10 STOP ICI définitif : 5 (11,1 %)

Tableau 9. Études décrivant les effets immunologiques des inhibiteurs de checkpoint chez des patients porteurs de maladies auto-immunes. (108)

Malades transplantés. Ces patients nécessitent une modulation étroite de l'immunosuppression pour maintenir une tolérance du greffon qu'ils ont reçu et éviter un rejet ou une réaction du greffon contre l'hôte. Une revue de la littérature récente rapporte un rejet du greffon solide chez 41 % des patients : 11/23 patients avec greffe rénale, 4/11 patients avec greffe hépatique et 1/5 patients avec greffe cardiaque, sans différence entre les patients traités par l'anticorps anti-CTLA-4 et ceux traités par l'Ac anti-PD-1, et avec un délai médian de 21 jours. (109) La prise en charge oncologique optimale reste donc à déterminer cette population. (110)

Maladie infectieuse chronique : Les infections virales par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le VHB et le VHC (virus de l'hépatite B et C) sont également des critères d'exclusion des essais cliniques sur les ICI. L'idée sous-jacente est que ces infections chroniques pourraient altérer la fonction lymphocytaire T et donc, théoriquement, compromettre l'efficacité de l'IPCI, surtout chez les patients infectés par le VIH qui présentent un taux de lymphocytes T CD4⁺ diminué. En réalité, les données rétrospectives disponibles sont extrêmement rassurantes, sans signal d'alerte sur la toxicité (avec 8,6 % d'irAE sévères), une charge virale restant indétectable (93 % des cas) et même une augmentation du nombre de lymphocytes CD4⁺. (111)

Des essais cliniques évaluant un traitement par anticorps anti-PD-1 en monothérapie ou en combinaison avec l'anticorps anti-CTLA-4 sont en cours. En attente des résultats de ces essais, il est considéré qu'une infection virale chronique, notamment par le VIH, ne représente pas de contre-indication absolue à l'immunothérapie. (110)

2) Anticiper :

Définir chez qui l'immunothérapie pourrait être efficace :

Biomarqueurs d'efficacité immunothérapie :

Un des enjeux majeurs de l'immunothérapie est l'évaluation de la réponse aux traitements. Il semble en effet que pas toutes les tumeurs répondent aux médicaments de l'immunothérapie et que des traitements ne montrent pas d'efficacité pour certains patients.

Cependant, les méthodes d'évaluation existantes pour la chimiothérapie ne peuvent pas s'appliquer pour l'immunothérapie (112). C'est ainsi qu'est apparu le concept d'immuno-monitoring qui va suivre les biomarqueurs immunologiques. Dont l'objectif est de trouver des biomarqueurs pronostiques et prédictifs chez les patients traités par immunothérapie. Certains biomarqueurs ont été identifiés, comme par exemple l'expression de PD-L1 par la tumeur qui permettrait de prédire la réponse éventuelle des patients. (113) L'analyse de ce potentiel biomarqueur prédictif est aujourd'hui largement représentée dans les études cliniques. En effet, tous les laboratoires développant un anti PD1 ou anti PDL-1 associent sa molécule a un test compagnon pour déterminer le statut PD-L1 de la tumeur. (25)

	Anticorps (IHC)	Méthode de détection
Nivolumab	28-8	Dako
Pembrolizumab	22C3	Dako
Atezolizumab	SP142	Ventana
Durvalumab	SP263	Ventana

Tableau 10 : Exemple de test compagnon développés pour AntiPDL1 et AntiPD1 (25)

Comme on peut le voir, de nombreuses méthodes et anticorps existent et créent ainsi des variabilités dans l'analyse de ces facteurs prédictifs ainsi qu'une faible reproductivité des données. D'autres biomarqueurs peuvent aussi être découverts pour prédire la toxicité des traitements. Par exemple, l'expression du gène CD77 et CEACAM1 est associée à la toxicité gastro-intestinale lors d'un traitement par un anti CTLA4. (114)

L'harmonisation des analyses de biomarqueurs devient une étape essentielle pour permettre de comparer les différentes données recueillies lors des essais cliniques.

Autres facteurs prédictifs de toxicité peuvent être identifiés mais sont difficilement interprétables ou utilisables (lymphopénie B, hyperéosinophilie, expansion périphérique du TCR, augmentation préalable du taux d'anticorps anti-IL17). D'autres études soulignent l'importance du microbiote dans la survenue des colites (115)

Le rôle de certains polymorphismes dans différents gènes (comme ceux encodants PD-1/PD-L1 ou CTLA-4) ou dans le système HLA sont également suspectés. (116)

Ainsi que des mutations présentes dans les cellules tumorales. Enfin, l'environnement cytokinique pourrait également être prédictif d'irAEs. (117)

Ces différents marqueurs doivent encore être validés pour être utilisés en pratique. (108)

3) Détection :

Avant chaque cycle de traitement par les IPCI les prescripteurs réalisent un bilan BASELINE qui comprend notamment : NFS, fonction rénale, fonction hépatique, électrolytes sériques, glycémie, CRP. Les valeurs du patient doivent toujours être comparées aux valeurs de base afin de détecter une modification progressive de ces valeurs dans le temps. La TSH doit être évaluée tous les 2 mois. Plus d'une surveillance post thérapeutique qui va permettre la détection des événements indésirables d'où une prise en charge à temps des toxicités.

Le bilan préthérapeutique comprend généralement :

- Examen clinique + bilan biologique (NFS, CRP, protéinurie de 24 h, créatinine, les transaminases hépatique)
- TSH, T3, T4
- Imagerie thoracique
- ECG
- Si association des IPCI : Lipasémie, amylase, ACTH, cortisolémie.

L'examen physique ainsi que les bilans biologiques et l'imagerie radiologique peuvent servir de référence clinique de toutes anomalies et risque relatif pendant le traitement par IPCI. Les nouveaux symptômes ou l'augmentation des symptômes préexistants doivent être vérifiés et faire l'objet d'une investigation appropriée

4) Traitements :

La prise en charge est basée sur l'expérience et l'évaluation clinique des patients.

L'objectif c'est de bloquer les réactions immunitaires et inflammatoires sans influencer sur la réaction immunitaire anti tumorale

La gestion consensuelle des effets indésirables les plus reportés se base principalement sur l'immunosuppression ; via les corticostéroïdes sont donnés en première intention le plus souvent pour une durée limitée qui ne limite pas l'effet anti-tumoral des IPCI.

4.1) Les effets indésirables dermatologiques :

Les effets cutanés sont les plus fréquents peuvent touchés plus de 40% des patients traités par immunothérapies ;

La prise en charge des toxicités dermatologiques est en fonction du type de lésion cutanée et le degré de gravité.

a) Eruption maculo-papuleuse :

L'éruption maculo-papuleuse apparait dès les premières perfusions. Elle nécessite un examen cutanéomuqueux pour éliminer les diagnostics différentiels comme les viroses.

A partir du grade 2 une consultation spécialisée avec une biopsie cutanée peut être utile.

GRADE 1 : Macules / papules couvrant < 10% de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (prurit, brulures)

GRADE 2 : Macules / papules couvrant de 10-30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (prurit, brulures) ayant des répercussions sur les activités de la vie quotidienne

Conduite à tenir :

Traitement symptomatique : Emollient sur tout le corps

Application des dermocorticoïdes classe forte ou très fortes sur les zones atteintes

Poursuivre l'immunothérapie.

Surveillance : évaluation à deux semaines

Adaptation du traitement en fonction du grade

Si persistance ou intolérance : donner les corticostéroïdes par voie orale à dose 0,5 à 1 mg /Kg/J + Arrêter immunothérapie

Si amélioration : Diminution des corticostéroïdes sur un mois + Reprise de traitement quand cortico<10mg/j avec amélioration des symptômes

Si aggravation considéré grade 3

GRADE 3 : Macules /Papules couvrant >30% de la surface corporelle, avec ou sans symptômes associés (prurit, brulures) ayant des répercussions sur les activités de la vie quotidienne.

Conduite à tenir : traiter comme grade 1 + corticoïdes (prednisone) à dose 1 mg/kg /j avec un arrêt temporaire d'immunothérapie.

Surveillance à 2 semaines :

Si amélioration : diminution des corticoïdes sur 1 mois + Reprise d'immunothérapie quand cortico<10mg/j avec amélioration des symptômes.

Si persistance ou aggravation : Hospitalisation + arrêt définitif de l'immunothérapie + mesures de support.

1. Dermocorticoïdes classe forte :

- Bétaméthasone (Diprosone®, Betneval®)
- Fluticasone (Flixovate®)
- Hydrocortisone (Locoïd®, Efficort®)

2. Dermocorticoïdes classe très forte :

- Bétaméthasone (Diprolène®)

3. Les mesures de support :

- Nettoyants : savon liquide de préférence (type surgras ou syndet), huile lavante.
- Crème émolliente (exemple : Dexeryl®, Lipikar®, Atoderm CHT® ou Atoderm D-COR®...) : une à deux fois par jour
- Photoprotection : vêtements couvrants, lunettes teintées, chapeau, crème solaire SPF 50
- Eviter les applications de produits irritants (type parfum ou déodorant en spray ou alcoolisé, sparadrap...) ou allergisants, favoriser des vêtements amples plutôt en coton, éviter la laine

b) VITILIGO :

GRADE1 : Dépigmentation < 10% de la surface cutanée. Pas d'impact psychosocial

GRADE 2 : Dépigmentation > 10% de la surface cutanée et / ou impact psychosocial

CAT : Poursuite de l'immuno + Traitement topique sur les plaques : Dermocorticoïdes classe forte, Tacrolimus

Surveillance : Efficacité du traitement à 3 mois.

Conduite à tenir : Poursuivre l'immunothérapie

Emollients + Antihistaminiques oraux

La prise en charge des toxicités sévères qui engagent le pronostic vital mais rares comme la nécrolyse épidermique toxique ou le syndrome de Stevens Johnson repose sur approche pluridisciplinaire avec une évaluation

dermatologique et une hospitalisation en soins intensifs pour un remplissage par électrolytes. Le traitement IPCI incriminé doit être interrompu définitivement. Les corticostéroïdes oraux sont envisagés à forte dose par voie orale Prednisone (1à2 mg /kg /j) ou en intraveineux la Méthylprednisolone (1à4mg/kg/j).

Des effets toxiques sur la muqueuse tels que mucosite, gingivite ou syndrome de sicca ont été décrites avec les antiPD1 sont pris en charge par les soins de soutien : rinçages buccaux avec les stéroïdes topiques, un hydrochloride de lidocaïne visqueux et une bonne hygiène bucco-dentaire.

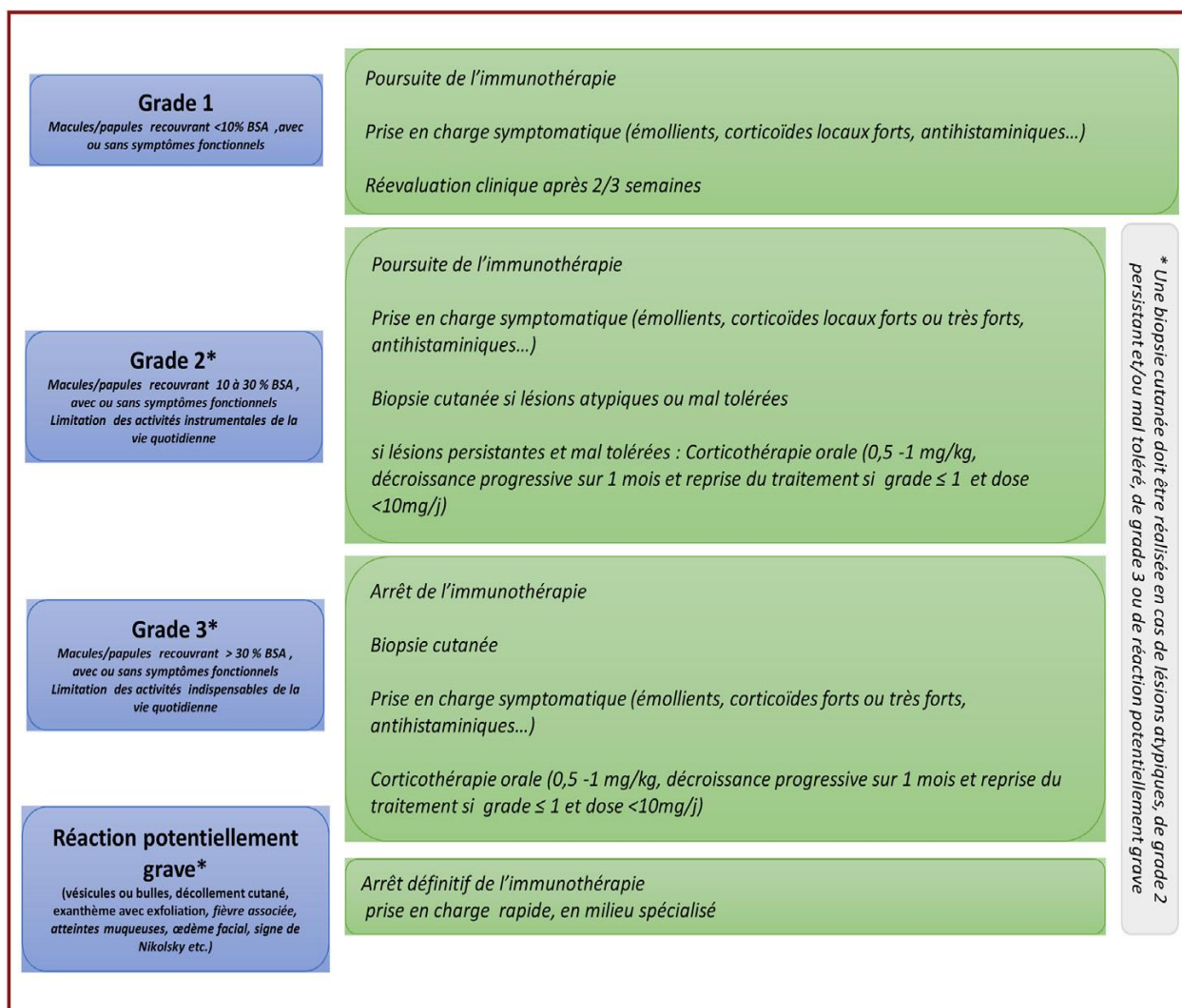


Figure 28 : Prise en charge de la toxicité cutanée. (118)

4.2) TOXICITES GASTRO-INTESTINALES :

Les évènements indésirables les plus rencontrés avec la thérapie par IPCI sont les diarrhées et la colite qui sont généralement d'intensité modérée et ne nécessitent pas l'arrêt de l'immunothérapie sauf si persistance des symptômes sous traitement ou aggravation des symptômes l'immunothérapie doit être interrompue.

Conduite à tenir :

Devant une diarrhée après avoir éliminé les autres étiologies infectieuses virales ou bactériennes le traitement repose sur les anti diarrhéiques :

L'hydrochloride de loperamide, le chlorhydrate de diphenoxylate ou le sulfate d'atropine sont utilisés pour les cas légers.

Si persistance des symptômes au-delà de 3 jours ou si l'imagerie montre une inflammation colique (Colite), une corticothérapie par voie orale (prednisone :1à2 mg/kg/j) ou par voie parentérale methylprednisolone jusqu'à 2 mg/kg/j doit être mise en place.

Dans les cas graves et/ ou réfractaires aux corticostéroïdes, l'utilisation de l'Infliximab (agent antifacteur de nécrose tumorale) à dose de 5 mg/kg une fois / 2 semaines a prouvé son intérêt sur la base de données des patients atteints des maladies inflammatoires intestinales. (119)

Algorithme de prise en charge de diarrhée /colite		
Grade de diarrhée/colite	Prise en charge	Follow-up
<p>Grade 1 < 3-4 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Continuer immunothérapie ▪ Traitement symptomatique : lopéramide, hydratation orale, régime sans fibre et sans lactose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance rapprochée <p>Si aggravation clinique ou persistance des symptômes > 14 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prise en charge comme grade 2
<p>Grade 2 4-6 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle</p> <p>Douleurs abdominales, diarrhées nocturne, hématochézie n'interfèrent pas avec AVQ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en suspens temporaire de l'immunothérapie ▪ Traitement symptomatique : lopéramide, hydratation orale, régime sans fibre et sans lactose 	<p>Si amélioration à grade 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reprise immunothérapie <p>Si persistance > 3 jours ou récidive :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisone 0.5-1 mg/kg per os (sans attendre endoscopie) <p>Si amélioration sous prednisone à grade 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sevrage des stéroïdes sur >1 mois ▪ Évaluer si reprise immunothérapie <p>Si péjoration sous prednisone ou persistance > 3 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prise en charge comme grade 3-4
<p>Grade 3-4 > 6 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle, interfèrent avec AVQ, incontinence</p> <p>G 3 : Douleurs abdominales sévères, péritonite</p> <p>G 4 : Etat clinique menaçant, perforation</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêt définitif de l'immunothérapie ▪ Considérer hospitalisation et isolement ▪ Traitement symptomatique ▪ Endoscopie obligatoire ▪ Considérer Rx/CT ▪ Méthylprednisone 1-2 mg/kg iv 	<p>Si amélioration:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Continuer corticostéroïdes jusqu'à grade 1, puis sevrage sur 1-2 mois <p>Si péjoration ou persistance > 72 heures ou récidive :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infliximab 5 mg/kg (contre-indication : sepsis, perforation, insuffisance cardiaque (III-IV)) ▪ Peut être répété après 15j ▪ Recherche hépatites virales
<p>Considérer prophylaxie des infections opportunistes pour tout patient au bénéfice d'un traitement stéroïdien pour une dose équivalente à ≥ 20 mg prednisone/jour si durée > 1 mois.</p>		

Tableau 11 : Algorithme de prise en charge de diarrhée /colite (120)(121)

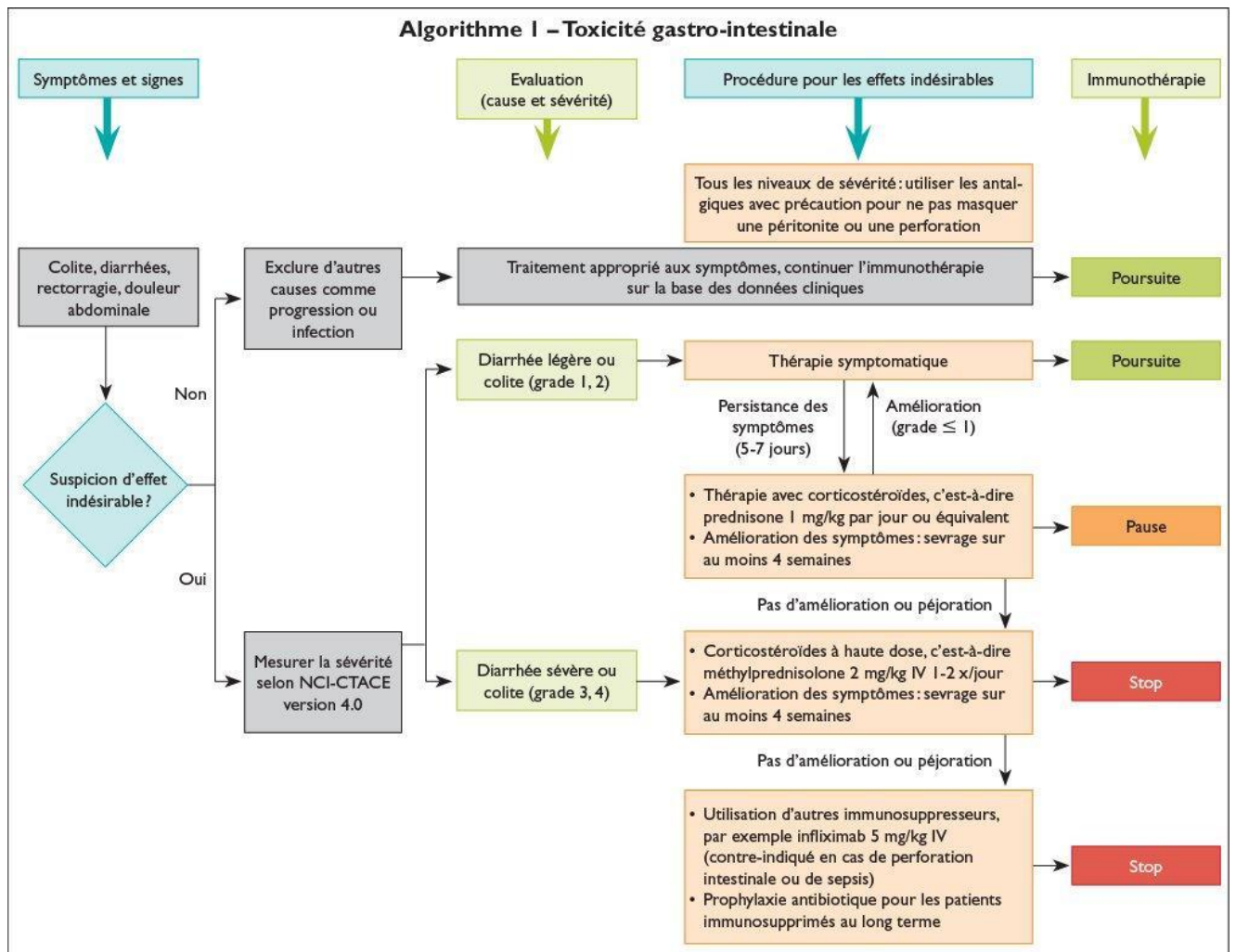


Figure 29 Algorithmes de prise en charge des effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique (122)

4.3) Toxicité hépatique :

L'hépatite immuno-induite par les IPCI est associée à une augmentation des taux de transaminases et parfois de la bilirubine. Pour cette raison une évaluation de la fonction hépatique est faite avant chaque dose d'IPCI.

L'hépatotoxicité survient généralement entre 8 à 12 semaines après le début de l'immunothérapie qui convient de l'interrompre après l'exclusion des autres étiologies de l'hépatite.

Si aucune cause n'est évidente, les médicaments immunomodulateurs comme dans les autres toxicités : les corticostéroïdes sont indiqués (prednisone : 1 à 2 mg/kg/j) ou (méthylprednisolone : 0.5 à 1 mg/kg/j) avec une surveillance de la fonction hépatique.

En cas d'une hépatite réfractaire aux stéroïdes d'autres médicaments peuvent être envisagés à base de : Mycophénolate mofétil (500-1000 mg/12h) ou le tacrolimus.

Algorithme de prise en charge d'hépatite		
Elevation des tests hépatiques	Prise en charge initiale	Follow-up
Grade 1 Asymptomatique ASAT ou ALAT > ULN - 3xULN Bilirubine > ULN – 1.5xULN	<ul style="list-style-type: none"> Continuer immunothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi biologique 1-2x/semaine
Grade 2 Asymptomatique ASAT ou ALAT > 3 - 5xULN Bilirubine > 1.5 – 3xULN	<ul style="list-style-type: none"> Mise en suspens temporaire de l'immunothérapie <p>Si persistance après 1 semaine :</p> <ul style="list-style-type: none"> prednisone 0.5-1 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi biologique aux 3 jours <p>Si amélioration à grade 1 ou normalisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> Réduction progressive des stéroïdes sur > 1 mois Reprise immunothérapie dès que prednisone < 10mg/j

<p>Grade 3 ASAT ou ALAT > 5 - 20xULN Bilirubine > 3 – 10xULN Dysfonction hépatocellulaire</p> <p>Grade 4 ASAT ou ALAT > 20xULN Bilirubine > 10xULN Dysfonction hépatocellulaire décompensée (ascite, encéphalopathie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêt de l'immunothérapie ▪ Discuter hospitalisation ▪ Prednisone 1-2 mg/kg po ou méthylprednisone 1-2 mg/kgiv ▪ Considérer biopsie hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivi biologique tous les 1-2 jours <p>Si amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Continuer stéroïdes jusqu'à grade 2 ▪ Sevrage des stéroïdes sur > 1 mois ▪ Evaluer si reprise immunothérapie dès que prednisone < 10mg/j <p>Si persistance après 3 jours ou récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Considérer mycophenolate mofetil 500-1000 mg 2x/j ▪ Infliximab
<p>Considérer prophylaxie des infections opportunistes pour tout patient au bénéfice d'un traitement stéroïdien pour une dose équivalente à ≥ 20 mg prednisone/jour si durée > 1 mois.</p>		

Tableau 12 : Algorithme de prise en charge d'hépatite (121)

4.4) Endocrinopathies :

Les effets secondaires endocriniens sont fréquents : hypophyse avec les anticorps anti-CTLA-4(ipilimumab, trémélimumab) et dysfonctionnements thyroïdiens avec les anticorps anti-PD-1/PD-L1(nivolumab, pembrolizumab), et plus rarement diabète de type 1 ou insuffisance surrénalienne.

- Le diagnostic clinique des hypophysites est difficile car la symptomatologie n'est pas spécifique, avec un syndrome de compression tumorale (céphalées, troubles du champ visuel) ou d'insuffisance hypophysaire (asthénie, amaigrissement, troubles digestifs, aménorrhée ou impuissance). Il est confirmé par un bilan hormonal mettant en évidence une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète ; il faut effectuer rapidement une IRM qui montre le plus fréquemment une tuméfaction et un rehaussement de l'hypophyse

- Le traitement réside aussi en l'administration de stéroïdes à haute dose (méthylprednisolone à la dose de 1-2 mg/kg ou dexaméthasone 4 mg toutes les six heures) avec un sevrage progressif sur 4-6 semaines. Il s'agit d'une complication potentiellement irréversible et un traitement d'hydrocortisone à dose physiologique doit souvent être maintenu au long cours. Un traitement substitutif hormonal de l'axe thyroïdienne et gonadotrope doit être effectuée en cas d'atteinte. La récupération de la fonction thyroïdienne a été décrite dans 37 à 50% des cas.

a) Les dysthyroïdies :

Hyper- ou hypothyroïdies surviennent chez 6 % à 18 % des patients traités par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

- Le traitement repose sur les bêtabloquants en cas de thyrotoxicose et sur la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie.

- De rares atteintes orbitaires parfois sévères ont été rapportées et nécessitent de fortes doses de corticoïdes

La prise en charge des dysthyroïdies et des hypophysites induites par les IPCI sont décrites selon les recommandations des sociétés savantes d'oncologie à savoir **la société européenne d'oncologie médicale en 2017** Et **la société américaine d'oncologie médicale en 2018** (120) (121)

RECOMMANDATIONS DYSTHYROÏDIES

TSH et T4L toutes les 6 semaines ou en cas de symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie.

Hypothyroïdies :

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique et TSH < 10 mUI/L	Poursuite de l'ICPi et surveillance du bilan thyroïdien toutes les 6 semaines.
Grade 2 : symptômes modérés TSH > 10 mUI/L	Discuter la suspension de l'ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter supplémentation par lévothyroxine 1,6 µg/kg/j. Contrôle TSH toutes les 8 semaines jusqu'à stabilisation puis une fois par an au long cours. +/S Consultation endocrinologie.
Grade 3 à 4 : symptômes sévères	Suspendre ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter supplémentation par lévothyroxine 1,6 µg/kg/j. Contrôle TSH toutes les 8 semaines jusqu'à stabilisation puis une fois par an au long cours. Consultation endocrinologie.

Hyperthyroïdies :

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers	Poursuite de l'ICPi et surveillance du bilan thyroïdien toutes les 3 semaines.
Grade 2 : symptômes modérés	Discuter la suspension de l'ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Débuter un traitement symptomatique. Si hyperthyroïdie > 6 semaines doser les anticorps anti Récepteur de la TSH et considérer un traitement par ATS. Une corticothérapie est rarement nécessaire. +/- consultation endocrinologie.
Grade 3 à 4 : symptômes sévères	Suspendre l'ICPi jusqu'à la résolution des symptômes. Consultation endocrinologie. Débuter un traitement symptomatique. Si symptômes sévères : hospitalisation, corticothérapie 1 à 2 mg/kg/j et discuter les ATS.

Tableau 13 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les dysthyroïdies(120) (121)

b) Hypophysite

Pas de dépistage systématique.

Réaliser un bilan si symptômes évocateurs avec :

Cortisol 8h, ACTH, TSH, T4L, ionogramme sanguin +/- FSH, LH, testostérone ou œstradiol.

Faire une IRM hypophysaire si céphalées intenses, troubles visuels ou nombreux axes hypophysaires atteints.

RECOMMANDATIONS HYPOPHYSITES

Grade de toxicité	Conduite à tenir
Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers.	Discuter la suspension de l'ICPi jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. Supplémentation hydrocortisone (15-30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre indication. Consultation endocrinologie.
Grade 2 : symptômes modérés.	Discuter la suspension l'ICPi jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. Supplémentation hydrocortisone (15 à 30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre indication. Consultation endocrinologue.
Grade 3 : symptômes sévères.	Suspendre l'ICPi jusqu'à supplémentation hormonale adaptée. Supplémentation hydrocortisone (15 à 30 mg/j) et lévothyroxine (1,6 µg/kg/j). Supplémentation testostérone ou œstradiol si pas de contre-indication. Consultation endocrinologie. Discuter corticothérapie 1 à 2 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines.

Tableau 14 : Recommandations de la société américaine d'oncologie concernant les hypophysites (120)

Les effets secondaires endocriniens sont fréquents : hypophysite avec les anticorps anti-CTLA-4(ipilimumab, trémélimumab) et dysfonctionnements thyroïdiens avec les anticorps anti-PD-1/PD-L1(nivolumab, pembrolizumab), et plus rarement diabète de type 1 ou insuffisance surrénalienne.

- Les hypophysites surviennent chez 1 % à 17 % des patients traités par ipilimumab pour mélanomes métastatiques, mais elles sont très rares avec les anticorps anti-PD1.

- Leur diagnostic clinique est difficile car la symptomatologie n'est pas spécifique, avec un syndrome de compression tumorale (céphalées, troubles du champ visuel) ou d'insuffisance hypophysaire (asthénie, amaigrissement, troubles digestifs, aménorrhée ou impuissance).

- Le diagnostic est confirmé par un bilan hormonal mettant en évidence une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète ; Il faut effectuer rapidement une IRM car l'hyperplasie hypophysaire peut être transitoire

- Le traitement est un traitement hormonal substitutif, mais l'insuffisance corticotrope est souvent définitive.

- Les dysthyroïdies (hyper- ou hypothyroïdies) surviennent chez 6 % à 18% des patients traités par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Le traitement repose sur les bêtabloquants en cas de thyrotoxicose et sur la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie.

- De rares atteintes orbitaires parfois sévères ont été rapportées et nécessitent de fortes doses de corticoïdes.

4.5) Toxicités pulmonaires :

La démarche thérapeutique consiste dans un premier temps une surveillance pour les irAEs de grade 1 avec arrêt temporaire de IPCI, à partir du grade 2 un recours à une corticothérapie systémique la prednisone à raison de 1 à 2 mg/kg par jour ou de la méthylprednisolone à raison de 0,5 à 1 mg/kg par jour doit être initiée. La diminution progressive des corticostéroïdes doit être initiée lorsque l'effet indésirable s'améliore jusqu'à un grade <1. La poursuite de la corticothérapie doit se faire pendant un mois après la résolution ou l'amélioration des symptômes et par une décroissance très progressive afin d'éviter une récurrence. Dans les cas les plus sévères, de pneumopathie, le patient doit être hospitalisé et le traitement doit consister en des bolus de corticostéroïdes (méthylprednisolone 2-4 mg/kg/jour). L'immunothérapie sera suspendue de manière systématique pour les toxicités sévères (symptômes interférant avec la vie quotidienne et/ou hypoxémiant) et ne sera en général pas reprise par la suite.

En cas de persistance des symptômes malgré la corticothérapie. Les cas réfractaires aux corticostéroïdes sont définis comme ceux qui ne s'améliorent pas ou développent une hypoxémie qui s'aggrave malgré 48 heures de corticostéroïdes à forte dose. Les recommandations de l'ESMO proposent au bout de 48 heures de discuter l'introduction d'un autre traitement immunosuppresseur tel que l'infliximab (anti-TNF), le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil (123). En pratique, cette décision doit être prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et en prenant en compte le risque infectieux important. (21) (123) L'inhibiteur de point de contrôle incriminé doit être définitivement arrêté en cas d'irAE de grade 3 ou 4 (124)

Classement de la pneumonie selon le CTCAE. (125)

Grade Description clinique

- 1 Asymptomatique : observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; intervention non indiquée.
- 2 Symptomatique : intervention médicale indiquée ; limitation des AVQ
- 3 Symptômes graves : limitation des activités de la vie quotidienne ; oxygène indiqué.
- 4 Compromission respiratoire menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée (trachéotomie ou intubation).
- 5 Décès

Pneumonie			
Grade	Description du CTCAE	Gestion	
1	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement	<ul style="list-style-type: none"> - Envisager de suspendre l'IPCI- -Envisager des consultations en pneumologie et en infectiologie- Réimagerie au moins avant chaque cycle de traitement par IpCI (au moins toutes les 3 semaines). _Si la réimagerie montre une résolution des résultats radiographiques, aucune autre imagerie CT n'est nécessaire ; reprendre le traitement avec un suivi étroit. -Si preuve de progression, traiter au grade supérieur. - Si aucun changement, envisager la poursuite du traitement avec un suivi étroit des nouveaux symptômes- -Si les symptômes se développent, traiter au grade supérieur. -Auto surveillance des symptômes et de la saturation en oxygène (à l'aide d'un oxymètre de pouls personnel) tous les 2 à 3 jours. -Si anomalies de l'imagerie thoracique disparaissent, envisager la reprise du traitement avec un suivi étroit. 	✓
2	Symptomatique ; limitation des AVQ instrumentales ; intervention médicale indiquée.	<ul style="list-style-type: none"> - Maintenir l'IPCI- -Envisager une hospitalisation- -Consultation pulmonaire pour une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire. -Envisager des biopsies pour des lésions atypiques- -Initier méthylprednisolone 1 mg/kg/jour (IV ou équivalent oral). Jour 2-3 de corticostéroïdes/soins de soutien : Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 2, commencer une 	✓(maladies pulmonaires et infectieuses)

		diminution lente des corticoïdes sur >1 mois. Si les symptômes ne s'améliorent pas, ou s'aggravent, traiter comme un grade 3-4- -Envisager une nouvelle prise de médicament si les symptômes et les anomalies d'imagerie disparaissent.	
3	Symptômes sévères ; limitation des soins autonomes ADL ; oxygène indiqué.	- Arrêt définitif de l'ICI- -Hospitalisation ; envisager des soins en USI- -Consultation pulmonaire pour bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire. Envisager des biopsies pour des lésions atypiques- Initier la méthylprednisolone IV, 2 mg/kg/jour- Jour 2-3 des corticostéroïdes/soins de soutien : - Si pas d'amélioration clinique, ajouter infliximab ou cyclophosphamide, mycophénolate mofétil. -Si amélioration clinique : réduire les corticostéroïdes à 1 mg/kg/jour et diminuer lentement sur >2 mois. - Reprise du traitement : ○ Grade 3 : envisager la reprise du médicament au cas par cas après des discussions pesant les risques/bénéfices avec le patient et seulement si les symptômes et les anomalies d'imagerie disparaissent. ○ Grade 4 : Arrêt définitif de l'ICI.	√(maladies pulmonaires et infectieuses)
4	Compromission respiratoire menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée (par exemple, intubation).		
<p>Notes:</p> <p>1. Envisager des antibiotiques prophylactiques pour la pneumonie à pneumocystis (PCP) pour les patients recevant au moins 20 mg de méthylprednisolone ou équivalent pendant ≥4 semaines²</p> <p>. Tous les patients atteints de pneumonie de grade 2-4 et recevant des stéroïdes doivent également être sous traitement par inhibiteur de la pompe à protons pour la prophylaxie GI4</p> <p>. Un test de dépistage du point être effectué pour exclure la tuberculose chez tout patient envisagé avant de commencer le traitement anti-TNF.</p>			

Tableau 15 : Prise en charge de pneumonie selon les grade (126)

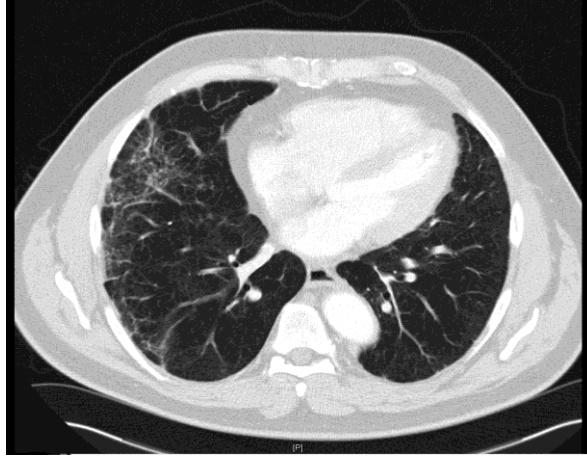


Figure 30 : Un homme de 60 ans atteint d'un mélanome métastatique s'est présenté avec une toux après quatre cycles de pembrolizumab. La tomodensitométrie a montré des changements interstitiels sous pleuraux étendus dans les 2 poumons, compatibles avec une pneumonie. Il a été traité par prednisolone orale avec une bonne réponse clinique.

(78)

4.6) Cardiotoxicité :

Les atteintes cardiaques immuno-induites sont sévères et potentiellement mortelles en raison de la complexité de la situation et du peu de données disponibles, la gestion de la toxicité cardiovasculaire des ICI doit faire l'objet d'une discussion entre l'oncologue et le cardiologue. Les études expérimentales en cours permettront de mieux comprendre le mécanisme de la toxicité cardiovasculaire des points de contrôle immunitaires.

Les schémas thérapeutiques actuels ne sont pas encore été évalués dans une cohorte prospective ou un essai contrôlé randomisé. Il est à noter que les stratégies de traitement actuelles ont été extrapolées à partir des paradigmes de traitement standard pour les patients atteints de ces pathologies dans des contextes non liés à l'immunothérapie.

Après une élévation de la troponine avec une symptomatologie coronarienne, il convient que les patients soient hospitalisés dans une unité de soins coronariens pour un Holter ECG continu et une surveillance hématologique et hémodynamique : biomarqueurs tels que la créatine kinase-muscle/cerveau (CK-MB) et la créatine kinase sérique (CK) pour rechercher des signes de myosite concomitante. Une échocardiographie a un intérêt pour évaluer les anomalies du mouvement des parois ou une imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRMc) pour évaluer plus précisément les anomalies cardiaques structurelles.

Le traitement immunosuppresseur de la myocardite associée à l'IPCI nécessite de fortes doses de corticostéroïdes, pour lesquels le régime spécifique varie selon les pratiques. La conduite actuelle de la société américaine d'oncologie clinique (ASCO)/NCCN (Réseau national de lutte contre le cancer) conseillent 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie intraveineuse ou orale, en envisageant, dans les cas réfractaires, l'administration intraveineuse de méthylprednisolon en IV à dose 500-1000mg.(127) Une revue récente suggère l'administration intraveineuse à 500-1000 mg / jour jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable, suivie d'une prednisolone orale à 1mg/kg/ jour de prednisolone par voie orale à raison de 1mg/kg par jour, avec une diminution progressive sur 4 à 6 semaines. (128)

CARDIOVASCULAIRE			Orientation vers un spécialiste ?
Grade	Description du CTCAE	Gestion	
1	Tests de biomarqueurs cardiaques anormaux, ECG anormal	- Recommander un ECG de base et une évaluation des biomarqueurs cardiaques (BNP, troponine) pour établir s'il y a un changement notable pendant le traitement - Les anomalies légères doivent être observées de près pendant le traitement.	✓if anormal
2	Tests de dépistage anormaux avec des symptômes légers	- Contrôler de manière optimale les maladies cardiaques (par exemple, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire) - Contrôler de manière proactive les facteurs de risque cardiaques (notamment l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'arrêt du tabagisme et le suivi du diabète).	✓
3	Tests ou symptômes modérément anormaux	- BNP > 500 pg/ml, troponine >99% de la normale institutionnelle, nouveaux résultats ECG (allongement du QTc, nouvelle maladie de la conduction ou modifications des ondes ST-T) -Envisager de ne pas administrer l'IPCI. - Si une période de stabilisation est atteinte et qu'une toxicité cardiaque définitive n'a pas été identifiée, il peut être raisonnable d'envisager de remettre le patient sous IPCI, avec une surveillance accrue. - En cas de lésion cardiaque ou de décompensation confirmée, suspendre le traitement par ICI jusqu'à stabilisation. - Traiter de façon optimale les conditions cardiaques identifiées - Envisager des corticostéroïdes si une myocardite est suspectée (Note 2).	✓
4	Décompensation modérée à sévère, nécessité d'une	- Arrêter définitivement l'IPCI-	✓

	médication ou d'une intervention en IV, risque vital.	<p>-Si une myocardite est identifiée, envisager des corticostéroïdes à forte dose (1 mg/kg de méthylprednisolone (IV) pendant au moins plusieurs jours) jusqu'à ce que l'état s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1, puis envisager au moins 4-5 semaines de doses dégressives (Note 2).</p> <p>- Ajouter des agents immunosuppresseurs supplémentaires dans les cas réfractaires graves.</p> <p>- Donner des traitements de soutien supplémentaires, y compris un traitement approprié de l'insuffisance cardiaque. Un traitement supplémentaire des affections cardiaques détectées doit être fourni.*</p>	
<p>Notes :</p> <p>1. Les notes indiquées ici ne sont pas tirées du CTCAE.</p> <p>2. Les patients atteints de myocardite confirmée (ou en cas de suspicion raisonnable) doivent recevoir d'urgence des corticostéroïdes à forte dose. Jusqu'à ce que des données soient disponibles (par exemple, les niveaux seuils de troponine) pour déterminer quand commencer les corticostéroïdes chez les patients atteints de myocardite possible, cette décision doit être prise au cas par cas. On ne saurait trop insister sur l'importance d'une consultation active et continue avec un cardiologue pour discuter des risques et des avantages de la poursuite du traitement par IPCI, de l'instauration de corticostéroïdes ou de la mise en place d'autres traitements cardiaques. D'autres thérapies pour la gestion de la myocardite ou de la péricardite (thérapie à base de virus, immunoglobulines ou plasmaphérèse) sont spéculatives pour le moment.</p>			

Tableau 16 : Algorithme proposé pour la prise en charge de cardiopathie associée à l'ICI (126) .

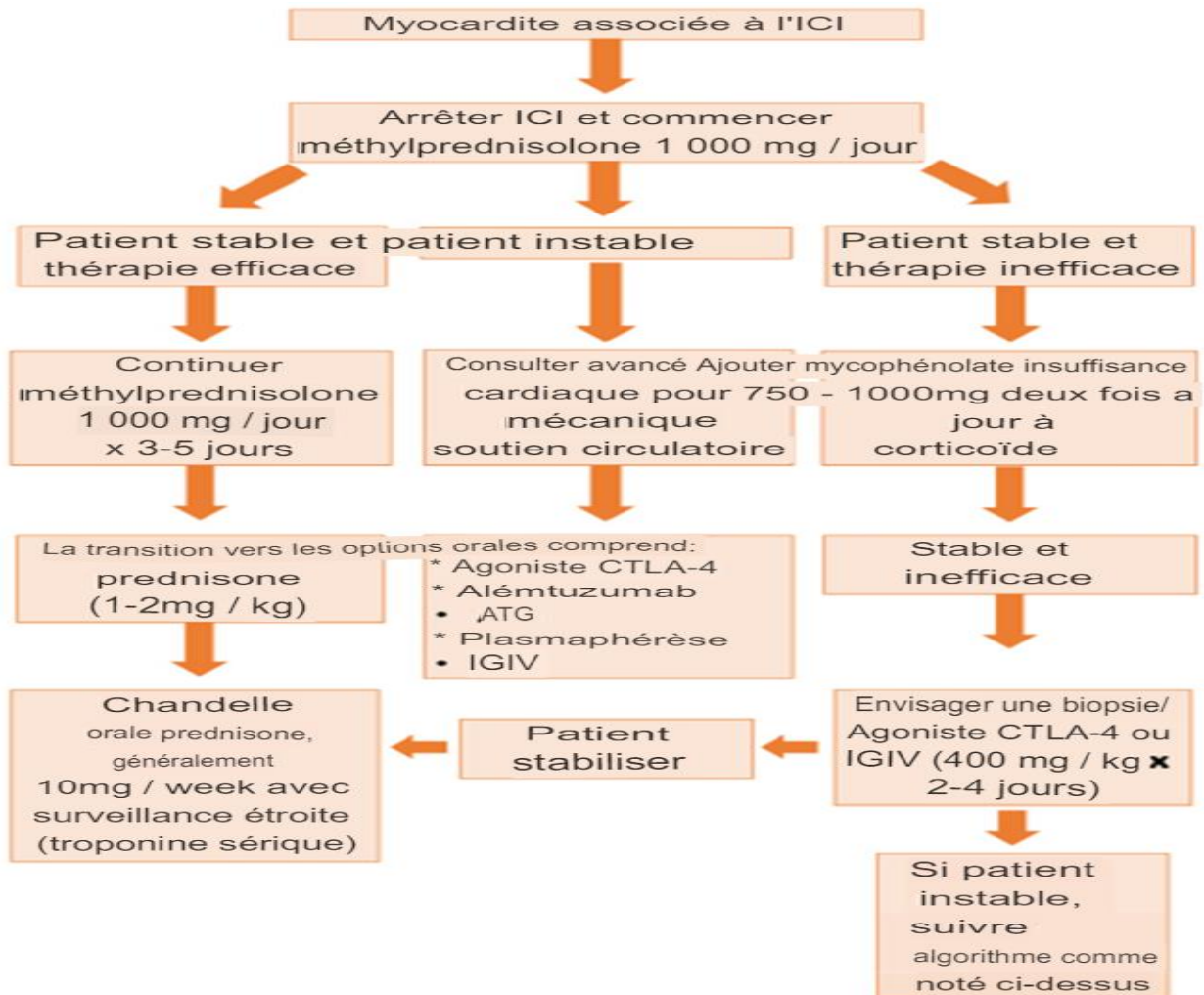


Figure 31 : Algorithme de traitement proposé pour la myocardite associée aux IPCI.

Nous proposons l'algorithme de traitement suivant sur la base de notre expérience. Les flèches représentent les étapes du traitement. Les IPCI doivent être arrêtés et des corticostéroïdes à forte dose (c'est-à-dire méthylprednisolone 1 000 mg/jour) doivent être initiés chez les patients atteints de myocardite associée aux IPCI. En fonction de la présentation clinique des patients et de leur réponse au traitement initial, différentes approches thérapeutiques peuvent être envisagées. Il n'existe pas de données de haut niveau soutenant l'approche thérapeutique proposée. ATG = globuline antithymocytaire ; IVIG = immunoglobuline intraveineuse.

4.7) Toxicité neurologique :

La toxicité neurologique bien qu'elle soit peu fréquente, elle est d'un intérêt particulier en raison de sa gravité et le fait que certaines complications neurologiques sont irréversibles. L'atteinte peut intéresser aussi bien le système nerveux central que le système nerveux périphérique. La prise en charge optimale requière une reconnaissance précoce des symptômes et une mise en place rapide du traitement.

La gestion des toxicités neurologique est adaptée au types et à la gravité des symptômes

Elle repose sur l'arrêt de l'immunothérapie de façon transitoire ou définitive selon une décision de cas par cas et l'instauration d'une corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j ou en bolus de méthylprednisolone de 240 à 1000 mg/j pendant 3 à 5 jours consécutifs (99)

Pour les effets indésirables résistants à la corticothérapie, le traitement de 2^{ème} ligne repose sur les Immunoglobulines intraveineuses ou des échanges plasmatiques entraînant une amélioration ou une stabilisation des symptômes.

4.8) Néphrotoxicités :

En se basant sur les informations actuellement disponibles sur les effets néphrologiques indésirables liés aux IPCI. Une prise en charge réussie repose sur la reconnaissance de l'affection et la prise en charge des causes alternatives potentielles suivies d'une surveillance étroite et de l'arrêt de l'IPCI jusqu'à ce que la créatinine retourne au grade 1 (<1,5 fois la valeur de base).

En général, nous utilisons des corticostéroïdes oraux (prednisone) à raison de 1 mg/kg par jour (jusqu'à 60 mg par jour) pour les maladies de stade 3-4 et nous envisageons le solumédrol IV pour les IRA nécessitant une dialyse.

Le mycophénolate mofétil, un immunomodulateur largement utilisé en transplantation et dans les glomérules, a été utilisé avec succès chez les patients résistants et dépendants aux stéroïdes atteints d'IRA. (123)

Une consultation en néphrologie doit être envisagée pour les patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus, les cas de néphrite récurrente ou les présentations complexes dans lesquelles d'autres étiologies de l'augmentation de la créatinine doivent être écartées par une biopsie rénale. Le traitement consiste généralement à maintenir l'IPCI et à administrer des corticostéroïdes. Avec cette approche, la plupart des patients verront leur IRA disparaître en quelques semaines. (93)

4.9) Effets musculo-squelettique :

Dans les cas d'arthrite inflammatoire de grade I, la prise des AINS peut être appropriée, avec une escalade vers des stéroïdes à faible dose si aucune amélioration clinique n'est constatée. Les stéroïdes intra-articulaires peuvent être particulièrement utiles lorsque des articulations plus importantes sont concernées et lorsque moins de trois articulations sont touchées. En cas d'arthrite inflammatoire réfractaire ou progressive (> 4 semaines) malgré l'utilisation de stéroïdes, une immunosuppression supplémentaire en consultation avec un rhumatologue doit être envisagée, y compris l'utilisation d'agents épargnant les stéroïdes, notamment les agents anti-TNF, le méthotrexate, la sulfasalazine ou le léflunomide [17, 43], selon le phénotype clinique de la présentation. Les IPCI peuvent être poursuivis avec une surveillance étroite en cas de toxicité légère mais nécessitent d'être suspendus ou définitivement arrêtés dans les cas graves. (124)

4.10) Réaction d'hypersensibilité au cours de perfusion :

Les réactions d'anaphylaxie sont des effets indésirables potentiels induits par les IPCI. Leurs prises en charge nécessite une intervention rapide et une gestion adaptée selon le degré de l'hypersensibilité.

RÉACTIONS À LA PERFUSION			Orientation vers un spécialiste
Grade	Description du CTCAE	Gestion	
1	Réaction légère et transitoire ; interruption de la perfusion non indiquée .	<ul style="list-style-type: none"> - La vitesse de perfusion du médicament peut être diminuée, ou la perfusion temporairement interrompue, jusqu'à la résolution de l'événement - Envisager de réduire la vitesse de perfusion lors de la reprise ou des perfusions ultérieures - Des AINS, des antihistaminiques, des opioïdes et des corticostéroïdes peuvent être utilisés selon les directives de l'investigateur Envisager une prémédication pour les perfusions ultérieures selon les directives de de l'investigateur 	
2	Interruption de la perfusion indiquée mais réponse rapide au traitement symptomatique		
3	Réaction prolongée ; Récurrence des symptômes après une amélioration initiale ;	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêter définitivement l'IPCI- Pour les réactions sévères qui engagent le pronostic vital, Hospitalisation 	✓Référer à un allergologue pour prévenir d'éventuelles réactions futures.
4	Conséquences mettant la vie en danger ; intervention urgente indiquée	Prendre en charge le patient de la manière cliniquement appropriée (par ex. antihistaminiques, oxygène, fluides, opioïdes, corticostéroïdes, bronchodilatateurs, etc.	

Tableau 17 : Gestion des réactions immunitaires à la perfusion selon CTCAE (126)

IX) Évaluation de la réponse à l'immunothérapie : (25)

Un des enjeux majeurs de l'immunothérapie, au-delà de l'immunomonitoring, est l'évaluation de la réponse aux traitements. En effet, les réponses observées, sous les agents bloquants des rétrocontrôles inhibiteurs,

peuvent se manifester de différentes façons et sont très différentes des réponses observées par les agents cytotoxiques classiques. (125)

En effet, les réponses anti-tumorales provoquées grâce au système immunitaire peuvent avoir besoin d'un temps plus long pour apparaître par rapport aux thérapies ciblées ou chimiothérapies classiques. Chez certains patients qui viennent de commencer une immunothérapie, on retrouve même des cas de « pseudo-progression », c'est-à-dire une augmentation de la taille de la tumeur voire l'apparition de nouvelles tumeurs. Dans les deux cas, cela peut être symptomatique. Cette pseudo-progression est en fait liée à une infiltration tumorale immunitaire et particulièrement, des LT cytotoxiques. Ce phénomène peut être difficile à distinguer d'une réelle progression de la tumeur.

Il est donc important d'avoir ces notions à l'esprit lors de l'évaluation du traitement car les critères d'évaluation classiques radiologiques sont susceptibles de sous-estimer la réponse aux traitements. En effet, les augmentations ou les apparitions de lésions sont considérées comme une progression. Ces pseudo-progressions et leurs absences de détection entraînent parfois un arrêt prématuré du traitement alors que le patient répond à celui-ci. D'autres critères d'évaluation ont vu le jour depuis lors pour essayer de contourner le problème de pseudo-progression. C'est par exemple le cas des critères irRC qui permettent de considérer des patients répondeurs alors que des nouvelles lésions apparaissent si les autres lésions présentent aux limites diminuent. Cependant, ces méthodes sont encore en cours d'évaluation bien qu'elles aient été utilisées dans différents essais cliniques comme pour les essais de l'ipililumab dans le mélanome. (25)

X) Reprise du traitement d'IPCI après une toxicité auto-immune : (132)

Lorsqu'une toxicité dysimmunitaire est suspectée, les prescripteurs envisagent une suspension temporaire de l'injection de l'immunothérapie. Afin de mieux surveiller l'évolution des symptômes. Si la toxicité dysimmunitaire est confirmée, le clinicien doit prendre la décision de continuer ou d'arrêter l'immunothérapie en fonction du type et le degré de gravité de l'événement indésirable lié à l'immunité.

Pour un grade 1 de la toxicité auto-immune, la reprise du traitement après son arrêt doit être soigneusement évaluée, de façon générale, le traitement peut être repris après une toxicité de grade 1 ou 2 sauf si les symptômes ne sont pas résolus en 3 mois malgré la mise en place du traitement approprié.

La reprise du traitement est contre-indiquée en cas de toxicité grave de grade 3 avec récurrence des symptômes et pour le grade 4 qui présente une menace du pronostic vital.

Elle reste discutable pour les toxicités endocriniennes contrôlées par un traitement hormonal substitutif avec la supervision d'un spécialiste. Lors de la reprise du traitement, la dose ne doit pas être adaptée, contrairement à la chimiothérapie. Suite à une toxicité importante sous anti-CTLA-4, l'indication à un traitement anti-PD-1/L1 doit être évaluée. En effet, une minorité de patients présente le même effet secondaire mais un tiers développe une nouvelle toxicité auto-immune. (133)

XI) Conséquences des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic oncologique (133) :

A l'heure actuelle, l'impact de la corticothérapie sur la réponse tumorale

n'est pas bien établi. En effet, certaines études suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur ne modifierait pas le pronostic oncologique, (133) mais une autre étude a démontré que des hautes doses de corticostéroïdes diminueraient la survie chez des patients avec un mélanome ayant développé une hypophysite sur Ipilimumab. Plus d'études cliniques sont nécessaires afin de clarifier cette constatation. Une récente publication a d'ailleurs montré qu'un traitement de prednisone > 10 mg/j au début du traitement d'anti-PD-L1 a un effet négatif tant sur le taux de réponses que sur la survie globale des patients atteints d'un CPNPC. (133)



Conclusion

Les nouvelles immunothérapies représentent l'avant-garde du traitement du cancer et leur utilisation est en pleine expansion. Parmi ces nombreuses stratégies, le blocage des points de contrôle immunitaires a montré des avantages remarquables dans le traitement de divers néoplasies par leur action sur le système immunitaire du patient contre les cellules tumorales à l'ère de la médecine personnalisée.

Le blocage des points de contrôle immunitaires augmente l'immunité anti tumorale en bloquant les régulateurs intrinsèques de l'immunité, tels que l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et la mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou son ligand, le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1).

Cependant, l'activité anti tumorale présentent néanmoins un nouveau spectre de toxicités, d'ordre immunologique, souvent appelés événements indésirables liés à l'immunité qui ont tendance à s'amplifier avec l'émergence des traitement combinés d'immunothérapie ; en effet, en les associations anti- PD-1/PD-L1 et CTLA-4 ont montré une croissance de l'incidence des effets secondaires qui peuvent endommager tous les organes dont les plus fréquentes sont les toxicités cutanée ,digestive, et endocriniennes.

Les stratégies thérapeutiques de ces atteintes immunitaires spécifiques d'organes nécessitent une collaboration entre oncologues et spécialistes, qui s'appuient sur les protocoles de gestion des toxicités classifiant les grades de sévérité, par symptôme et par organe avec la définition des mesures thérapeutiques correspondantes développés et régulièrement réévalués par les laboratoires pharmaceutiques au cours des essais cliniques.

L'avenir promet une amélioration de l'efficacité, de la sécurité et de la précision de ces immunothérapies de pointe, avec pour objectif ultime la mise au point d'un puissant médicament antitumoral qui puisse être lancé avec une telle précision qui cible que les cellules malignes, laissant indemnes tous les tissus non tumoraux.



Résumé

Titre : Les nouvelles immunothérapies : Prise en charge des effets secondaires

Auteur : Ichraq Doukkali

Mots-clés : Immunothérapie, oncologie, effets secondaires

L'immunothérapie anticancéreuse est désormais considérée comme la quatrième modalité thérapeutique du cancer qui prend son essor après les approches conventionnelles : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Elle repose sur l'action du système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses. Depuis quelques années, les nouveaux traitements d'immunothérapie ciblant les points de contrôle immunitaires en particulier l'attachement du CTLA-4 au récepteur B7 et l'interaction PD1 /PDL1 sont de plus en plus indiqués pour plusieurs types de cancer et ont montré de bons résultats mis en évidence par un rétablissement d'une réponse immunitaire effective et un arrêt de la progression tumorale. Cependant un ensemble des effets indésirables liés à l'immunité a été noté chez certains patients de gravité variable classée selon une gradation standardisée par CTCAE (Critères de terminologie commune pour les événements indésirables). Ces effets secondaires peuvent atteindre tous les organes dont les plus reportés sont les toxicités cutanées, digestives et endocriniennes. Dans ce travail nous allons présenter les points essentiels de la prise en charge de ces toxicités qui consiste à une approche pluridisciplinaire entre les oncologues et les différents spécialistes dans l'objectif d'harmoniser les stratégies consensuelles de gestion. Le pilier des traitements est la corticothérapie qui permet de moduler l'activité du système immunitaire et limite la propagation des effets secondaires. Le recours à d'autres traitements immunosuppresseurs peut être nécessaire en cas de persistance ou d'aggravation des irAE sous corticothérapie, ou en cas de cortico-résistance.

De façon générale les bases de gestion des effets indésirable reposent sur la prévention par l'identification des facteurs de risques des patients vulnérables, la détection précoce des toxicités, la mise en place à temps du traitement et la surveillance continue des patients sous immunothérapie.

Abstract

Title: Management of side effects of new immunotherapies

Author: Ichraq Doukkali

Key-words: Immunotherapy, oncology, adverse events

Cancer immunotherapy is now considered the fourth therapeutic modality for cancer that is taking off after the conventional approaches: surgery, chemotherapy and radiotherapy. It relies on the action of the immune system to attack cancer cells. In recent years, new immunotherapy treatments targeting immune checkpoints, in particular the attachment of CTLA-4 to the B7 receptor and the PD1/PDL1 interaction, have been increasingly indicated for several types of cancer and have shown good results in restoring an effective immune response and halting tumor progression. However, a series of immune-related adverse events have been noted in some patients of varying severity classified according to a standardized grading by CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). These side effects can affect all organs, the most reported being skin, digestive and endocrine toxicities. In this work we will present the essential points of the management of these toxicities which consists of a multidisciplinary approach between oncologists and different specialists with the aim of harmonizing the consensual management strategies. The mainstay of treatment is corticosteroid therapy, which modulates immune system activity and limits the spread of side effects. The use of other immunosuppressive treatments may be necessary in case of persistence or worsening of IRAE on corticosteroids, or in case of cortico-resistance.

In general, the basis for managing adverse events is prevention through identification of risk factors in vulnerable patients, early detection of toxicities, timely initiation of therapy, and ongoing monitoring of patients on immunotherapy.

ملخص


العنوان: رعاية الاعراض الثانوية للعلاجات المناعية الجديدة.

المؤلف: إشراق الدكالي.

الكلمات الأساسية: العلاجات المناعية الجديدة، الاعراض الثانوية، انكولوجيا

يعتبر العلاج المناعي للسرطان الآن الطريقة العلاجية الرابعة للسرطان التي تقع بعد النهج التقليدية: الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي. وهو يعتمد على عمل الجهاز المناعي لمهاجمة الخلايا السرطانية. في السنوات الأخيرة، تم الإشارة بشكل متزايد إلى علاجات العلاج المناعية الجديدة التي تستهدف نقاط التفطيش المناعية، ولا سيما ارتباط CTLA-4 بمستقبلات B7 والتفاعل PD1/PDL1، لعدة أنواع من السرطان وأظهرت نتائج جيدة في استعادة استجابة مناعية فعالة ووقف تطور الورم. ومع ذلك، لوحظت سلسلة من الاعراض الثانوية ذات الصلة بالمناعة في بعض المرضى الذين تتفاوت شدتها المصنفة وفقا لتصنيف موحد من قبل CTCAE معايير المصطلحات الشائعة لاعراض الثانوية. يمكن أن تؤثر هذه الآثار الجانبية على جميع الأعضاء، وأكثرها المبلغ عنها هو سمية الجلد والجهاز الهضمي والغدد الصماء. في هذا العمل سوف نقدم النقاط الأساسية لإدارة هذه السمية التي تتكون من نهج متعدد التخصصات بين أطباء الأورام ومختلف المتخصصين بهدف مواءمة استراتيجيات الإدارة التوافقية. الدعامة الأساسية للعلاج هو العلاج كورتيكوستيرويد، الذي يعدل نشاط الجهاز المناعي ويحد من انتشار الآثار الجانبية. قد يكون استخدام علاجات أخرى مثبطة للمناعة ضروريا في حالة استمرار أو تفاقم الاعراض الثانوية، أو في حالة مقاومة كورتيكوستيرويد.

بشكل عام، فإن أساس إدارة الاعراض الثانوية هو الوقاية من خلال تحديد عوامل الخطر في المرضى المعرضين للخطر، والكشف المبكر عن السمية، وبدء العلاج في الوقت المناسب، والرصد المستمر للمرضى



Références

- [1] Dan Chen et Ira Mellman
- [2] sciences.inserm.fr Illustrations : Frédérique Koulikoff, Graphiste Inserm.
- [3] Ref : Boon T, van der Bruggen P. Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J Exp Med* 1996 ; 183 :725—9.
- [4] Van der Bruggen et al, 1991.
- [5] Escamilla-Tilch, M. et al. The interplay between pathogen-associated and danger-associated molecular patterns : an inflammatory code in cancer *Immunol Cell Biol* 91, 601–610 (2013).
- [6] Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100:776-81.
- [7] (Tougeron D, Fauquembergue E, Latouche JB. [Immune response and colorectal cancer]. *Bull Cancer* 2013;100:283-294.
- [8] <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
Immunothérapie des cancers : Agir sur le système immunitaire pour lutter contre la maladie 06/05/2019
- [9] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/immunotherapy/?region=qc>
- [10] Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–8. [Google Scholar]

- [11] Haanen JB et al. et Gong J et al
- [12] Thèse les facteurs prédictifs de réponse Aux inhibiteurs de points de contrôle Immunitaires le 09 octobre 2020 par Chloé MONEYRON page 15
- [13] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/immunotherapy/?region=qc> par Société canadienne du cancer
- [14] l'Institut National du Cancer Immunothérapie : résultats sur le cancer et effets secondaires. Article mis à jour le 17/01/20
- [15] Otolaryngology - Head and Neck Surgery November 1995 page : 598-599-600)
- [16] innate-pharma.com le 14 Aout 2017.
- [17] Riether C, Schürch C, Ochsenbein AF. From "magic bullets" to specific cancer immunotherapy. Swiss Med Wkly. 2013; 143:w13734.
- [18] <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/ciblee.html/> 27 janvier 2021
- [19] Biotechnol.J.2006,I,138-147
- [20] <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-points-de-contr-les-immunologiques.html/>

- [21] Severe Toxicities Associated with Cancer Immunotherapy L. Campedel · S. Assoun · S. Bécourt · O. Nguyen · F. Ledoux · L. Doucet · M. Espié · L. Teixeira octobre 2018 © SRLF et Lavoisier SAS 2018 Méd. Intensive Réa (2018) 27:522-536
- [22] sciences.inserm.fr Illustrations : Frédérique Koulikoff, Graphiste Inserm
- [23] <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
- [24] J Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012; 12(4): 252–64
- [25] Clémentine MAUBREY Le 2 Mars 2018 these : IMMUNOTHÉRAPIE EN CANCÉROLOGIE : EXEMPLE D’ATEZOLIZUMAB DANS LE CANCER DE LA VESSIE.
- [26] Freeman et al., 2000 ; Dong et al., 2002 ; Liu et al., 2007 ; Thompson et al., 2004 ; Chen et al., 2013 ; Inman et al., 2007 ; Lyford-Pike et al., 2013).
- [27] Source E-cancer
- [28] Francisco et al., 2009
- [29] Dorfman, D. M., Schultze, J. L., Shahsafaei, A., Michalak, S., Gribben, J. G., Freeman, G. J., Pinkus, G. S., & Nadler, L. M. (1997). In vivo expression of B7-1 and B7-2 by follicular lymphoma cells can prevent induction of T-cell anergy but is insufficient to induce significant T-cell proliferation. Blood, 90(11), 4297–4306.

- [30] <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/immunotherapie/immunotherapie-quotidien> Dossier réalisé en collaboration avec le Docteur Magali Terme-Zydel, Maître de conférences à l'Université de Paris, et avec le concours d'Éric Tartour, Professeur à la faculté de médecine à l'Université de Paris et chef du service d'immunologie biologique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris).
- [31] Téléchargé à partir de <http://intimm.oxfordjournals.org/> à la bibliothèque Healey de l'Université du Massachusetts International Immunology Network. Published October 16, 2014
- [32] Granier.C, Soumelis.V, Mandaviti.M, Gibault.L, Belazzoug.R, Badoual.C, Tartour.E, Roussel.H. Les 'immune checkpoints', comment ça marche. *Annales de pathologie* ;2017.37,18-28
- [33] PostowMA, ChesneyJ, PavlickAC, RobertC, Grossmann K, McDermottD, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(21):2006–17.
- [34] RibasA. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366(26):25179.
- [35] Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, Yu X, Huseni M, Yang Y, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell* 2014;26 (6):923–37.

- [36] AsciertoPA, KalosM, SchaerDA, CallahanMK, Wolchok JD. Biomarkers for immunostimulatory monoclonal antibodies in combination strategies for melanoma and other tumor types. *ClinCancerRes* 2013;19(5):1009–20.
- [37] Nouveautés dans l'immunothérapie du cancer : Olivier Michielin Julien Laurent Jean-Philippe Cerottini David Guggisberg Nathalie Rufer Daniel Speiser Dr Pedro Romero <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-158/nouveautes-dans-l-immunotherapie-du-cancer>
- [38] Le point sur les CAR T-cells - 05/12/16 Y. Le Bris , M.C. Béné Service d'hématologie biologique, centre hospitalo-universitaire de Nantes, 9, quai Moncousu, 44093 Nantes, France
- [39] Institut national du cancer Date de publication juin 2018 L'illustration sur la fabrication des CAR-T cells a été réalisée par Pierre Bourcier de Globulo Création. <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/REGARD-SUR-les-medicaments-d-immunotherapie>
- [40] Kudchodkar S.B., 2014
- [41] Arbyn et al., 2018
- [42] Stanley, 2017
- [43] Kantoff et al., 2010
- [44] Tartour, E. (2018). Vaccins anti-cancer : quel avenir dans les stratégies d'immunothérapie anti-cancéreuse ? *Biologie Aujourd'hui*, 212, 69-76

- [45] Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (unité 1104 Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université), PU-PH Aix Marseille Université/Assistance publique des hôpitaux de Marseille, directeur scientifique d'Innate-Pharma
- [46] Sharma P, HU-LIESKOVAN S, WARGO JA, RIBAS A. PRIMARY, ADAPTIVE, AND ACQUIRED RESISTANCE TO CANCER IMMUNOTHERAPY. *CELL*. 2017;168(4):707-723. DOI:10.1016/J.CELL.2017.01.017
- [47] Gubin et al., 2014
- [48] Marincola et coll., 2000; Meunier et coll., 2014
- [49] Koyama S, Akbay EA, Li YY, Herter-Sprie GS, Buczkowski KA, Richards WG, Gandhi L, Redig AJ, Rodig SJ, Asahina H, Jones RE, Kulkarni MM, Kuraguchi M, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*. 2016; 7:10501.
- [50] Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, Xu C, McKenzie JA, Zhang C, Liang X, Williams LJ, Deng W, Chen G, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov*. 2016; 6:202–16.
- [51] Rudensky, 2011
- [52] Gershon et Kondo, 1970
- [53] Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. Marie Kostine, Aurélien Marabelle, Thierry Schaeffer and Maria Kfoury

- [54] Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, D'Angelo SP, Woo KM, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB. Effets indésirables liés au système immunitaire, nécessité d'une immunosuppression systémique et effets sur la survie et le délai avant l'échec du traitement chez les patients atteints de mélanome traités par ipilimumab au Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3193–8.
- [55] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade : a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48.
- [56] Yeung SJ, Qdaisat A, Chaftari P, Lipe D, Merlin J, Rajha E, Wechsler A, Sandoval M, Viets J, Al-Breiki A, Shah M, Pandey R, Kamal M, Khattab O, Toale K, Wattana M, Elsayem A, Gaeta S, Brock P, Reyes-Gibby C, Alagappan K. Diagnosis and management of immune-related adverse effects of immune checkpoint therapy in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 Aug 30;1(6):1637-1659. Doi : 10.1002/emp2.12209. PMID : 33392573; PMCID: PMC7771833.
- [57] Passat T, et al. Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires des immunothérapies par anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le traitement du cancer. *Bull Cancer* (2018),
- [58] Kroschinsky et al. *Critical Care* (2017) 21:89

- [59] Klein O, Ebert LM, Nicholaou T, Browning J, Russell SE, Zuber M, et al. Melan-A-specific cytotoxic T cells are associated with tumor regression and autoimmunity following treatment with anti-CTLA-4. *Clin Cancer Res* 2009;15:2507–13.
- [60] Reuben JM, Lee B-N, Li C, Gomez-Navarro J, Bozon VA, Parker CA, et al. Biologic and immunomodulatory events after CTLA-4 blockade with ticilimumab in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 2006;106:2437–44.
- [61] Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V, Michot J-M, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 2018;91:21–9.
- [62] Luger D, Silver PB, Tang J, Cua D, Chen Z, Iwakura Y, et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med* 2008;205:799–810.
- [63] Zou W, Restifo NP. TH17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:248–56.
- [64] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 cells. *Am J Pathol* 2012;181:8–18.
- [65] ANDERSON R, RAPOPORT BL. IMMUNE DYSREGULATION in cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitor treatment and potential predictive strategies for future clinical practice. *Front Oncol* 2018;8(80).

- [66] von Euw E, Chodon T, Attar N, Jalil J, Koya RC, Comin-Anduix B, et al. CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with meta- static melanoma. *J Transl Med* 2009;7:35.
- [67] Friedman CF, Clark V, Raikhel AV, et al. Thinking critically about classifying adverse events : incidence of pancreatitis in patients treated with nivolumab + ipilimumab. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.doi: 10.1093/jnci/djw260. [Google Scholar]
- [68] Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [69] Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559–574.
- [70] Immunothérapie – Comment reconnaître les effets secondaires et les traiter Madame Katelyne Martin, Pharmacienne Docteure Marie-Pierre hémato-oncologue
- [71] Haanen J, Carbonnel F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4): iv119–iv14
- [72] Delaunay M, et al. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Revue des Maladies Respiratoires* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.08.006>
- [73] Weber J, et al.; *J Clin Oncol*, 2012

- [74] FRIEDMAN, C. F., PROVERBS-SINGH, T. A., & POSTOW, M. A. (2016). Treatment OF THE IMMUNE-RELATED ADVERSE EFFECTS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS : A REVIEW. JAMA ONCOLOGY, 2(10), 1346–1353. [HTTPS://DOI.ORG/10.1001/JAMAONCOL.2016.1051](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1051)
- [75] Collection J. Seneschal, Bordeaux, France
- [76] Collins M, Michot JM, Danlos FX, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol* 2017 ; 28: 2860–2865. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [77] Coutzac C, Adam J, Soularue E, et al. Colon immune-related adverse events : Anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade induce distinct immunopathological entities. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11: 1238–1246. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [78] Haanen et al, 2017 ; UK Oncology Nursing Society, 2018). *BJHM*
- [79] De Filette, J.; Andreescu, C.E.; Cools, F.; Bravenboer, B.; Velkeniers, B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm. Metab. Res.* 2019, 51, 145–156. [CrossRef]
- [80] Byun, D.J.; Wolchok, J.D.; Rosenberg, L.M.; Girotra, M. Cancer immunotherapy—Immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 195–207. [CrossRef] [PubMed]

- [81] Hodi, F.S.; Chesney, J.; Pavlick, A.C.; Robert, C.; Grossmann, K.F.; McDermott, D.F.; Linette, G.P.; Meyer, N.; Giguere, J.K.; Agarwala, S.S.; et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma : 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016, 17, 1558–1568. [CrossRef]
- [82] Osorio, J.C.; Ni, A.; Chaft, J.E.; Pollina, R.; Kasler, M.K.; Stephens, D.; Rodriguez, C.; Cambridge, L.; Rizvi, H.; Wolchok, J.D.; et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2017, 28, 583–589. [CrossRef International Journal of Molecular Sciences Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies Published: 24 May 2019]
- [83] Bertrand, A. ; Kostine, M. ; Barnette, T. ; Truchetet, M.E. ; Schaeffer, T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies : Revue systématique et méta-analyse. *BMC Med.* 2015, 13, 211.
- [84] Maker, A.V. ; Yang, J.C. ; Sherry, R.M. ; Topalian, S.L. ; Kammula, U.S. ; Royal, R.E. ; Hughes, M. ; Yellin, M.J. ; Haworth, L.R. ; Levy, C. ; et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J. Immunother.* 2006, 29, 455–463. [PubMed]

- [85] Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité - Scientific Figure on ResearchGate. Available from : https://www.researchgate.net/figure/Hypophysite-auto-immune-apparue-sous-anticorps-anti-CTLA-4-collection-M-Haissaguerre_fig4_338407783 [accessed 30 Sep, 2021] collection M. Haissaguerre, Bordeaux, France
- [86] Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):e15. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70031-7. Epub 2013 Jul 9. PMID: 24622375; PMCID: PMC4106239.
- [87] Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, Caron P, Acket B, Michot JM, Beyne-Rauzy O, Lambotte O. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point [Immune-related adverse events after immune checkpoints inhibitors in 2019: An update]. *Rev Med Interne.* 2020 Jan;41(1):37-45. French. doi: 10.1016/j.revmed.2019.09.005. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668882.
- [88] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017 ; 35: 709–717.
- [89] Faviez G, Bousquet E, Rabeau A, Rouquette I, Collot S, Goumarre C, et al. Gra- nulomatose sarcoïdique survenant sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. *Rev Mal Respir* 2018;35:963–7.

- [90] Perrinjaquet C, Zaher M, Ferraro DA, Comte D, Trueb L, Zimmermann S, Coukos G, Orcurto A. Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : diagnostic et prise en charge [Side effects of immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management]. *Rev Med Suisse*. 2019 May 15;15(651):1010-1016. French. PMID: 31091034.
- [91] Galmiche S et al. Encephalitis induced by immunecheckpoint inhibitors in metastatic melanoma : a monocentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(12):e440-3. 10. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors : what happens wheyou “take the brakes off” the immune system. *Ther Adv NeurolDisord* 2018;11:1756286418799864
- [92] Brahmer JR et a l. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68. Thompson JA et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):255-89.
- [93] *The Oncologist* 2019;24:435-443 www.TheOncologist.com Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature
- [94] Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors Jiun-Ruey Hu¹, Roberta Florido², Evan J. Lipson^{3,4}, Jarushka Naidoo^{3,4}, Reza Ardehali⁵, Carlo G Tocchetti⁶, Robert Padera⁷, Douglas B. Johnson⁸, Javid Moslehi¹

- [95] Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Caractéristiques clinicopathologiques des lésions rénales aiguës associées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):638-647. PubMed PMID : 27282937 ; PubMed Central PMCID : PMC4983464. eng.
- [96] Claire Perrinjaquet, Maged Zaher, Daniela Aleida Ferraro, Denis Comte, Lionel Trueb, Stefan Zimmermann, George Coukos, Angela Orcurto *Rev Med Suisse* 2019; volume 15. 1010-1016 <https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-651/Effets-indesirables-des-inhibiteurs-de-points-de-contrôle-immunitaire-diagnostic-et-prise-en-charge>
- [97] Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 16, 563–580 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
- [98] Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, Epstein JB, Klastersky J, Aapro M, Moodley D. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer.* 2017 Oct;25(10):3017-3030. doi: 10.1007/s00520-017-3802-9. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28707167. Pubmed
- [99] Touat M et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659-68..
- [100] Gauci M-L, Baroudjian B, Zeboulon C, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: are corticosteroids always needed. *J Hepatol* 2018 ; 69: 548–550. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

- [101] Neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors C. Birzu*, A. Thomas*, N. Younan*, D. Psimaras*
- [102] P s i m a r a s D .Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med* 2018;47(11-12 Pt2):e253-9.
- [103] Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 77: 393–398. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [104] Ford M, Sahbudin I, Filer A, et al. High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2018 ; 57: 2244–2246. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [105] Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016 ; 2: 1346–1353. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- [106] Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract* 2019 ; 25: 551–557. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

- [107] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559-74. doi: 10.1093/annonc/mdv623. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26715621.
- [108] Comont T, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Med Interne* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.09.005>
- [109] Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019 ; 7: 106. [Google Scholar]
- [110] Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité .Marie Kostine, Aurélien Marabelle, Thierry Schaefferbeke and Maria Kfoury *Med Sci (Paris)*, 35 12 (2019) 949-956 . DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2019191>
- [111] Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review. *JAMA Oncol* 2019 ; 5: 1049–1054. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

- [112] HOOS A., EGGERMONT A.M., JANETZKI S, et al., « Improved endpoints for cancer immunotherapy trials » *Cancer inst.* 102, 18, 2010.
- [113] HERBST RS, SORIA JC, KOWANETZ M., et al., « Predictive correlates of response to the anti- PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients » *Nature.* 515 (7528) : 563-7, 2014.
- [114] Shahabi V. et al. 2013
- [115] Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016;7:10391, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10391>.
- [116] Hasan Ali O, Berner F, Bomze D, Fässler M, Diem S, Cozzio A, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;107:8–14.
- [117] Lim SY, Lee JH, Gide TN, Menzies AM, Guminski A, Carlino MS, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25:1557–63.
- [118] Delaunay M, et al. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Revue des Maladies Respiratoires* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.08.006>
- [119] *JAMA Oncol.* 2016; 2 (10): 1346 - 1353. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1051 Published online June 30, 2016.

- [120] Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; J.B.A.G. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan; *Ann Oncol*, July 2017, 28 (suppl 4): iv119–iv142
- [121] Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline; Brahmer et al. *J Clin Oncol*, february 2018 Feb, 14:JCO2017776385
- [122] Moura, B., Homicsko, K., Berthod, G., Cerottini, J., Guggisberg, D., Michielin, O., Gaide, O., Maillard, M., H. (2015). 'Nouvelles immunothérapies du mélanome : mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités', *Rev Med Suisse* 2015; volume 1. no. 475, 1108 - 1114 doi: .
- [123] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; on behalf of the ESMO Guidelines Committee, (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28: iv119–iv142
- [124] Immune-Related Adverse Events From Immune Checkpoint Inhibitors. Marrone KA, Ying W, Naidoo J *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Sep; 100(3):242-51. [PubMed] [Ref list]
- [125] Wu, J. et al. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 7, 44173; doi: 10.1038/srep44173 (2017).

- [126] Puzanov, I., Diab, A., Abdallah, K. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunotherapy Cancer* 5, 95 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
- [127] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomasso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO* 2018;36:1714–1768.
- [128] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *The Lancet Oncology* 2018;19:e447–e458.
- [129] Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J et al. Mycophenolate mofetil pour le traitement de la néphrite interstitielle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:718-722.
- [130] Wills B, Brahmer JR, Naidoo J. Treatment of Complications from Immune Checkpoint Inhibition in Patients with Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(9):46. Published 2018 Aug 13. doi:10.1007/s11864-018-0562-9
- [131] Wolchok et al., 2009

- [132] Perrinjaquet, C., Zaher, M., Ferraro, D., A., Comte, D., Trueb, L., Zimmermann, S., Coukos, G., Orcurto, A. (2019). 'Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : diagnostic et prise en charge', Rev Med Suisse 2019; volume 5. no. 651, 1010 - 1016 doi: .
- [133] Perrinjaquet C, Zaher M, Ferraro DA, Comte D, Trueb L, Zimmermann S, Coukos G, Orcurto A. Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : diagnostic et prise en charge [Side effects of immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management]. Rev Med Suisse. 2019 May 15;15(651):1010-1016. French. PMID: 31091034.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 355

سنة: 2021

رعاية الأعراض الثانوية للعلاجات المناعية الجديدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة إشراق الدكالي
المزودة في 08 أبريل 1996 بالقنيطرة

لنيل شهادة

دكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية : العلاجات المناعية؛ انكولوجيا؛ الأعراض الثانوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد إيشو
مشرف	أستاذ في علم الأورام الطبية السيد رشيد الطنز
عضو	أستاذ في علم الأورام الطبية السيد طارق محفوظ
عضو	أستاذ في علم الأورام الطبية السيد إبراهيم الغيساسي
عضو	أستاذ في علم الأورام الطبية السيد محمد رضا خماموش
	أستاذ مساعد في علم الأورام الطبية